

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042980**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.12

(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
202091186

(22) Дата подачи заявки
2018.11.14

(54) **ИНГИБИТОРЫ KRas G12C**

(31) **62/586,775**

(32) **2017.11.15**

(33) **US**

(43) **2020.10.01**

(86) **PCT/US2018/061060**

(87) **WO 2019/099524 2019.05.23**

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

(56) **US-A1-20030191143**

WO-A1-2015054572

US-A1-20160166571

WO-A1-2018140600

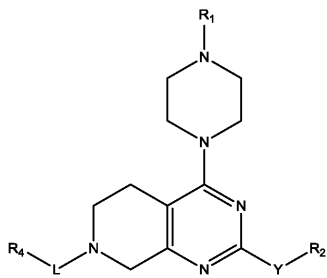
WO-A1-2017201161

Fell et al. "Discovery of Tetrahydropyridopyrimidines as Irreversible Covalent Inhibitors of KRAS-G12C with In Vivo Activity". ACS Medicinal Chemistry Letters, 07 November 2018 (07.11.2018), Vol. 9, p. 1230-1234; entire document

(72) Изобретатель:
Блейк Джеймс Ф., Берджесс Лоренс Е.,
Чикарелли Марк Джозеф, Кристенсен
Джеймс Гейл, Кук Адам, Фелл Джэй
Брэдфорд, Фишер Джон П., Маркс
Мэтью Арнольд, Мехия Македонио
Дж., Савеченков Павел, Вайгерс
Гай П.А., Смит Кристофер Рональд,
Родригес Марта Е. (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, которые ингибируют KRas G12C, включая соединения общей формулы (II)



а также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам ингибирования активности KRas G12C и лечения рака с их использованием.

B1**042980****042980****B1**

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют KRas G12C. В частности, данное изобретение относится к соединениям, которые необратимо ингибируют активность KRas G12C, к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам их применения.

Уровень техники

Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 ("KRas") представляет собой небольшую ГТФазу и входит в семейство онкогенов Ras. KRas служит как молекулярный переключатель, циклически переключающийся между неактивным (ГДФ-связанным) и активным (ГТФ-связанным) состояниями для передачи восходящих клеточных сигналов, полученных от множества тирозинкиназ, к нижестоящим эффекторам, чтобы регулировать широкий спектр процессов, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer и др., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13: 394-401).

Роль активированного KRas в злокачественной опухоли наблюдалась более тридцати лет назад (например, см. Santos et al. (1984) *Science* 223: 661-664). Аберрантная экспрессия KRas составляет до 20% всех онкологических и онкогенных мутаций KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas, и передача сигналов по нисходящему сигнальному пути была зарегистрирована в 25-30% аденокарцином легких, (например, см. Samatar and Poulikakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13 (12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Одиночные нуклеотидные замены, которые приводят к миссенс-мутациям в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют около 40% этих мутаций KRas, драйверов при аденокарциноме легкого, при этом трансверсия G12C является наиболее распространенной активирующей мутацией (например, см. Dogan et al. (2012) *Clin Cancer Res.* 18 (22): 6169-6177, опубликовано в сети 26 сентября 2012 г./ doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

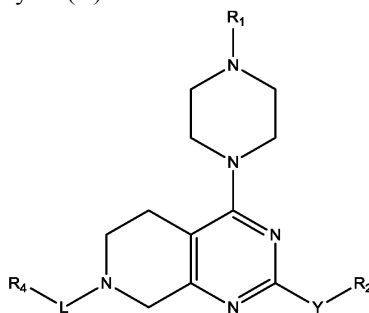
Хорошо известная роль KRAs в злокачественных образованиях и обнаружение этих частых мутаций в KRas при различных типах опухолей сделали KRas чрезвычайно привлекательной мишенью для фармацевтической промышленности для лечения рака. Несмотря на тридцатилетнюю крупномасштабную исследовательскую работу по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, ни один ингибитор KRas не продемонстрировал достаточной безопасности и/или эффективности для получения одобрения регулирующих органов (например, см. McCormick (2015) *Clin Cancer Res.* 21 (8): 1797 -1801).

Несмотря на многочисленные неудачные попытки нацеливания на KRas, соединения, которые ингибируют активность KRas, все еще крайне желательны и находятся под изучением, включая те, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (например, см. Sun et al. (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51 (25): 6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), а также нацелены на KRas G12C (например, см. Ostrem et al. (2013) *Nature* 503: 548-551). Очевидно, что сохраняется постоянный интерес к и усилия по разработке ингибиторов KRas, в частности ингибиторов активации мутантов KRas, включая KRas G12C.

Таким образом, существует необходимость в разработке новых ингибиторов KRas G12C, которые демонстрируют достаточную эффективность, стабильность и/или безопасность для лечения рака, опосредованного KRas G12C. Соединения и композиции по данному изобретению преимущественно преодолевают один или более из предыдущих недостатков, предоставляя селективные ингибиторы KRas G12C.

Сущность изобретения

В одном аспекте изобретения предложены соединения, которые ингибируют активность KRas G12C. Предложены соединения формулы (II)



Формула (II)

или их фармацевтически приемлемая соль,

где пиперазинильное кольцо необязательно замещено R⁸;

Y представляет собой связь, O или S;

R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) $\equiv$ C(R^B)_p, где $\equiv$ означает двойную связь, p равно двум, каждый R^B представляет собой водород, а R^A представляет собой галоген;

R² представляет собой водород, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-алкиламинил (C₁-C₃)алкил, ди(C₁-C₃)алкиламинил(C₁-C₃)алкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероциклилалкил, причем каждый из Z, гетероциклилалкила может быть необязательно замещен одним или более R⁹; и где гетероциклил гетероциклилалкила незави-

симо представляет собой азетидинил, метилазетидинил, N-этилазетидинил, N-изопропилазетидинил, N-трет-бутилазетидинил, фторазетидинил, дифторазетидинил, циклопропилазетидинил, циклопентилазетидинил, тетрагидропиридилазетидинил, тетрагидропиридил, пиридинил, пирролидинил, метилпирролидинил, диметилпирролидинил, (N-метил)-2-метилпирролидинил, (N-метил)-2-этилпирролидинил, (N-метил)-3,3-диметилпирролидинил, изопропилпирролидинил, N-трет-бутилпирролидинил (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₃)алкилпирролидинил, гидроксипирролидинил, гидроксиэтилпирролидинил, фторпирролидинил, дифторпирролидинил, (N-метил)фторпирролидинил, (N-метил)дифторпирролидинил, фторэтилпирролидинил, метоксиэтилпирролидинил, (N-метил)метоксипирролидинил, пиперазинил, диметиламинилпирролидинил, морфолинил, метилморфолинил, N-этилморфолинил, N-изопропилморфолинил, оксетанил, 1,4-оксазепанил, пиперидинил, метилпиперидинил, ацилпиперидинил, цианоппиперидинил, C₃-C₆-циклоалкилпиперидинил, галогенпиперидинил, дигалогенпиперидинил, фторпиперидинил, дифторпиперидинил, C₁-C₃-алкоксипиперидинил, пирролидонил, метилпирролидонил, (N-метил)-2-пирролидин-2-он, (N-этил)-2-пирролидонил, (N-бензил)-2-пирролидонил, гидроксизамещенный-(N-метил)пирролидонил, пиперидинонил, гексагидропирролизинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил или азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил;

каждый Z представляет собой C₁-C₄-алкилен;

L представляет собой связь, -C(O)- или C₁-C₃-алкилен;

R⁴ представляет собой гетероарил, имеющий 9 кольцевых атомов, включая от одного до двух атомов азота, фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁷;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил;

каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, метокси или трифторметил;

R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный циано;

каждый R⁹ независимо представляет собой оксо, галоген, C₁-C₆-алкил, метокси, галоген(C₁-C₆)алкил, C₃-C₆-циклоалкил, при этом C₁-C₆-алкил может быть необязательно замещен C₃-C₆-циклоалкилом;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил.

В одном из воплощений изобретения Y представляет собой O.

В другом воплощении изобретения N-метил)дифторпирролидинил представляет собой 3,3-дифтор-1-метилпирролидинил.

В еще одном воплощении изобретения гетероцикл представляет собой N-метилпирролидинил.

В еще одном воплощении изобретения R представляет собой ди(C₁-C₃)алкиламинил(C₁-C₃)алкил, необязательно замещенный одним или более R⁹.

В еще одном воплощении изобретения R⁴ представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более R⁷.

В еще одном воплощении изобретения R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

В еще одном воплощении изобретения каждый из фенила и нафтила необязательно замещены галогеном.

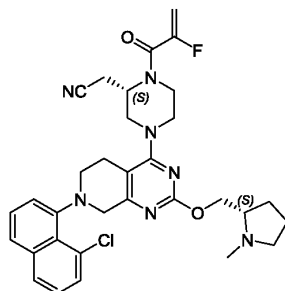
В еще одном воплощении изобретения галоген представляет собой хлор. В еще одном воплощении изобретения L представляет собой связь.

В еще одном воплощении изобретения R⁸ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный циано.

В еще одном воплощении изобретения R⁸ представляет собой цианометил.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложены конкретные соединения, выбранные из группы соединений, приведенных в формуле изобретения.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по изобретению и фармацевтически прием-

лемое вспомогательное вещество.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой желательное ингибирование активности KRas G12C, с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемыми солями или фармацевтической композицией, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

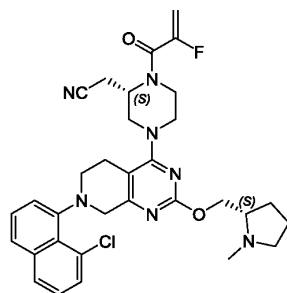
В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака, связанного с KRas G12C, включающий введение пациенту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В одном из воплощений изобретения терапевтически эффективное количество соединения составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

В одном из воплощений изобретения рак выбран из группы, состоящей из онкологических заболеваний сердца: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легкое: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная немелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, аденома бронха, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта: рак пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), рак желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), рак поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, ВИПома (не-бета-клеточная опухоль поджелудочной железы, секретирующая вазоактивный интестинальный пептид)), рак тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), рак толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); онкологических заболеваний мочеполовой системы: рак почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и мочеиспускательный канал (плоскоклеточная карцинома, переходо-клеточная карцинома, аденокарцинома), рак предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматозные опухоли, липома); онкологических заболеваний печени: гепатомы (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; онкологических заболеваний желчевыводящих путей: рака желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; онкологических заболеваний костей: остеогенной саркомы (остеосаркома), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (саркома ретикулярных клеток), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофиомы, остеонидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; онкологических заболеваний нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофибромы спинного мозга, менингиома, глиома, саркома; гинекологического рака: рака матки (карцинома эндометрия (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированный рак), гранулозо-текально клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), рака вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (прозрачная клеточная карцинома, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома)), фаллопиевых труб (карцинома); гематологического рака: рака крови (миелодный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелолифферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественная лимфома); онкологических заболеваний кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака, саркомы Капоши, дисплазии родинок, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и рака надпочечников: нейробластомы.

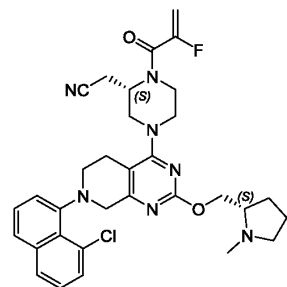
В еще одном воплощении рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения немелкоклеточного рака легких, включающий введение пациенту, страдающему от немелкоклеточного рака легких, терапевтически эффективного количества соединения



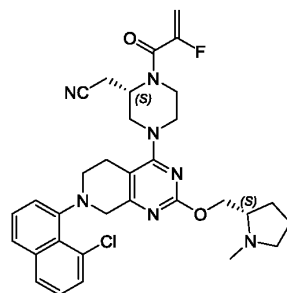
или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака ободочной и прямой кишки, включающий введение пациенту, страдающему от рака ободочной и прямой кишки, терапевтически эффективного количества соединения



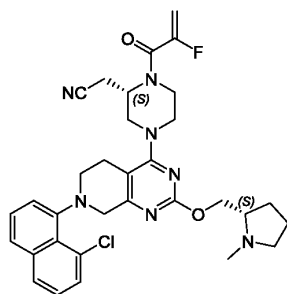
или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака эндометрия, включающий введение пациенту, страдающему от рака эндометрия, терапевтически эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение пациенту, страдающему от рака поджелудочной железы, терапевтически эффективного количества соединения



или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание сущности изобретения

Данное изобретение относится к ингибиторам KRas G12C. В частности, данное изобретение относится к соединениям, которые необратимо ингибируют активность KRas G12C, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединений, и к способам их применения.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится это изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки.

Используемый в данном документе термин "KRas G12C" относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина на глицин в аминокислотной позиции 12. Присвоение позиций аминокислотных кодонов и остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys.

Используемый в данном документе термин "ингибитор KRas G12C" относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулами (I), как описано в данном документе. Эти соединения способны негативно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12C. Ингибиторы KRas G12C по данному изобретению взаимодействуют и необратимо связываются с KRas G12C путем образования ковалентного аддукта с сульфгидрильной боковой цепью остатка цистеина в положении 12, что приводит к ингибированию ферментативной активности KRas G12C.

Используемая в данном документе фраза "связанное с KRas G12C, заболевание или расстройство" относится к заболеваниям или расстройствам, связанным или опосредованным мутацией KRas G12C или имеющей ее. Неограничивающим примером связанного с KRas G12C заболевания или расстройства является связанный с KRas G12C рак.

Используемый в данном документе термин "субъект", "индивидуум" или "пациент", используется взаимозаменяемо, и относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект испытывал и/или проявлял по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, которое нужно лечить и/или предупреждать. В некоторых вариантах реализации субъект был идентифицирован или диагностирован как имеющий рак, имеющий мутацию KRas G12C (например, как определено с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется опухоль, которая является положительной на мутацию KRas G12C (например, как определено с использованием одобренного регуляторным агентством анализа или набора). Субъектом может быть субъект с опухолью (опухольями), которая является положительной на мутацию KRas G12C (например, идентифицированной как положительная с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). Субъектом может быть субъект, у которого опухоли имеют мутацию KRas G12C (например, когда опухоль идентифицируется как таковая с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или анализа). В некоторых вариантах субъект подозревается на наличие рака, ассоциированного с геном KRas G12C. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется клиническая запись, указывающая, что у субъекта имеется опухоль, которая имеет мутацию KRas G12C (и, необязательно, клиническая запись указывает, что субъекта следует лечить любой из представленных в данном документе композиций).

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в данном документе, определение наличия у пациента мутации KRas G12C с использованием образца (например, биологического образца или образца биопсии (например, образца биопсии, введенного в парафин) от пациента (например, пациента, подозреваемого на наличие рака, связанного с KRas G12C, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с KRas G12C, и/или пациента, у которого присутствует повышенный риск развития рака, связанного с KRas G12C) может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с разделением на части, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, РВ-ПЦР и количественную РВ-ПЦР). Как хорошо известно в данной области техники, анализы обычно проводят, например, по меньшей мере с одним зондом из меченой нуклеиновой кислоты или по меньшей мере с одним меченым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

Термин "регулирующий орган" является агентством страны для одобрения медицинского применения фармацевтических препаратов в стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Термин "амино" относится к $-NH_2$. Термин "ацил" относится к $-C(O)CH_3$.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, имеющим от 1 до 12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-3 атомов углерода, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутыл, изобутыл, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода за-

мещены галогеном. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил и фторметил.

Термин "галогеналкилокси" относится к -О-галогеналкилу.

"Алкиленовая" группа представляет собой алкильную группу, как определено выше, которая расположена между и служит для соединения двух других химических групп. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, метилен, этилен, пропилен и бутилен.

Термин "алкокси" относится к -ОС₁-С₆-алкилу.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 12 атомов углерода, например от 3 до 8 атомов углерода, и в качестве дополнительного примера от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов углерода в цепи заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из О, S и N.

Используемый в данном документе термин "гидроксиалкил" относится к -алкил-ОН.

Термин "дигидроксиалкил" относится к алкильной группе, определенной в данном документе, где каждый из двух атомов углерода замещен гидроксильной группой.

Термин "алкиламинил" относится к -NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном варианте реализации R^x представляет собой водород.

Термин "диалкиламинил" относится к -N(R^y)₂, где каждый R^y представляет собой C₁-C₃-алкил.

Термин "алкиламинилалкил" относится к -алкил-NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном варианте реализации R^x представляет собой водород.

Термин "диалкиламинилалкил" относится к -алкил-N(R^y)₂, где каждый R^y представляет собой C₁-C₄-алкил, где алкил алкил-N(R^y)₂ может быть необязательно замещен гидроксидом или гидроксиалкилом.

"Арильная" группа представляет собой ароматическую группу C₆-C₁₄, содержащую от одного до трех ароматических колец, которые необязательно замещены. В одном варианте реализации арильная группа представляет собой C₆-C₁₀-арильную группу. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.

"Аралкильная" или "ариалкильная" группа включает арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых может быть независимо необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C₁-C₆)алкил (C₆-C₁₀)арил, включая без ограничения бензил, фенетил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила является аралкил в котором алкильная группа замещена гидроксиалкилом.

"Гетероциклическая" или "гетероциклическая" группа представляет собой кольцевую структуру, имеющую от около 3 до около 12 атомов, например от 4 до 8 атомов, где один или более атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, и остальные атомы кольца являются углеродами. Гетероциклическая группа может быть моноциклической, бициклической, спироциклической или мостиковой кольцевой системой. Гетероциклическая группа необязательно замещена R⁷ по атому углерода или азота в одном или более положениях, где R⁷ является таким, как определено в формуле I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена по атому азота алкилом, арилом, аралкилом, алкилкарбонилем, алкилсульфонилом, арилкарбонилем, арилсульфонилом, алкоксикарбонилем, аралкоксикарбонилем или по атому серы оксогруппой или низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, морфолинил, оксазепанил, азабициклогексаны, азабициклогептаны и окса-азабициклогептаны. Специально исключены из объема этого термина соединения, имеющие соседние кольцевые атомы O и/или S.

Термин "гетероциклиалкил" относится к гетероциклической группе, как определено в данном документе, связанной с остальной частью молекулы через алкильный линкер, где алкильный линкер гетероциклиалкила может быть необязательно замещен гидроксидом или гидроксиалкилом.

Используемый в данном документе термин "гетероарил" относится к группам, имеющим от 5 до 14 атомов кольца, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 атомов кольца; имеющий 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве; и имеющим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоксинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил,

пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадазолил, 1,2,4-тиадазолил, 1,2,5-тиадазолил, 1,3,4-тиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

"Гетероарилалкильная" группа включает гетероарильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, где радикал находится в алкильной группе, каждая из которых независимо является необязательно замещенной или незамещенной. Примеры гетероарилалкильных групп включают гетероарильную группу, имеющую 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, связанных с C₁-C₆-алкильной группой. Примеры гетероарилалкильных групп включают в себя пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, изоиндолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. Специально исключены из объема этого термина соединения, имеющие соседние кольцевые атомы О и/или S.

Используемый в данном документе термин "эффективное количество" соединения представляет собой количество, которое является достаточным для отрицательной модуляции или ингибирования активности KRas G12C. Такое количество можно вводить в виде однократной дозы или можно вводить в соответствии со схемой, при которой оно эффективно.

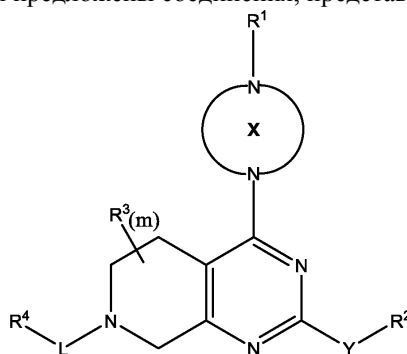
Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, которое является достаточным для ослабления или для некоторого уменьшения симптома, или для остановки, или для обратного развития состояния, или для отрицательной модуляции или ингибирования активности KRas G12C. Такое количество можно вводить в виде однократной дозы или можно вводить в соответствии со схемой, при которой оно эффективно.

Как используется в данном документе, лечение означает любой способ, при котором симптомы или патология состояния, расстройства или заболевания улучшаются или иным образом благоприятно изменяются. Лечение также охватывает любое фармацевтическое применение композиций, описанных в данном документе.

Как используется в данном документе, улучшение симптомов конкретного расстройства путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому уменьшению, постоянному или временному, длительному или преходящему, которое можно отнести или связать с введением композиции.

Соединения

В одном аспекте изобретения предложены соединения, представленные формулой (I)



Формула (I)

или ее фармацевтически приемлемой солью,

где X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;

Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

R¹ представляет собой -C(O)C(R^A)_p или -SO₂C(R^A)_p или -C(R^B)_p;

R² представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может быть необязательно замещен одним или более R⁹;

Z представляет собой C₁-C₄-алкилен;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₃-алкил, оксогруппу или галогеналкил;

L представляет собой связь, -C(O)- или C₁-C₃-алкилен;

R⁴ представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероцикла, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁶ или R⁷;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил;

R⁶ представляет собой циклоалкил, гетероцикл, гетероциклаалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, amino, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;

R⁸ представляет собой оксо, C₁-C₃-алкил, C₂-C₄-алкинил, гетероалкил, циано, -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, при этом C₁-C₃-алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, -OR⁵, -N(R⁵)₂ или гетероарилем;

каждый R⁹ независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C₁-C₆-алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероциклаалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидоалкил или диалкиламинилалкил, при этом C₁-C₆-алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород, ацил, C₁-C₃-алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;

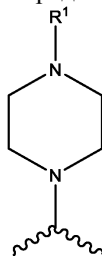
R^A отсутствует, представляет собой водород или C₁-C₃-алкил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, C₁-C₃-алкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклаалкил;

m равно нулю или целому числу от 1 до 2; p равно одному или двум; и при этом, в случае, если $\equiv$ представляет собой тройную связь, тогда R^A отсутствует, R^B присутствует и p равно одному;

или в случае, если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда R^A присутствует, R^B присутствует и p равно двум, или R^A, R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R⁷.

В определенных вариантах реализации R¹-X представляет собой



где R¹ определен для формулы I и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R⁸, где R⁸ является таким, как определено в формуле I. В некоторых вариантах реализации R⁸ представляет собой C₁-C₃-алкил, где алкил необязательно замещен циано или OR или -C(O)N(R⁵)₂, где каждый R⁵ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил.

В конкретных вариантах реализации R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) $\equiv$ C(R^B)_p, где R^A, R^B и p являются такими, как определено в формуле I. В одном варианте реализации R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) $\equiv$ C(R^B)_p, где $\equiv$ представляет собой тройную связь и R^A отсутствует, p равно одному и R^B представляет собой C₁-C₃-алкил. В одном варианте реализации R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) $\equiv$ C(R^B)_p, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, p равно двум, и каждый R^B представляет собой независимо водород, C₁-C₃-алкил, диалкиламинилалкил или гетероциклаалкил. В одном варианте реализации R¹ представляет собой -C(O)C(R^A)=C(R^B)_p, где R^A представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, p равно двум, один из указанных R^B представляет собой водород, C₁-C₃-алкил, диалкиламинилалкил или гетероциклаалкил и другой R^B представляет собой водород или C₁-C₃-алкил. В одном варианте реализации R¹ представляет собой -C(O)CH=CH₂.

В одном варианте реализации Y представляет собой O или NR⁵, и R² выбран из группы, состоящей из алкила, гидроксиалкила, дигидроксиалкила, алкиламинилалкила, диалкиламинилалкила, гетероцикла, гетероциклаалкила и гетероарила. В одном варианте реализации Y представляет собой O, и R² представляет собой гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил или диалкиламинилалкил, где алкиламинилалкил или диалкиламинилалкил необязательно замещены одним или более R⁹. В одном варианте реализации изобретения, необязательно замещенный алкиламинилалкил или диалкиламинилалкил независимо выбран из метиламинилпропан-2-ила, диметиламинилэтила, метилэтиламинилэтила, диметиламинилпропанила, диметиламинилпропан-2-ила, диметиламинилбутанила, диметиламинилбутан-2-ила, 2-диметиламинилпропанола или диэтиламинилэтила. В одном варианте реализации Y представляет собой

О или NR^5 и R^2 представляет собой гетероцикл или гетероциклалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . Неограничивающие примеры одного или более R^9 , когда R^2 представляет собой гетероцикл или гетероциклалкил, включающий $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил, ацил, оксо, циано, алкокси, циклоалкил, циклоалкилметил, галоген и гидроксил. Неограничивающие примеры R гетероциклов, необязательно замещенных одним или более R^9 , включают азетидинил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилзамещенный азетидинил (например, метилазетидинил), галогензамещенный азетидинил (например, дифторазетидинил), тетрагидропиранин, пирролидинил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилзамещенный пирролидинил (например, метилпирролидинил, диметилпирролидинил и изопропилпирролидинил), циклоалкилалкилпирролидинил, гидроксипирролидинил, галогензамещенный пирролидинил (например, фторпирролидинил и дифторпирролидинил), метоксиэтилпирролидинил, (N-метил)метоксипирролидинил, пиперазинил, диметиламинилпирролидинил, морфолинил, метилморфолинил, 1,4-оксазепанил, пиперидинил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил-замещенный пиперидинил (например, метилпиперидинил), ацилпиперидинил, цианопиперидинил, циклоалкилпиперидинил, галогенпиперидинил (например, фторпиперидинил), дигалогенпиперидинил (например, дифторпиперидинил), алкоксипиперидинил, пирролидонил, пиперидонил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил и азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

В одном варианте реализации Y представляет собой О и R^2 представляет собой гетероарилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном варианте реализации гетероарильная часть гетероарилалкила представляет собой пиридинил.

В одном варианте реализации Y представляет собой О и R^2 представляет собой $-\text{ZR}^5\text{R}^{10}$. В одном варианте реализации R^5 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил и R^{10} независимо выбран из ацила, гидроксиалкила или алкокси.

В одном варианте реализации Y представляет собой связь и R^2 представляет собой водород, гетероцикл или арил, где указанные гетероцикл и арил необязательно замещены одним или более R^9 .

В одном варианте реализации Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой связь водород.

В одном варианте реализации Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном варианте реализации Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный метилом, галогеном или диметиламино. Неограничивающие примеры R^2 гетероциклов включают азетидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и пирролидинил.

В одном варианте реализации Y представляет собой связь, и R^2 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гетероциклалкилом.

В некоторых других вариантах реализации, когда X представляет собой моноциклическое кольцо, R^4 представляет собой арил. В одном варианте реализации R^4 выбран из группы, состоящей из фенила и нафтила, и необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 . Примеры заместителей R^7 включают галоген, гидроксил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил (например, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -лкил), циклоалкил, галогеналкил, Q-галогеналкил, amino, циано, гидроксиалкил и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из метила, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, гидроксила, трифторметокси, гидроксила, фтора, хлора, изопропила, циклопропила и трифторметилтио. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^7 , независимо выбранными из гидроксила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гидроксилом и $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилом или двумя $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилами. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный Q-галогеналкилом и гидроксилом или фтором.

В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил, где арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из гидроксила, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкила, amino и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями R^7 , независимо выбранными из дифторметила, метила, гидроксила, amino, фтора и хлора.

В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксилом и трифторметилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилом. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксилом.

В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, алкокси и amino. В одном варианте реализации R^4 представляет собой индол, индазол, хинолинил, изохинолинил, пиридинил или бензо[d]тиазолил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой индол, индазол, хинолинил, изохинолинил, пиридинил или бензо[d]тиазолил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, алкокси и amino.

В еще других вариантах реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно индоил или индазолил, каждый из которых может быть замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индазолил, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из алкокси, галогеналкила и C_1 - C_6 -алкила. В других вариантах реализации R^4 гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен R^7 , выбранным из гидроксила и amino. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкила, галогена и галогеналкила. В других вариантах реализации R^4 гетероарил представляет собой бензо[d]тиазолил, необязательно замещенный одним или более R^7 , такими как гидроксил, один или два C_1 - C_3 -алкила или гидроксил, и один или два C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из гидроксила и C_1 - C_3 -алкила.

В одном варианте реализации, где X представляет собой моноциклическое кольцо, R^4 представляет собой аралкил. В определенных вариантах реализации аралкил представляет собой бензил. В других вариантах реализации алкил бензильной группы необязательно замещен гидроксипалкилом.

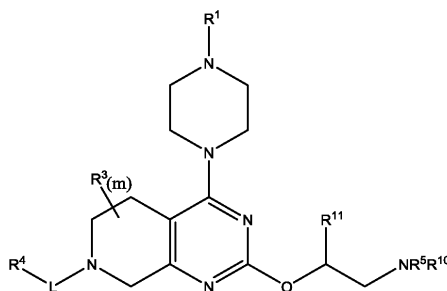
В одном варианте реализации L представляет собой связь.

В одном варианте реализации m равно одному и R^3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил.

В одном варианте реализации m равно одному и R^3 представляет собой оксо.

В одном варианте реализации R^8 представляет собой гетероалкил, C_2 - C_4 -алкинил или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный $-OR^5$, циано или гетероарилом. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил, цианометил, метоксиметил, гидроксиметил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой цианометил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой гидроксиметил.

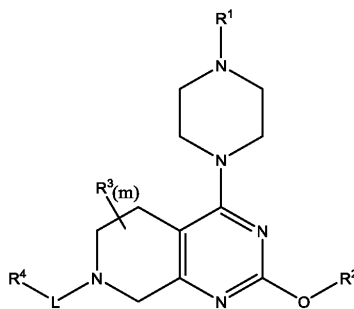
В одном варианте реализации формула I включает соединения, имеющие формулу I-A



где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L и m имеют значения, определенные для формулы I, R^{11} представляет собой водород, метил или гидроксипалкил, и пиперидинильное кольцо необязательно замещено R^8 , где R^8 является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации L представляет собой связь. В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации каждый R^7 независимо выбран из гидроксила, amino, галогена, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, циклоалкила и алкокси. В одном варианте реализации R^5 и R^{10} каждый представляет собой C_1 - C_3 -алкил. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный

одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из метила, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, гидроксила, трифторметокси, гидроксила, фтора, хлора, изопропила, циклопропила и трифторметилтио. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^7 , независимо выбранными из гидроксила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гидроксилом и C_1 - C_3 -алкилом или двумя C_1 - C_3 -алкилами. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный Q-галогеналкилом и гидроксилом или фтором. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_1 - C_3 -алкила, amino и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями R^7 , независимо выбранными из ди-фторметила, метила, гидроксила, amino, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксилом и трифторметилом или C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксилом. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой индазол, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из алкокси, галогеналкила и C_1 - C_6 -алкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из amino, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкила, галогена и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой бензо[d]тиазолил, необязательно замещенный одним или более R^7 , такими как гидроксил, один или два C_1 - C_3 -алкила или гидроксил, и один или два C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из гидроксила и C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^{11} представляет собой метил. В одном варианте реализации пиперидинильное кольцо является незамещенным. В одном варианте реализации пиперидинильное кольцо замещено R^8 . В одном варианте реализации R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный циано или гидроксилом. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил, цианометил или гидроксиметил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой цианометил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой гидроксиметил. В другом варианте реализации R^5 и R^{10} каждый представляет собой C_1 - C_3 -алкил, R^{11} представляет собой метил, R^8 представляет собой метил, цианометил или гидроксиметил, L представляет собой связь, и R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 .

В одном варианте реализации формула I включает соединения, имеющие формулу I-B



Формула I-B

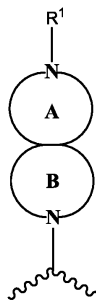
и R^1 , R^3 , R^4 , R^9 , L и m являются такими, как определено в формуле I, R^2 представляет собой гетероциклиалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 , и пиперидинильное кольцо необязательно замещено R^8 , где R^8 является таким, как определено в формуле I. В одном варианте реализации гетеро-

циклильная часть R^2 гетероциклилалкила представляет собой моноциклическую, бициклическую или мостиковую кольцевую систему, имеющую один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O. В одном варианте реализации R^2 гетероциклил представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,4-оксазепанил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил, и азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном варианте реализации каждый R^9 выбран из ацила, оксо, галогена, циано, C_1 - C_3 -алкила, алкокси, гидроксиалкила, гетероалкила, гетероциклила, циклоалкила, аралкила и диалкиламидоалкила. В одном варианте реализации L представляет собой связь. В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации каждый R^7 независимо выбран из гидроксила, amino, галогена, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, циклоалкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из метила, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, гидроксила, трифторметокси, гидроксила, фтора, хлора, изопропила, циклопропила и трифторметилтио. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^7 , независимо выбранными из гидроксила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гидроксидом и C_1 - C_3 -алкилом или двумя C_1 - C_3 -алкилами. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный Q-галогеналкилом и гидроксидом или фтором. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_1 - C_3 -алкила, amino и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями R^7 , независимо выбранными из диформметила, метила, гидроксила, amino, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом и трифторметилом или C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой индазол, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из алкокси, галогеналкила и C_1 - C_6 -алкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из amino, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкила, галогена и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой бензо[d]тиазол, необязательно замещенный одним или более R^7 , такими как гидроксил, один или два C_1 - C_3 -алкила или гидроксил, и один или два C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из гидроксила и C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^{11} представляет собой метил. В одном варианте реализации пиперидинильное кольцо является незамещенным. В одном варианте реализации пиперидинильное кольцо замещено R^8 . В одном варианте реализации пиперидинильное кольцо является незамещенным. В одном варианте реализации пиперидинильное кольцо замещено R^8 . В одном варианте реализации R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный циано, гидроксидом или метокси. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил, цианометил, гидроксиметил или метоксиметил.

В одном варианте реализации X представляет собой насыщенную мостиковую кольцевую систему. Неограничивающие примеры мостиковых кольцевых систем включают диазабициклогептаны и диазабициклооктаны. В некоторых вариантах реализации, когда X представляет собой насыщенную мостиковую кольцевую систему, R^1 представляет собой $-C(O)CH=CH_2$. В одном варианте реализации мостиковая кольцевая система замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из R^8 , где R^8 является

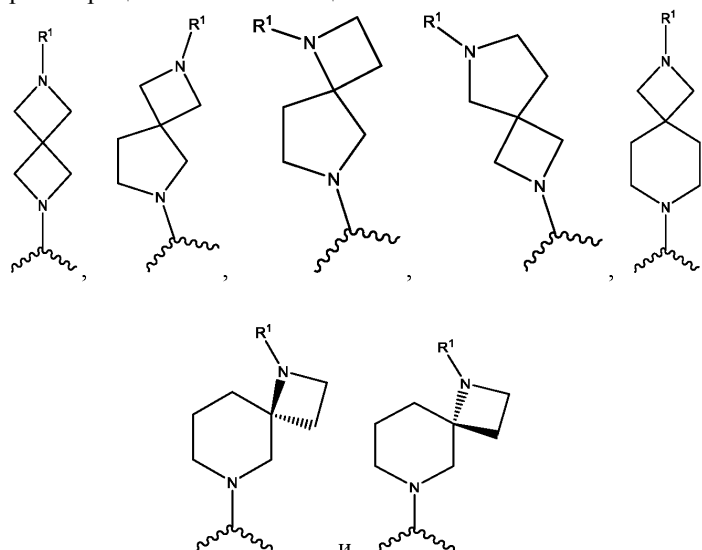
таким, как определено для формулы I. В одном варианте реализации мостиковая кольцевая система является незамещенной. В одном варианте мостиковая кольцевая система представляет собой диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил или диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил.

В одном варианте реализации R^1 -X представляет собой:



где А и В представляют собой спироциклическую кольцевую систему, где А и В являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой 4-6-членные насыщенные кольцевые системы, где кольца необязательно замещены одним или более R^8 , где R^8 является таким, как определено в формуле I. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)CH=CH_2$. В определенных вариантах реализации кольца А и В являются незамещенными.

В одном варианте реализации спироциклическая кольцевая система является незамещенной. Неограничивающие примеры спироциклических кольцевых систем включают:



В некоторых вариантах реализации, когда А и В представляют собой спироциклическую кольцевую систему, R^1 представляет собой $-C(O)CH=CH_2$.

В одном варианте реализации формулы IR^2 выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, диалкиламиналкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, где каждый из гетероциклила или гетероциклилалкила независимо необязательно замещен R^9 . В другом варианте реализации R^2 представляет собой гетероциклил и гетероциклилалкил, где каждый из гетероциклила или гетероциклилалкила независимо необязательно замещен одним или более R^9 . В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой диалкиламиналкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . Неограничивающие примеры включают диметиламинилэтил, диметиламинилпропан-1-ил, диметиламинилпропан-2-ил, диметиламинилбутан-1-ил, диметиламинилбутан-2-ил, 2-диметиламинилпропанол или диэтиламинилэтил.

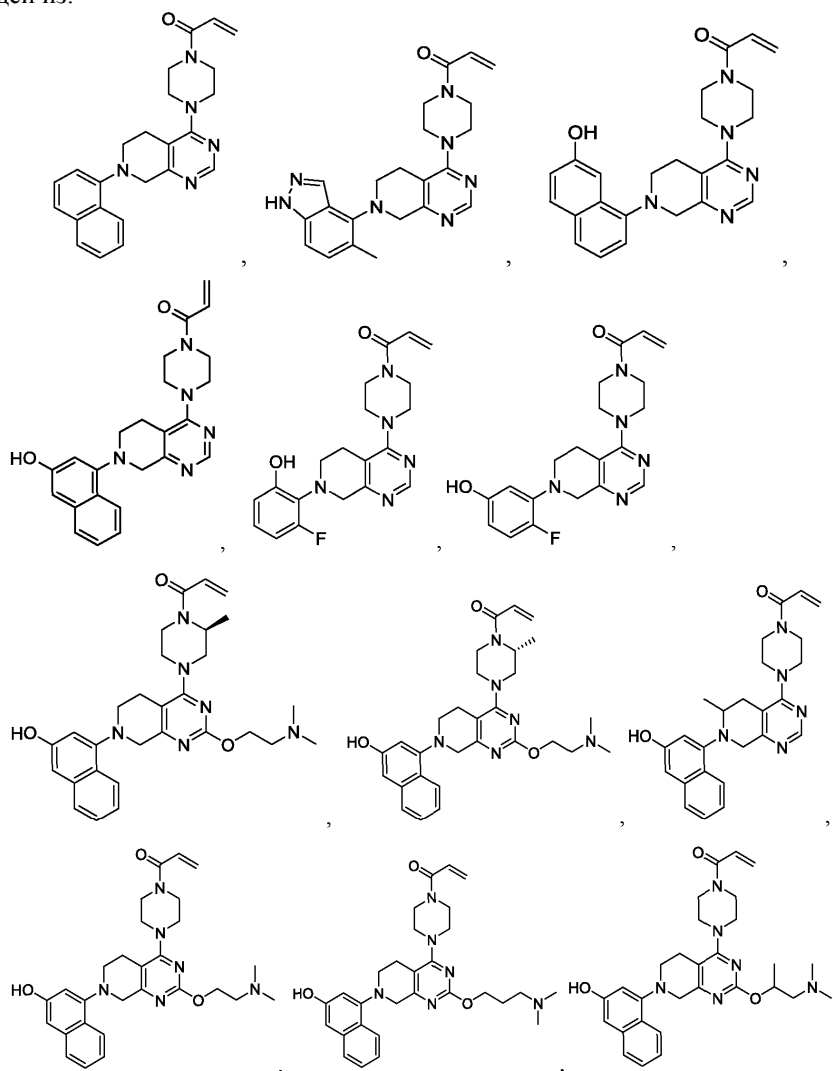
В одном варианте реализации Y представляет собой О и R^2 выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, диалкиламиналкила, гетероциклила, гетероциклилалкила и $-ZR^5R^{10}$, где R^5 и R^{10} имеют значения, определенные для формулы I.

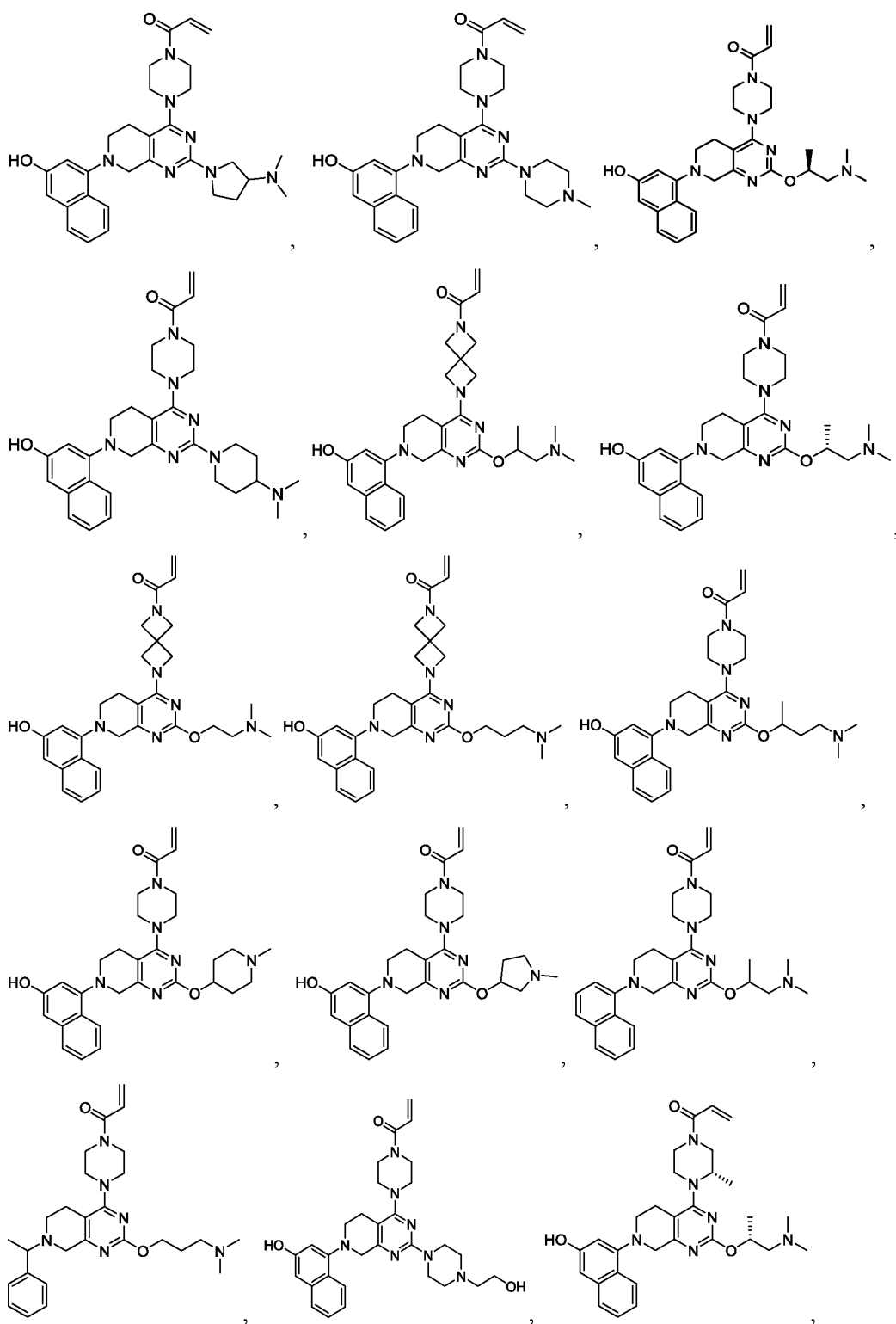
В одном варианте реализации Y представляет собой О и R^2 выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, диалкиламиналкила, гетероциклила и гетероциклилалкила, где каждый из гетероциклила или гетероциклилалкила независимо необязательно замещен R^9 . В другом варианте реализации R^2 представляет собой гетероциклил и гетероциклилалкил, где каждый из гетероциклила или гетероциклилалкила независимо необязательно замещен одним или более R^9 . Неограничивающие примеры R^9 включают ацил, оксо, галоген, циано, C_1 - C_6 -алкил, алкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, циклоалкил, аралкил или диалкиламидаалкил. В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой диалкиламиналкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . Неограничивающие примеры включают диметиламинилэтил, диметиламинилпропан-1-ил, диметиламинилпропан-2-ил, диметиламинилбутан-1-ил, диметиламинилбутан-2-ил, 2-диметиламинилпропанол или диэтиламинилэтил.

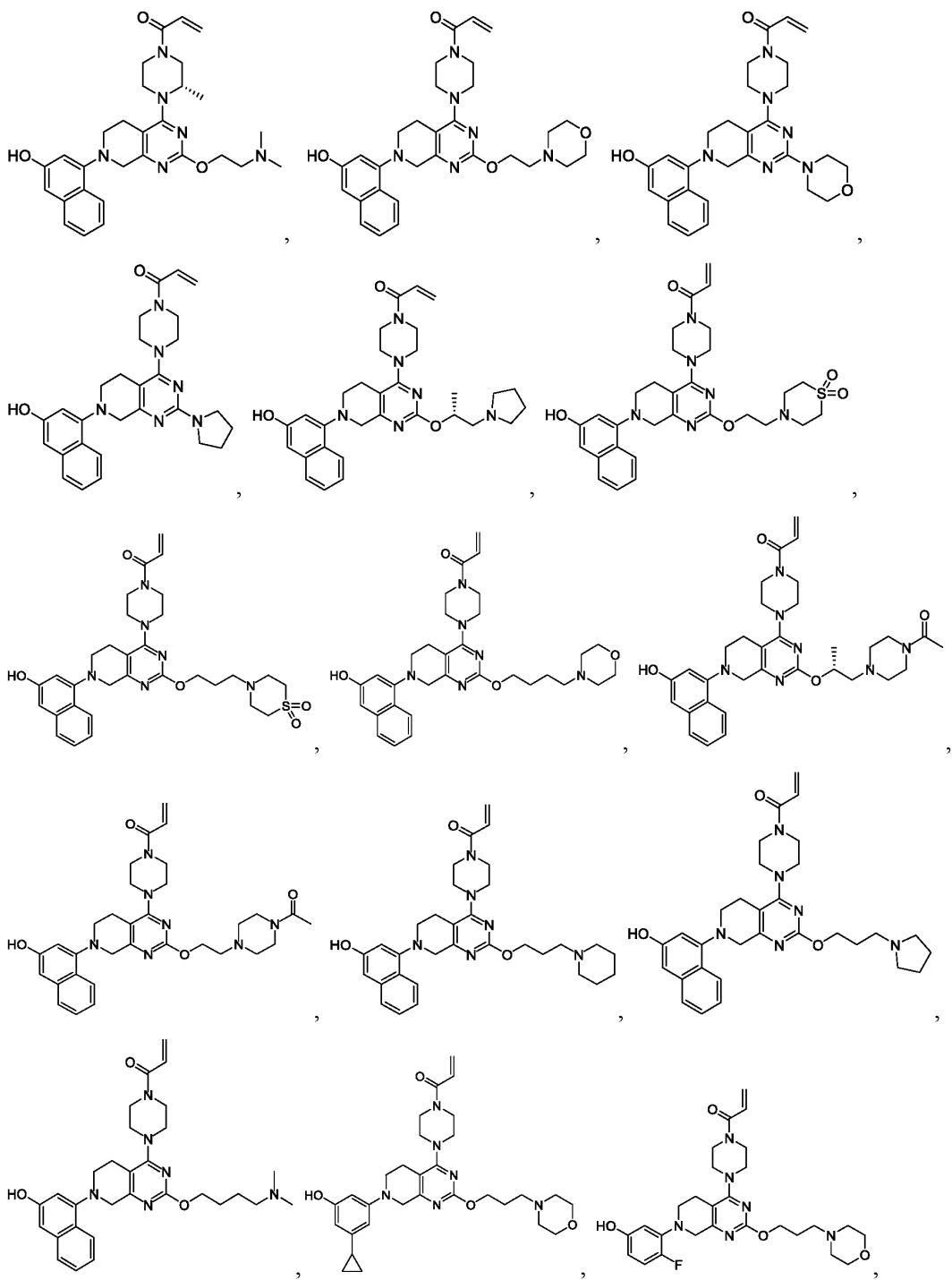
В одном варианте реализации формулы IR^4 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^6 или R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более R^6 или R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила или Q-галогеналкила, где Q представляет собой O или S. В одном варианте реализации R^4 представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 независимо выбранными из метила, трифторметила, гидроксила, трифторметокси, гидроксила, фтора, хлора, изопропила, циклопропила и метилтио.

В одном варианте реализации R⁴ представляет собой изохинолинил, который необязательно замещен amino. В одном варианте реализации R⁴ представляет собой аралкил. В определенных вариантах реализации аралкил представляет собой бензил. В одном варианте реализации аралкил представляет собой бензил, где алкильная часть замещена гидроксилом или гидроксипалкилом.

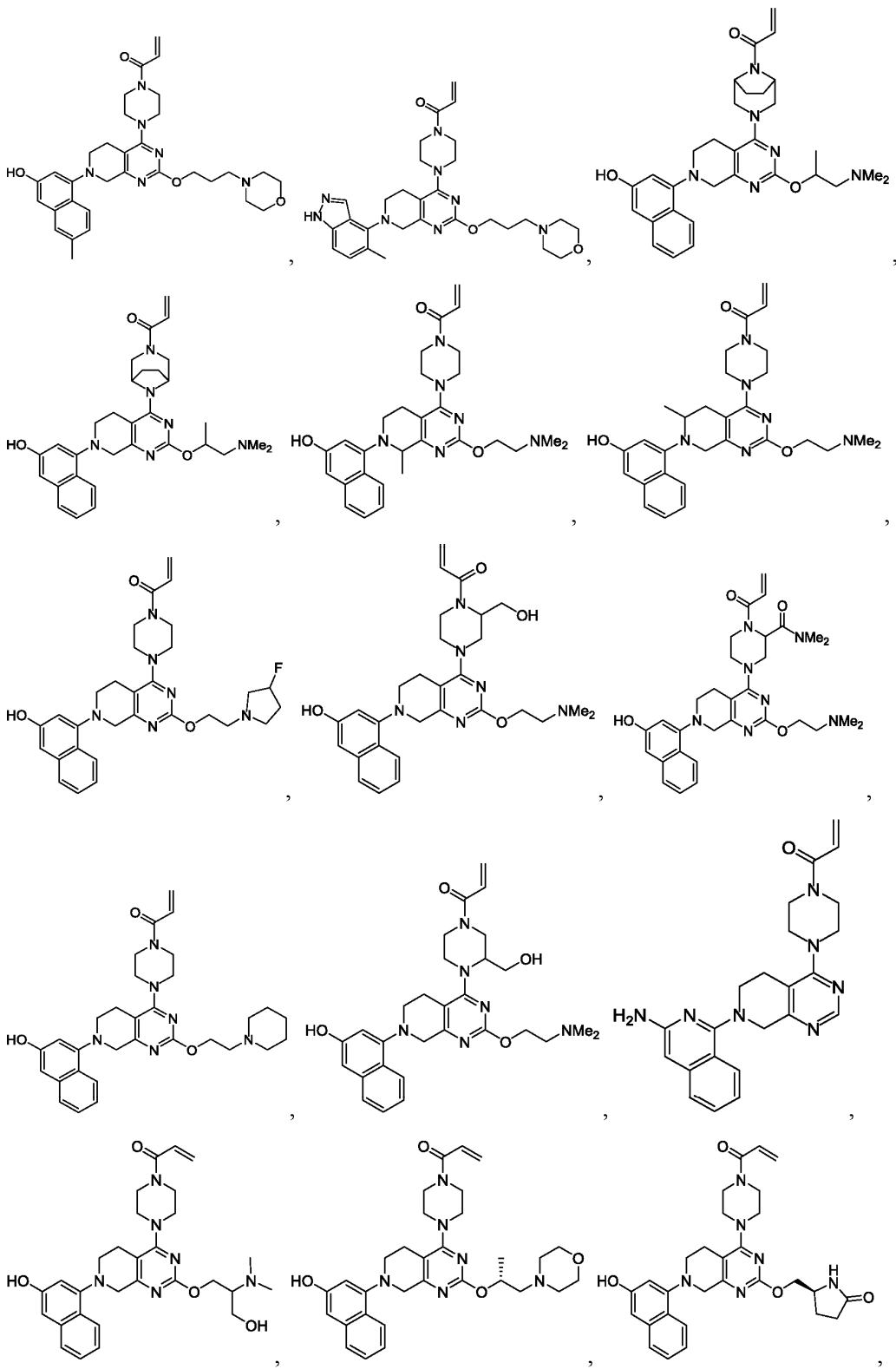
Неограничивающие примеры соединений формулы (I), формулы I-A и формулы I-B выбраны из группы, состоящей из:

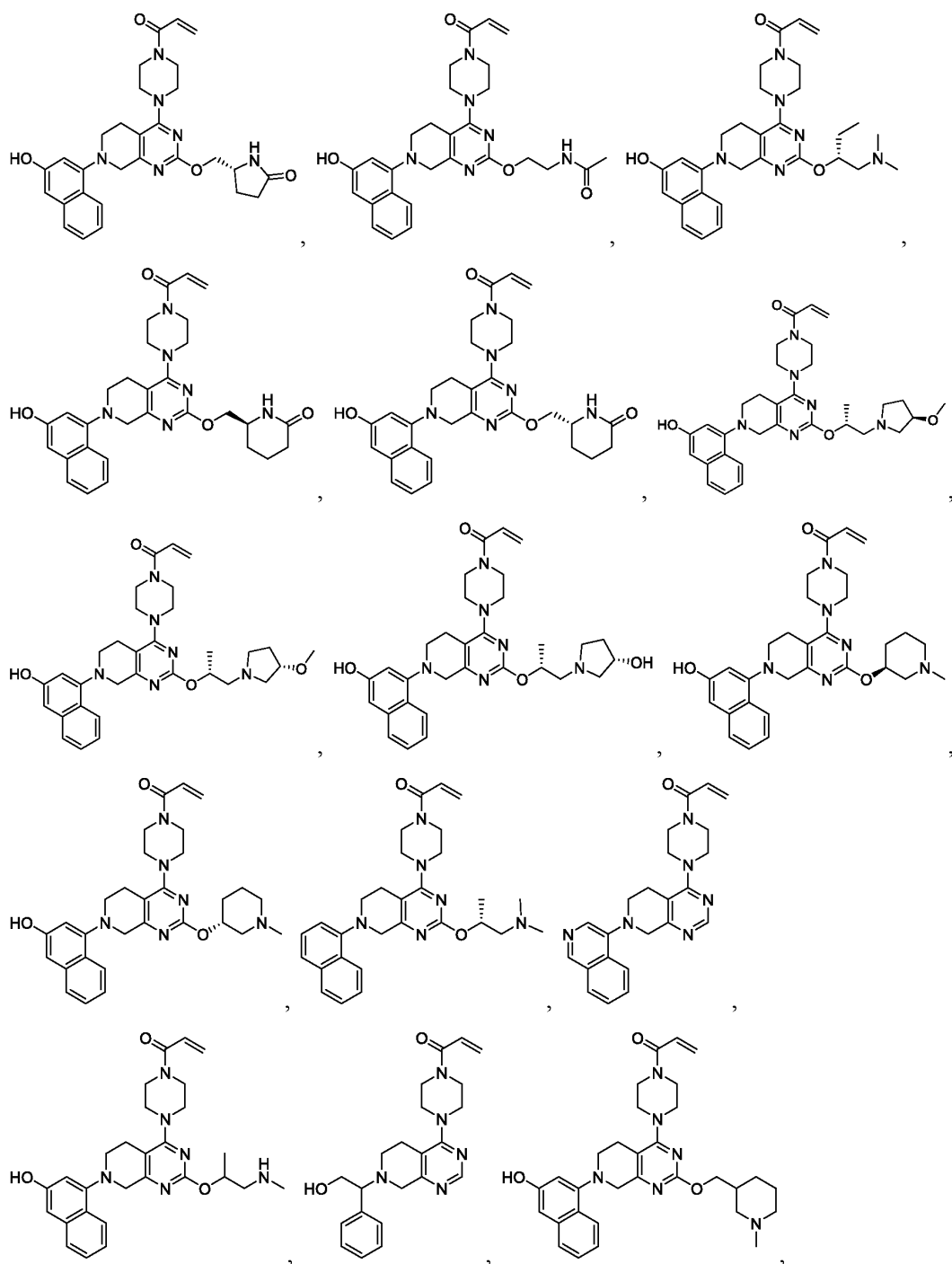


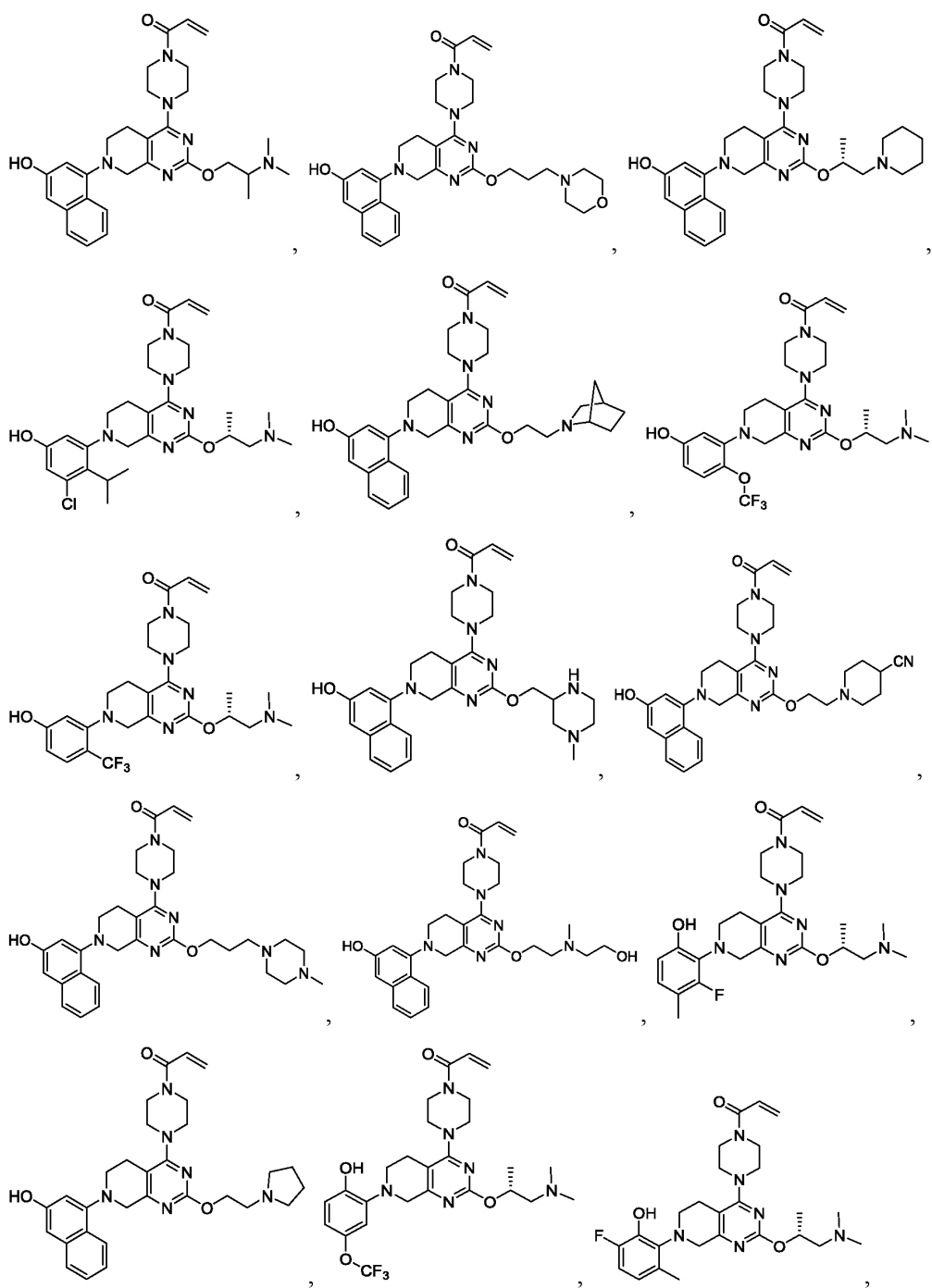


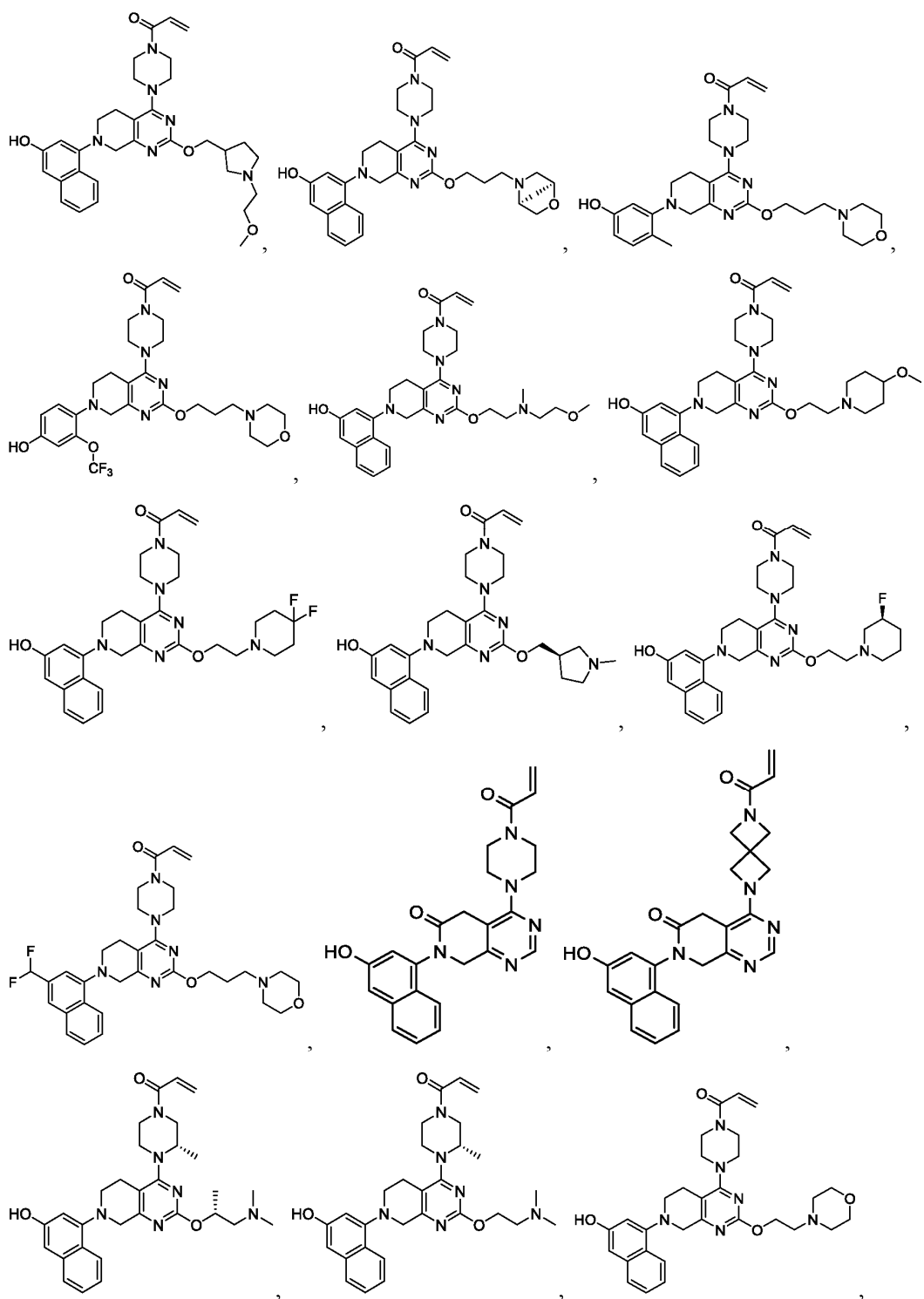


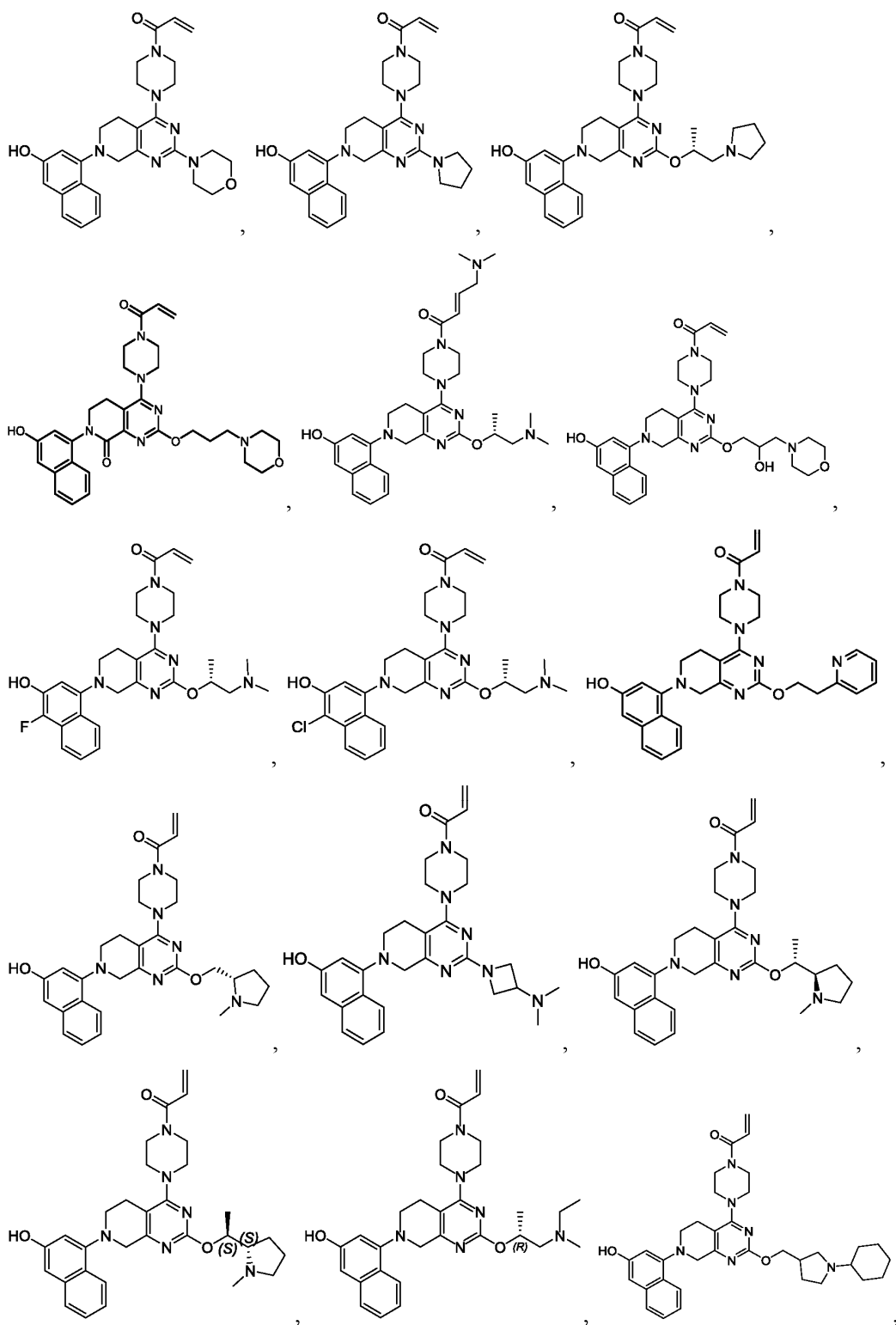
042980

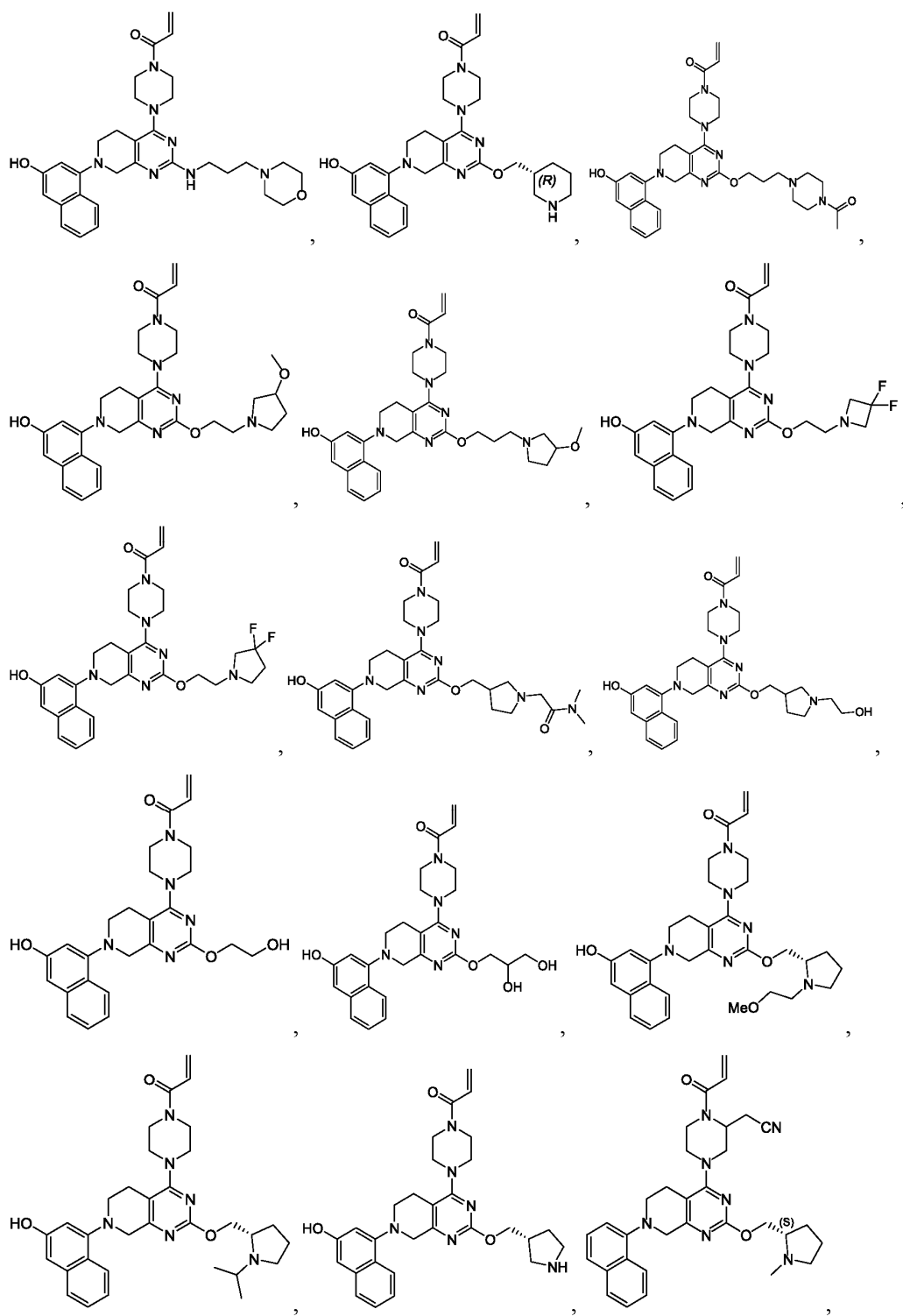


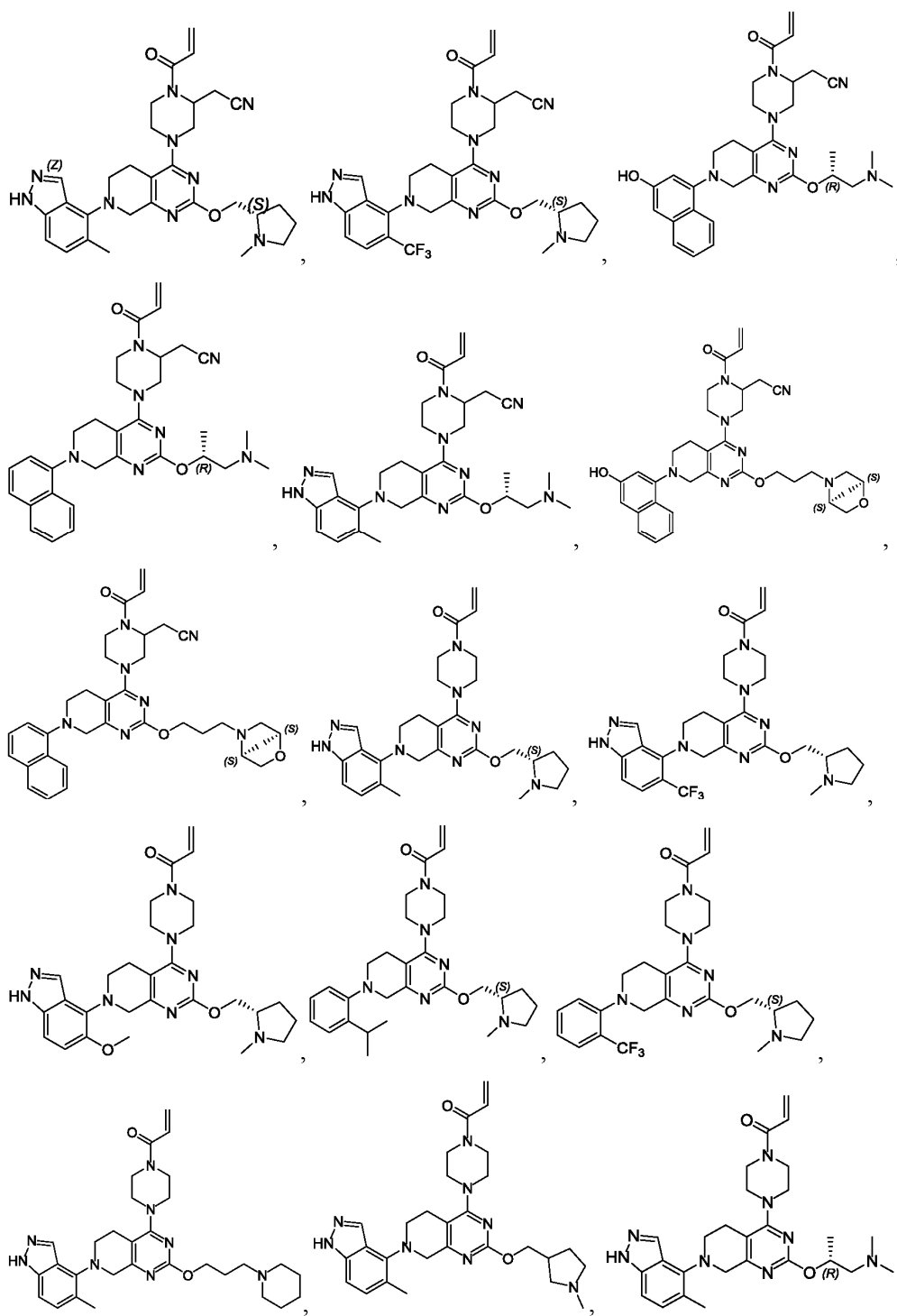


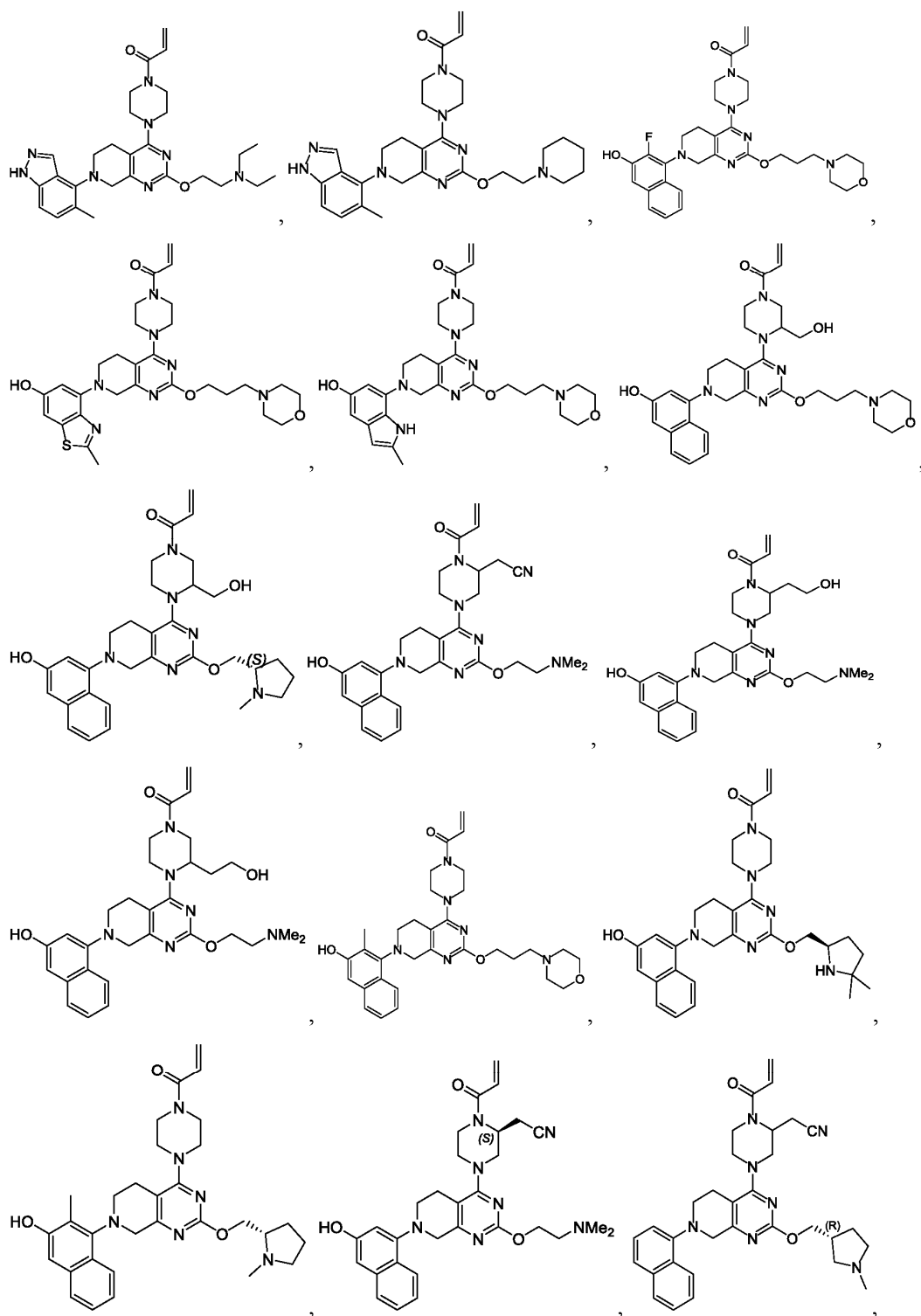




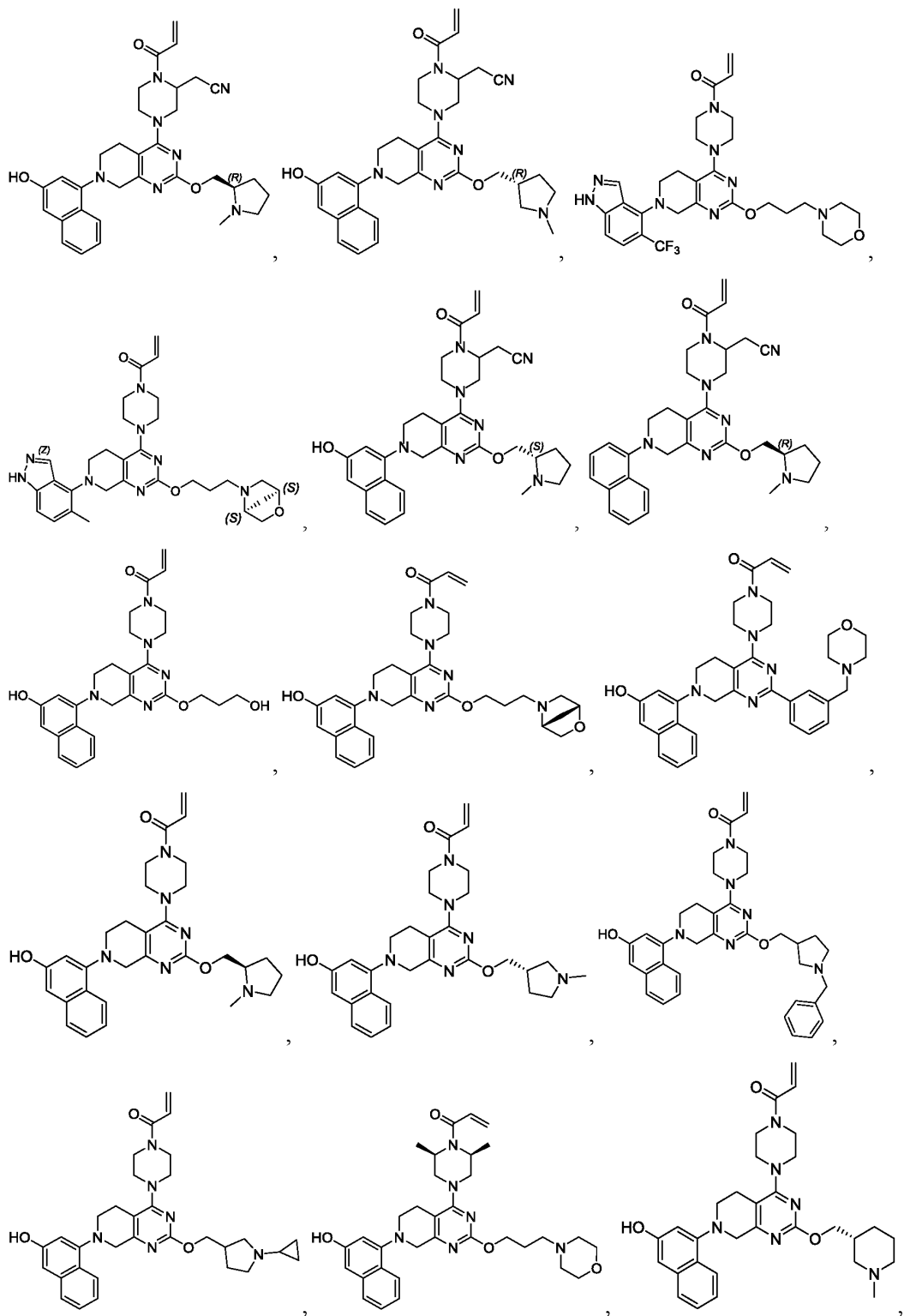


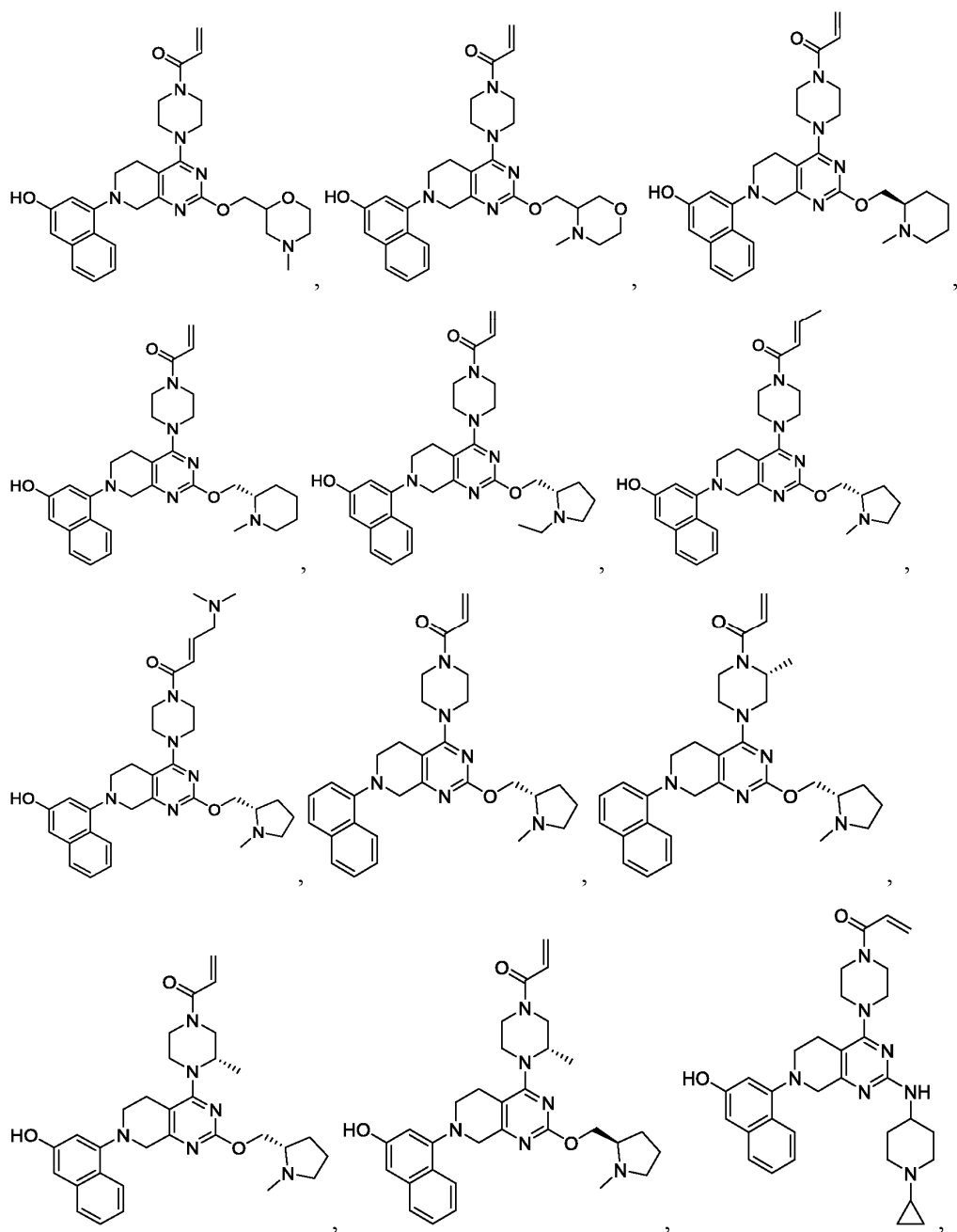


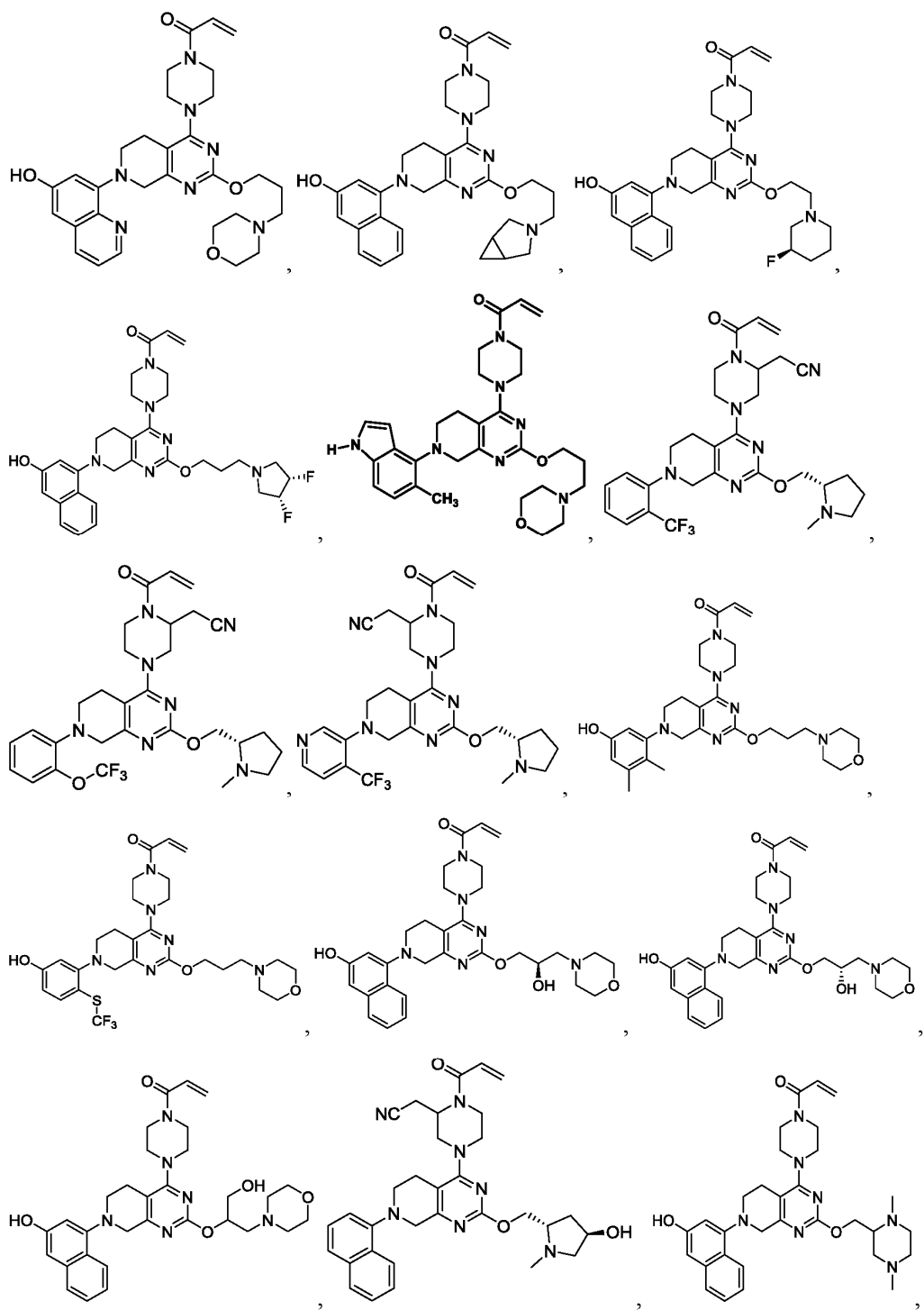


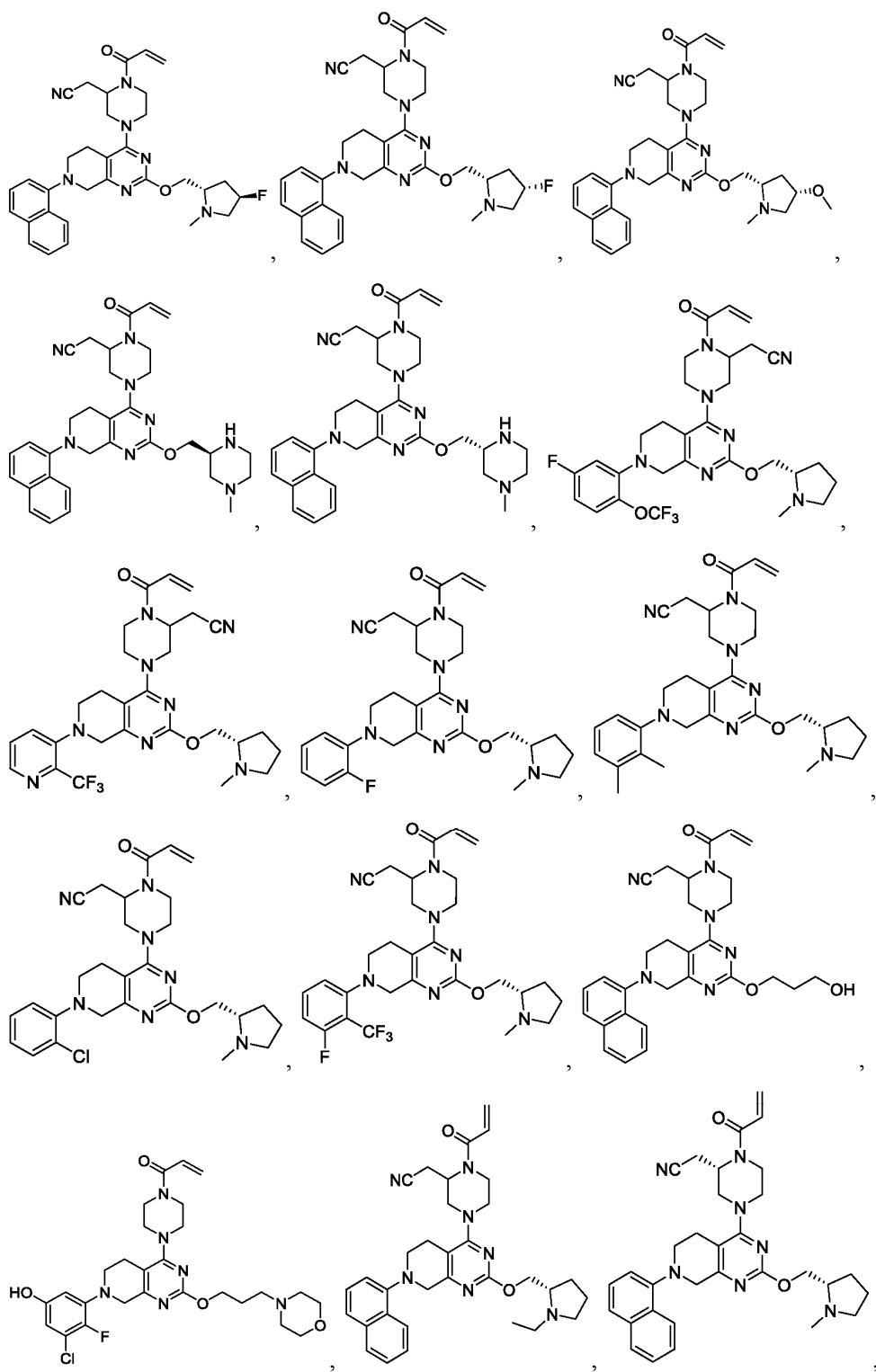


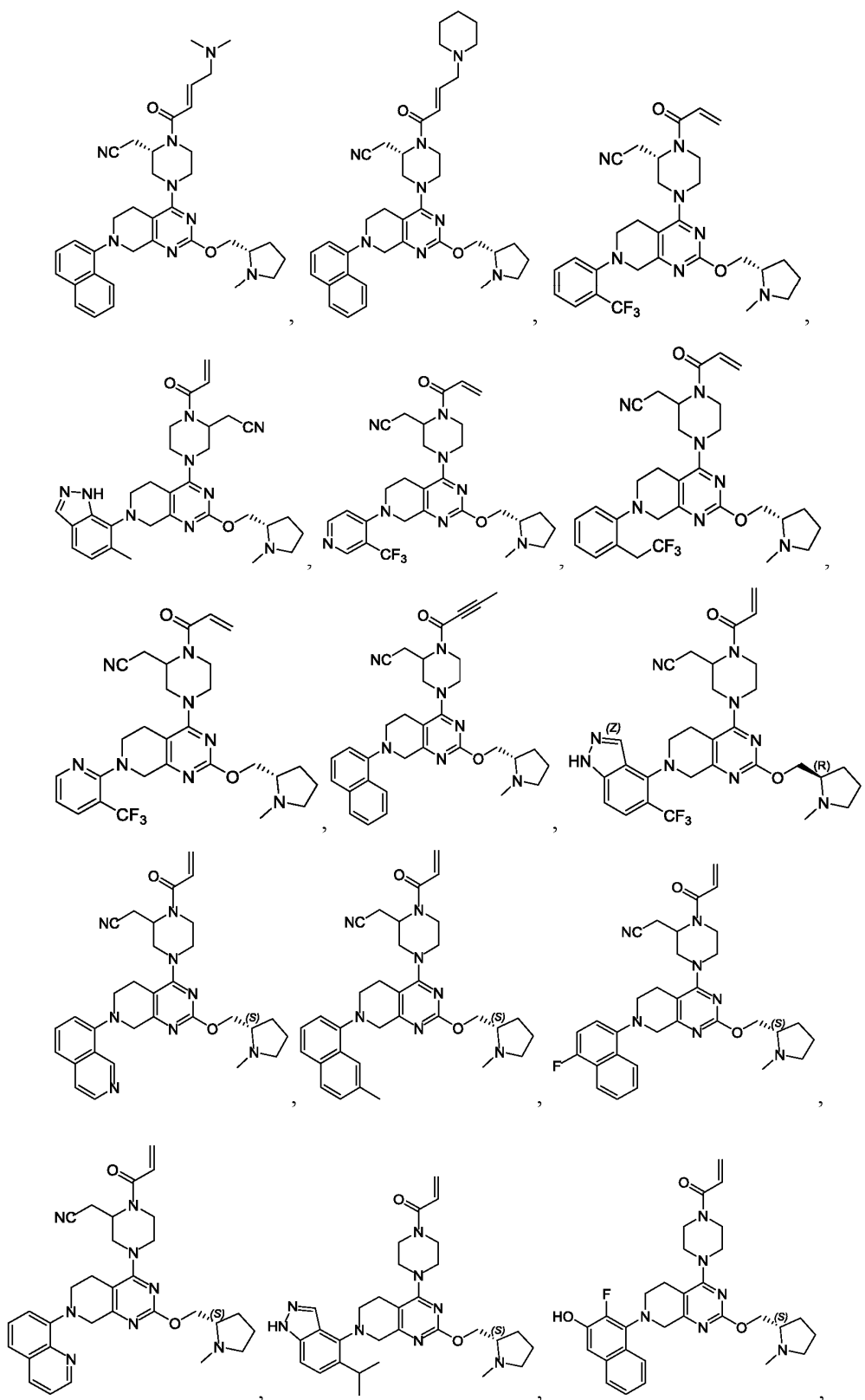
042980

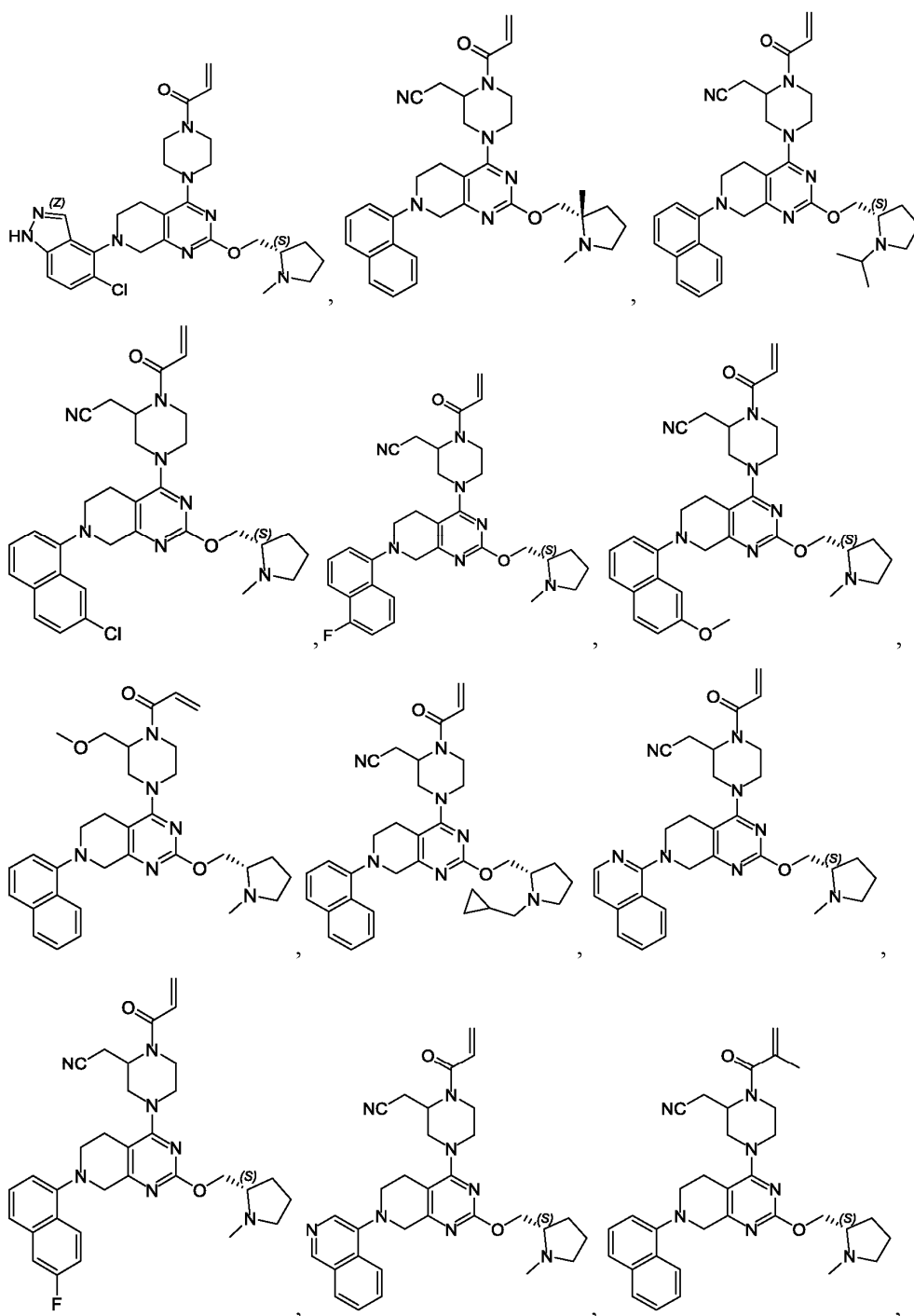


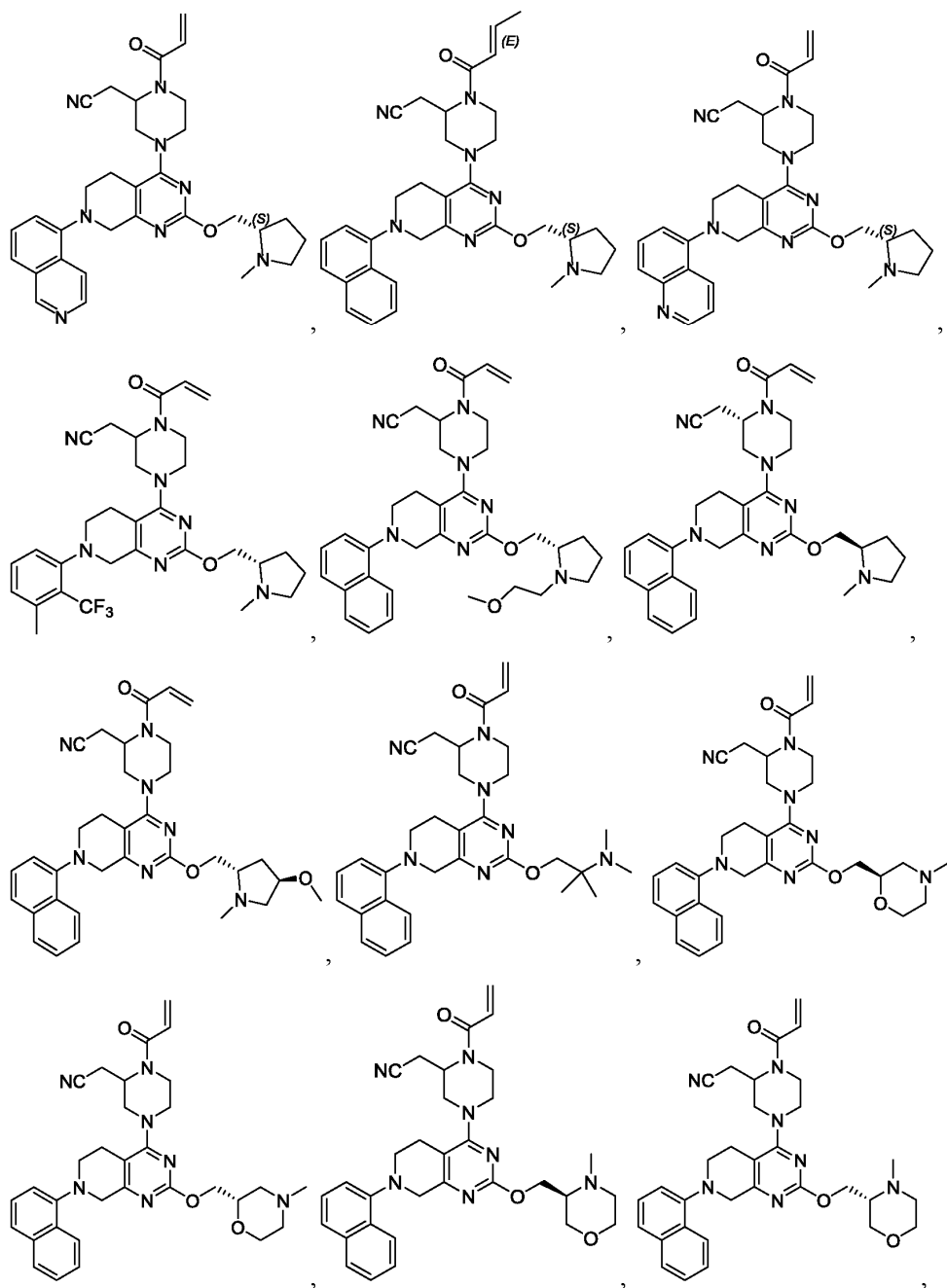


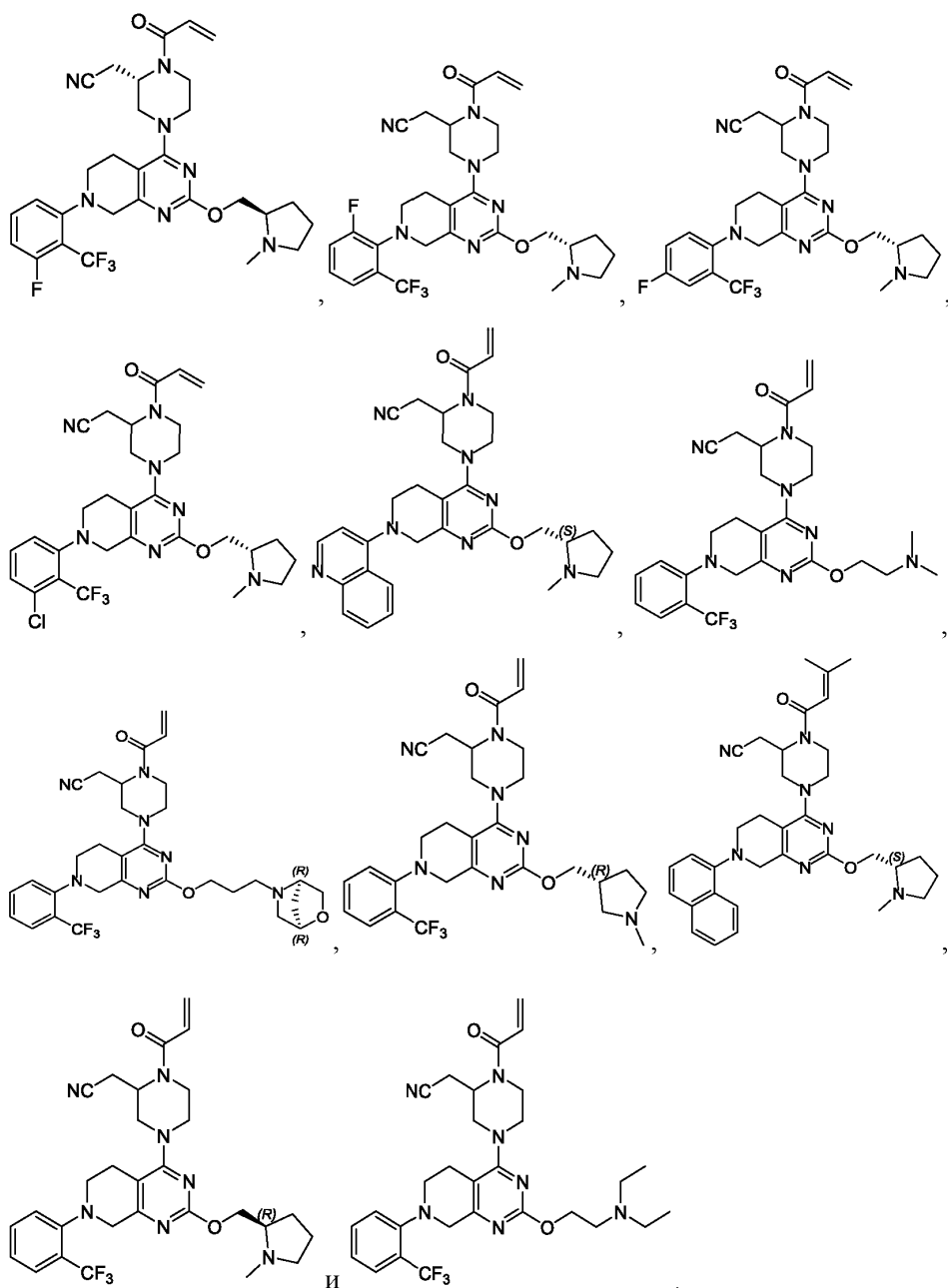






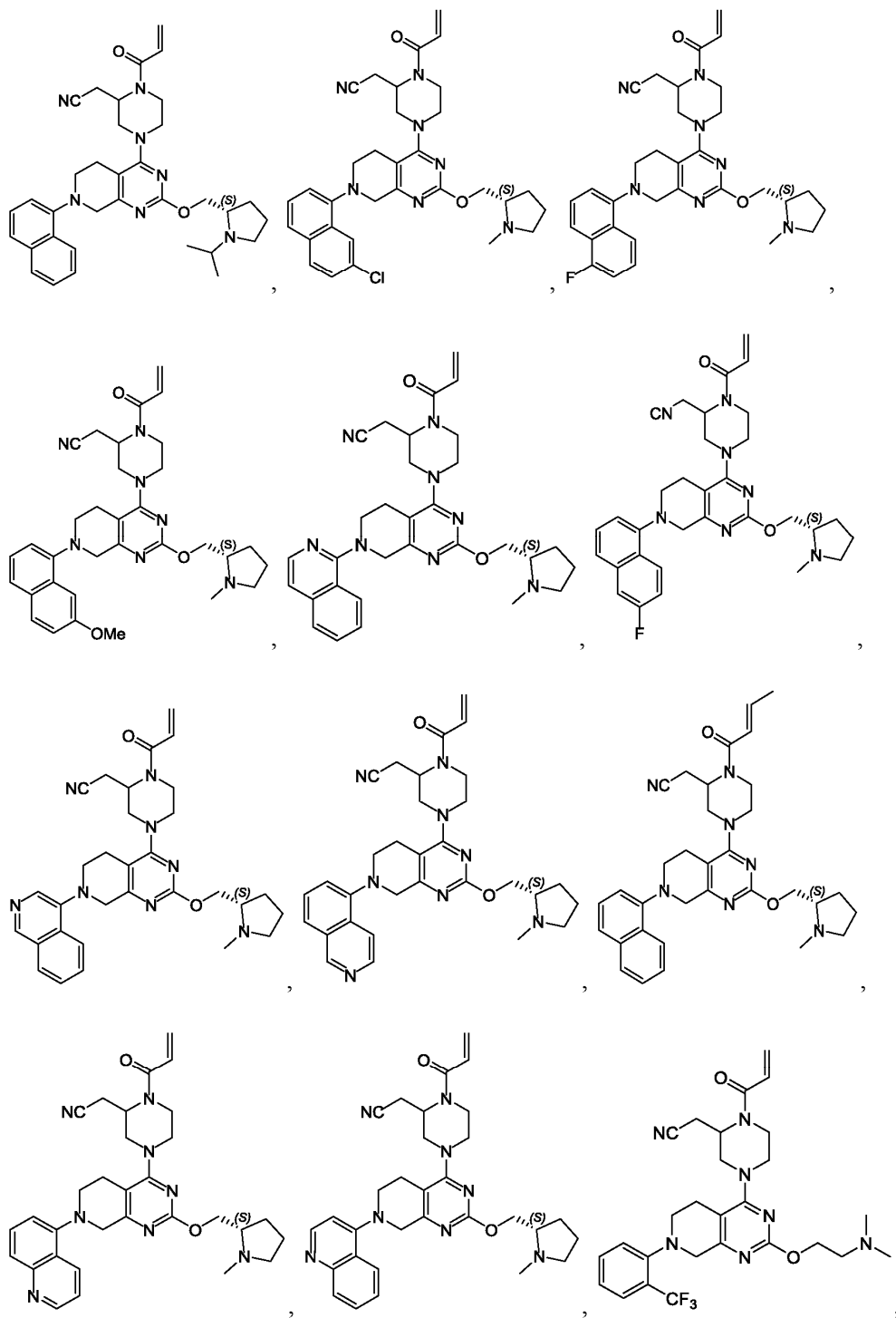


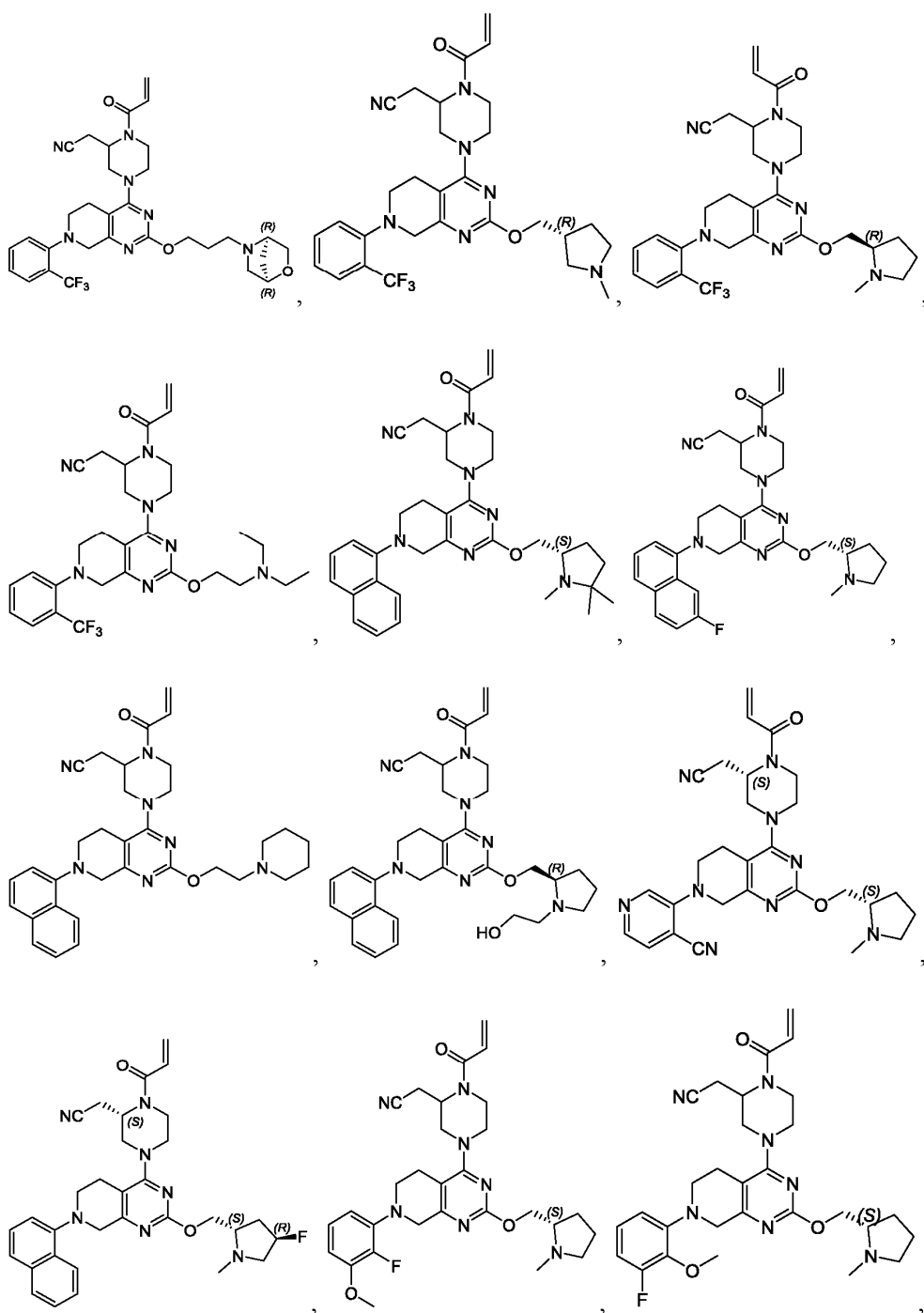


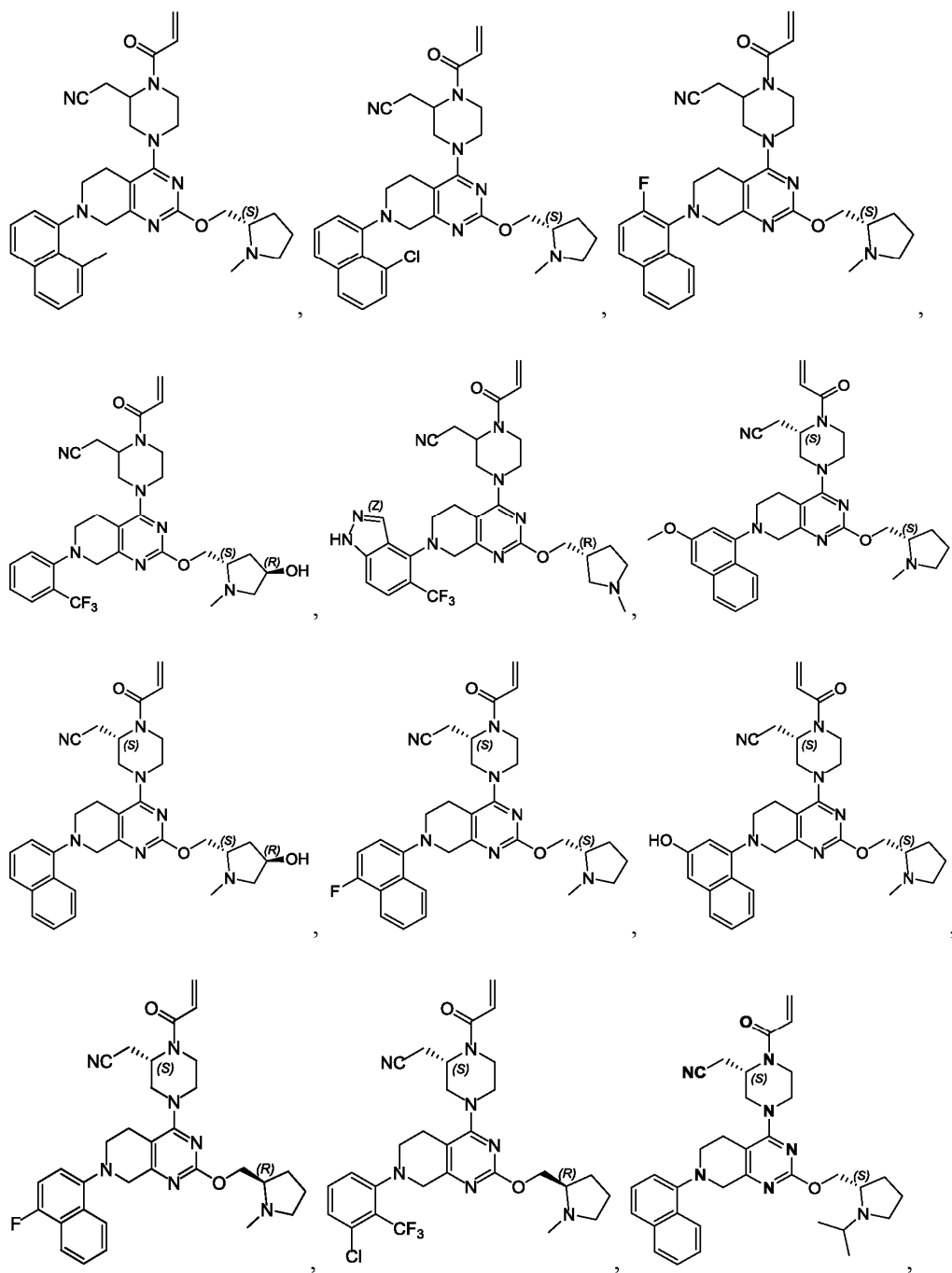


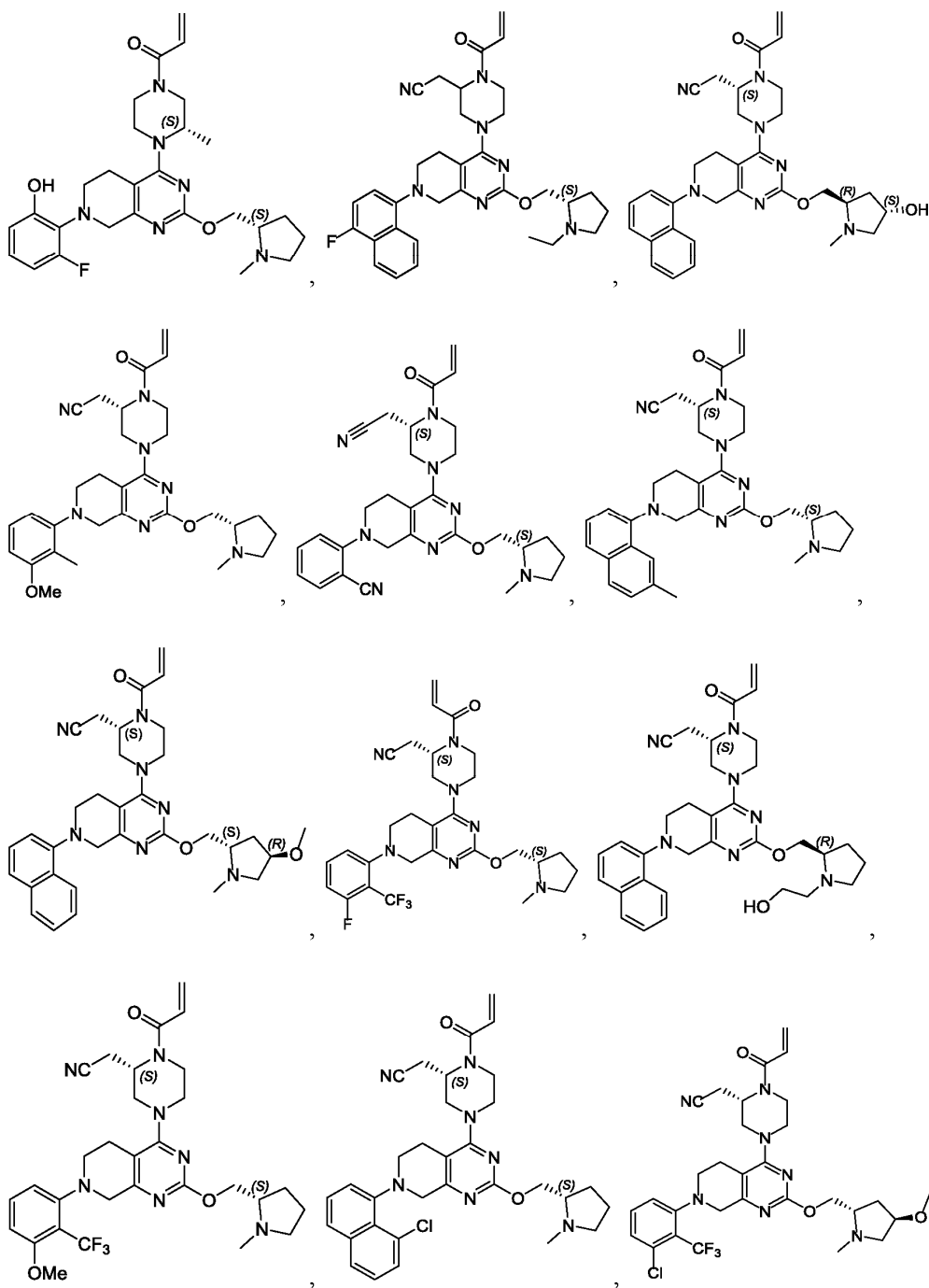
и их фармацевтически приемлемых солей.

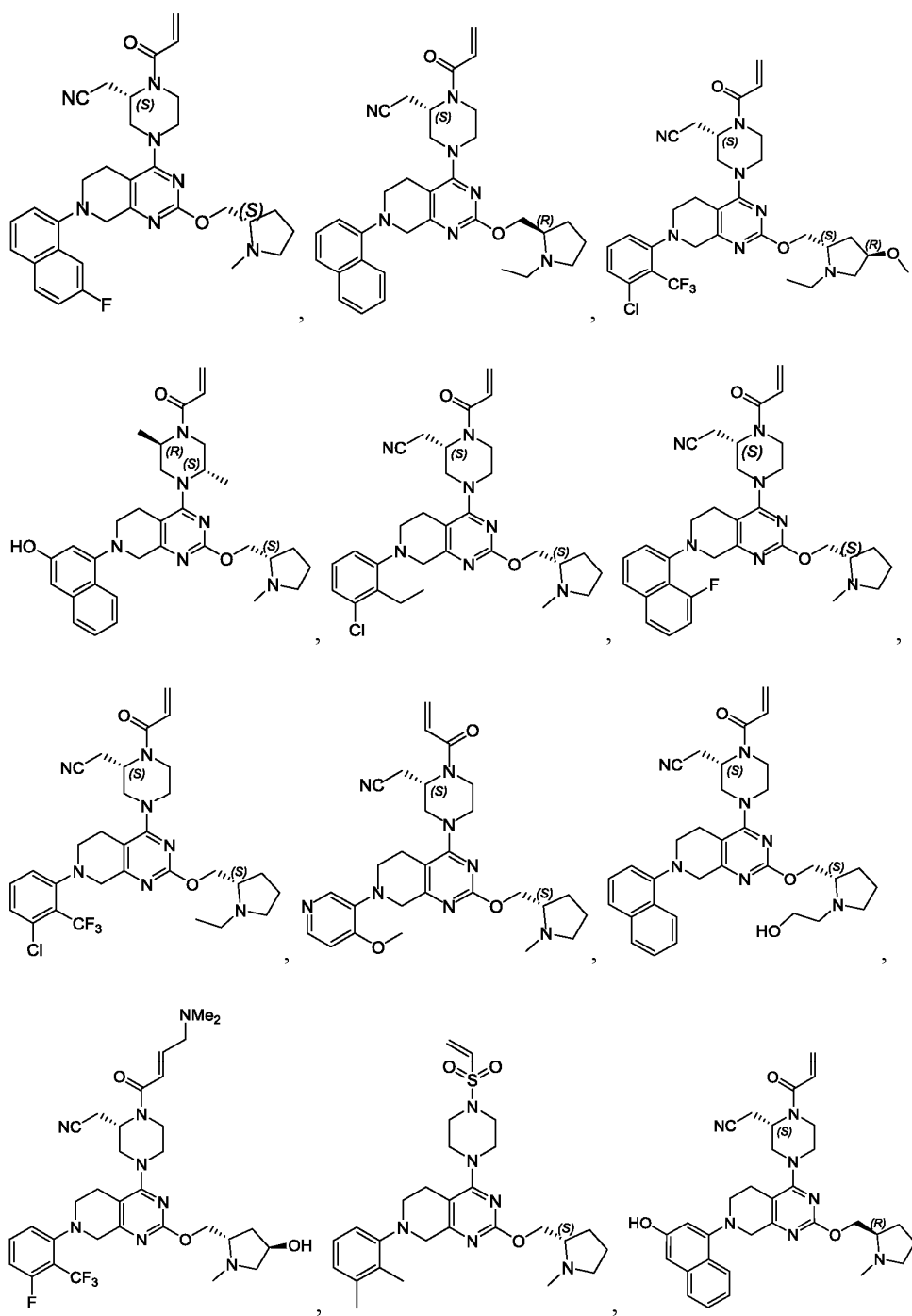
Другие неограничивающие примеры соединений формулы (I), формулы I-A и формулы I-B выбраны из группы, состоящей из:

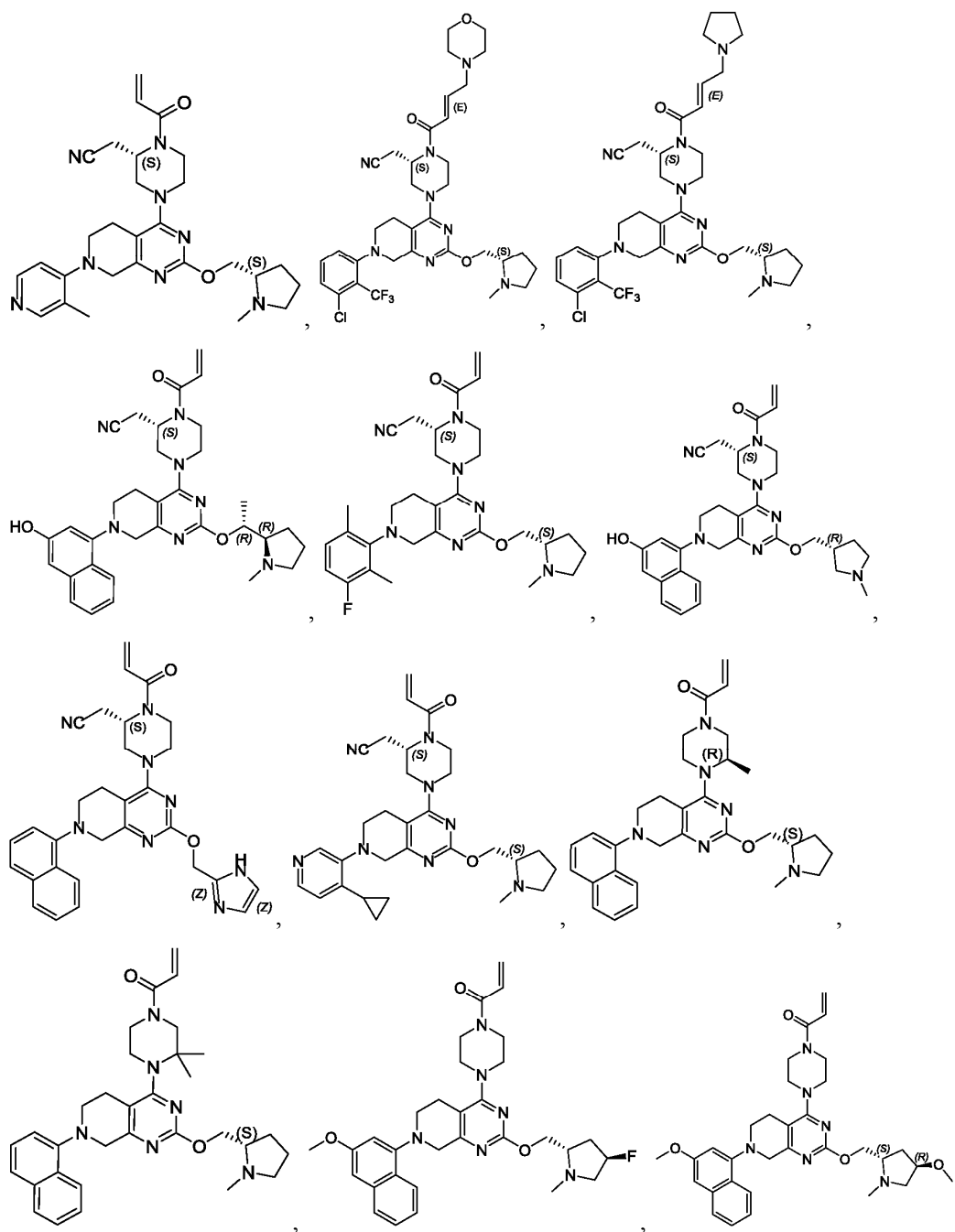


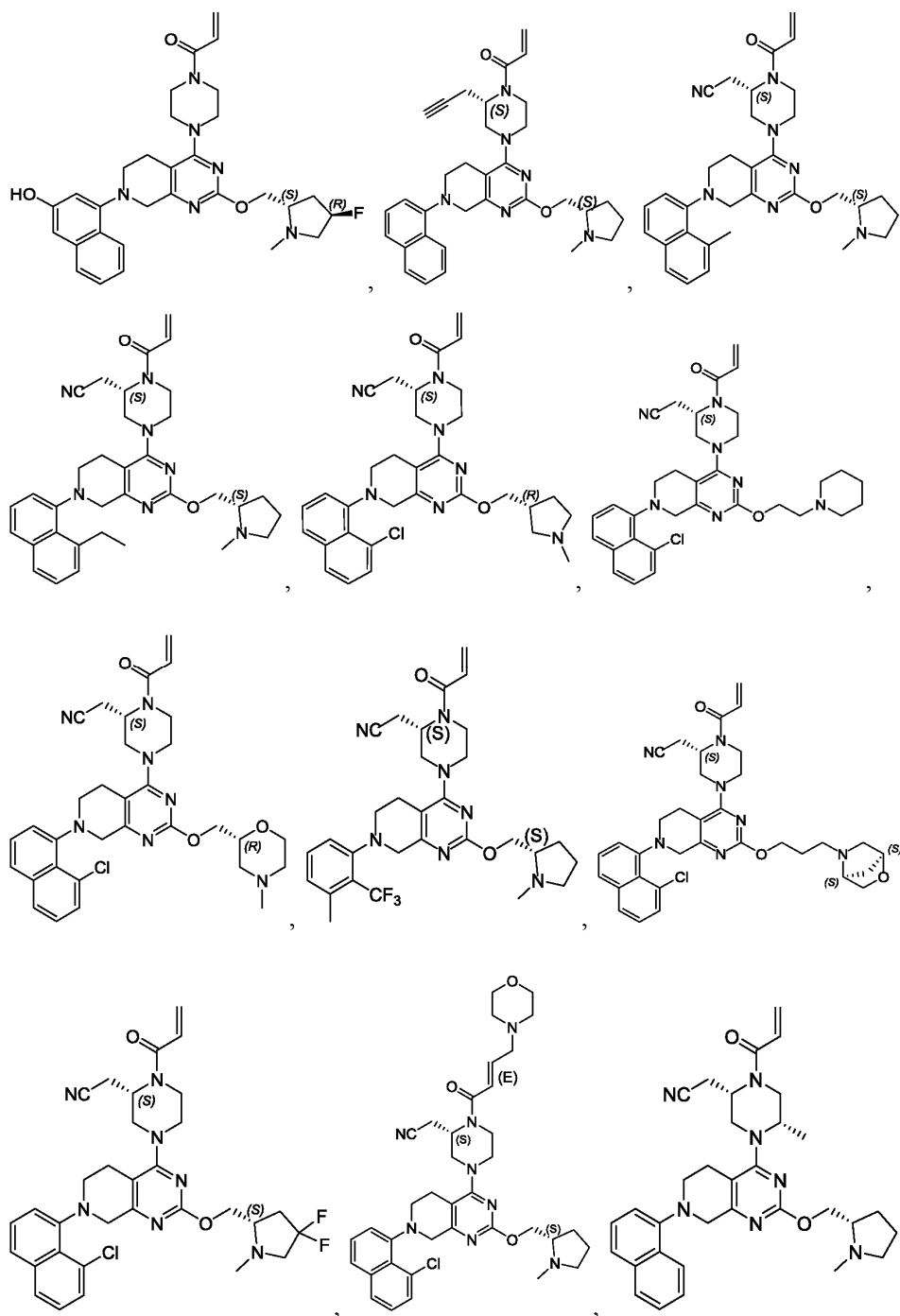


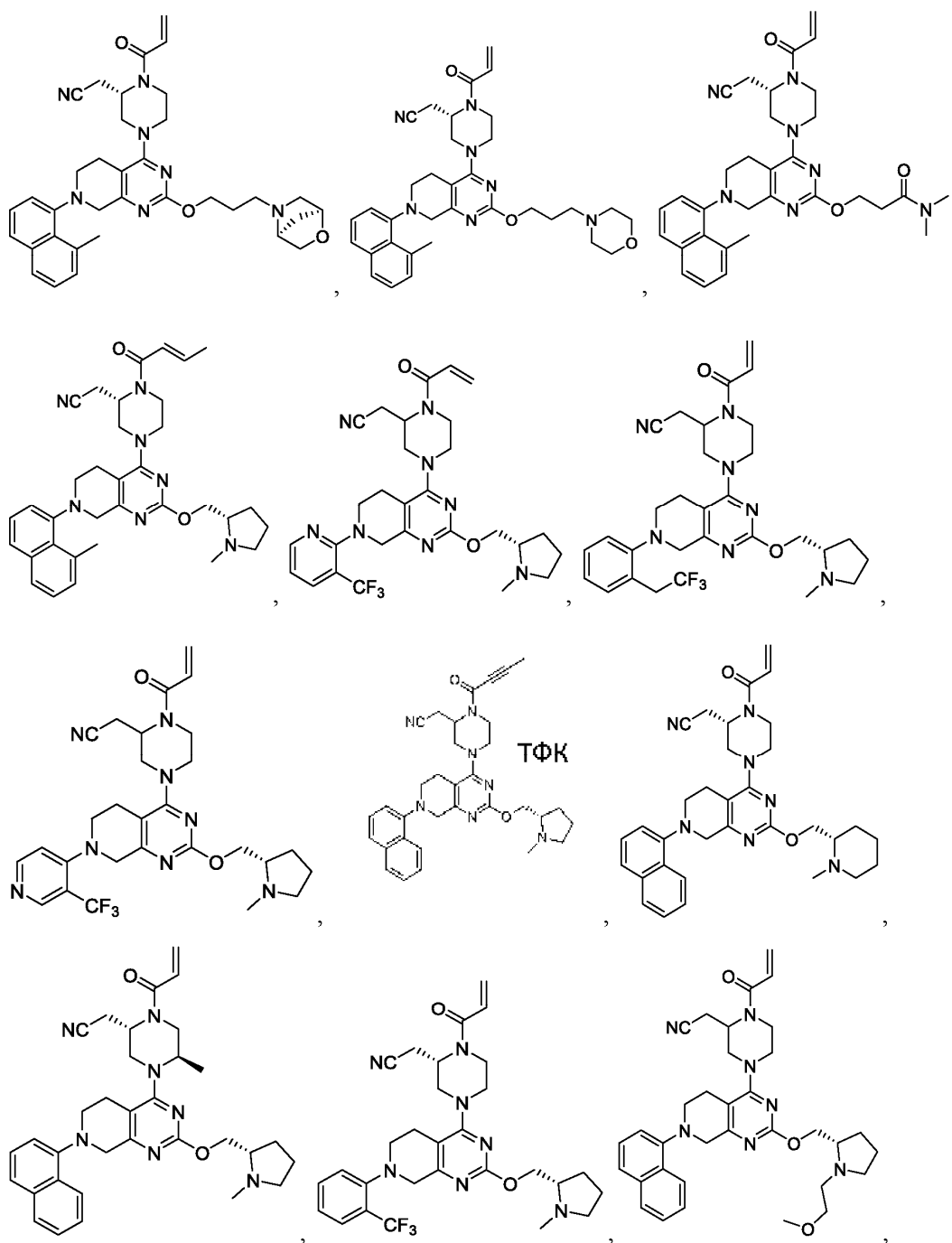


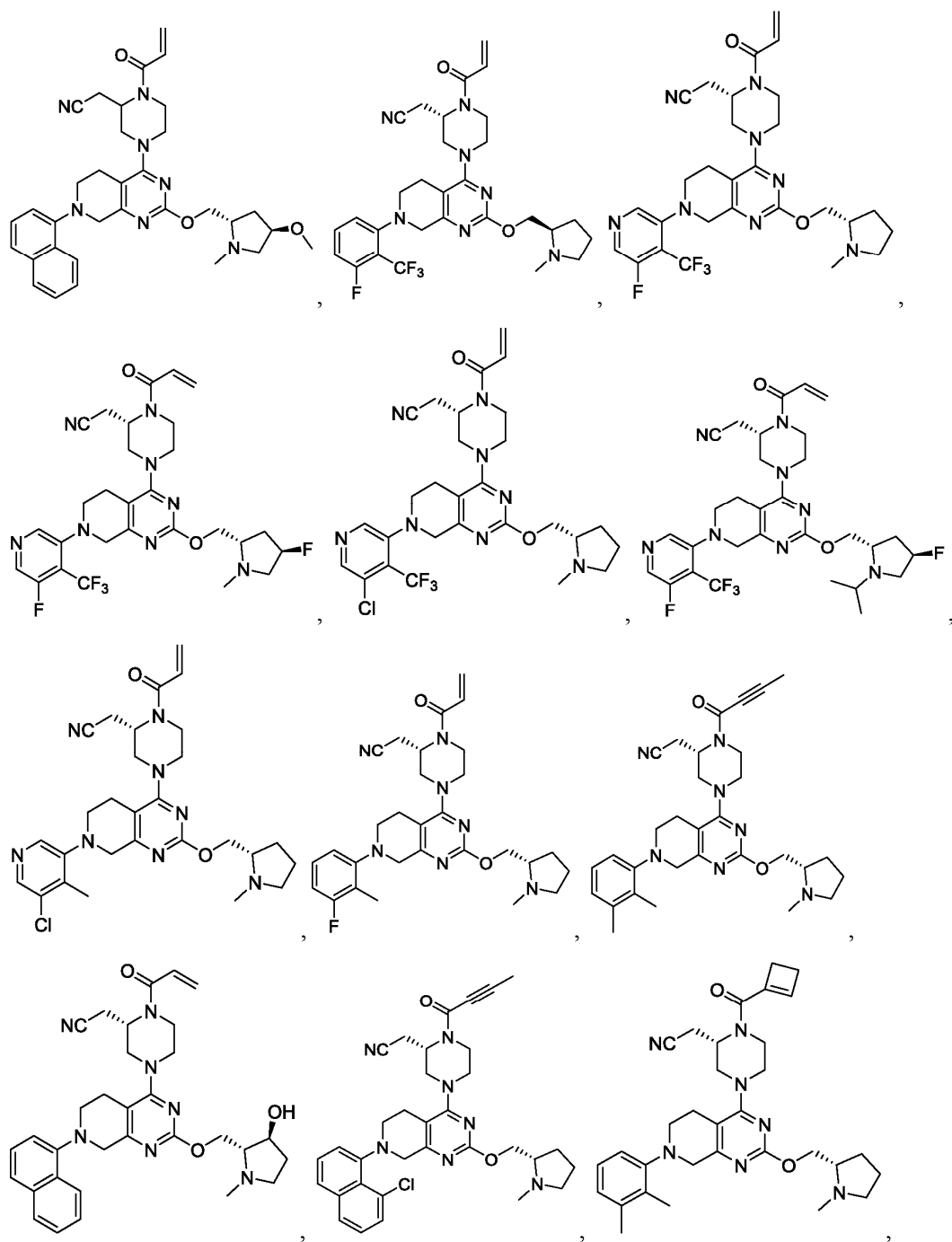


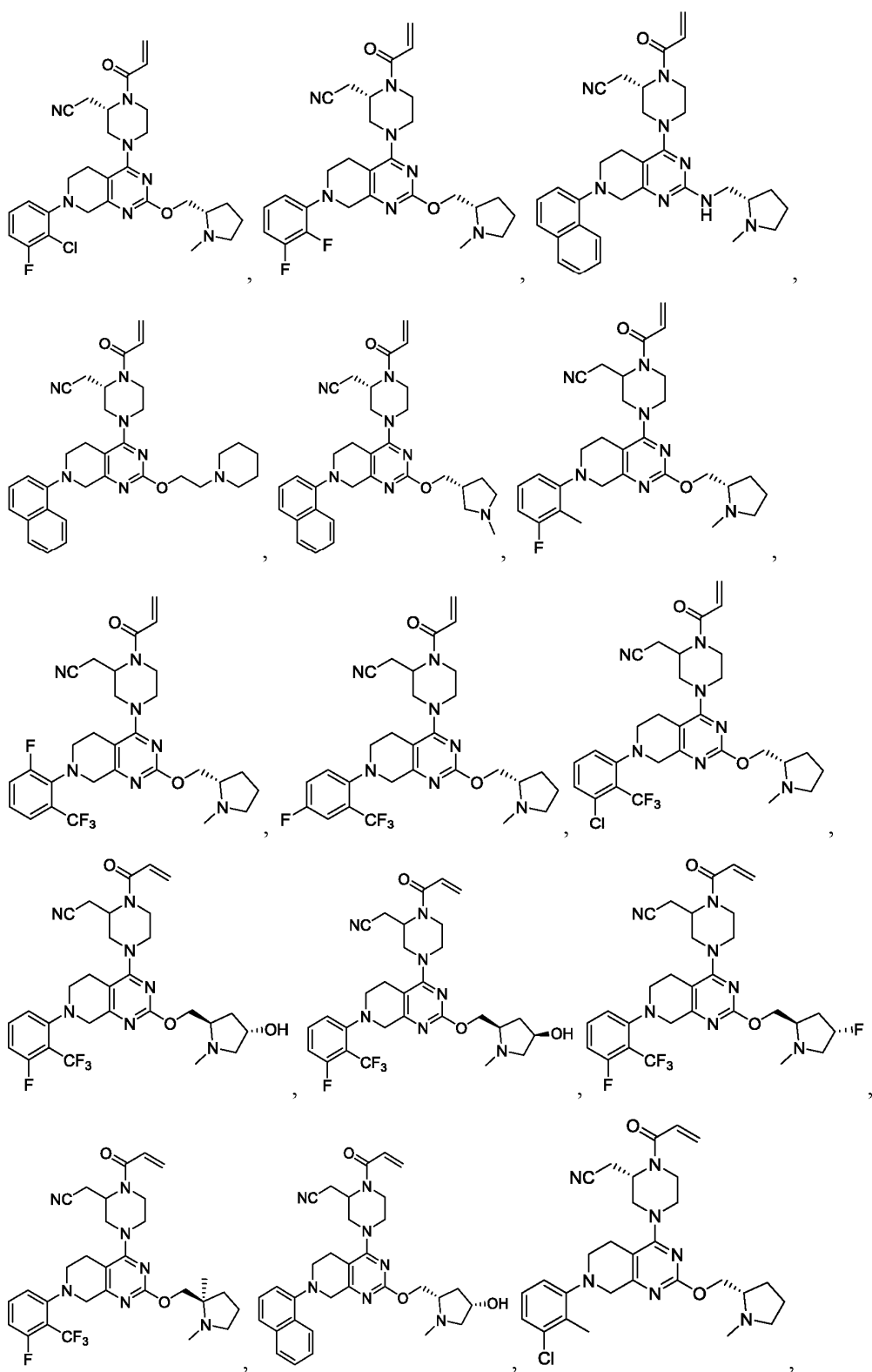


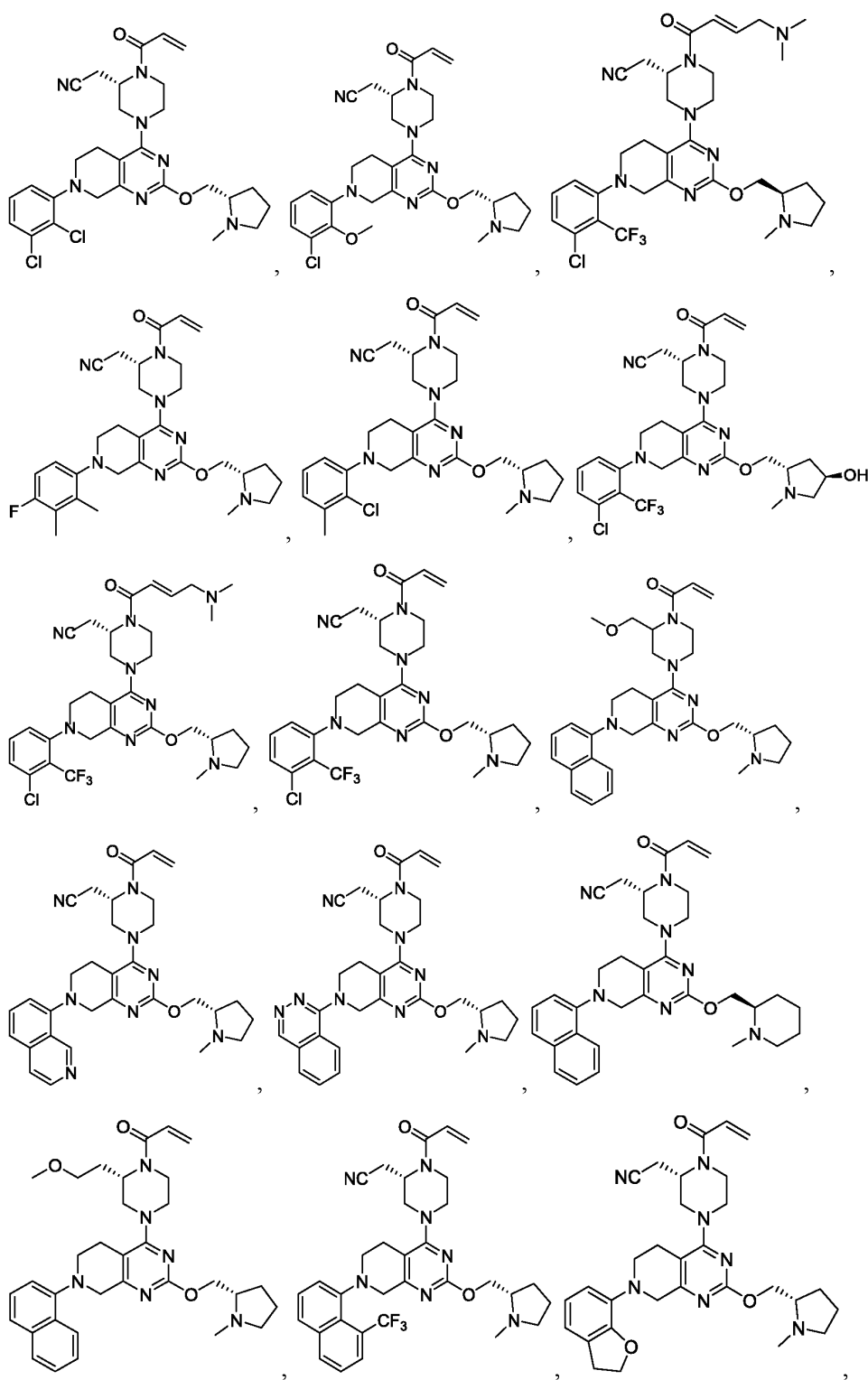


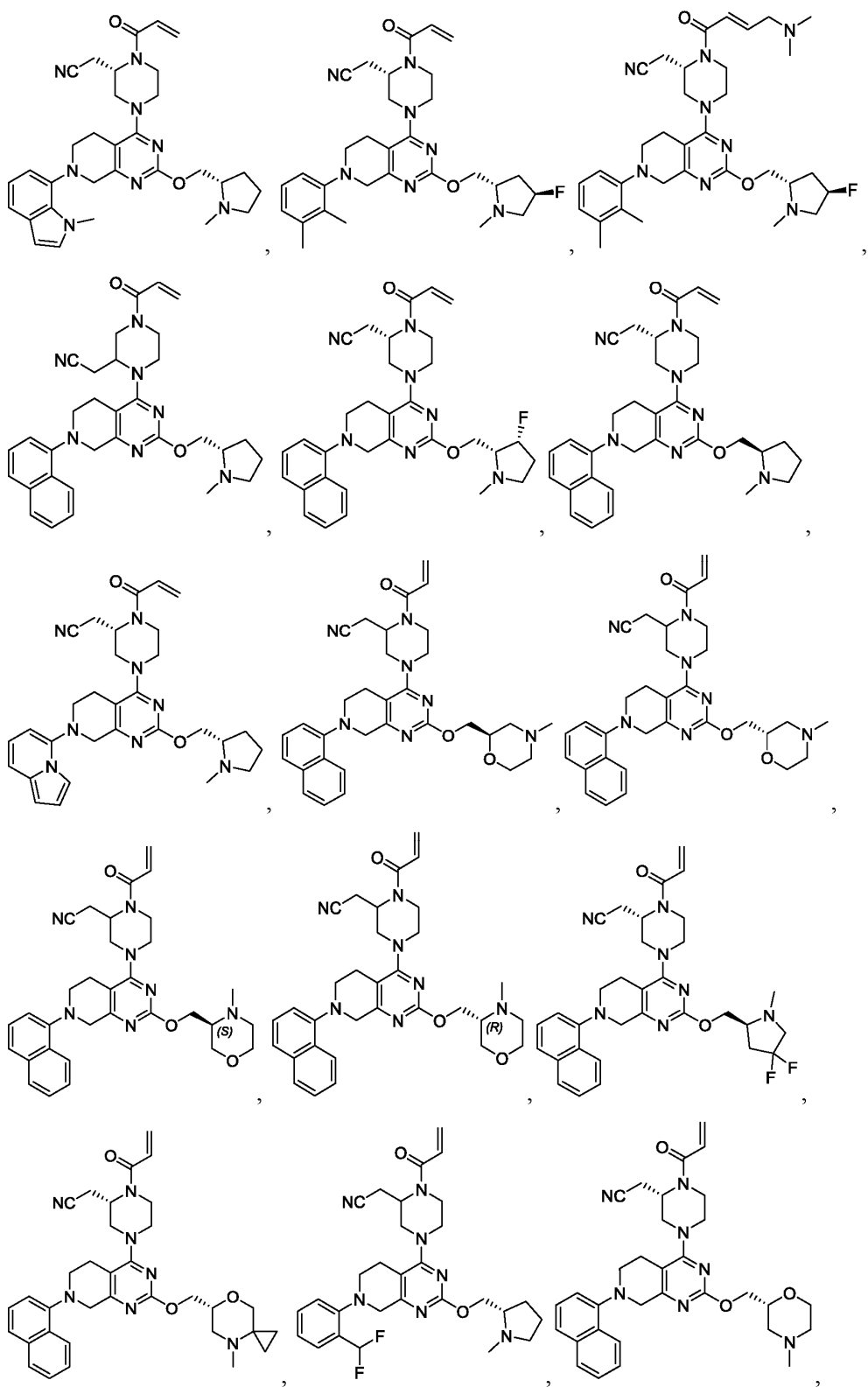


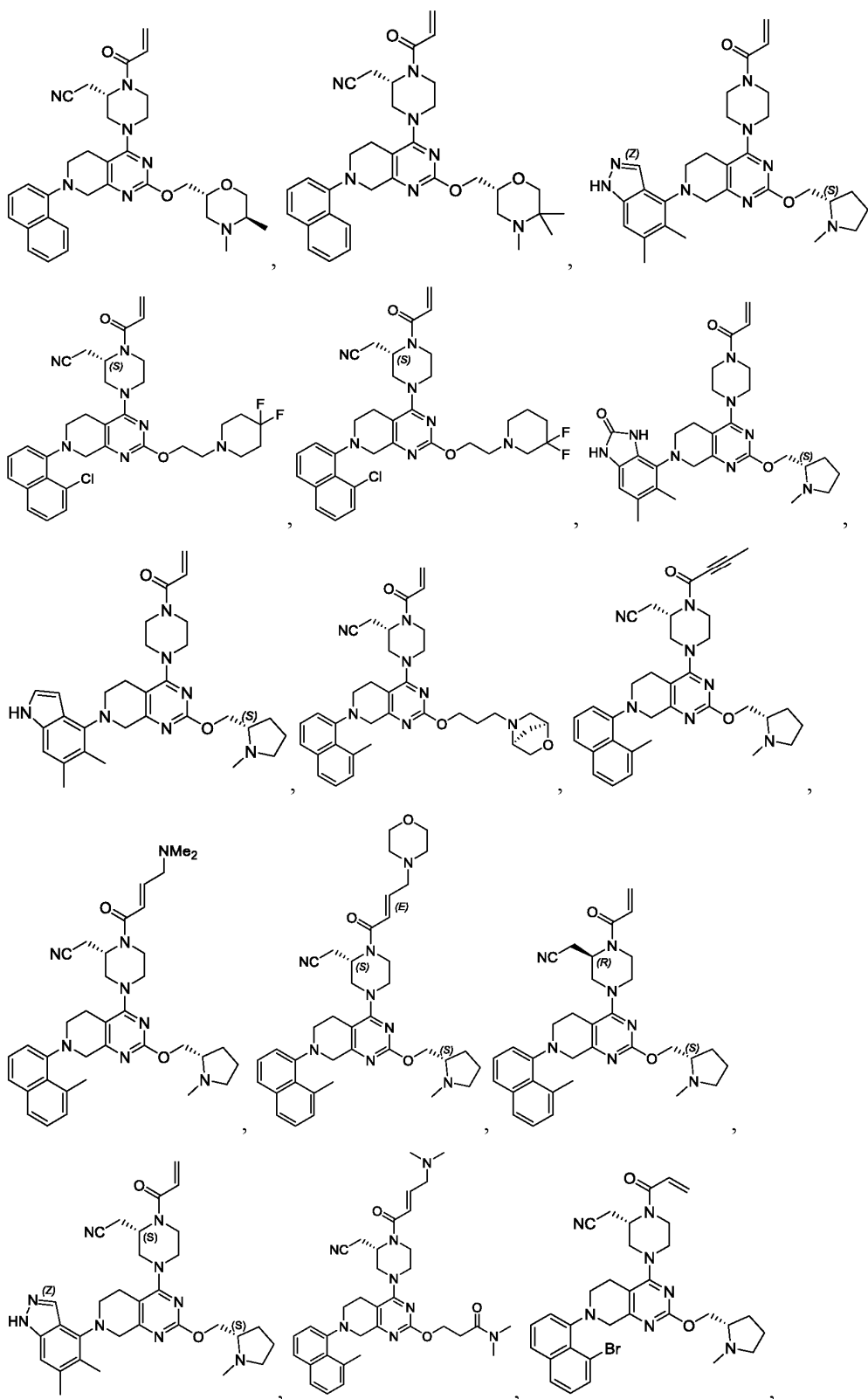


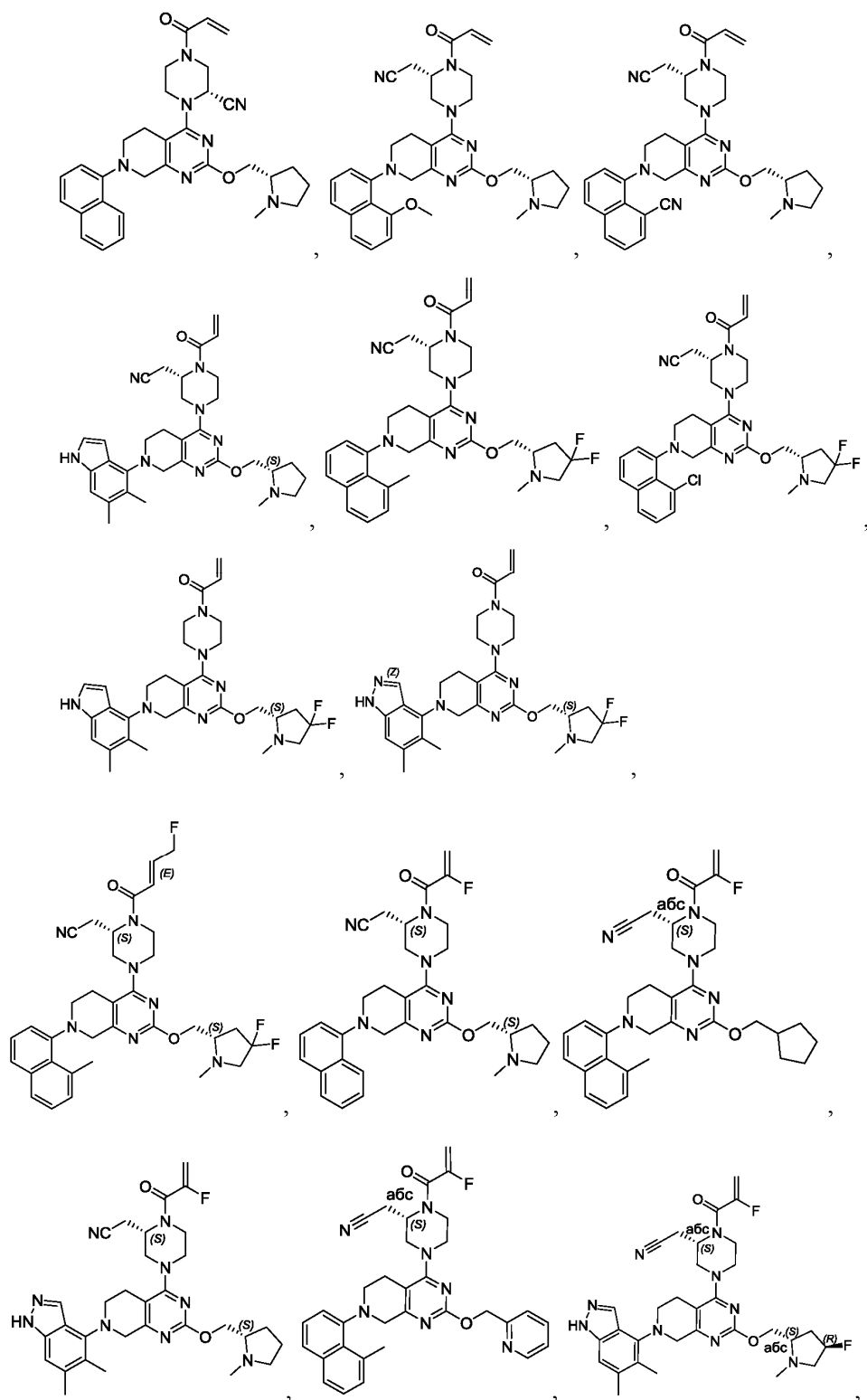


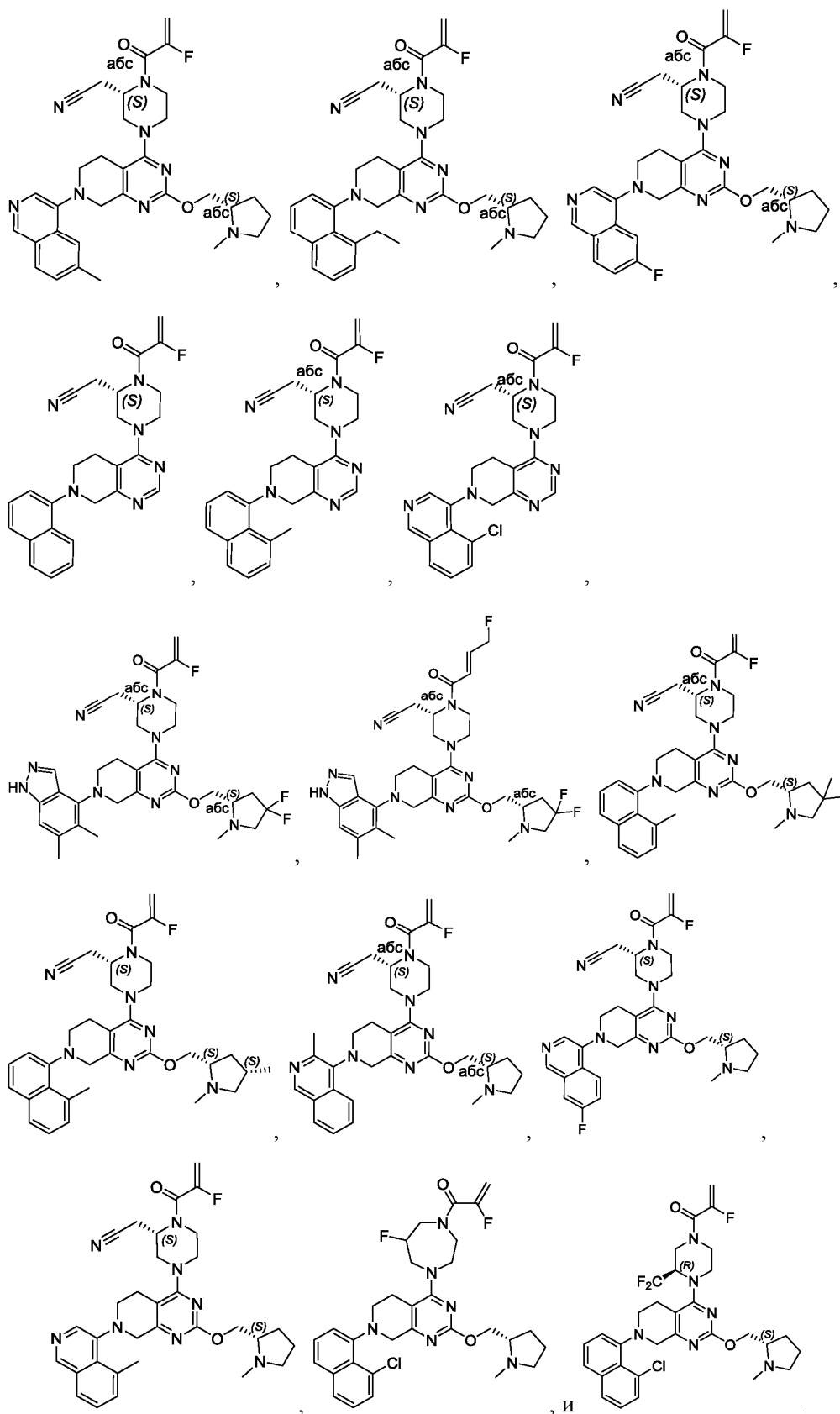






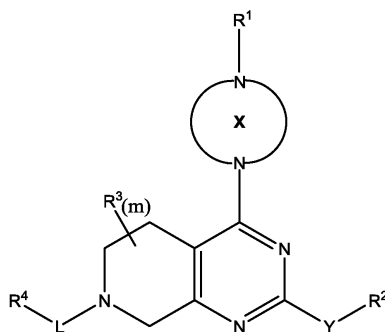






и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном аспекте изобретения предложены соединения, представленные формулой (II)



Формула (II)

или ее фармацевтически приемлемой солью,

где X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;

Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) $\equiv\equiv$ C(R^B)_p или -SO₂C(R^A) $\equiv\equiv$ C(R^B)_p;

R² представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может быть необязательно замещен одним или более R⁹;

каждый Z представляет собой C₁-C₄-алкилен;

каждый R³ независимо представляет собой C₁-C₃-алкил, оксо, галогеналкил, гидроксил или галоген;

L представляет собой связь, -C(O)- или C₁-C₃-алкилен;

R⁴ представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероцикла, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁶, R⁷ или R⁸;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил;

R⁶ представляет собой циклоалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, гидроксил, C₁-C₆-алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амина, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;

R⁸ представляет собой оксо, C₁-C₃-алкил, C₂-C₄-алкинил, гетероалкил, циано, -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, при этом C₁-C₃-алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, -OR, -N(R⁵)₂ или гетероарилем;

каждый R⁹ независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C₁-C₆-алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидоалкил или диалкиламинилалкил, при этом C₁-C₆-алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;

каждый R¹⁰ независимо представляет собой водород, ацил, C₁-C₃-алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;

R¹¹ представляет собой галогеналкил;

R^A отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C₁-C₃-алкил, галогеналкил, гетероалкил, -C(O)N(R⁵)₂ или гидроксиалкил;

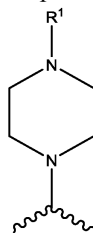
каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C₁-C₃-алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C₁-C₃-алкокси, галоген, галогеналкил, -ZNR⁵R¹¹, -C(O)N(R⁵)₂, -NHC(O)C₁-C₃-алкил, -CH₂NHC(O)C₁-C₃-алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C₁-C₃-алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещена одним или более R⁷;

или в случае, если $\equiv\equiv$ представляет собой двойную связь и p равно двум, то один R^B представляет собой водород и R^A, и один R^B, и атомы углерода, к которым они приСоединены, образуют 4-8-членный частично насыщенный циклоалкил, замещенный оксо;

m равно нулю или целому числу от 1 до 2; p равно одному или двум; и при этом, когда $\equiv\equiv\equiv$ представляет собой тройную связь, тогда R^A отсутствует, p равно одному и R^B представляет собой гидроксиалкил, или в случае, если $\equiv\equiv\equiv$ представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует и p равно двум, при этом в случае, если R^A представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, то по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий, циано, галоген, галогеналкил, гидроксиалкил, гетероалкил,

гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{ZNR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$ или гетероциклилалкил, при этом гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкила}$; или в случае, если каждый R^B представляет собой водород, то R^A представляет собой дейтерий, циано, галоген, галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, гидроксилалкил или гетероалкил.

В определенных вариантах реализации $\text{R}^1\text{-X}$ представляет собой:



где R^1 является таким, как определено в формуле II, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 , где R^8 является таким, как определено в формуле II. В определенных вариантах реализации R^8 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, где алкил необязательно замещен циано или OR^5 , или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$.

В конкретных вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A) \equiv \text{C}(\text{R}^B)_p$, где R^A , R^B и p являются такими, как определено в формуле II. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A) \equiv \text{C}(\text{R}^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой тройную связь и R^A отсутствует, p равно одному и R^B представляет собой гидроксилалкил.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^A) \equiv \text{C}(\text{R}^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, p равно два и по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий, циано, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, гидроксилалкил, гетероалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкокси}$, галоген, галогеналкил, $-\text{ZNR}^5\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкила}$, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещена одним или более R^7 . В одном варианте реализации, когда $\equiv$ представляет собой двойную связь, двойная связь находится в E-конфигурации. В одном варианте реализации двойная связь находится в Z-конфигурации.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой гетероциклилалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкила}$, а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации гетероциклильная часть гетероциклилалкила представляет собой азетидинил, замещенный галогеном. В определенных вариантах реализации галоген представляет собой фтор. В одном варианте реализации гетероциклильная часть гетероциклилалкила представляет собой пирролидинил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации галогензамещенный пирролидинил представляет собой фторпирролидинил или дифторпирролидинил.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой галоген, а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации галоген представляет собой хлор.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой галогеналкил, а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации галогеналкил представляет собой хлорметил, фторметил, дифторметил или трифторметил.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой гетероалкил, а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации гетероалкил представляет собой метоксиметил.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой $-\text{ZNR}^5\text{R}^{11}$, где Z представляет собой метилен, R^5 представляет собой метил и R^{11} представляет собой трифторметил или 2,2,2-трифторэтил, а другой R^B представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации один R^B представляет собой гидроксилалкил, а другой R^B представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7 , а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации гетероарил представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил или триазинил, каждый из которых замещен одним или более R^7 .

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой гетероарилалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 , а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации гетероарильная часть гетероарилалкила представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями R^7 . В одном варианте реализации один или более R^7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкил}$.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой $-C(O)N(R^5)_2$, а другой R представляет собой водород. В одном варианте реализации каждый R представляет собой водород. В одном варианте реализации каждый R^5 представляет собой C_1 - C_3 -алкил.

В некоторых вариантах реализации один R^B представляет собой $-NHC(O)C_1$ - C_3 -алкил или $-CH_2NHC(O)C_1$ - C_3 -алкил, а другой R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации C_1 - C_3 -алкил представляет собой метил.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A)=C(R^B)_p$, где R^A представляет собой дейтерий, циано, галоген, C_1 - C_3 -алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$, или гидроксиалкил, p равно двум, каждый R^B является водородом. В одном варианте реализации R^A представляет собой галоген. В одном варианте реализации галоген представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации R^A представляет собой галогеналкил. В одном варианте реализации галогеналкил представляет собой трифторметил. В одном варианте реализации R^A представляет собой циано. В одном варианте реализации R^A представляет собой гетероалкил. В одном варианте реализации гетероалкил представляет собой метокси. В одном варианте реализации R^A представляет собой гидроксиалкил.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой дейтерий, p равно двум, и по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и p равно двум, один R^B представляет собой водород и R^A , и один R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, замещенный оксо.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и p равно двум, один R^B представляет собой водород, второй R^B представляет собой диалкиламилалкил и R^A представляет собой галоген.

В одном варианте реализации Y представляет собой O или NR^5 и R^2 представляет собой гетероцикл или гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 . Неограничивающие примеры одного или более R^9 , когда R^2 представляет собой гетероцикл или гетероциклилалкил, включающий C_1 - C_3 -алкил, ацил, оксо, циано, алкокси, циклоалкил, циклоалкилметил, галоген и гидроксил. Неограничивающие примеры R^2 гетероциклов, необязательно замещенных одним или более R^9 , включают азетидинил, C_1 - C_3 -алкилзамещенный азетидинил (например, метилазетидинил), галогензамещенный азетидинил (например, дифторазетидинил), тетрагидропиранин, пирролидинил, C_1 - C_3 -алкилзамещенный пирролидинил (например, метилпирролидинил, диметилпирролидинил и изопропилпирролидинил), циклоалкилалкилпирролидинил, гидроксипирролидинил, галоген-замещенный пирролидинил (например, фторпирролидинил и дифторпирролидинил), галоген-замещенный N -метилпирролидинил (например, N -метилфторпирролидинил и N -метилдифторпирролидинил), метоксиэтилпирролидинил, алокси-замещенный N -метилпирролидинил (например, N -метилметоксипирролидинил), пиперазинил, диметиламинилпирролидинил, морфолинил, метилморфолинил, 1,4-оксазепанил, пиперидинил, C_1 - C_3 -алкилзамещенный пиперидинил (например, метилпиперидинил), ацилпиперидинил, цианопиперидинил, циклоалкилпиперидинил, галогенпиперидинил (например, фторпиперидинил), дигалогенпиперидинил (например, дифторпиперидинил), алкоксипиперидинил, пирролидонил, пиперидонил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил и азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

В одном варианте реализации гетероциклическая часть гетероциклилалкила представляет собой N -метилпирролидинил. В одном варианте реализации гетероциклическая часть гетероциклилалкила представляет собой 3,3-дифтор-1-метилпирролидинил.

В некоторых других вариантах реализации R^4 представляет собой арил. В одном варианте реализации R^4 выбран из группы, состоящей из фенила и нафтила, и необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 . Примеры заместителей R^7 включают галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил (например, C_1 - C_3 -алкил), циклоалкил, галогеналкил, Q -галогеналкил, амино, циано, гидроксиалкил и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q -галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q -галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из метила, трифторметила, гидроксила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^7 , независимо выбранными из метила, гидроксила, трифторметила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гидроксильной и C_1 - C_3 -алкильной или двумя C_1 - C_3 -алкильными. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный трифторметильной и C_1 - C_3 -алкильной или двумя C_1 - C_3 -алкильными.

В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил, где арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации арил представляет собой

нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_1 - C_3 -алкила, amino и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями R^7 , независимо выбранными из дифторметила, метила, гидроксила, amino, фтора и хлора. В одном варианте реализации замещенный нафтил представляет собой 8-хлорнафтил или 8-метилнафтил.

В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом и трифторметилем или C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом.

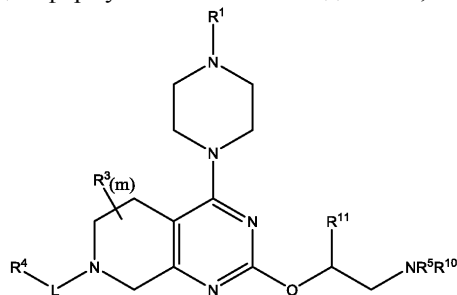
В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7 или R^8 , независимо выбранными из галогена, гидроксидом, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, алкокси и amino. В одном варианте реализации R^4 представляет собой индол, индазол, хинолин, изохинолин, пиридин или бензо[d]тиазол, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой индол, индазол, хинолин, изохинолин, пиридин или бензо[d]тиазол, необязательно замещенный одним или более R^7 или R^8 , независимо выбранными из оксо, галогена, гидроксидом, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, алкокси и amino.

В еще других вариантах реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно индол или индазол, каждый из которых может быть замещен одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 или R^8 , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксидом, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индазол, необязательно замещенный одним или двумя R^7 или R^8 , независимо выбранными из оксо, трифторметила, алкокси, галогеналкила и C_1 - C_3 -алкила. В других вариантах реализации R^4 гетероарил представляет собой хинолин или изохинолин, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой хинолин или изохинолин, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 , независимо выбранными из amino, гидроксидом, C_1 - C_3 -алкила и гидроксидом. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой хинолин или изохинолин, каждый из которых необязательно замещен R^7 , выбранным из гидроксидом и amino. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридин, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридин, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкила, галогена и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индол, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индол, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из гидроксидом, трифторметила и C_1 - C_3 -алкила.

В одном варианте реализации L представляет собой связь. В одном варианте реализации m равно нулю.

В одном варианте реализации R^8 представляет собой гетероалкил, C_2 - C_4 -алкил или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный -OR⁵, циано или гетероарилем. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил, цианометил, метоксиметил, гидроксиметил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой цианометил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой гидроксиметил.

В одном варианте реализации формула II включает соединения, имеющие формулу II-A



где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L и m имеют значения, определенные для формулы II, R^{11} представляет собой водород, метил или гидроксильный алкил, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 , где R^8 является таким, как определено в формуле II.

В конкретных вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где R^A , R^B и p являются такими, как определено в формуле II. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой тройную связь и R^A отсутствует, p равно одному и R^B представляет собой гидроксиалкил.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил, p равно два и по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий, циано, C_1 - C_3 -алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C_1 - C_3 -алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C_1$ - C_3 -алкил, $-CH_2NHC(O)C_1$ - C_3 -алкил, гетероарил, гетероарилалкил или гетероциклиалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C_1 - C_3 -алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещена одним или более R^7 .

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) = C(R^B)_p$, где R^A представляет собой дейтерий, циано, галоген, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$, или гидроксиалкил, p равно двум и каждый R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации R^A представляет собой галоген. В одном варианте реализации галоген представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации R^A представляет собой галогеналкил. В одном варианте реализации галогеналкил представляет собой трифторметил. В одном варианте реализации R^A представляет собой циано. В одном варианте реализации R^A представляет собой гетероалкил. В одном варианте реализации гетероалкил представляет собой метоксиметил. В одном варианте реализации R^A представляет собой гидроксиалкил.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой дейтерий, p равно двум, и по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий.

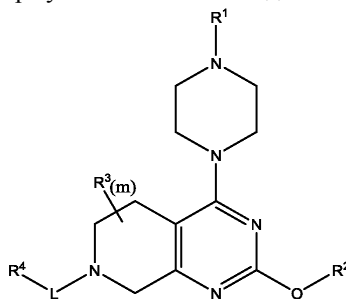
В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и p равно двум, один R^B представляет собой водород и R^A , и один R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, замещенный оксо.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и p равно двум, один R^B представляет собой водород, второй R^B представляет собой диалкиламниалкил и R^A представляет собой галоген.

В одном варианте реализации L представляет собой связь. В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации каждый R^7 или R^8 независимо выбран из оксо, гидроксила, amino, галогена, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, циклоалкила и алкокси. В одном варианте реализации R^5 и R^{10} каждый представляет собой C_1 - C_3 -алкил. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из метила, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, гидроксила, трифторметокси, гидроксила, фтора, хлора, изопропила, циклопропила и трифторметилтио. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^7 , независимо выбранными из гидроксила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гидроксидом и C_1 - C_3 -алкилом или двумя C_1 - C_3 -алкилами. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный Q-галогеналкилом и гидроксидом или фтором. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_1 - C_3 -алкила, amino и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями R^7 или R^8 , независимо выбранными из дифторметила, метила, гидроксила, amino, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом и трифторметилом или C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой индазол, необязательно замещенный одним или двумя R^7 или R^8 , независимо выбранными из оксо, алкокси, галогеналкила и C_1 - C_6 -алкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реали-

зации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хиолинил или изохиолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из amino, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкила, галогена и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из гидроксила и C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^{11} представляет собой метил. В одном варианте реализации пиперазинильное кольцо является незамещенным. В одном варианте реализации пиперазинильное кольцо замещено R^8 . В одном варианте реализации R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный циано или гидроксильной группой. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил, цианометил или гидроксиметил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил. В одном варианте реализации R^8 представляет собой гидроксиметил. В другом варианте реализации R^5 и R^{10} каждый представляет собой C_1 - C_3 -алкил, R^{11} представляет собой метил, R^8 представляет собой метил, цианометил или гидроксиметил, L представляет собой связь, и R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 .

В одном варианте реализации формула II включает соединения, имеющие формулу II-B



Формула II-B

где R^1 , R^3 , R^4 , L и m являются такими, как определено в формуле II, R^2 представляет собой гетероциклиалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 , где R^9 является таким, как определено в формуле II, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 , где R^8 является таким, как определено в формуле II.

В конкретных вариантах реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где R^A , R^B и p являются такими, как определено в формуле II. В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой тройную связь и R^A отсутствует, p равно одному и R^B представляет собой гидроксильную группу.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил, p равно два и по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий, циано, C_1 - C_3 -алкил, гидроксильную группу, гетероалкил, C_1 - C_3 -алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C_1-C_3$ -алкил, $-CH_2NHC(O)C_1-C_3$ -алкил, гетероарил, гетероарилалкил или гетероциклиалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C_1 - C_3 -алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещена одним или более R^7 .

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где R^A представляет собой дейтерий, циано, галоген, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$, или гидроксильную группу, p равно двум и каждый R^B представляет собой водород. В одном варианте реализации R^A представляет собой галоген. В одном варианте реализации галоген представляет собой фтор или хлор. В одном варианте реализации R^A представляет собой галогеналкил. В одном варианте реализации галогеналкил представляет собой трифторметил. В одном варианте реализации R^A представляет собой циано. В одном варианте реализации R^A представляет собой гетероалкил. В одном варианте реализации гетероалкил представляет собой метоксиметил. В одном варианте реализации R^A представляет собой гидроксильную группу.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и R^A представляет собой дейтерий, p равно двум, и по меньшей мере один R^B представляет собой дейтерий.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет собой двойную связь и p равно двум, один R^B представляет собой водород и R^A , и один R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, замещенный оксо.

В одном варианте реализации R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ представляет

собой двойную связь и r равно двум, один R^B представляет собой водород, второй R^B представляет собой диалкиламинулалкил и R^A представляет собой галоген.

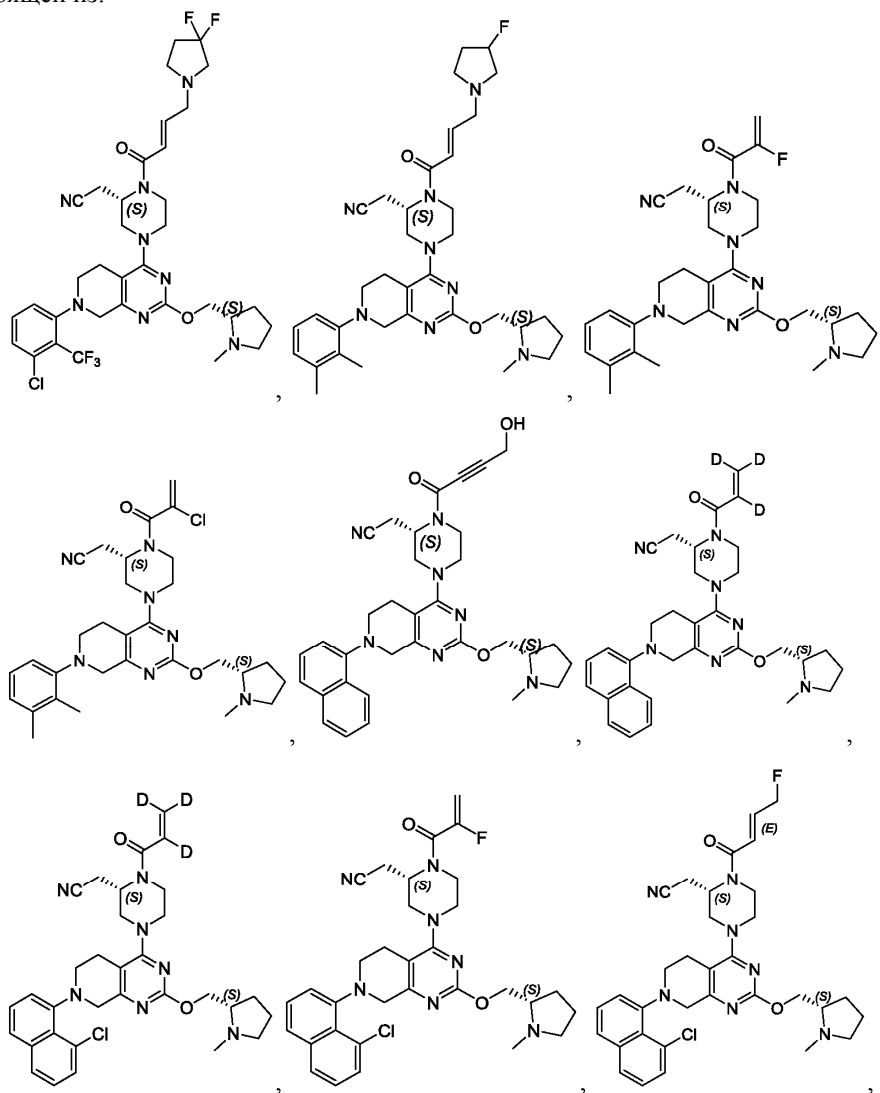
В одном варианте реализации гетероциклическая часть R^2 гетероциклического алкила представляет собой моноциклическую, бициклическую или мостиковую кольцевую систему, имеющую один или два кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O. В одном варианте реализации R^2 гетероциклический алкил представляет собой азетидинил, метилазетидинил, этилазетидинил, изопропилэтил, дифторазетидинил, циклопропилазетидинил, тетрагидропиридилазетидинил, тетрагидропиран, пирролидинил, метилпирролидинил, диметилпирролидинил, изопропилпирролидинил, циклоалкилалкилпирролидинил, гидроксипирролидинил, фторпирролидинил, дифторпирролидинил, (N-метил)фторпирролидинил, (N-метил)дифторпирролидинил, метоксиэтилпирролидинил, алкокси-замещенные N-метилпирролидинил (например, (N-метил)метоксипирролидинил), пиперазинил, диметиламинилпирролидинил, пирролидон, метилпирролидинон, морфолинил, метилморфолинил, этилморфолинил, изопропилморфолинил, оксетанил, 1,4-оксазепанил, пиперидинил, метилпиперидинил, ацилпиперидинил, цианопиперидинил, циклоалкилпиперидинил, галогенпиперидинил, дигалогенпиперидинил, фторпиперидинил, дифторпиперидинил, алкоксипиперидинил, пирролидонил, пиперидинон, тетрагидропирролизинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил или азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, необязательно замещенный одним или более R^9 . В одном варианте реализации каждый R^9 выбран из ацила, оксо, галогена, циано, C_1 - C_3 -алкила, алкокси, гидроксиалкила, гетероалкила, циклоалкила, аралкила, гетероциклического алкила и диалкиламидоалкила. В одном варианте реализации L представляет собой связь. В одном варианте реализации гетероциклическая часть R^2 гетероциклического алкила представляет собой (N-метил)дифторпирролидинил, включая 3,3-дифтор-1-метилпирролидинил. В одном варианте реализации гетероциклическая часть R^2 гетероциклического алкила представляет собой N-метилпирролидинил.

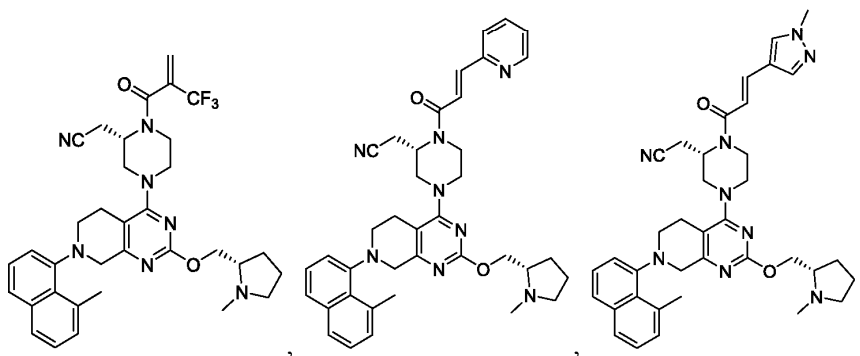
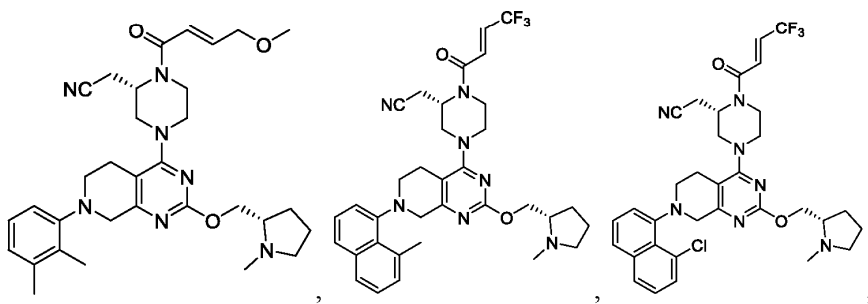
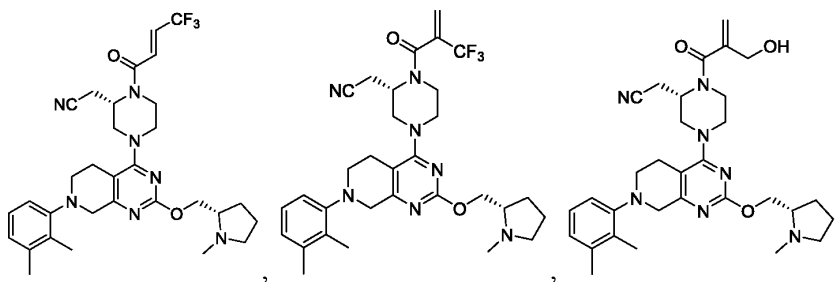
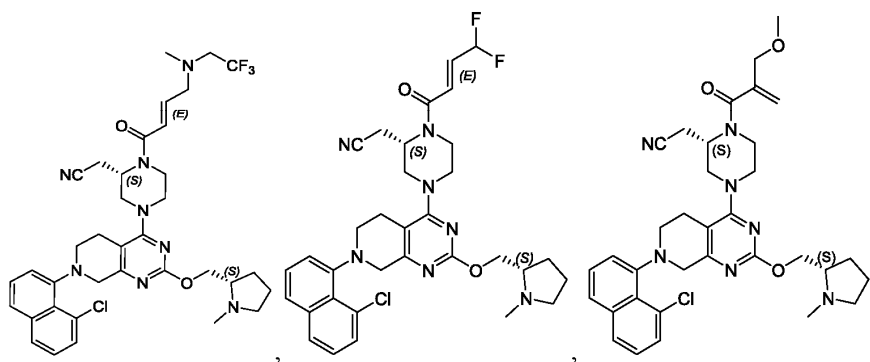
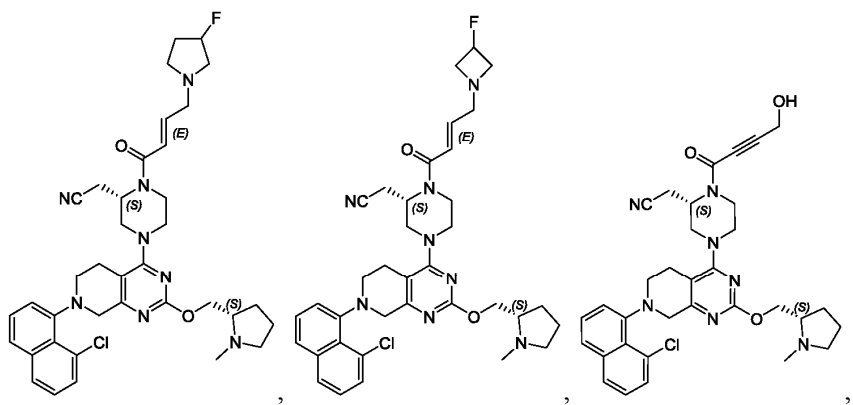
В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 . В одном варианте реализации каждый R^7 независимо выбран из гидроксила, амино, галогена, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила, циклоалкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из метила, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, гидроксила, трифторметокси, гидроксила, фтора, хлора, изопропила, циклопропила и трифторметилтио. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^7 , независимо выбранными из гидроксила, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный гидроксидом и C_1 - C_3 -алкилом или двумя C_1 - C_3 -алкилами. В одном варианте реализации арил представляет собой фенил, замещенный Q-галогеналкилом и гидроксидом или фтором. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный одной или более группами R^7 , независимо выбранными из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями R^7 , независимо выбранными из гидроксила, галогена, C_1 - C_3 -алкила, амино и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями R^7 , независимо выбранными из дифторметила, метила, гидроксила, амино, фтора и хлора. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом и трифторметилом или C_1 - C_3 -алкилом. В одном варианте реализации арил представляет собой нафтил, замещенный гидроксидом. В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой индазол, необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из алкокси, галогеналкила и C_1 - C_6 -алкила.

В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой хинолинил или изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^6 , R^7 или R^8 , независимо выбранными из оксо, амино, гидроксила, C_1 - C_3 -алкила и гидроксила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^7 , независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкила, галогена и галогеналкила. В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил, необязательно замещенный одним или более R^6 , R^7 или R^8 . В одном варианте реализации R^4 гетероарил представляет собой индолил,

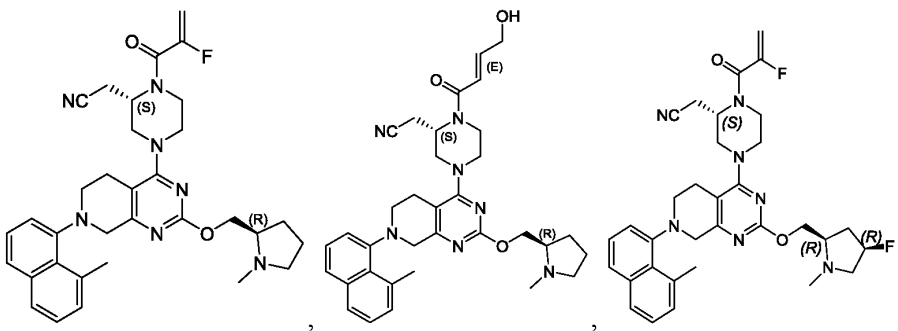
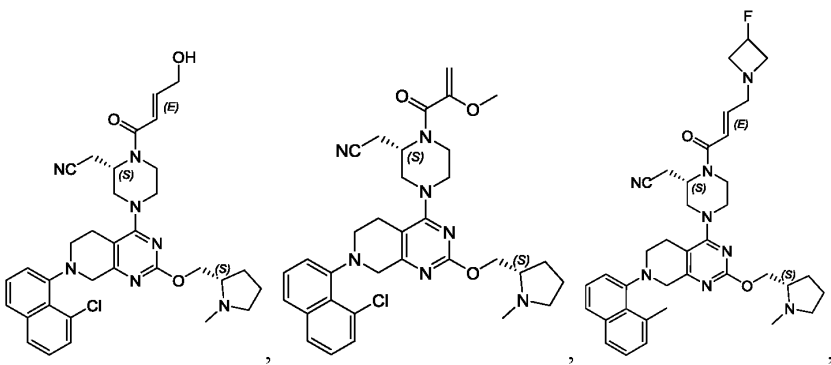
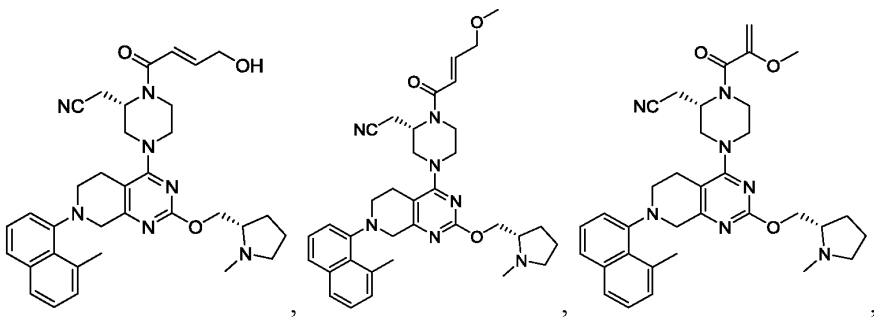
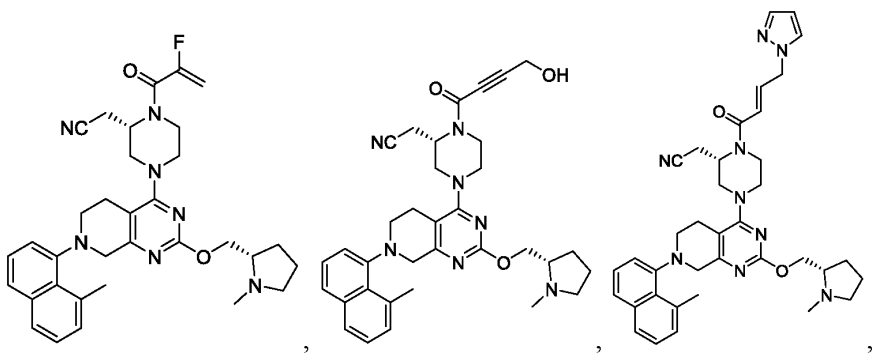
необязательно замещенный одним или двумя R^7 , независимо выбранными из гидроксила и C_1 - C_3 -алкила. В одном варианте реализации R^{11} представляет собой метил. В одном варианте реализации пиперазинильное кольцо является незамещенным. В одном варианте реализации пиперазинильное кольцо формулы II-B замещено R^8 . В одном варианте реализации R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный циано, гидроксилом или метокси. В одном варианте реализации R^8 представляет собой метил, цианометил, гидроксиметил или метоксиметил.

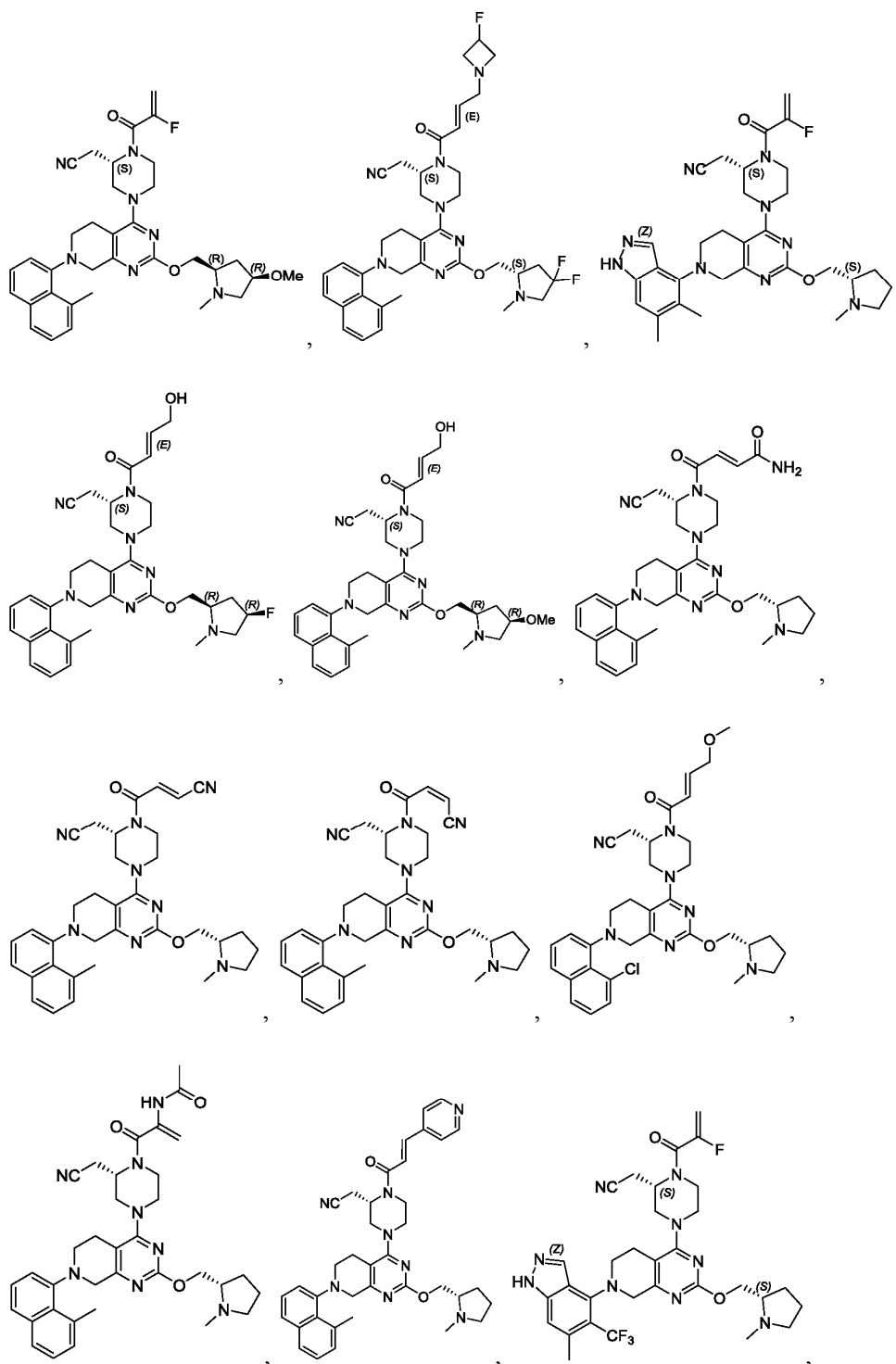
Неограничивающие примеры соединений формулы (II), формулы II-A и формулы II-B выбраны из группы, состоящей из:

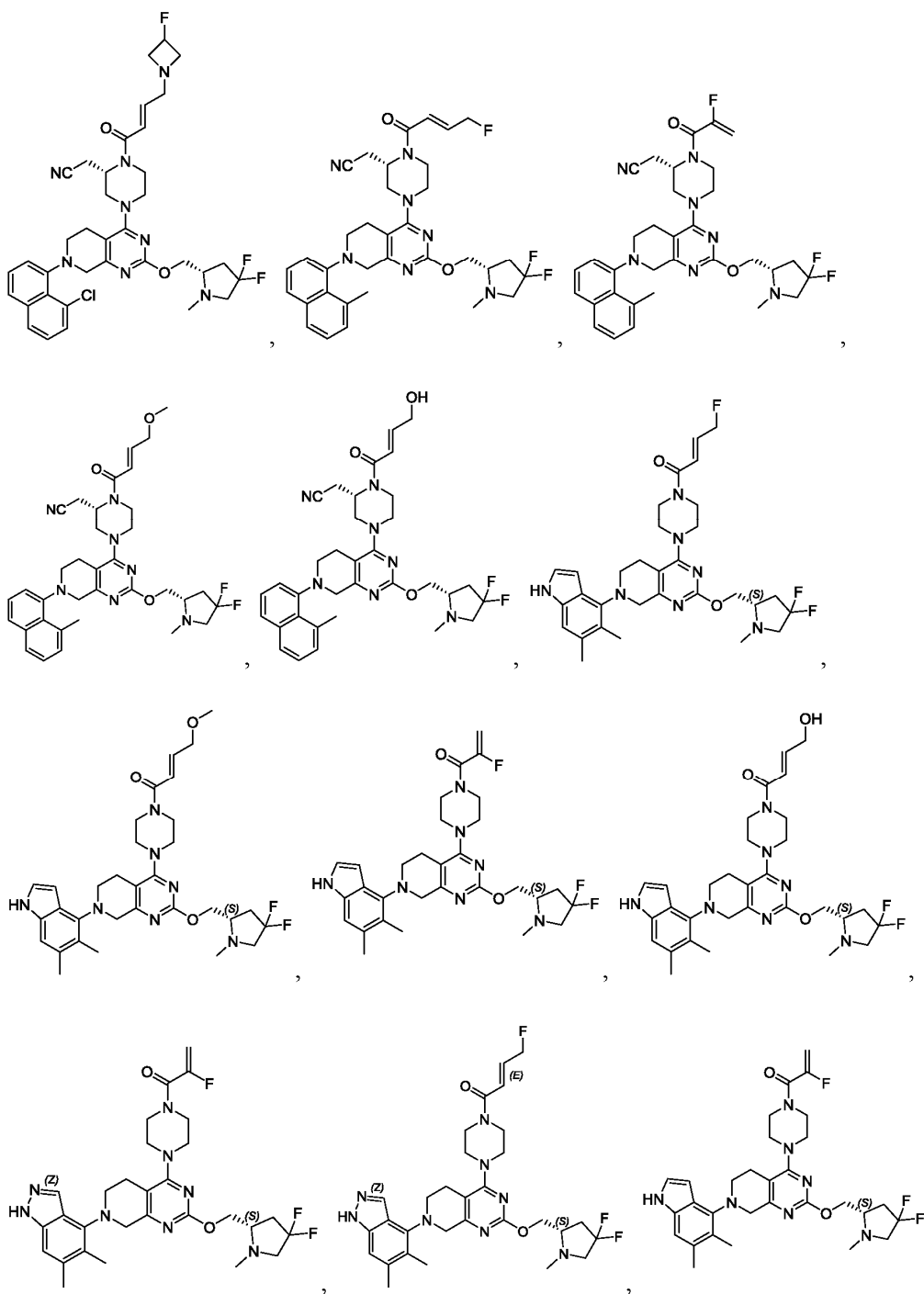


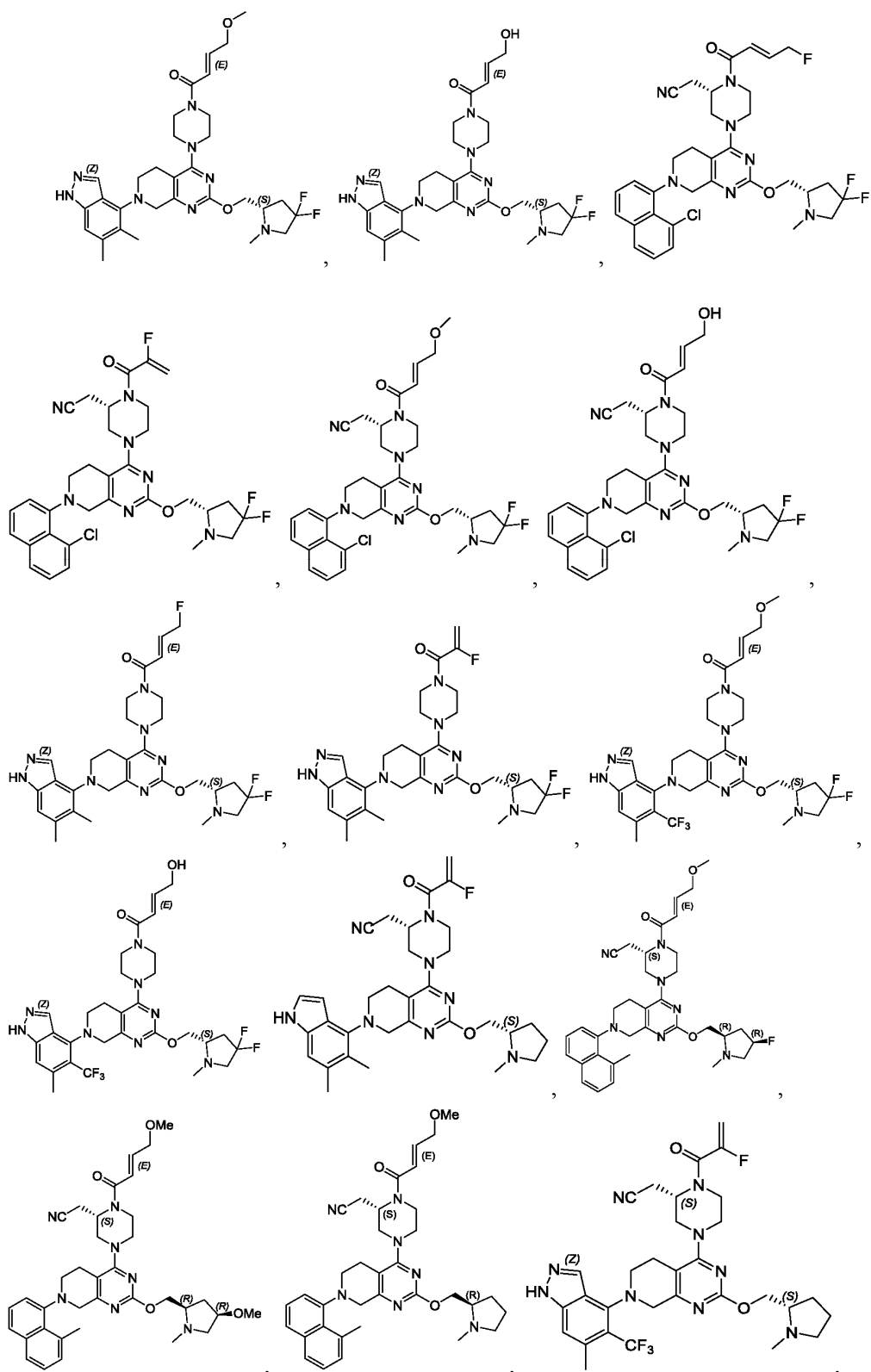


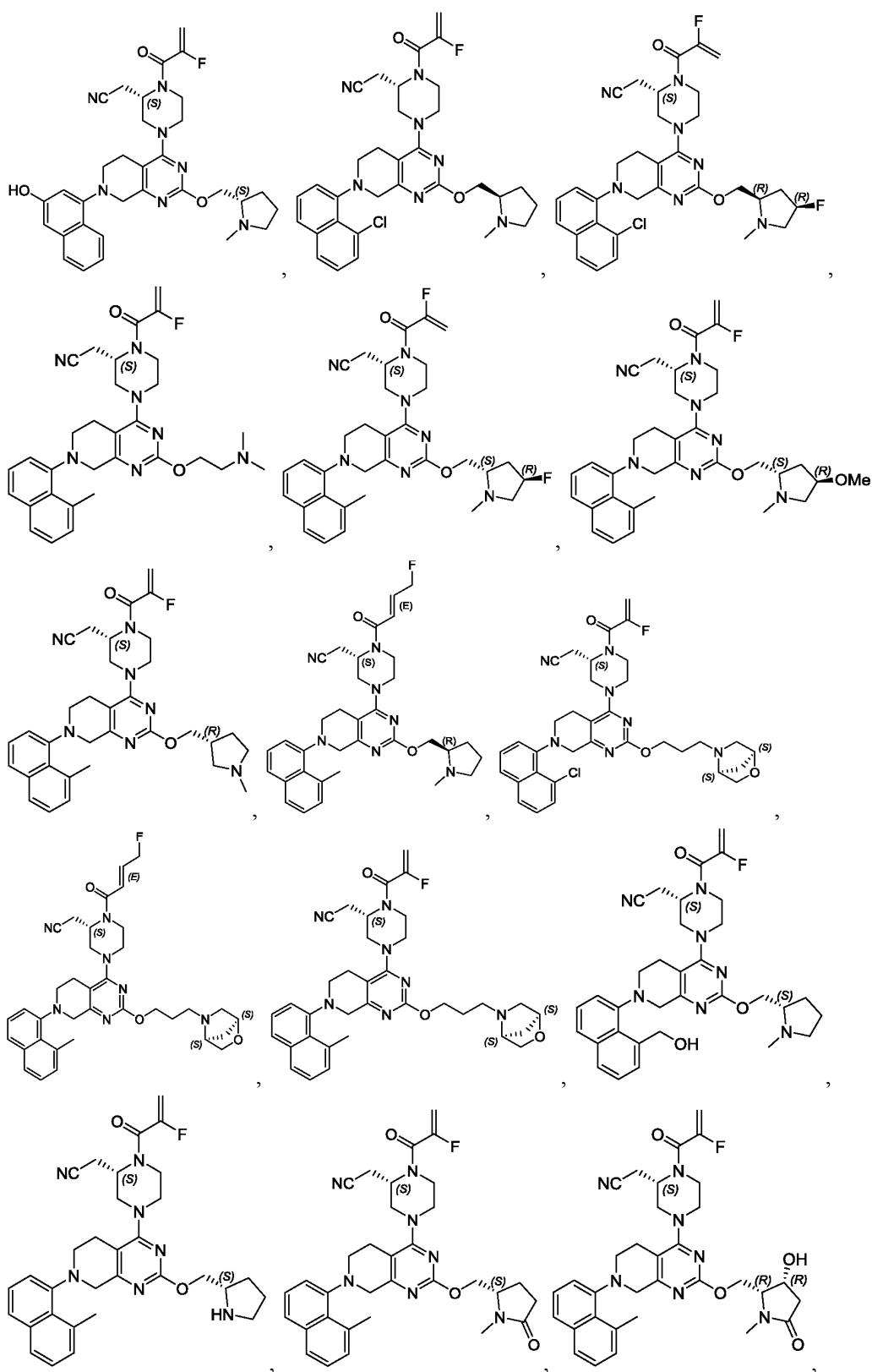


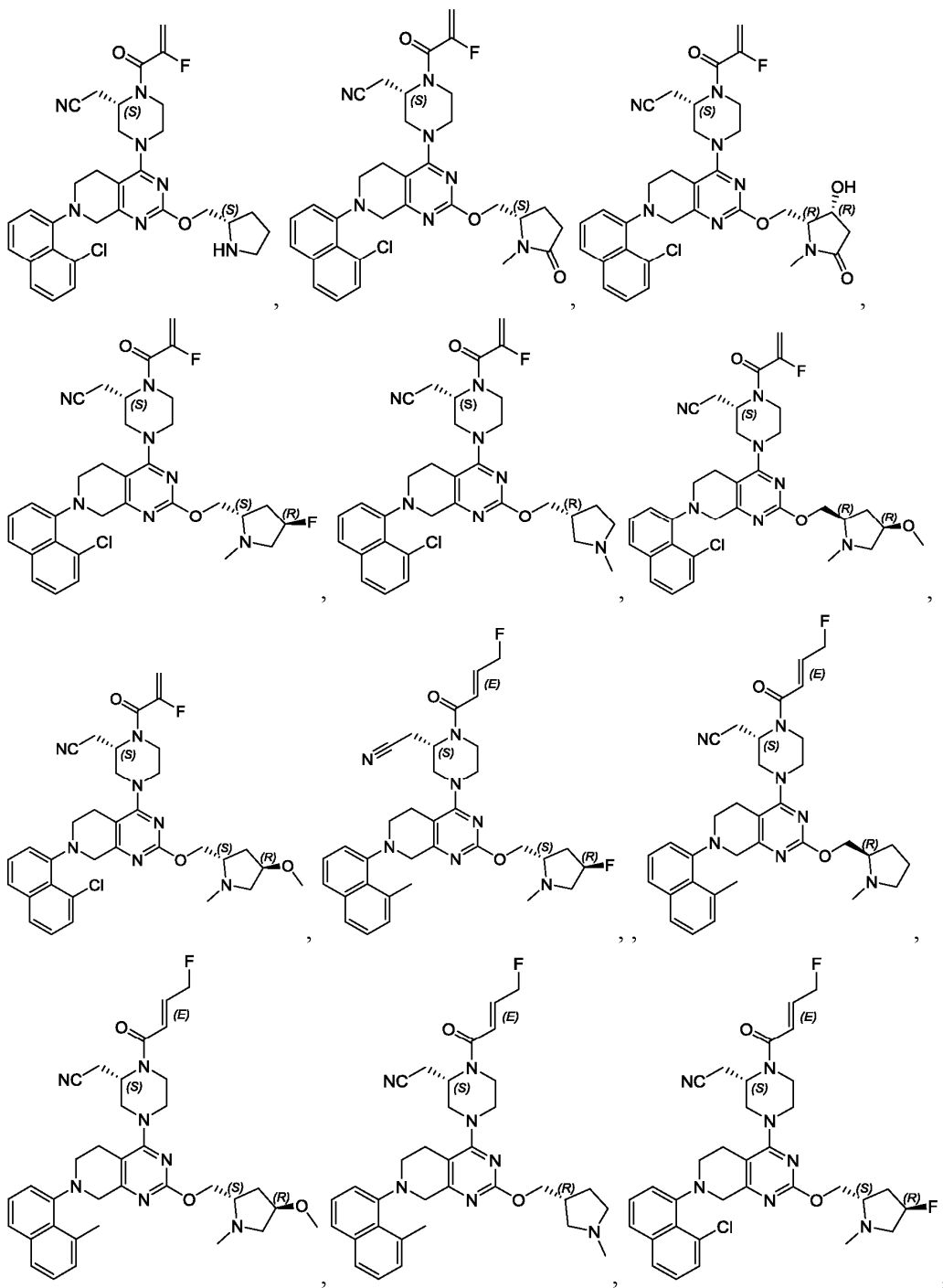


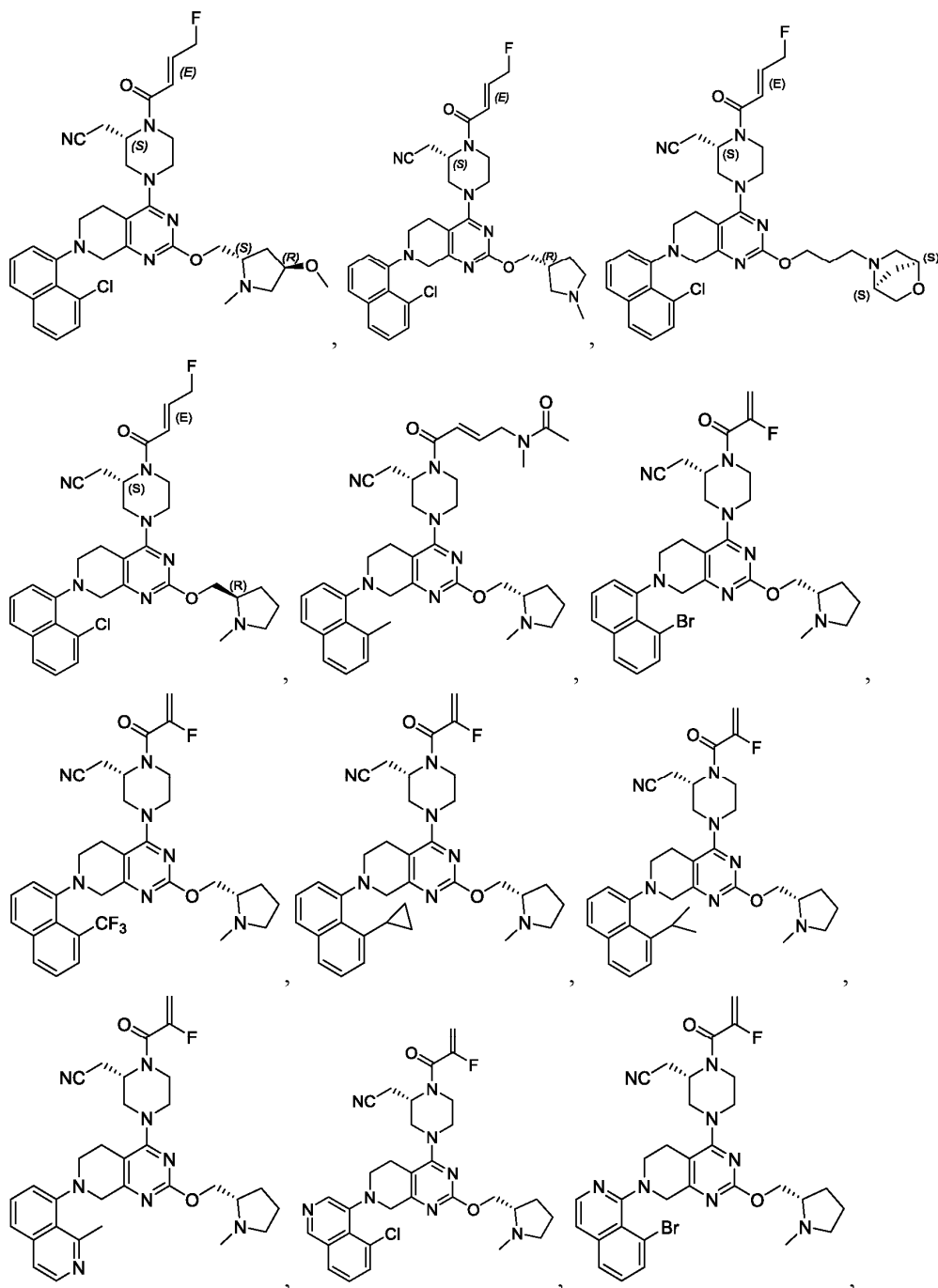


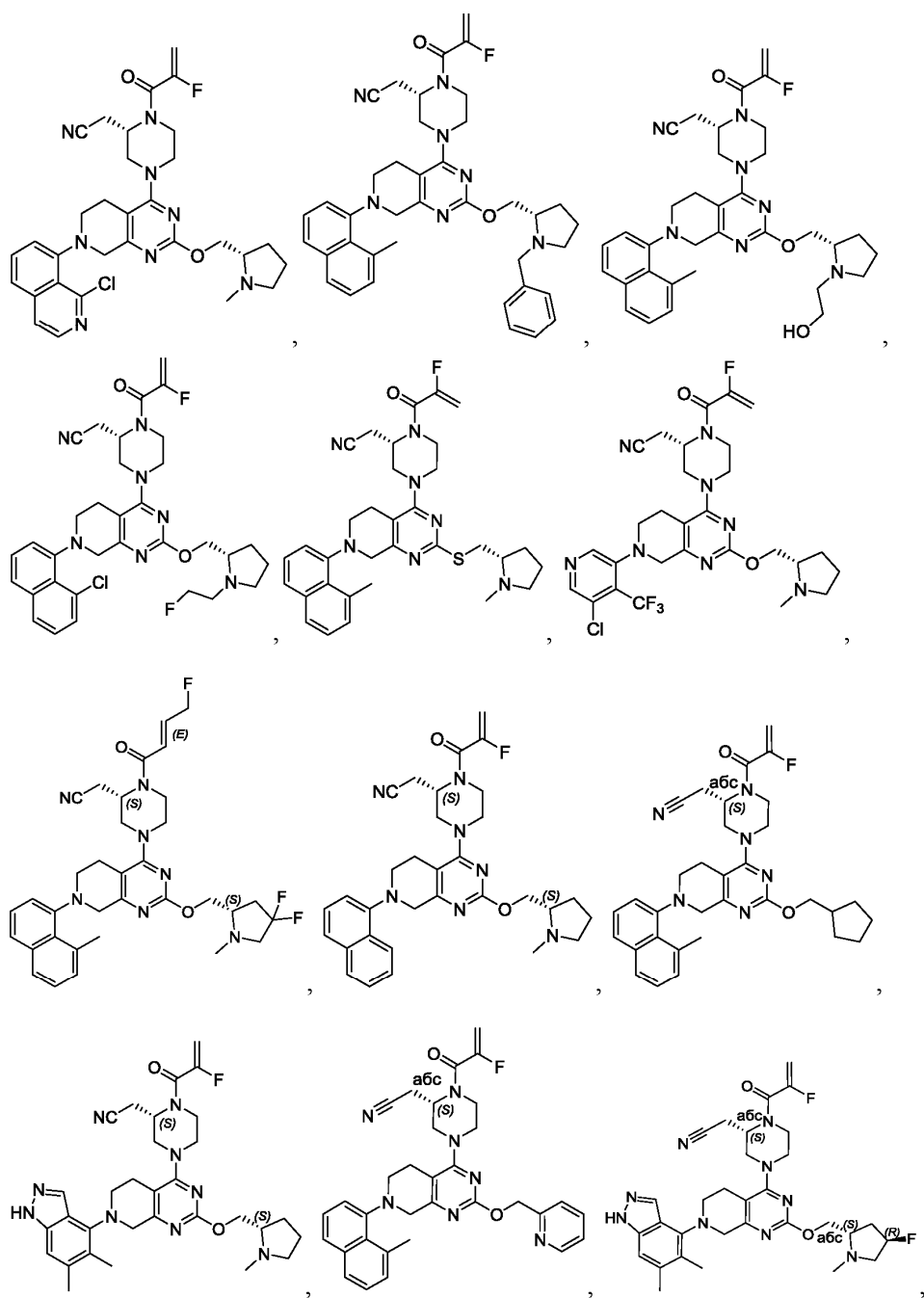


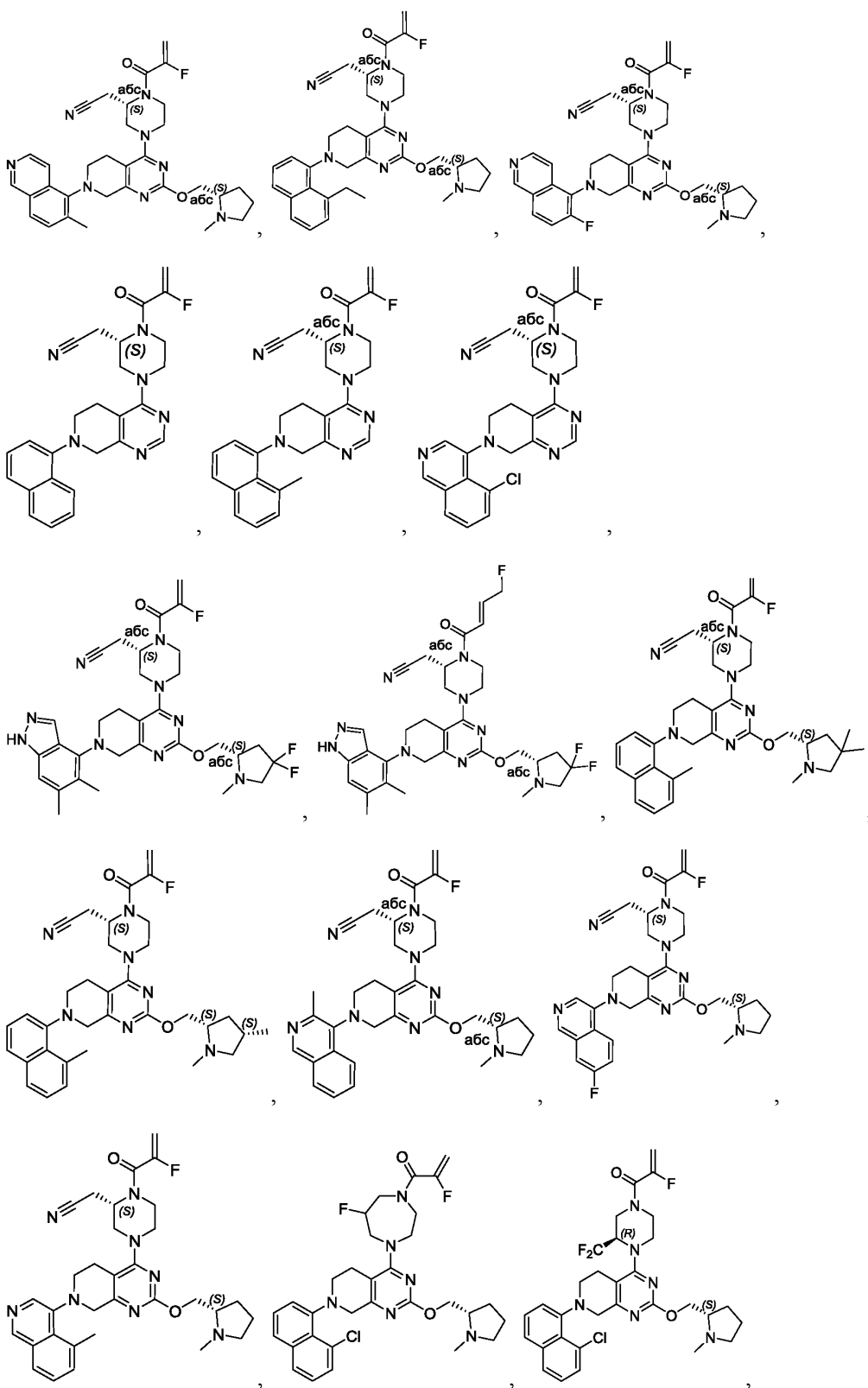


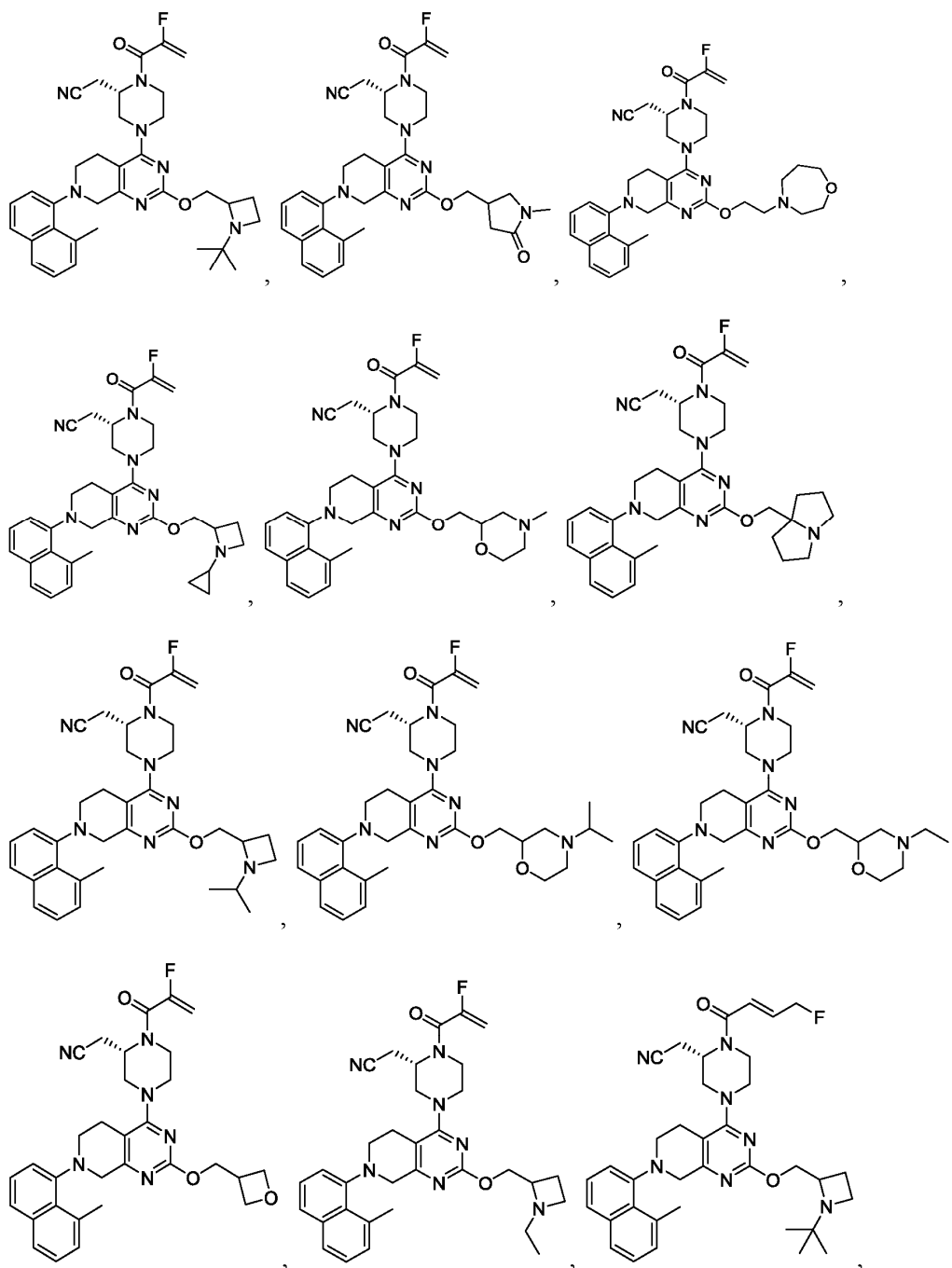


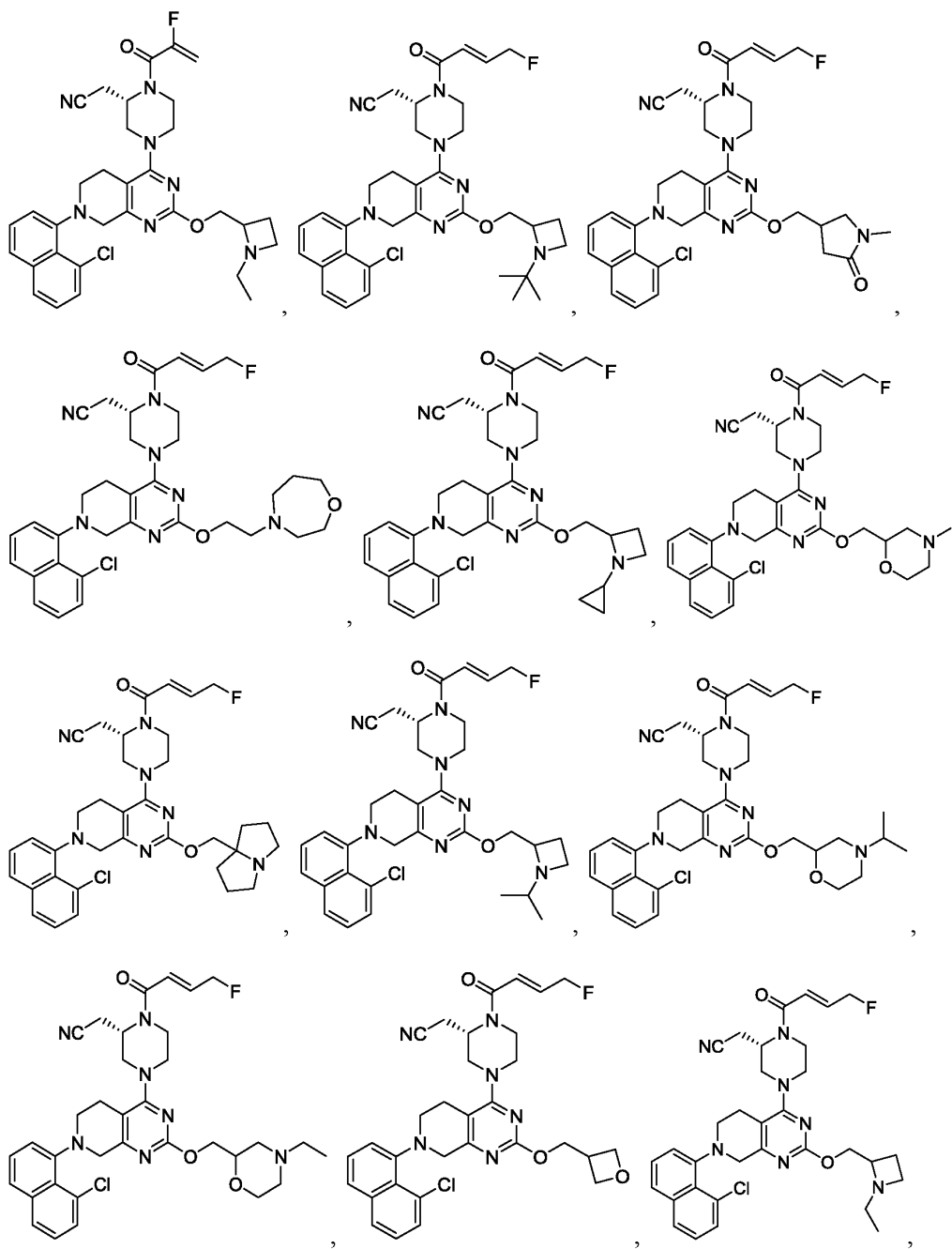


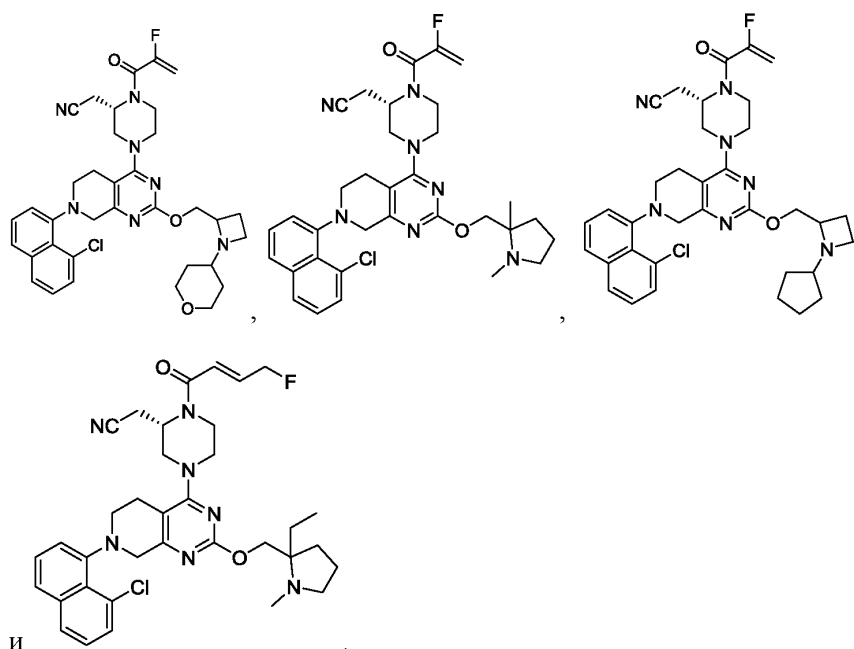












или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте реализации соединения формулы I включают соли трифторуксусной кислоты вышеуказанных соединений. Соединения формулы (I), формулы I-A, формулы I-B, формулы (II), формулы II-A или формулы II-B могут быть включены в состав фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор KRas G12C по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Соединения изобретения могут быть составлены любым способом, хорошо известным в данной области техники, и могут быть приготовлены для введения любым путем, включая, без ограничения, парентеральный, оральный, сублингвальный, трансдермальный, местный, интраназальный, интратрахеальный или интаректальный. В определенных вариантах реализации соединения по изобретению вводят внутривенно в условиях стационара. В одном варианте реализации введение может осуществляться пероральным путем.

Характеристики носителя будут зависеть от способа введения. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" означает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не влияет на эффективность биологической активности активного ингредиента(ов). Таким образом, композиции по изобретению могут содержать в дополнение к ингибитору разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность вышеуказанных соединений и проявляют минимальные или нулевые нежелательные токсикологические эффекты. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и тому подобное), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, палмовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также могут быть введены в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые конкретно включают четвертичную аммониевую соль формулы $--NR^+Z^-$, где R представляет собой водород, алкил или бензил и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннаот, манделоат, бензилоат и дифенилацетат).

Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая серьезных токсических эффектов у пациента, которого лечат. В одном варианте реализации доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от около 0,01 до 300 мг/кг, на-

пример от 0,1 до 100 мг/кг в день, и в качестве дополнительного примера от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела получателя в сутки. Типичная местная дозировка будет варьироваться от 0,01 до 3% мас., в подходящем носителе. Диапазон эффективных доз фармацевтически приемлемых производных может быть рассчитан на основе массы исходного соединения, которое должно быть доставлено. Если производное проявляет активность само по себе, эффективная дозировка может быть оценена, как указано выше, с использованием массы производного или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по данному изобретению, можно использовать в описанных в данном документе способах применения.

Способы применения

В еще одном аспекте изобретения предложены способы ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой желательное ингибирование активности KRas G12C, с эффективным количеством соединения формулы (II), формулы II-A или формулы II-B, его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном варианте реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

Используемый в данном документе термин "приведение в контакт" относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" KRas G12C с соединением, предложенным в данном документе, включает введение соединения, предложенного в данном документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющий KRas G12C, а также, например, введение соединения, предложенного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas G12C.

В одном варианте реализации клетка, в которой требуется ингибирование активности KRas G12C, приводится в контакт с эффективным количеством соединения формулы (II), формулы II-A или формулы II-B, чтобы отрицательно модулировать активность KRas G12C. В других вариантах реализации может быть использовано терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли или фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (II), формулы II-A или формулы II-B.

Посредством негативной модуляции активности KRas G12C способы, описанные в данном документе, предназначены для ингибирования нежелательной пролиферации клеток, возникающей в результате усиления активности KRas G12C в клетке. Клетки могут приводиться в контакт с однократной дозой или множественными дозами в соответствии с конкретной схемой лечения для достижения желаемой негативной модуляции KRas G12C. Степень ковалентной модификации KRas G12C может контролироваться *in vitro* с использованием хорошо известных способов, включая способы, описанные в примере А ниже. Кроме того, ингибирующую активность типичных соединений в клетках можно контролировать, например, измеряя ингибирование активности KRas G12C по количеству фосфорилированного ERK, включая таковое, которое описано в примере В ниже, для оценки эффективности лечения, и дозировки могут быть соответствующим образом скорректированы лечащим врачом.

В другом аспекте способы лечения рака у нуждающегося в этом пациента включают введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) Соединения формулы, его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемые соли.

Композиции и способы, представленные в данном документе, могут использоваться для лечения рака, ассоциированного с KRas G12C, у пациента, нуждающегося в этом, включая введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), формулы II-A или формулы II-B, его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легких.

Композиции и способы, предложенные в данном документе, могут быть использованы для лечения широкого спектра раковых заболеваний, включая опухоли, такие как рак легких, предстательной железы, молочной железы, мозга, кожи, рак шейки матки, рак яичка и т.д. Более конкретно, рак, который можно лечить с помощью композиций и способов по изобретению включает, но не ограничивается ими, такие типы опухолей, как астроциты, рак молочной железы, шейки матки, ободочной и прямой кишки, эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, рак гортани, легких, полости рта, яичников, предстательной железы и щитовидной железы, и саркомы. Более конкретно, эти соединения могут быть использованы для лечения рака: сердца: саркомы (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенного рака (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный, аденокарцинома), альвеолярного (бронхиолярный) рака, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; рака желудочно-кишечного тракта: рака пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опу-

холи, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, трубчатая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); рака мочеполовых путей: почек (аденокарцинома, опухоль Вильма (нефробластома), лимфома, лейкомия), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), простаты (аденокарцинома, саркома), рака яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); рака печени: гепатомы (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; рака желчевыводящих путей: рака желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; рака костей: остеогенной саркомы (остеосаркома), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (саркома ретикулярных клеток), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофиомы, остеонидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; рака нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофибромы спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологического рака: рака матки (рак эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухоловая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичника (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированный рак), гранулозо-текально клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), рака вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (прозрачная клеточная карцинома, плоскоклеточный рак, ботрионидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллоидных труб (карцинома); гематологического рака: рака крови (миелодный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественная лимфома); рака кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака, саркомы Капоши, дисплазии родинок, липомы, ангиомы, дерматофибром, келоидов, псориаза; и рака надпочечников: нейробластомы. В определенных вариантах реализации рак представляет собой мелкоклеточный рак легких.

Концентрация и путь введения пациенту будут варьироваться в зависимости от рака, подлежащего лечению. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и соли, также можно вводить совместно с другими противоопухолевыми соединениями, например химиотерапией, или использовать в сочетании с другими видами лечения, такими как облучение или хирургическое вмешательство, либо в качестве адьюванта до операции или после операции.

Также, в данном документе предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в данном документе для использования в терапии.

Также, в данном документе предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе для использования в лечении рака.

Также, в данном документе предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для использования в ингибировании KRas G12C.

Также, в данном документе предложено соединение формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или фармацевтическая композиция, как определено в данном документе для использования в лечении связанного с KRas G12C заболевания или расстройства.

Также, в данном документе предложено использование соединения формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения рака.

Также, в данном документе предложено использование соединения формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для ингибирования активности KRas G12C.

Также, в данном документе предложено использование соединения формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения связанного с KRas G12C заболевания или расстройства.

Также, в данном документе предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает (а) определение того, что рак связан с KRas G12C мутацией (например,

связанный с KRas G12C рак) (например, как определено с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы I-A, формулы I-B, формулы II, формулы II-A или формулы II-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

Специалист в данной области техники поймет, что как испытания *in vivo*, так и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепринятых моделей клеток и/или животных предсказывают способность тестируемого соединения лечить или предотвращать данное расстройство.

Специалист в данной области техники также поймет, что клинические испытания на людях, в том числе первичные испытания на людях, испытания с диапазоном доз и эффективностью на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих данным заболеванием, могут быть завершены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской области техники.

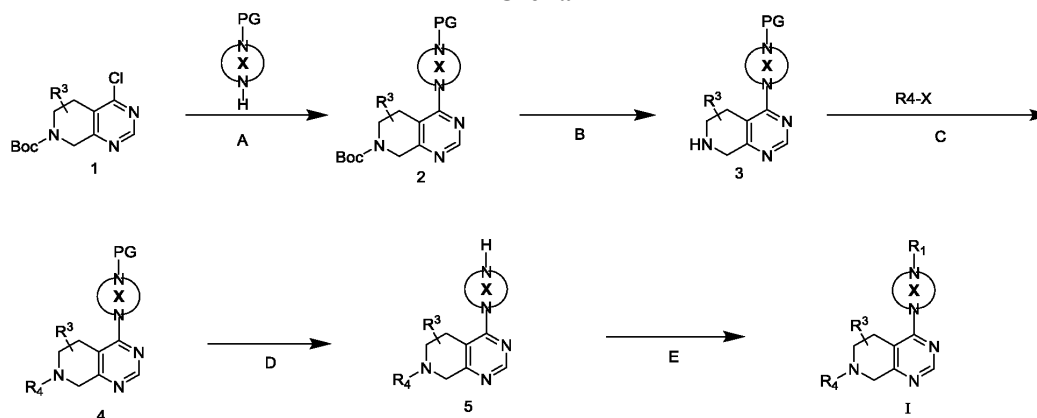
Схемы и примеры

Соединения по данному изобретению могут быть получены из коммерчески доступных реагентов с использованием синтетических способов и схем реакций, описанных в данном документе, или с использованием других реагентов и обычных способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Например, соединения по данному изобретению могут быть получены в соответствии с общими реакционными схемами I и II.

Общие схемы реакции

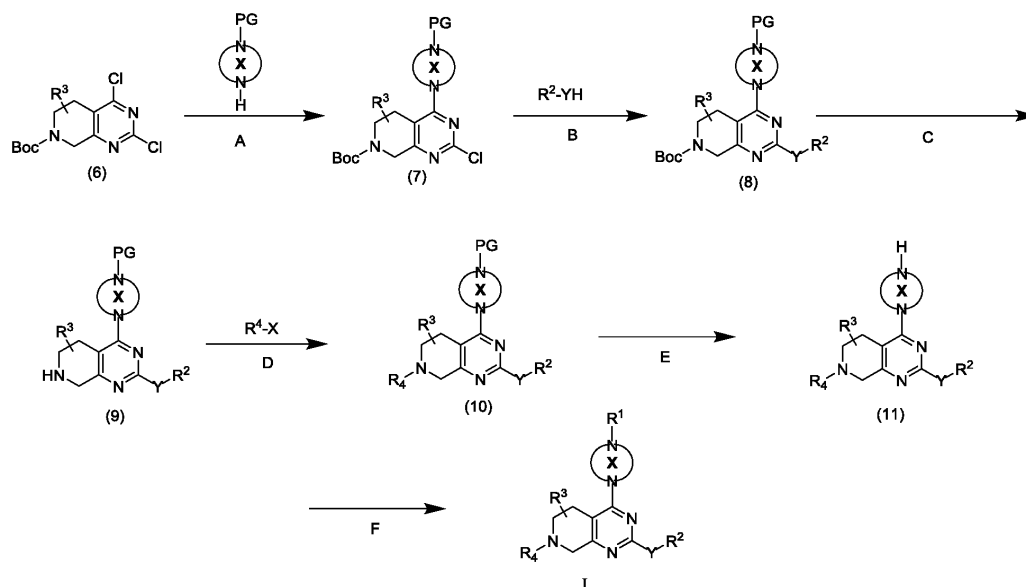
Схема I



Соединения формулы I, в которой L и Y представляют собой связи, R² представляет собой водород и R⁴ представляет собой арил или гетероарил, могут быть получены в соответствии со схемой I. На стадии Соответствующим образом функционализированный дигидропиридопиримидин (1) сочетают с гетероциклом, содержащим один нуклеофильный амин, и другой амин, связанный с защитной группой, с получением соединения (2). Это сочетание происходит в растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хунига. На стадии В Вос-группу соединения (2) удаляют, используя условия, известные в данной области техники, например, с трифторуксусной кислотой в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (3). На стадии С заместитель R⁴ вводится с помощью палладиевого сочетания с использованием подходящей функционализированной арильной или гетероарильной системы, например арилтрифлата, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd₂DBA₃/Xantphos, в растворителе, таком как толуол с основанием, таким как третибутоксид натрия, для получения соединения (4). На стадии D защитную группу кольца X соединения (4) удаляют, например, гидрогенолизом Pd/C в присутствии H₂ в полярном растворителе, таком как EtOH/ТГФ, с получением соединения (5). На заключительной стадии Е, R¹ вводят для получения соединения формулы I, например, путем обработки хлорангидридом, имеющим формулу Cl-C(O)C(R^A)C(R^B)_p или Cl-SO₂C(R^A)C(R^B)_p, или ангидридом, имеющим формулу C(R^B)_pC(R^A)C(O)OC(O)C(R^A)C(R^B)_p, где R^A, R^B и p являются такими, как определено в формуле I. Например, в случае, когда R¹ представляет собой акрилоильную группу, эта реакция протекает, например, в растворителе, таком как метилхлорид, в присутствии акрилоилхлорида или акрилоилангидрида и основания, такого как основание Хунига. В некоторых случаях R⁴ также будет содержать защитную группу, которая может быть удалена на последующей стадии синтетической последовательности.

Соединения (1), (2), (3), (4) и (5), как показано и описано выше для схемы I, являются полезными в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы I и, представленных в качестве дополнительных аспектов изобретения.

Схема II

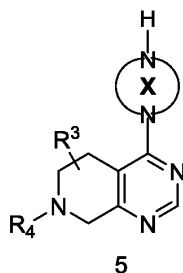


Соединения формулы I, где L представляет собой связь, $-Y-R^2$ не является водородом и R^4 представляет собой арил или гетероарил, могут быть получены в соответствии со схемой II. На стадии А соответствующим образом функционализированный дигидропиридопиримидин (6) сочетают с гетероциклом, содержащим одну разновидность нуклеофильного амина, другая при этом связана с защитной группой, с получением соединения (7). Это сочетание происходит в растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, такого как триэтиламин или основание Хунига. На стадии В заместитель $-Y-R^2$ вводится путем замещения атома хлора нуклеофилом, например (S)-1-(диметиламино)-пропан-2-олом, в полярном растворителе, таком как диоксан, с получением соединения (8). На стадии С Вос-группу удаляют, используя условия, известные в данной области техники, например, с трифторуксусной кислотой в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения (9). На стадии D заместитель R^4 вводится с помощью палладиевого сочетания с использованием подходящей функционализированной арильной или гетероарильной системы, например арилтрифлата, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $Pd_2DBA_3/BINAP$, в растворителе, таком как толуол с основанием, таким как трет-бутоксид натрия, для получения соединения (10). На стадии Е защитную группу кольца X удаляют, например, гидрогенолизом Pd/C в присутствии H_2 в полярном растворителе, таком как $EtOH/THF$, с получением соединения (11). На стадии F, R^1 вводят для получения соединения формулы I, например, путем обработки хлорангидридом, имеющим формулу $Cl-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ или $Cl-SO_2C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, или ангидридом, имеющим формулу $C(R^B)_p \equiv C(R^A)C(O)OC(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где R^A , R^B и p являются такими, как определено в формуле I. Например, в случае, когда R^1 представляет собой акрилоильную группу, эта реакция протекает, например, в растворителе, таком как метилхлорид, в присутствии акрилоилхлорида или акрилоилангидрида и основания, такого как основание Хунига. В некоторых случаях R^4 и R^2 также могут содержать защитную группу, которая может быть удалена на последующей стадии синтетической последовательности.

Соединения (6), (7), (8), (9), (10) и (11), как показано и описано выше для схемы 2, полезны в качестве промежуточных соединений для получения соединений формулы I, формулы I-A или формулы I-B и предоставляются в качестве дополнительных аспектов изобретения.

Соответственно, также предложен собой способ получения соединения формулы I, включающий:

(а) для соединения формулы I, где Y представляет собой связь и R^2 представляет собой водород, приведение в контакт соединения формулы 5

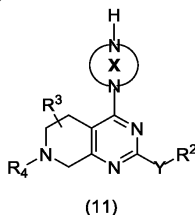


5

где X, R^3 и R^4 являются такими, как определено в формуле I, с хлорангидридом кислоты, имеющим формулу $Cl-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ или $Cl-SO_2C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ или ангидридом, имеющим формулу $C(R^B)_p \equiv C(R^A)C(O)OC(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где R^A , R^B и p являются такими, как определено в фор-

муле I, в присутствии основания; или

(b) для соединения формулы I, где L представляет собой связь и $-Y-R^2$ не является водородом, приведение в контакт соединения формулы (11)

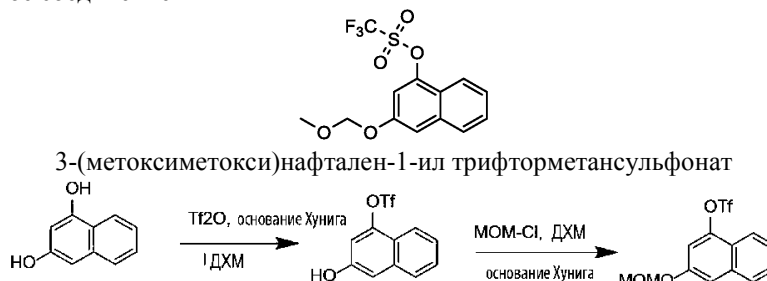


где L представляет собой связь, $-Y-R^2$ не является водородом, и X, R^3 и R^4 являются такими, как определено в формуле I, с хлорангидридом кислоты, имеющим формулу $Cl-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ или $Cl-SO_2C(R^A) \equiv C(R^B)_p$ или ангидридом, имеющим формулу $C(R^B)_p \equiv C(R^A)C(O)OC(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где R^A , R^B и p являются такими, как определено в формуле I, в присутствии основания; и необязательно с образованием его соли.

Соединения по данному изобретению могут иметь один или более хиральных центров и могут быть синтезированы в виде стереоизомерных смесей, изомеров одинакового строения, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Соединения могут быть использованы в виде смесей или отдельные компоненты/изомеры могут быть разделены с использованием коммерчески доступных реагентов и общепринятых способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с использованием CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) хиральных хроматографических ВЭЖХ колонок в соответствии с инструкциями производителя. Альтернативно, соединения по данному изобретению могут быть синтезированы с использованием оптически чистых хиральных реагентов и промежуточных соединений для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Если не указано иное, всякий раз, когда описание, включая формулу изобретения, относится к соединениям по изобретению, следует понимать, что термин "Соединение" охватывает все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

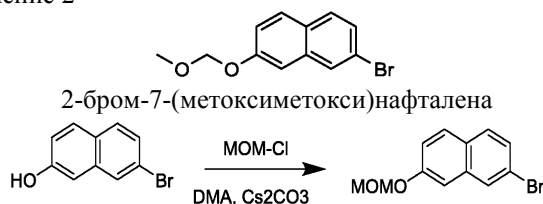
Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов реализации изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Промежуточное соединение 1



3-гидроксинафтален-1-ил трифторметансульфонат (13,101 г, 44,831 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) и перемешивали при 0°C. К этому раствору добавляли хлор(метокси)метан (3,7456 мл, 49,315 ммоль) и основание Хунига (11,745 мл, 67,247 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 1М HCl и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Сконцентрированный материал загружали на колонку 120 g RediSep® gold с дихлорметаном и очищали нормально-фазовой хроматографией (CombiFlash®, 0-20% этилацетат/смесь изомеров гексана в качестве элюента) с получением 3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната (11,785 г, 35,045 ммоль, 78,171% выход).

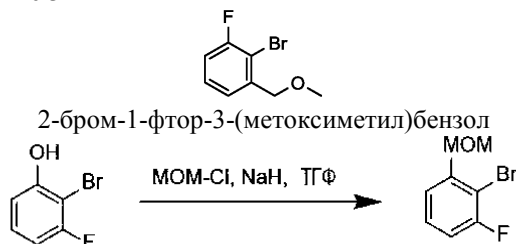
Промежуточное соединение 2



К раствору 7-бромнафтален-2-ола (2,0 г, 9,0 ммоль) в диметилацетамиде (40 мл) добавляли хлор(метокси)метан (1,4 г, 18 ммоль) и карбонат цезия (5,8 г, 18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой

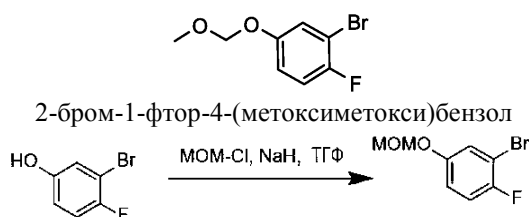
промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали нормально-фазовой хроматографией с использованием 5-50% этилацетат/смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением 2-бром-7-(метоксиметокси)нафтадена (1,0 г, 3,7 ммоль, 42% выход).

Промежуточное соединение 3



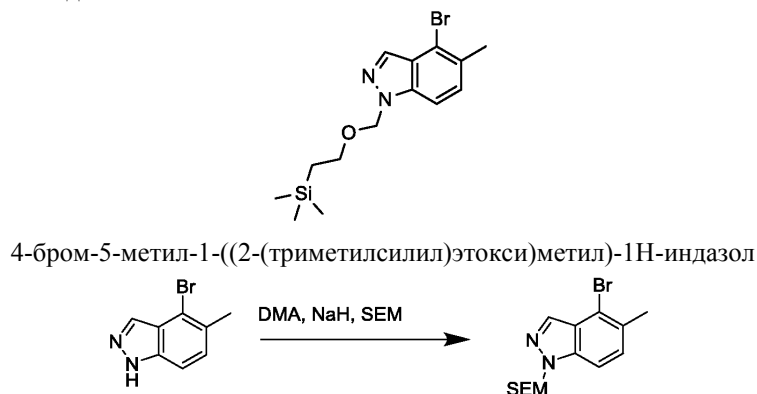
К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фторфенола (1422 мг, 7,445 ммоль) в 22 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли NaH (327,6 мг, 8,190 ммоль) в виде твердого вещества порциями. После 15 мин образовывался раствор. Хлор(метокси)метан (678,6 мкл, 8,934 ммоль) добавляли с помощью шприца. После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью насыщенного раствора хлорида аммония и распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт загружали в минимальном количестве дихлорометана на 40 г предварительно смоченную смесь изомеров гексана колонку RediSep® и элюировали градиентом этилацетат/смесь изомеров гексана (от 0 до 20% этилацетата). Фракции содержащие продукт объединяли и концентрировали с получением продукта в виде прозрачного масла (1,45 г, 83%).

Промежуточное соединение 4



К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фторфенола (327 мг, 1,71 ммоль) в 5,1 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли NaH (75,3 мг, 1,88 ммоль) в виде твердого вещества порциями. После 15 мин, образовывался раствор. Хлор(метокси)метан (156 мкл, 2,05 ммоль) добавляли с помощью шприца. После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли с помощью насыщенного раствора хлорида аммония и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт загружали в минимальном количестве дихлорометана на 24 г предварительно смоченную смесь изомеров гексана колонку RediSep® и элюировали градиентом этилацетат/смесь изомеров гексана (0% до 20% этилацетата). Фракции содержащие продукт объединяли и концентрировали с получением продукта в виде прозрачного масла (120 мг, 29,8%).

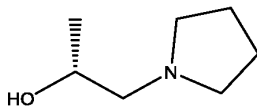
Промежуточное соединение 5



Раствор 4-бром-5-метил-1H-индазола (0,7 г, 3,3 ммоль) в диметилацетамиде (30 мл) охлаждали до 0°C, добавляли NaH (0,19 г, 4,6 ммоль) порциями и реакционную смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, и затем добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,83 г,

5,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с использованием 10-50% этилацетат/смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением 4-бром-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазола (0,87 г, 79%).

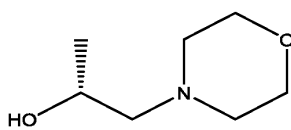
Промежуточное соединение 6



(R)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ол

В герметично закрывающейся пробирке, R-(+)-пропилоксид (3,69 мл, 52,7 ммоль) охлаждали до -78°C и затем продували безводным диметиламином в течение нескольких мин. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении в течение 20 мин с получением (R)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ола (5,35 г, 41,4 ммоль, 98,2% выход).

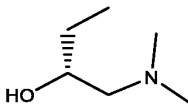
Промежуточное соединение 7



(R)-1-морфолинпропан-2-ол

В герметично закрывающейся пробирке, R-(+)-пропилоксид (2,111 мл, 30,13 ммоль) и морфолин (1,490 мл, 17,22 ммоль) нагревали до 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-1-морфолинпропан-2-ола (2,47 г, 17,01 ммоль, 98,80% выход).

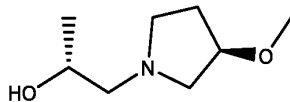
Промежуточное соединение 8



(R)-1-(диметиламино)бутан-2-ол

В герметично закрывающейся пробирке, R-(+)-пропилоксид (4,00 г, 55,5 ммоль) и диметиламин (1,00 г, 22,2 ммоль), нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ) с получением (R)-1-(диметиламино)бутан-2-ола (1,38 г, 11,8 ммоль, 53,1% выход).

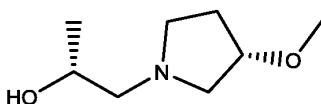
Промежуточное соединение 9



(R)-1-((R)-3-метокси-пирролидин-1-ил)пропан-2-ол

В герметично закрывающейся пробирке, (R)-3-метокси-пирролидин гидрохлорид (1,00 г, 7,27 ммоль), ТЭА (2,03 мл, 14,5 ммоль) и R-(+)-пропилоксид (1,27 мл, 18,2 ммоль) нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ) с получением (R)-1-((R)-3-метокси-пирролидин-1-ил)пропан-2-ола (775 мг, 4,87 ммоль, 67,0% выход).

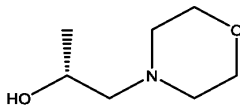
Промежуточное соединение 10



(R)-1-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)пропан-2-ол

В герметично закрывающейся пробирке, (S)-3-метокси-пирролидин гидрохлорид (1,00 г, 7,27 ммоль), ТЭА (2,03 мл, 14,5 ммоль) и R-(+)-пропилоксид (1,27 мл, 18,2 ммоль) нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ) с получением (R)-1-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)пропан-2-ола (781 мг, 4,90 ммоль, 67,5% выход).

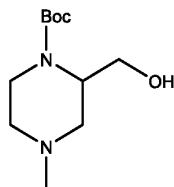
Промежуточное соединение 11



(R)-1-((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ол

В герметично закрывающейся пробирке, R-(+)-пропилоксид (0,609 мл, 8,69 ммоль) и (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин (1,00 г, 4,97 ммоль) нагревали до 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-1-((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)пропан-2-ола (1,29 г, 4,20 ммоль, 84,6% выход).

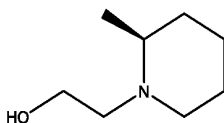
Промежуточное соединение 12



трет-бутил 2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат

К суспензии хлорида лития (246 мг, 5,81 ммоль) и борогидрида лития (126 мг, 5,81 ммоль) в этаноле (9 мл), при 0°C в атмосфере азота, добавляли по каплям раствор 1-(трет-бутил) 2-метил 4-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилата (750 мг, 2,90 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при этом образовывался осадок. Осадок фильтровали и промывали этанолом. Объединенный фильтрат и органические экстракты концентрировали с получением белого остатка, который экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии в изократическом режиме 10% MeOH в ДХМ с 0,2% NH₄OH с получением трет-бутил 2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилата (104 мг, 0,452 ммоль, 15,6% выход).

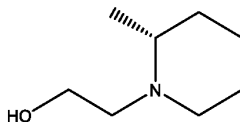
Промежуточное соединение 13



(S)-2-(2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-ол

Смесь (S)-2-метилпиперидина (100 мг, 1,01 ммоль), 2-бромэтанол (78 мкл, 139 мг, 1,11 ммоль, 1,1 экв.), йодида натрия (151 мг, 1 экв.), карбоната калия (418 мг, 3 экв.) и ацетонитрила (1 мл) в 4 мл виале продували азотом, герметизировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром (15 мл) и водой (2 мл). Эфирный слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл), подкисляли ТФК и сушили в высоком вакууме в течение 2 дней. Остаток промывали диэтиловым эфиром (3 мл), разбавляли водой (0,5 мл) и подщелачивали 10M NaOH (0,2 мл). Слои разделяли и верхний слой осторожно сушили над NaOH. Диэтиловый эфирный раствор концентрировали в атмосфере азота с получением неочищенного (S)-2-(2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-ола (100 мг, 0,698 ммоль, 69,24% выход) в виде бесцветного масла.

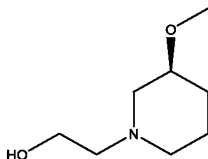
Промежуточное соединение 14



(R)-2-(2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для промежуточного соединения 13, с использованием (R)-2-метилпиперидина (99 мг, 1 ммоль) вместо (S)-2-метилпиперидина.

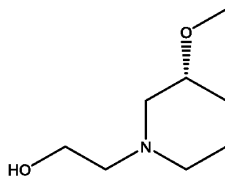
Промежуточное соединение 15



(S)-2-(3-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для Промежуточного соединения 13, с использованием (S)-3-метоксипиперидина (173 мг, 1,50 ммоль) вместо (S)-2-метилпиперидина.

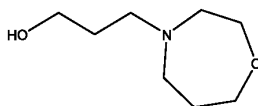
Промежуточное соединение 16



(R)-2-(3-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для промежуточного соединения 13, с использованием R-3-метоксипиперидина (173 мг, 1,50 ммоль) вместо (S)-2-метилпиперидина.

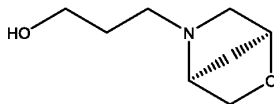
Промежуточное соединение 17



3-(1,4-оксазепан-4-ил)пропан-1-ол

В виалу добавляли гомоморфолин (0,250 г, 2,472 ммоль), ацетонитрил (4,943 мл, 2,472 ммоль) и 3-бром-1-пропанол (0,2459 мл, 2,719 ммоль). Добавляли карбоната калия (0,6832 г, 4,943 ммоль) и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 6 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ДХМ, фильтровали и собранные твердые вещества промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 12g Isco RediSep Gold, 10-20% MeOH/ДХМ с 0,2% NH₄OH) с получением 3-(1,4-оксазепан-4-ил)пропан-1-ола (0,272 г, 1,708 ммоль) в виде бесцветного масла.

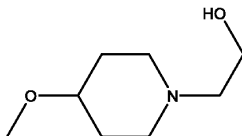
Промежуточное соединение 18



3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для промежуточного соединения 17, с использованием (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (0,250 г, 2,522 ммоль) вместо гомоморфолина.

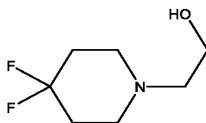
Промежуточное соединение 19



2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для промежуточного соединения 13, с использованием 4-метоксипиперидина (173 мг, 1,50 ммоль) вместо (S)-2-метилпиперидина.

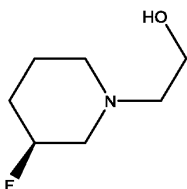
Промежуточное соединение 20



2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для промежуточного соединения 13, с использованием гидрохлорида 4,4-дифторпиперидина (173 мг, 1,50 ммоль) вместо (S)-2-метилпиперидина.

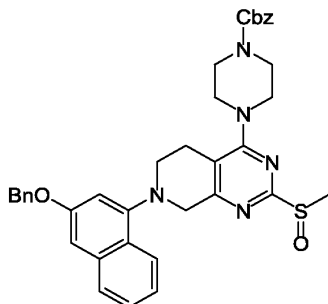
Промежуточное соединение 21



(S)-2-(3-фторпиперидин-1-ил)этан-1-ол

Синтезировали аналогично способу описанному для промежуточного соединения 13, с использованием гидрохлорида S-3-фторпиперидина (209 мг, 1,50 ммоль) вместо (S)-2-метилпиперидина.

Промежуточное соединение 22



бензил 4-(7-(3-(бензилокси)нафтален-1-ил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-2-(метилтио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: к перемешиваемому раствору 1-трет-бутил 4-этил 3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (50,0 г, 184 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 л) при 25°C в атмосфере азота добавляли NaOMe (49,8 г, 921 ммоль, 5,00 экв.), с последующим добавлением 2-метилизотиомочевина (62,4 г, 331 ммоль, 1,80 экв., H₂SO₄) в виде твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. pH реакционной смеси доводили до pH 5 с помощью HCl (2 М), и смесь концентрировали при пониженном давлении до удаления MeOH. Остаток суспендировали в 300 мл этилацетата и 300 мл воды и быстро перемешивали. Суспензию фильтровали и белое твердое вещество собирали. Фильтрат отделяли и органический слой промывали водой (1×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Объединенные органические слои отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (51,0 г, 138 ммоль, 75,4% выход, 81,0% чистота) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 298,2 [M+H]⁺.

Стадия В: трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (51,0 г, 171 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500 мл) при 0°C добавляли DIEA (44,3 г, 343 ммоль, 59,9 мл, 2,00 экв.), с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (72,6 г, 257 ммоль, 42,4 мл, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Сразу же образовался коричневый раствор. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали с получением коричневого масла. Коричневое масло очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (46,0 г, 107 ммоль, 62,4% выход) в виде желтого твердого вещества ЭСИ МС m/z 430,2 [M+H]⁺.

Стадия С: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемому раствору трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (46,0 г, 107 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (500 мл) добавляли DIEA (27,7 г, 214 ммоль, 37,4 мл, 2,00 экв.) с последующим добавлением бензил пиперазин-1-карбоксилата (25,9 г, 117 ммоль, 22,7 мл, 1,10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в этилацетат (300 мл), промывали H₂O (300 мл×3) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (51,0 г, 96,9 ммоль, 90,5% выход, 92,0% чистота) в виде белого твердого вещества ЭСИ МС m/z 500,3 [M+H]⁺.

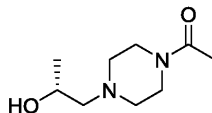
Стадия D: бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (25,0 г, 50,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50,0 мл) добавляли ТФК (85,6 г, 750 ммоль, 55,6 мл, 15,0 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 300 мл этилацетата и 300 мл воды и быстро перемешивали. pH реакционной смеси доводили до pH 8 Na₂CO₃. Органический слой промывали водой (1×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилата (19,0 г, 46,6 ммоль, 93,2% выход, 98,0% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 400,2 [M+H]⁺.

Стадия Е: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 3-бензилокси-1-бром-нафталена (16,3 г, 52,1 ммоль, 1,30 экв.), бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (16,0 г, 40,1 ммоль, 1,00 экв.), Cs_2CO_3 (32,6 г, 100 ммоль, 2,50 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,50 г, 6,01 ммоль, 0,15 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-дизопророксибифенила (RuPhos) (3,74 г, 8,01 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (300 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли воды (200 мл) при 0°C, и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/МеОН = от 10/1 до 5/1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (16,0 г, 22,8 ммоль, 56,9% выход, 90,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 632,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к перемешиваемому раствору бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 12,7 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли m-CPBA (2,73 г, 12,7 ммоль, 80,0% чистота, 1,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч в атмосфере азота, в реакционную смесь добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10,0 мл) при 0°C, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/МеОН = от 1/0 до 10/1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (3,50 г, 4,92 ммоль, 38,8% выход, 91,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 648,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

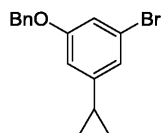
Промежуточное соединение 23



(R)-1-(4-(2-гидроксипропил)пиперазин-1-ил)этан-1-он

Стадия A: 1-[4-[(2R)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил]этанон: (2R)-2-метилоксиран (1,00 г, 17,2 ммоль, 1,20 мл, 1,00 экв.) и 1-пиперазин-1-илэтанон (8,00 г, 62,4 ммоль, 3,62 экв.) помещали в пробирку для микроволнового реактора. Герметично закрытую пробирку нагревали при 150°C в течение 1 ч микроволновом реакторе. Смесь растворяли в ДХМ (80,0 мл), добавляли $(\text{Woc})_2\text{O}$ (3,62 экв., 13,6 г) и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН от 100/1 до 10/1) с получением 1-[4-[(2R)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил]этанона (3,80 г, 13,5 ммоль, 78,2% выход, 66,0% чистота) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 24

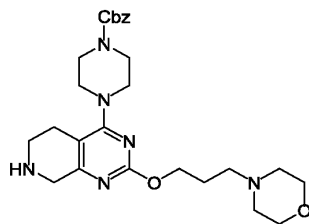


1-(бензилокси)-3-бром-5-циклопропилбензол

Стадия A: 1-бензилокси-3,5-дибром-бензол: к смеси 3,5-дибромфенола (1,50 г, 5,95 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (2,47 г, 17,9 ммоль, 3,00 экв.) в MeCN (30,0 мл) добавляли бензил бромид (1,07 г, 6,25 ммоль, 742 мкл, 1,05 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1:1 с получением 1-бензилокси-3,5-дибромбензола (1,60 г, 4,68 ммоль, 78,6% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия B: 1-бензилокси-3-бром-5-циклопропилбензол: К смеси 1-бензилокси-3,5-дибромбензола (1,20 г, 3,51 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропилборной кислоты (392 мг, 4,56 ммоль, 1,30 экв.) в H_2O (4,00 мл) и диоксане (20,0 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (513 мг, 702 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (2,29 г, 7,02 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь добавляли в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 1:1 с получением 1-бензилокси-3-бром-5-циклопропилбензола (270 мг, 890 мкмоль, 25,4% выход) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 25

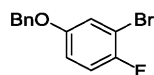


бензил 4-(2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Стадия А: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к смеси 3-морфолинпропан-1-ола (5,46 г, 37,6 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (2,26 г, 56,4 ммоль, 60,0% чистота, 3,00 экв.) порциями при 0°C. После этого смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, добавляли раствор трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (10,0 г, 18,8 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Смесь выливали в водный NH₄Cl (300 мл), и экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 50:1 до 10:1) с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (7,70 г, 12,8 ммоль, 67,8% выход, 98,8% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ MS m/z 597,4 [M+H]⁺.

Стадия В: бензил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (7,70 г, 12,9 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (80,0 мл) добавляли ТФК (119 г, 1,04 моль, 76,9 мл, 80,6 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли ДХМ (100 мл) и pH доводили до pH 8 водным раствором NaOH. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением бензил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (6,00 г, 11,2 ммоль, 86,9% выход, 92,8% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ MS m/z 497,4 [M+H]⁺.

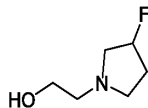
Промежуточное соединение 26



4-(бензилокси)-2-бром-1-фторбензол

К раствору 3-бром-4-фторфенол (4,00 г, 20,9 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (8,68 г, 62,8 ммоль, 3,00 экв.) в ACN (80,0 мл) добавляли бензилбромид (3,65 г, 21,4 ммоль, 2,54 мл, 1,02 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат; градиент от 1:0 до 10:1) с получением 4-бензилокси-2-бром-1-фтор-бензола (5,02 г, 17,0 ммоль, 81,0% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 27



2-(3-фторпирролидин-1-ил)этан-1-ол

Стадия А: трет-бутил 3-фторпирролидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 53,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (150,00 мл) добавляли диэтиламиносульфуртрифторид (DAST) (12,9 г, 80,1 ммоль, 10,6 мл, 1,50 экв.) при -40°C в атмосфере азота. После перемешивания при -40°C в течение 2 ч, смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь выливали в 5% водный раствор бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 5:1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата (4,30 г, 22,7 ммоль, 42,6% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,27 (т, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,13 (т, J=3,6 Гц, 0,5H), 3,77 - 3,38 (м, 4H), 2,26 - 2,15 (м, 1H), 2,08 - 1,85 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия В: 3-фторпирролидин: к раствору трет-бутил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата (4,30 г, 22,7 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 35,0 мл, 6,16 экв.) по каплям при 0°C.

Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли диизопропиловым эфиром (20 мл) и осадок фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением 3-фторпирролидина (2,70 г, 21,5 ммоль, 94,6% выход, HCl) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 5,51 (т, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,38 (т, J=3,6 Гц, 1H), 3,66 - 3,27 (м, 5H), 2,45- 2,12 (м, 2H).

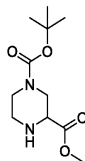
Стадия С: метил 2-(3-фторпирролидин-1-ил)ацетат: суспензию 3-фторпирролидина (2,70 г, 21,5 ммоль, 1,00 экв., HCl) в ДХМ (27,00 мл) охлаждали до 0°C. Триэтиламин (5,44 г, 53,8 ммоль, 7,45 мл, 2,50 экв.) и метил 2-бромацетат (3,62 г, 23,7 ммоль, 2,23 мл, 1,10 экв.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (1×50 мл). Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-(3-фторпирролидин-1-ил)ацетата (2,20 г, 13,7 ммоль, 63,5% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,22 -5,02 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,35 (с, 2H), 3,07 - 2,93 (м, 1H), 2,91- 2,77 (м, 2H), 2,67 (дт, J=5,2, 8,4 Гц, 1H), 2,21 - 1,93 (м, 2H).

Стадия D: 2-(3-фторпирролидин-1-ил)этанол: к раствору LiAlH₄ (706 мг, 18,6 ммоль, 1,50 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор метил 2-(3-фторпирролидин-1-ил)ацетата (2,00 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 3 ч. В смесь добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия (1 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 5% MeOH в ДХМ. Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-фторпирролидин-1-ил)этанола (1,20 г, 9,01 ммоль, 72,6% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,28 - 5,05 (м, 1H), 3,68 - 3,61 (м, 2H), 2,99 - 2,73 (м, 4H), 2,72 - 2,67 (м, 2H), 2,58 - 2,45 (м, 1H), 2,28 - 1,97 (м, 2H).

Промежуточное соединение 28



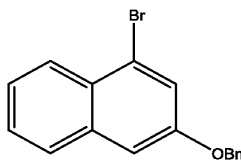
1-(трет-бутил) 3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилат

Стадия А: метилпиперазин-2-карбоксилат: к смеси 1-трет-бутил 2-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 22,6 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4,0 М, 134 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом 3 раза, и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха с получением метилпиперазин-2-карбоксилата (4,89 г, 2HCl, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 1-(трет-бутил) 3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилат: к раствору метилпиперазин-2-карбоксилата (4,30 г, неочищенный) и ТЭА (8,02 г, 79,2 ммоль, 11,0 мл) в MeOH (50,0 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (4,32 г, 19,8 ммоль, 4,55 мл). После перемешивания при 25°C в течение 12 ч, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH = от 1:0 до 20:1) с получением 1-(трет-бутил) 3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (4,80 г, 19,7 ммоль, две стадии, 99,0% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,10 - 3,85 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,47 - 3,38 (м, 1H), 3,10 - 2,98 (м, 2H), 2,78 - 2,66 (м, 1H), 2,17 (с, 1H), 1,46 (с, 9H).

Промежуточное соединение 29



4-бромнафтаден-2-ол

Стадия А: 2,4-дибромнафтаден-1-амин: к раствору Br₂ (246 г, 1,54 моль, 79,3 мл, 2,18 экв.) в АСОН (750 мл) добавляли раствор нафтаден-1-амина (101 г, 705 ммоль, 99,0 мл, 1,00 экв.) в АСОН (500 мл) при температуре окружающей среды, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и фильтровали. Осадок на фильтре промывали АСОН (300 мл), затем добавляли 20% водный NaOH (1,2 л). Смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтро-

вали. Выделенное твердое вещество промывали водой (1 л) и сушили при пониженном давлении с получением 2,4-дибромнафтален-1-амина (200 г, 664 ммоль, 94,2% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЭСИ МС m/z 301. 9 $[M+H]^+$.

Стадия В: 4-бром-1-дiazоний-нафтален-2-олат: к раствору 2,4-дибромнафтален-1-амина (60,0 г, 199 ммоль, 1,00 экв.) в АСОН (900 мл) и пропионовой кислоте (150 мл) добавляли $NaNO_2$ (16,5 г, 239 ммоль, 13,0 мл, 1,20 экв.) порциями при 5-8°C в течение 30 мин, и затем реакционную смесь перемешивали при 5-8°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в лед-воду (4000 мл), и полученное твердое вещество собирали и промывали водой (2×50 мл) с получением 4-бром-1-дiazоний-нафтален-2-олат (150 г, влажный неочищенный) в виде твердого вещества серого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 - 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41- 7,37 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31- 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H).

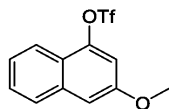
Стадия С: 4-бромнафтален-2-ол: к раствору 4-бром-1-дiazоний-нафтален-2-олат (100 г, 402 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (2,00 л) добавляли порциями $NaBH_4$ (30,4 г, 803 ммоль, 2,00 экв.) при 13-15°C в течение 1 ч, и реакционную смесь перемешивали при 15-18°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (1000 мл) и промывали водой (500 мл×2). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя смесью диэтиловый эфир/этилацетат (от 60:1 до 10:1). Выделенный продукт дополнительно очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-бромнафтален-2-ола (40,0 г, 139 ммоль, 17,3% выход, 77,4% чистота) в виде серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 - 8,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 - 7,58 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41- 7,36 (м, 3H), 7,07 (с, 1H).

Стадия D: 3-бензилокси-1-бром-нафтален: смесь 4-бромнафтален-2-ола (30,0 г, 134 ммоль, 1,00 экв.), бензилбромид (25,3 г, 148 ммоль, 17,6 мл, 1,10 экв.) и K_2CO_3 (55,7 г, 403 ммоль, 3,00 экв.) в MeCN (500 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью диэтиловый эфир/этилацетат (от 100:1 до 60:1) с получением 3-бензилокси-1-бром-нафталена (40,0 г, 128 ммоль, 95% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,19 - 8,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,75- 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64 - 7,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52 - 7,37 (м, 7H), 7,23 - 7,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,2 (с, 2H).

Промежуточное соединение 30



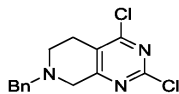
3-метоксинафтален-1-ил трифторметансульфонат

Стадия А: 3-метоксинафтален-1-ол: к раствору нафтален-1,3-диола (3,00 г, 18,7 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,0 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 60,0 мл, 12,8 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 60 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат= от 10:1 до 5:1) с получением 3-метоксинафтален-1-ола (2,10 г, 12,1 ммоль, 64,4% выход) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d_6$) δ = 8,10 - 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 - 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 - 7,45 (м, 1H), 7,38 - 7,35 (м, 1H), 6,80 - 6,79 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,56 - 6,55 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадия В: (3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат: к раствору 3-метоксинафтален-1-ола (2,10 г, 12,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (40,0 мл) добавляли DIEA (7,79 г, 60,3 ммоль, 10,5 мл, 5,00 экв.) и трифторметансульфоновый ангидрид (5,10 г, 18,1 ммоль, 2,98 мл, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и вода (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат= от 20:1 до 10:1) с получением (3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (3,00 г, 8,52 ммоль, 70,7% выход, 87,0% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ МС m/z 307,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 31



7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин

Стадия А: 7-бензил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол: к EtOH (600 мл) добавляли Na (5,56 г, 241 ммоль, 5,73 мл, 2,40 экв.) порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К смеси добавляли этил 1-бензил-3-оксо-пиперидин-4-карбоксилат (30,0 г, 100 ммоль, 1,00 экв., HCl) и мочевины (14,5 г, 242 ммоль, 13,0 мл, 2,40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 36 ч,

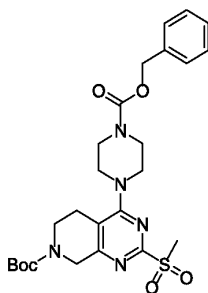
и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл) и подкисляли HCl (120 мл, 2М). Белое твердое вещество осаждали из раствора и собирали фильтрованием. Отфильтрованный осадок сушили при пониженном давлении с получением 7-бензил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2,4-диола (22,0 г, 83,8 ммоль, 83,2% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,97 (уш. с, 1Н), 10,66 (уш. с, 1Н), 7,55- 6,95 (м, 5Н), 3,81- 3,50 (м, 2Н), 3,26 - 2,91 (м, 2Н), 2,77 - 2,58 (м, 2Н), 2,34 - 2,09 (м, 2Н).

Стадия В: 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин: к раствору DIEA (30,1 г, 233 ммоль, 40,7 мл, 3,00 экв.) в POCl₃ (330 г, 2,15 моль, 200 мл) добавляли 7-бензил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2,4-диол (20,0 г, 77,7 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (400 мл) и выливали в насыщенный NaHCO₃ (200 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир: ДХМ= от 10:1 до 0:1) с получением 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (7,70 г, 26,2 ммоль, 33,7% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ = 7,43 -7,28 (м, 5Н), 3,73 (с, 2Н), 3,66 (уш. с, 2Н), 2,84 (уш. с, 4Н).

Промежуточное соединение 32



трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(метилсульфонил)-5,6-дигидропиридо[3,4-д]пиримидин-7(8Н)-карбоксилат

Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемому раствору 1-трет-бутил 4-этил-3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (44,0 г, 162 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) при 25°C в атмосфере азота добавляли раствор NaOMe (35,0 г, 649 ммоль, 4,00 экв.) в MeOH (600 мл) с помощью шприца с последующим добавлением 2-метилизотиомочевины (61,1 г, 324 ммоль, 2,00 экв., H₂SO₄). После перемешивания при 25°C в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток суспендировали в 500 мл этилацетата и 500 мл воды и быстро перемешивали. pH реакционной смеси довели до pH 5 с помощью HCl (2 М). Осадок фильтровали и белое твердое вещество промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (33,0 г, 103 ммоль, 63,8% выход, 93,2% чистота) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 4,19 (с, 2Н), 3,49 (уш. с, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 2,35 (уш. т, J=5,2 Гц, 2Н), 1,42 (с, 9Н).

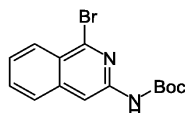
Стадия В: трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил -6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (15,0 г, 50,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли DIEA (26,1 г, 202 ммоль, 35,2 мл, 4,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (28,5 г, 101 ммоль, 16,6 мл, 2,00 экв.) с помощью шприца. Сразу же образовался коричневый раствор. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, Петролейный эфир/этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (16,7 г, 35,7 ммоль, 70,9% выход, 91,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 374,0 [M+H]⁺.

Стадия С: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемому раствору трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (16,7 г, 38,9 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли DIEA (10,0 г, 77,9 ммоль, 2,00 экв.) и бензил пиперазин-1-карбоксилат (9,41 г, 42,8 ммоль, 1,10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и pH реакционной смеси довели до pH 5 HCl (2 М) и экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои про-

мывали насыщенным NaHCO_3 (3×150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×150 мл) и H_2O (3×150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (18,1 г, 36,2 ммоль, 93,0% выход, 94,1% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 500,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (14,4 г, 28,9 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (150 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли метаклорпероксибензойную кислоту (17,4 г, 101 ммоль, 3,50 экв.) в виде твердого вещества. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч в атмосфере азота, реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и реакционную смесь и рН доводили до рН 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 1:2) с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (11,0 г, 19,7 ммоль, 68,6% выход, 95,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

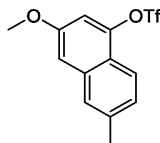
Промежуточное соединение 33



трет-бутил (1-бромизохинолин-3-ил)карбамат

Стадия А: смесь 1-бромизохинолин-3-амин (400 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутоксикарбонил трет-бутил карбоната (3,91 г, 17,9 ммоль, 4,12 мл, 10,0 экв.) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , диэтиловый эфир/этилацетат = 5:1) с получением трет-бутил N-(1-бром-3-изохинолил)карбамата (400 мг, 1,24 ммоль, 69,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 322,1, 324,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 34



3-метокси-6-метилнафтален-1-ил трифторметансульфонат

Стадия А: 3-метоксинафтален-1-ол: к раствору нафтален-1,3-диола (40,0 г, 250 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (800 мл) добавляли HCl (4 М, 750 мл, 12,0 экв., 4М в MeOH) при 0°C . Смесь нагревали до 18°C и перемешивали в течение 30 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 1/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метоксинафтален-1-ола (17,7 г, 96,5 ммоль, 38,6% выход, 95% чистота) в виде красного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,17 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,50 (ддд, $J=1,2, 6,8, 8,0$ Гц, 1Н), 7,38 (ддд, $J=1,2, 6,8, 8,0$ Гц, 1Н), 6,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 6,76 (уш. с, 1Н), 6,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н).

Стадия В: трет-бутил-[(3-метокси-1-нафтил)окси]-диметил-силан: к раствору 3-метоксинафтален-1-ола (20,0 г, 115 ммоль, 1,00 экв.) и имидазола (23,5 г, 344 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (400 мл) добавляли TBSCl (26,0 г, 172 ммоль, 21,1 мл, 1,50 экв.) по каплям при 0°C . Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли петролейный эфир (600 мл) и этилацетат (200 мл), и затем промывали водой (1×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 10/1). трет-бутил-[(3-метокси-1-нафтил)окси]-диметил-силан (28,0 г, 97,1 ммоль, 84,6% выход) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,01 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,35 (дт, $J=1,2, 7,6$ Гц, 1Н), 7,24 (дт, $J=1,2, 7,6$ Гц, 1Н), 6,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 6,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 1,02 (с, 9Н), 0,23 (с, 6Н).

Стадия С: трет-бутил-[[3-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]окси]-диметил-силан и трет-бутил((3-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафтален-1-ил)окси)диметилсилан: смесь трет-бутил-[(3-метокси-1-нафтил)окси]-диметил-силана (26,0 г, 90,1 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-

диоксаборолана (45,8 г, 180 ммоль, 2,00 экв.), (1Z,5Z)-циклоокта-1,5-диэна; 2,4-диметил-бицикло[1.1.0]бутана (2,39 г, 3,61 ммоль, 0,04 экв.) и 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (1,45 г, 5,41 ммоль, 0,06 экв.) в гексане (500 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (500 мл) и этилацетатом (1000 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 10/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси трет-бутил-[[3-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]окси]-диметил-силана и трет-бутил((3-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафтален-1-ил)оксидиметилсилана (38,0 г, 85,3 ммоль, 94,6% выход, 93% чистота) в виде светло-желтого масла. ЭСИ МС m/z 415,5 [M+H]⁺.

Стадия D: 8-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-метокси- нафтален-2-ол: к раствору смеси (36,0 г, 86,9 ммоль, 1,00 экв.) трет-бутил-[[3-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]окси]-диметил-силана и трет-бутил((3-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафтален-1-ил)оксидиметилсилана в ацетоне (400 мл) добавляли раствор оксона (58,7 г, 95,6 ммоль, 1,10 экв.) в H₂O (400 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли 5% водным раствором тиосульфата натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Экстракты объединяли и промывали водой (1×200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 200/1 до 20/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 8-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-метокси- нафтален-2-ола (9,00 г, 28,4 ммоль, 32,7% выход, 96% чистота) в виде бесцветного масла и 5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-метокси-нафтален-2-ола (9,00 г, 29,0 ммоль, 33,4% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 305,2 [M+H]⁺.

Стадия E: [5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-метокси-2-нафтил]трифторметансульфонат: к раствору 5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-метокси-нафтален-2-ола (11,0 г, 36,1 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (14,0 г, 108 ммоль, 18,9 мл, 3,00 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли по каплям Tf₂O (12,2 г, 43,4 ммоль, 7,15 мл, 1,20 экв.) при -40°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали водой (1×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 10/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением [5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-метокси-2-нафтил]трифторметансульфоната (13,0 г, 29,8 ммоль, 82,4% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 436,9 [M+H]⁺.

Стадия F: трет-бутил-[(3-метокси-6-метил-1-нафтил)окси]-диметил-силан: к раствору [5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-метокси-2-нафтил]трифторметансульфоната (12,5 г, 28,6 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (11,9 г, 85,9 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (160 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (3,31 г, 2,86 ммоль, 0,10 экв.) и триметилбороксин (14,4 г, 57,3 ммоль, 16,0 мл, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и затем промывали водой (1×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 5/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-[(3-метокси-6-метил-1-нафтил)окси]-диметил-силана (8,00 г, 24,6 ммоль, 85,9% выход, 93% чистота) в виде бесцветного масла в виде красного твердого вещества. ЭСИ МС m/z 303,2 [M+H]⁺.

Стадия G: 3-метокси-6-метил-нафтален-1-ол: к раствору трет-бутил-[(3-метокси-6-метил-1-нафтил)окси]-диметил-силана (8,00 г, 26,5 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли TBAF (10,4 г, 39,7 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и этилацетатом (200 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 50/1 до 5/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метокси-6-метил-нафтален-1-ола (4,70 г, 25,0 ммоль, 94,4% выход) в виде красного твердого вещества. ЭСИ МС m/z 188,4 [M+H]⁺.

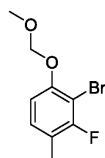
Стадия H: 3-метокси-6-метил-1-нафтил трифторметансульфонат: к раствору 3-метокси-6-метил-нафтален-1-ола (4,70 г, 25,0 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (9,68 г, 74,9 ммоль, 13,1 мл, 3,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляли Tf₂O (8,45 г, 30,0 ммоль, 4,94 мл, 1,20 экв.) по каплям при -40°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали водой (1×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью коло-

ночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 10/1). 3-метокси-6-метил-1-нафтил трифторметансульфонат (7,70 г, 24,0 ммоль, 96,2% выход, 99,9% чистота) получали в виде бесцветного масла. ЭСИ МС m/z 320,7 $[M+H]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения 3, заменяя соответствующий фенол на 2-бром-3-фторфенол.

Промежуточное соединение №	Структура	Название
Промежуточное соединение 35		2-бром-4-(метоксиметокси)-1-(трифторметокси)бензол
Промежуточное соединение 36		2-бром-4-(метоксиметокси)-1-(трифторметил)бензол
Промежуточное соединение 37		2-бром-1-(метоксиметокси)-4-(трифторметокси)бензол
Промежуточное соединение 38		2-бром-4-фтор-3-(метоксиметокси)-1-метилбензол
Промежуточное соединение 39		1-бром-3-(метоксиметокси)-5-(трифторметокси)бензол
Промежуточное соединение 40		2-бром-1-метокси-4-(метоксиметокси)бензол
Промежуточное соединение 41		2-бром-1-(метоксиметокси)-3-метилбензол
Промежуточное соединение 42		2-бром-4-(метоксиметокси)-1-метилбензол
Промежуточное соединение 43		1-бром-4-(метоксиметокси)-2-(трифторметокси)бензол

Промежуточное соединение 44



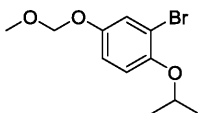
2-бром-3-фтор-1-(метоксиметокси)-4-метилбензол

Стадия 1: 3-фтор-4-метилфенол (1,016 г, 8,055 ммоль) помещали в CS_2 (3,9 мл, 64,44 ммоль) и охлаждали до 0°C. Br_2 (0,4150 мл, 8,055 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. 10% $Na_2S_2O_2$ добавляли и смесь экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили и фильтровали с получением 2-бром-3-фтор-4-метилфенола (1,389 г, 6,775 ммоль, 84,10% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 2-бром-3-фтор-1-(метоксиметокси)-4-метилбензол получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения 8 с использованием 2-бром-3-фтор-4-метилфенола вместо 2-

бром-3-фторфенола.

Промежуточное соединение 45



2-бром-1-изопропокси-4-(метоксиметокси)бензол

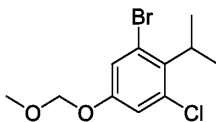
Стадия 1: 4-изопропоксифенол (1,00 г, 6,57 ммоль) и ТЭА (1,83 мл, 13,1 ммоль) помещали в ДХМ (25 мл). Ацетилхлорид (7,56 мл, 7,56 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением 4-изопропоксифенилацетата (1,24 г, 6,38 ммоль, 97,2% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 4-изопропоксифенил ацетат (1,24 г, 6,585 ммоль) помещали в АСН (20 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (1,173 г, 6,590 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические слои объединяли, сушили, и концентрировали с получением 3-бром-4-изопропоксифенилацетата (1,584 г, 5,800 ммоль, 88,00% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: 3-бром-4-изопропоксифенилацетат (500 мг, 1,83 ммоль) помещали в MeOH (7 мл). Раствор КОН (111 мг, 1,98 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к смеси и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь и pH доводили до pH 3 добавлением 1 н HCl. Смесь экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-бром-4-изопропоксифенола, который использовали непосредственно в следующей реакции.

Стадия 4: 2-бром-1-изопропокси-4-(метоксиметокси)бензол получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения 8 с использованием 3-бром-4-изопропоксифенола вместо 2-бром-3-фторфенола.

Промежуточное соединение 46



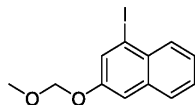
1-бром-3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензол

Стадия 1: 1-бром-3-хлор-2-изопропил-5-метоксибензол (952 мг, 3,61 ммоль) помещали в ДХМ (3 мл) и охлаждали до 0°C. VBr₃ (9030 мкл, 9,03 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ.

Экстракты объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в гексане) с получением 3-бром-5-хлор-4-изопропилфенола (575 мг, 2,30 ммоль, 63,8% выход).

Стадия 2: 1-бром-3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензол получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения 8 с использованием 3-бром-5-хлор-4-изопропилфенол вместо 2-бром-3-фторфенола.

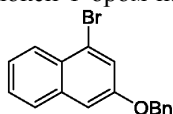
Промежуточное соединение 47

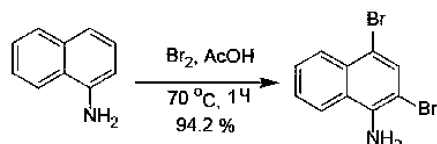


1-йод-3-(метоксиметокси)нафтаден

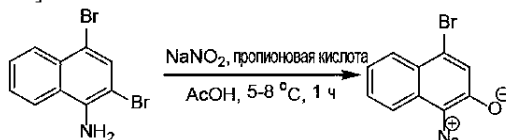
К раствору 4-йоднафтаден-2-ола (0,80 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,1 мл, 5,9 ммоль) и хлор(метокси)метан (0,29 г, 3,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, с добавлением дополнительного хлор(метокси)метана (0,15 г) после 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью хроматографии с использованием градиента от 0 до 10% EtOAc/смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением 1-йод-3-(метоксиметокси)нафтадена (0,80 г, 2,5 ммоль, 86% выход).

Промежуточное соединение 48 3-бензилокси-1-бром-нафтаден



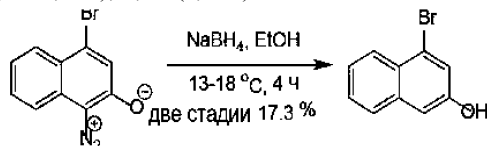


Стадия А: 2,4-дибромнафтаден-1-амин: к раствору Br_2 (246 г, 1,54 моль, 79,3 мл) в АСОН (750 мл) добавляли раствор нафтаден-1-амина (101 г, 705 ммоль, 99,0 мл) в АСОН (500 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали АСОН (300 мл). Твердое вещество затем ресуспендировали в 20% водном NaOH (1,2 л). Смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (1 л) и сушили при пониженном давлении с получением 2,4-дибромнафтаден-1-амина (200 г, 664 ммоль, 94,2% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЭСИ+ХИАД МС m/z 301,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



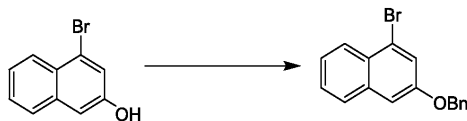
Стадия В: 4-бром-1-дiazоний-нафтаден-2-олат: к раствору 2,4-дибромнафтаден-1-амина (60,0 г, 199 ммоль) в АСОН (900 мл) и пропионовой кислоте (150 мл) добавляли NaNO_2 (16,5 г, 239 ммоль, 13,0 мл) порциями при 5-8°C в течение 30 мин и реакцию смесь перемешивали при 5-8°C в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в смесь лед-вода (4000 мл), суспензию фильтровали и твердое вещество промывали водой (2×50 мл) с получением 4-бром-1-дiazоний-нафтаден-2-олата (150 г, влажный неочищенный) который был использован на следующем этапе немедленно.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,12 - 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41- 7,37 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31- 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H).



Стадия С: 4-бромнафтаден-2-ол: к раствору 4-бром-1-дiazоний-нафтаден-2-олата (100 г, 402 ммоль) в EtOH (2,00 л) добавляли порциями NaBH_4 (30,4 г, 803 ммоль) при 13-15°C в течение 1 ч и реакцию смесь перемешивали при 15-18°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (1000 мл) и промывали водой (500 мл×2). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (60/1 10/1) и полученный продукт дополнительно очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 4-бромнафтаден-2-ола (40,0 г, 139 ммоль, 17,3% выход, 77,4% чистота) в виде серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07 - 8,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 - 7,58 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41- 7,36 (м, 3H), 7,07 (с, 1H).

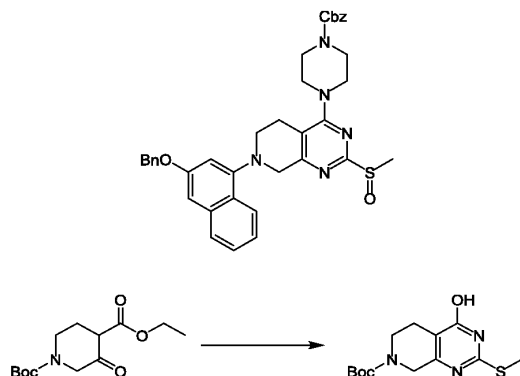


Стадия D: 3-бензилокси-1-бром-нафтаден: смесь 4-бромнафтаден-2-ола (30,0 г, 134 ммоль), BnBr (25,3 г, 148 ммоль, 17,6 мл) и K_2CO_3 (55,7 г, 403 ммоль) в MeCN (500 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле элюируя смесью ПЭ/ЭА (от 100/1 до 60/1) с получением 3-бензилокси-1-бром-нафтадена (40,0 г, 128 ммоль, 95% выход).

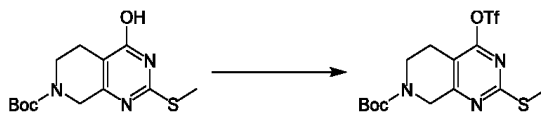
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 - 8,17 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,75- 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,64 - 7,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,52 - 7,37 (м, 7H), 7,23 - 7,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,2 (с, 2H).

Промежуточное соединение 49.

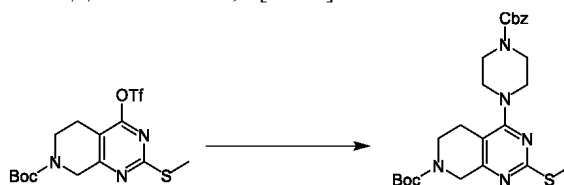
Бензил 4-(7-(3-(бензилокси)нафтален-1-ил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



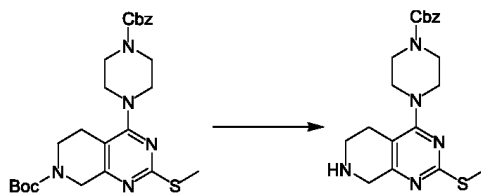
Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к раствору 1-трет-бутил 4-этил 3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (50,0 г, 184 ммоль) в MeOH (1,00 л) в атмосфере азота добавляли NaOMe (49,8 г, 921 ммоль) и 2-метилизотиомочевину (62,4 г, 331 ммоль, H₂SO₄). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. HCl (2 М) добавляли в реакционную смесь до pH~5 и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 300 мл этилацетата и 300 мл воды. Суспензию фильтровали. Органический слой промывали водой (1×300 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (51,0 г, 138 ммоль, 75,4% выход, 81,0% чистота), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 298,2 [M+H]⁺.



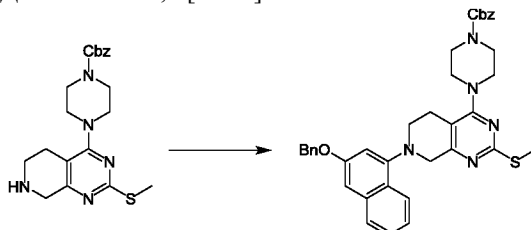
Стадия В: трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (51,0 г, 171 ммоль) в ДХМ (500 мл) последовательно добавляли DIEA (44,3 г, 343 ммоль, 59,9 мл) и Tf₂O (72,6 г, 257 ммоль, 42,4 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и осадок очищали с помощью колоночной хроматографии элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир 0→10% с получением трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (46,0 г, 107 ммоль, 62,4% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 430,2 [M+H]⁺.



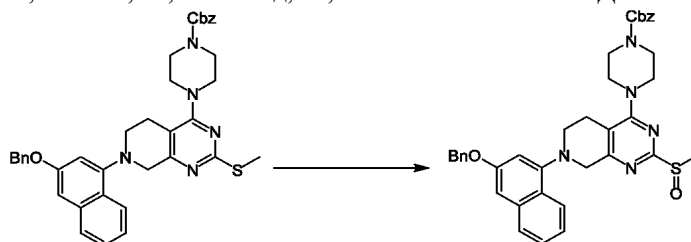
Стадия С: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (46,0 г, 107 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли DIEA (27,7 г, 214 ммоль, 37,4 мл) и бензил пиперазин-1-карбоксилат (25,9 г, 117 ммоль, 22,7 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение одного ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в этилацетат (300 мл). Смесь промывали H₂O (300 мл×3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 0→20% EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (51,0 г, 96,9 ммоль, 90,5% выход, 92,0% чистота) ЭСИ+ХИАД МС m/z 500,3 [M+H]⁺.



Стадия D: бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (25,0 г, 50 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФК (85,6 г, 750 ммоль, 55,6 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 300 мл этилацетата и 300 мл воды и Na₂CO₃ добавляли до pH~8. Органический слой промывали водой (1×300 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 400,2 [M+H]⁺.

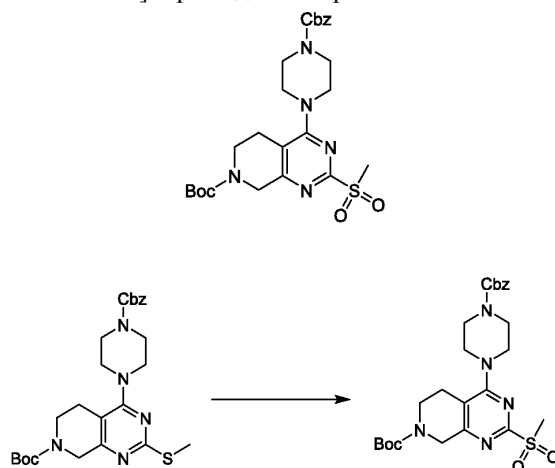


Стадия E: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 3-бензилокси-1-бром-нафталина (16,3 г, 52,1 ммоль), бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (16,0 г, 40,1 ммоль), Cs₂CO₃ (32,6 г, 100 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,50 г, 6,01 ммоль) и RuPhos (3,74 г, 8,01 ммоль) в диоксане (300 мл) дегазировали N₂ 3 раза и смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли воды (200 мл) при 0°C, и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии элюируя смесью 10→20% MeOH/ДХМ с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (16,0 г, 22,8 ммоль, 56,9% выход, 90,0% чистота ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,5 [M+H]⁺).



Стадия F: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 12,7 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли m-CPBA (2,73 г, 12,7 ммоль, 80,0% чистота) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ч при 0°C. В реакционную смесь добавляли Na₂S₂O₃ (10 мл) при 0°C, и затем добавляли воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии элюируя смесью 0→10% MeOH/ДХМ с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (3,50 г, 4,92 ммоль, 38,8% выход, 91,0% чистота) ЭСИ+ХИАД МС m/z 648,5 [M+H]⁺.

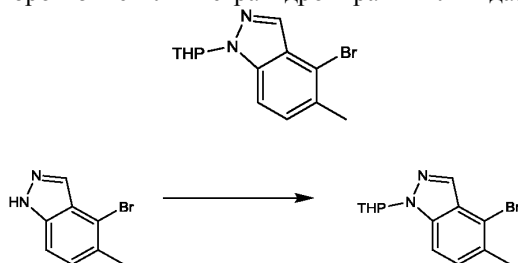
Промежуточное соединение 50.
трет-Бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилат



Стадия А: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилат: к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (14,4 г, 28,9 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли твердый *m*-CPBA (17,4 г, 101 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH ~ 8, а затем экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 1/2) с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (11,0 г, 19,7 ммоль, 68,6% выход, 95,4% чистота). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 532,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 51.

4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол

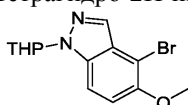


Стадия А: 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: к смеси 4-бром-5-метил-1Н-индазола (3 г, 14,2 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (2,39 г, 28,4 ммоль, 2,60 мл) в ДХМ (30 мл) добавляли TsOH·H₂O (270 мг, 1,42 ммоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 5→20% EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента с получением 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (4 г, 13,6 ммоль, 95,3% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,01 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,70 (дд, J=2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,05 - 3,96 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 2,66 - 2,44 (м, 4H), 2,25- 2,04 (м, 2H), 1,84 - 1,56 (м, 3H).

Промежуточное соединение 52.

4-бром-5-метокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол

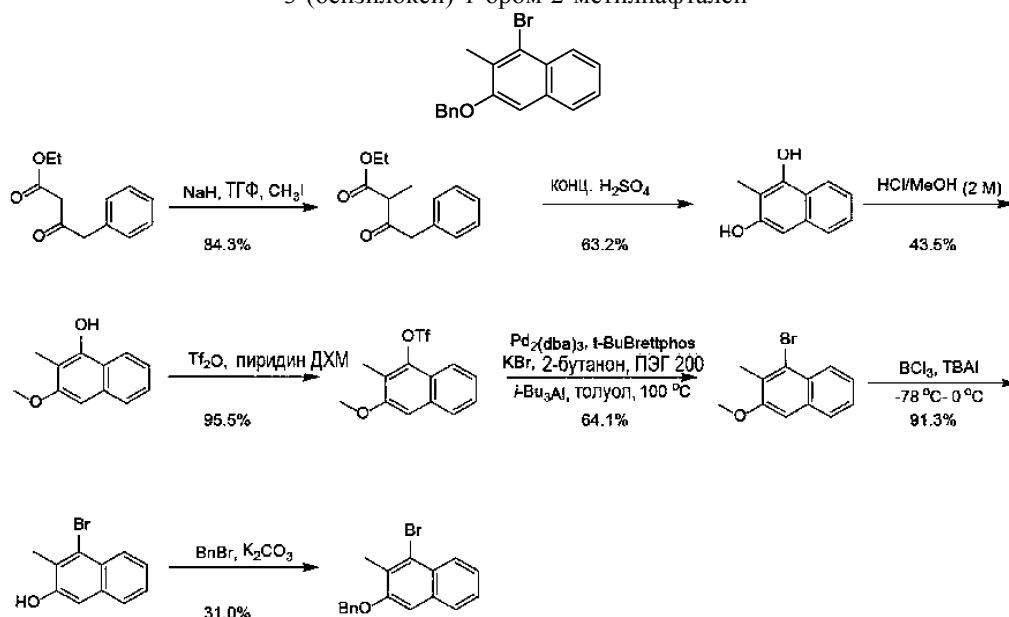


4-Бром-5-метокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол получали в соответствии со способом для промежуточного соединения 51, заменяя 4-бром-5-метокси-1Н-индазол на 4-бром-5-метил-1Н-индазол на стадии А.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,00 (с, 1H), 7,53 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J=2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,04 - 3,98 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,55- 2,49 (м, 1H), 2,23 - 2,05 (м, 2H), 1,83 - 1,69 (м, 3H).

Промежуточное соединение 53.

3-(бензилокси)-1-бром-2-метилнафтален



Стадия А: этил 2-метил-3-оксо-4-фенил-бутаноат. В высушенную 250 мл трех-горлую колбу добавляли этил 3-оксо-4-фенил-бутаноат (4,00 г, 19,4 ммоль), ТГФ (50,0 мл), гидрид натрия (931 мг, 23,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C. Раствор метилиодида (3,03 г, 21,3) затем добавляли по каплям. После окончания добавления, реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение двух ч при 20°C. В реакционную смесь добавляли воды (10,0 мл) при 20°C, а затем разбавляли этилацетатом (20,0 мл) и слои разделяли. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат от 20:1 до 10:1) с получением этил 2-метил-3-оксо-4-фенил-бутаноата (3,60 г, 16,3 ммоль, 84,3% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) = 7,38 - 7,28 (м, 3H), 7,25- 7,19 (м, 2H), 4,22 - 4,15 (м, 2H), 3,87 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,65 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 1,34 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,30 - 1,26 (м, 3H).

Стадия В: 2-метилнафтален-1,3-диол. Раствор этил 2-метил-3-оксо-4-фенил-бутаноата (3,60 г, 16,3 ммоль) в концентрированной серной кислоте (19,9 г, 203 ммоль) перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в смесь лед-вода (30,0 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением 2-метилнафтален-1,3-диола (1,80 г, 10,3 ммоль, 63,2% выход) в виде красного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) = 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65- 7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,29 - 4,20 (с, 2H), 2,41- 2,24 (с, 3H).

Стадия С: 3-метокси-2-метил-нафтален-1-ол. 2-метилнафтален-1,3-диол (1,70 г, 9,76 ммоль) добавляли к HCl/MeOH (2 M, 35,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью преп-ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат 1:1) с получением 3-метокси-2-метил-нафтален-1-ола (800 мг, 4,25 ммоль, 43,5% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) = 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

Стадия D: (3-метокси-2-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат. К смеси 3-метокси-2-метил-нафтален-1-ола (800 мг, 4,25 ммоль) и пиридина (504 мг, 6,38 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (1,44 г, 5,10 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение дополнительных 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью преп-ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 1:1) с получением (3-метокси-2-метил-1-нафтил)трифторметансульфоната (1,30 г, 4,06 ммоль, 95,5% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) = 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 - 7,74 (м, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадия Е: 1-бром-3-метокси-2-метил-нафталена: в герметично закрывающуюся пробирку добавляли (3-метокси-2-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат (466 мг, 1,45 ммоль), трет-Bu-Brettphos (154 мг, 290 мкмоль), бромид калия (259 мг, 2,17 ммоль), PEG-200 (175 мг), 2-бутанон (157 мг, 2,17 ммоль) и

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (133 мг, 145 мкмоль) в толуоле (10,0 мл) и смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5 мин. Затем, трибутилалюминий (431 мг, 2,17 ммоль) добавляли по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30,0 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который предварительно очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат 10:1) и затем с помощью преп-ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 10:1) с получением 1-бром-3-метокси-2-метил-нафталена (700 мг, 2,79 ммоль, 64,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) = 8,26 - 8,17 (м, 1H), 7,73 - 7,69 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 3,98 - 3,95 (м, 3H), 2,56 (с, 3H).

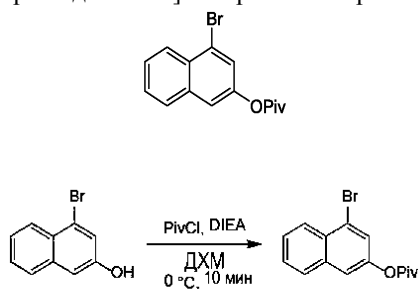
Стадия F: 4-бром-3-метил-нафтален-2-ол: к раствору 1-бром-3-метокси-2-метил-нафталена (580 мг, 2,31 ммоль) и тетрабутиламмоний йодида (2,13 г, 5,78 ммоль) в ДХМ (11,0 мл) при охлаждении до -78°C добавляли раствор BCl_3 (1 М, 5,78 мл) по каплям в течение 10 мин в атмосфере N_2 . Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью преп-ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 5:1) с получением 4-бром-3-метил-нафтален-2-ола (500 мг, 2,11 ммоль, 91,3% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) = 8,26 - 8,15 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=3,6, 6,0$ Гц, 1H), 7,45- 7,38 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,56 (с, 3H).

Стадия G: 3-бензилокси-1-бром-2-метил-нафтален. К смеси 4-бром-3-метил-нафтален-2-ола (265 мг, 1,12 ммоль) и бензилбромида (201 мг, 1,18 ммоль) в ацетонитриле (3,00 мл) добавляли карбонат калия (310 мг, 2,24 ммоль) в одну порцию при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь затем перемешивали при 60°C в течение двух ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью преп-ТСХ (петролейный эфир:этилацетат 5:1) с получением 3-бензилокси-1-бром-2-метил-нафталена (250 мг, 695 мкмоль, 31,0% выход, 91,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 327,0, 329,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 54.

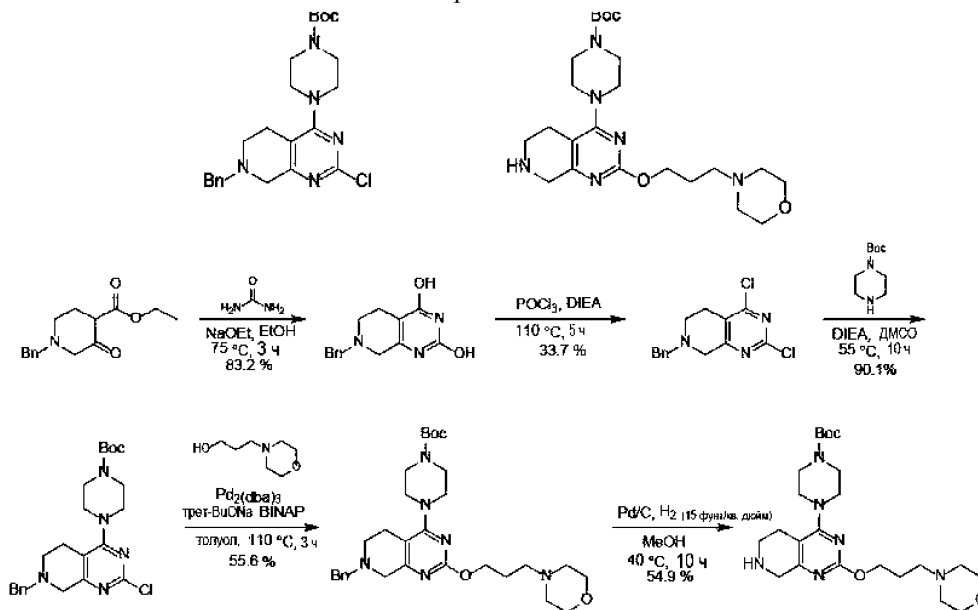
трет-Бутил-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Стадия A: (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноат. К раствору 4-бромнафтален-2-ола (10 г, 44,8 ммоль) и ТЭА (9,07 г, 89,7 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (8,11 г, 67,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = от 1:0 до 100:1) с получением (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноата (9 г, 29,3 ммоль, 65,4% выход) в виде красного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) = 8,22 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 - 7,77 (м, 1H), 7,63 - 7,49 (м, 4H), 1,41 (с, 9H).

Промежуточное соединение 55.
трет-Бутил 4-(2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия А: 7-бензил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол. К EtOH (600 мл) добавляли Na (5,56 г, 241 ммоль) порциями и смесь перемешивали в течение 1 ч. К этому раствору добавляли этил 1-бензил-3-оксо-пиперидин-4-карбоксилат (30,0 г, 100 ммоль) и мочевины (14,5 г, 242 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 36 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (50 мл) и подкисляли добавлением HCl (120 мл, 2М) при этом выпадал осадок. Твердое вещество фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением 7-бензил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (22,0 г, 83,8 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,97 (уш. с, 1H), 10,66 (уш. с, 1H), 7,55 - 6,95 (м, 5H), 3,81 - 3,50 (м, 2H), 3,26 - 2,91 (м, 2H), 2,77 - 2,58 (м, 2H), 2,34 - 2,09 (м, 2H).

Стадия В: 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору DIEA (30,1 г, 233 ммоль) в POCl_3 (330 г, 2,15 моль) добавляли 7-бензил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол (20,0 г, 77,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (400 мл) и выливали в насыщ. NaHCO_3 (200 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ДХМ = от 10/1 до 0/1) с получением 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (7,70 г, 26,2 ммоль).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,28 (м, 5H), 3,73 (с, 2H), 3,66 (уш. с, 2H), 2,84 (уш. с, 4H).

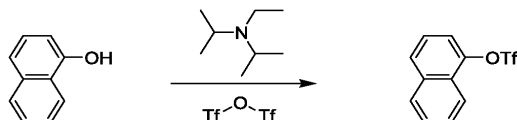
Стадия С: трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (17,3 г, 58,8 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляли DIEA (19,0 г, 147 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (11,5 г, 61,7 ммоль) и смесь перемешивали при 55°C в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в этилацетат (200 мл) и промывали водой (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток ичищали растриванием с МТБЕ (200 мл) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилата (24 г, 52,9 ммоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 444,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: трет-бутил 4-[7-бензил-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 3-морфолинпропан-1-ола (11,8 г, 81,1 ммоль), трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (18 г, 40,5 ммоль), BINAP (5,05 г, 8,11 ммоль), трет-BuONa (9,74 г, 101 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,71 г, 4,05 ммоль) в толуоле (300 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O (200 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный

эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (14 г, 22,5 ммоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 553,4 $[M+H]^+$.

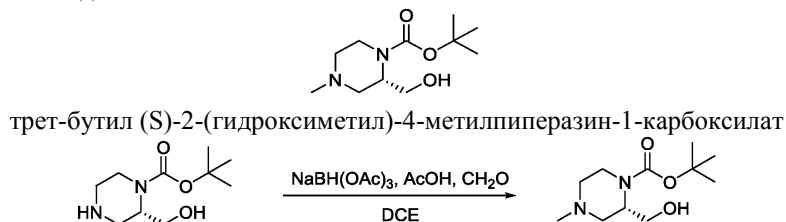
Стадия Е: трет-бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (14 г, 25,3 ммоль) в MeOH (1 л) добавляли сухой Pd/C (3 г, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 10 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1ТФК)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (6,5 г, 13,9 ммоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 463,4 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 56



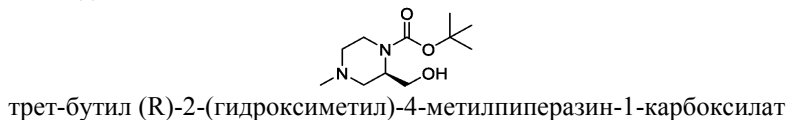
Нафтаден-1-ил трифторметансульфонат. альфа-нафтол (4 г, 27,74 ммоль) растворяли в ДХМ (200 мл) в 3-х горлой колбе. Реакционную смесь охлаждали до 10°C в водяной бане. N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,846 мл, 27,74 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (4,668 мл, 27,74 ммоль) добавляли к раствору по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. ТСХ (25% EtOAc, УФ вид.) показала завершение реакции. Органические слои с водой (2X) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2X). Органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на Combi-Flash (0-12% EtOAc:смесь изомеров гексана). Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением нафтаден-1-ил трифторметансульфоната (6,77 г, 24,51 ммоль, 88,34% выход).

Промежуточное соединение 57



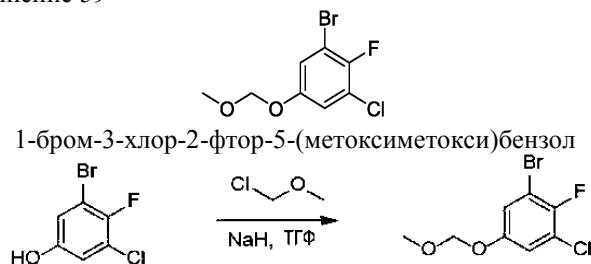
К раствору (S)-1-Вос-2-гидроксиметилпиперазина (1,0 г, 4,62 ммоль) в DCE (92,47 мл, 4,624 ммоль) добавляли формальдегид (3,474 мл, 46,24 ммоль) (37% в воде) с последующим добавлением триацетоксигидрида натрия (4,9 г, 23,12 ммоль). Смесь перемешивали интенсивно при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), перемешивали в течение 10 мин затем экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. ЭСИ+ХИАД МС m/z 231,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 58



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом описанным для промежуточного соединения 57, заменяя трет-бутил (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат на (S)-1-Вос-2-гидроксиметилпиперазин. ЭСИ+ХИАД МС m/z 231,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 59

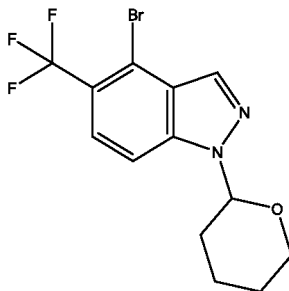


В круглодонную колбу добавляли ТГФ (8,87 мл, 4,44 ммоль) с последующим добавлением гидрида натрия, в виде 60% дисперсии в минеральном масле (0,213 г, 5,32 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, затем

добавляли порциями 3-бром-5-хлор-4-фторфенол (1,0 г, 4,44 ммоль). После прекращения образования пузырьков полученную темную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли хлорметилметилэфир (0,421 мл, 5,54 ммоль) и смесь нагревали до температуры окружающей среды, при которой смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой материал хроматографировали (0-15% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением продукта в виде прозрачного масла.

Промежуточное соединение 60

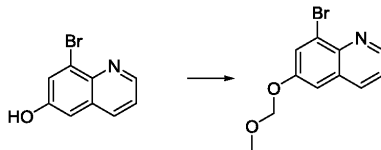
4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол



Стадия А: 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол: к раствору 4-бром-5-(трифторметил)-1Н-индазола (500 мг, 1,89 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (476 мг, 5,66 ммоль, 517 мкл, 3 экв.) и TsOH H₂O (35,9 мг, 188 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА= от 10:1 до 1:1) с получением 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазола (480 мг, 1,37 ммоль, 72,9% выход) в виде желтого масла.

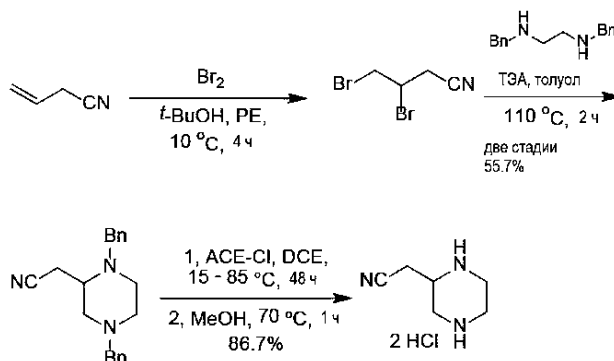
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (с, 1H), 7,69 - 7,63 (м, 2H), 5,70 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 2,56 - 2,50 (м, 1H), 2,27 - 2,04 (м, 2H), 1,80 - 1,74 (м, 2H), 1,60 - 1,54 (м, 1H).

Промежуточное соединение 61



8-бром-6-(метоксиметокси)хинолин: перемешиваемую суспензию 8-бромхинолин-6-ола (1,00 г, 4,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0°C и диизопропилэтиламин (1,2 мл, 6,7 ммоль, 1,5 экв.) добавляли с последующим добавлением хлор(метокси)метана (0,41 мл, 5,4 ммоль, 1,2 экв.) по каплям и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Затем добавляли концентрированный водный раствор аммиака (0,5 мл, ~5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на силикагеле, Redisep 40г, используя 20% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением бесцветного порошка (0,52 г, 44%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 268,0, [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 62



К раствору бут-3-еннитрила (80,0 г, 1,19 моль, 96,4 мл, 1,00 экв.) в трет-бутаноле (130 мл) и петролейном эфире (480 мл) добавляли раствор Br₂ (191 г, 1,19 моль, 61,5 мл, 1,00 экв.) в трет-бутаноле (130 мл). Смесь перемешивали при 10°C в течение 4 ч. Смесь использовали на следующей стадии без какой-либо обработки.

К вышеуказанной смеси (274 мл) добавляли раствор N,N'-дибензилэтан-1,2-диамина (160 г, 445 ммоль, 157 мл, 2 НОАс) и Et₃N (178 г, 1,76 моль, 245 мл) в толуоле (300 мл). После чего смесь переме-

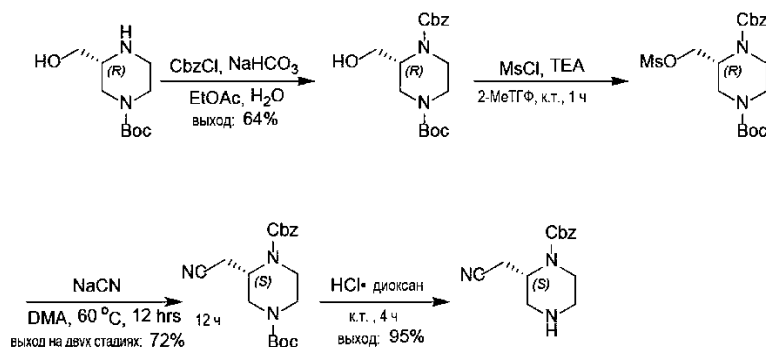
шивали при 110°C в течение 2 ч, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 2-(1,4-добензилпиперазин-2-ил)ацетонитрила (75,0 г, 246 ммоль, две стадии 55,7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 306.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,37 - 7,23 (м, 10H), 3,80 (д, J =13,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,42 (м, 3H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,95 - 2,83 (м, 1H), 2,69 - 2,53 (м, 4H), 2,52 - 2,35 (м, 3H).

К раствору 2-(1,4-добензилпиперазин-2-ил)ацетонитрила (160 г, 524 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорэтаноле (1,50 л) добавляли 1-хлорэтил карбонохлоридат (300 г, 2,10 моль, 4,00 экв.) при 15°C. После перемешивания при 85°C в течение 48 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в метаноле (1,50 л) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Твердое вещество обрабатывали метил трет-бутиловым эфиром (1,00 л), 2-пиперазин-2-илацетонитрил (промежуточное соединение 62, 90,0 г, 454 ммоль, 86,7% выход, 2HCl) получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,19 (уш. с, 2H), 4,01 - 3,73 (м, 1H), 3,69 - 3,41 (м, 4H), 3,32 (дт, J =2,8, 13,2 Гц, 1H), 3,27 - 3,10 (м, 3H).

Промежуточное соединение 63



К раствору трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (80,0 г, 370 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (1400 мл) добавляли NaHCO_3 (93,2 г, 1,11 моль, 43,2 мл, 3,0 экв.), H_2O (700 мл) и бензилкарбонохлоридат (82,0 г, 481 ммоль, 68,4 мл, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции органическую фазу отделяли, промывали водой (500 мл×2) сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 40/1 до 1/1). Продукт 1-бензил 4-трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (85,0 г, 235 ммоль, 64% выход, 96% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М-99]: 251.

К раствору 1-бензил 4-трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (20,0 г, 57,1 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (240 мл) добавляли ТЭА (17,3 г, 171,23 ммоль, 23,8 мл, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (7,74 г, 67,6 ммоль, 5,23 мл, 1,18 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли H_2O 150 мл при 20°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Органические слои промывали H_2O (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. 1-бензил 4-трет-бутил (2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (22,0 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

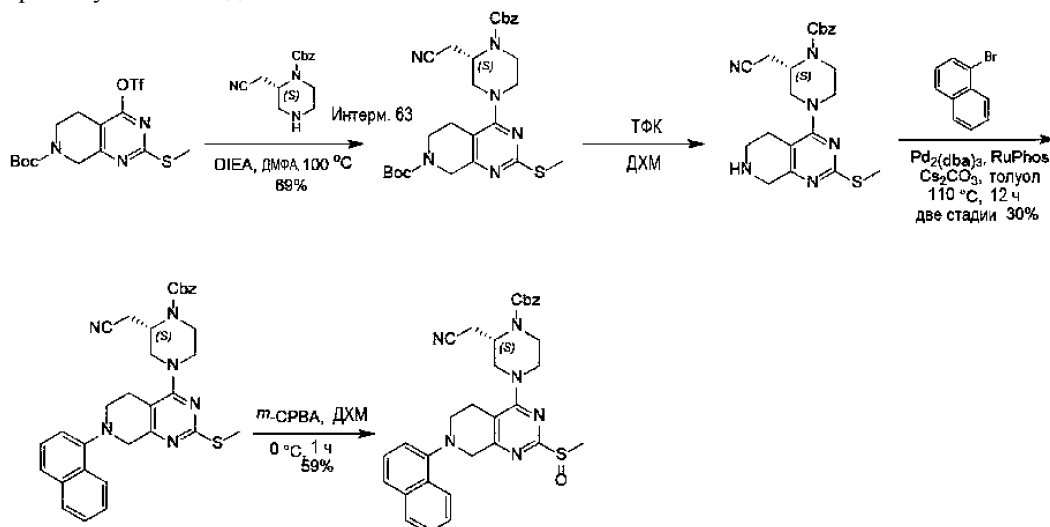
К раствору 1-бензил 4-трет-бутил (2R)-2-(метилсульфонилоксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (22,0 г, 51,3 ммоль) в DMA (150 мл) добавляли NaCN (10,4 г, 211 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением маслянистого остатка. Остаток разбавляли H_2O (40,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 40/1 до 5:1) Продукт 1-бензил 4-трет-бутил (2S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (18,5 г, 46,4 ммоль, две стадии выход 72%) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 360.

К раствору 1-бензил 4-трет-бутил (2S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (18,5 г, 43,3 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (40,0 мл) добавляли HCl·диоксан (4 М, 54,1 мл, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли NaHCO_3 до pH>7, и концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. Остаток разбавляли H_2O (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали H_2O (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Продукт

бензил (2S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 63, 11,5 г, 91,8% чистота, 95% выход) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 260.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,37 - 7,31 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,49 (уш. с, 1H), 3,93 (уш. с, 1H), 3,07 - 2,81 (м, 5H), 2,78 - 2,54 (м, 2H).

Промежуточное соединение 64



Смесь трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-7-карбоксилата (3,81 г, 8,87 ммоль, 1,0 экв.), бензил(2S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 63, 2,30 г, 8,87 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (3,44 г, 26,6 ммоль, 4,63 мл, 3,0 экв.) в ДМФА (20,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=от 3/1 до 1:1) с получением трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-7-карбоксилата (3,6 г, 6,16 ммоль, 69% выход, 92,2% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 539.

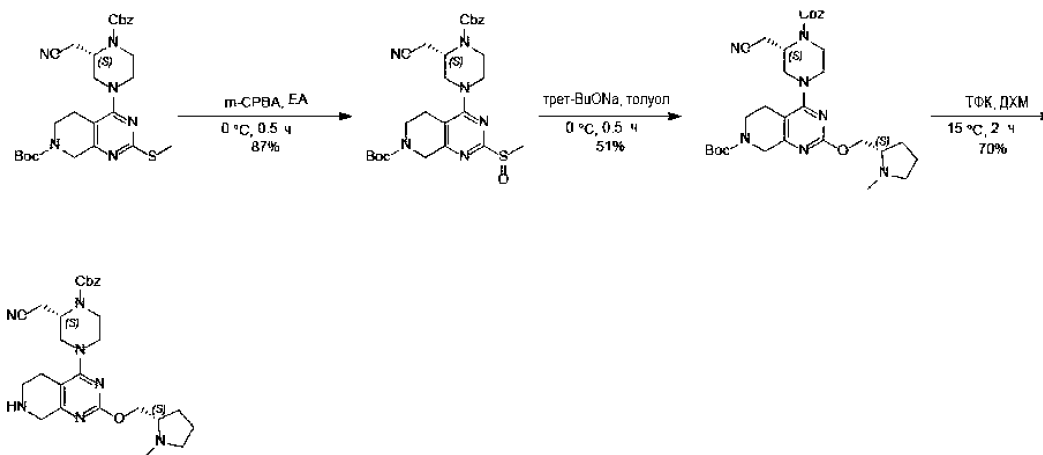
Смесь трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-7-карбоксилата (6,0 г, 11,1 ммоль, 1,0 экв.), ТФК (30,8 г, 270 ммоль, 20,0 мл, 24,3 экв.) в ДХМ (20,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакцию смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (500 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×300 мл) и органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,8 г), 1-бромнафтадена (3,8 г, 18,35 ммоль, 2,55 мл), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,0 г, 1,09 ммоль), RuPhos (1,02 г, 2,19 ммоль) и Cs_2CO_3 (12,0 г, 36,8 ммоль) в толуоле (30,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакцию смесь фильтровали. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением маслянистого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 5/1 до 3:1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,2 г, 3,31 ммоль, 85,3% чистота, две стадии выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 565.

Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,8 г, 3,97 ммоль, 1,0 экв.), m -CPBA (1,05 г, 5,16 ммоль, 1,3 экв.) в ДХМ (4,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции в реакцию смесь добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли с получением маслянистого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , метанол/этилацетат=от 1/20 до 1:10) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное

Соединение 64, 1,5 г, 2,35 ммоль, 59% выход, 90,8% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 581.

Промежуточное соединение 65



К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (24,3 г, 45,0 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (480 мл) добавляли *m*-CPBA (8,69 г, 42,8 ммоль, 85% чистота, 0,95 экв.) порциями при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Фракции, содержащие продукт нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (22,8 г, 39,3 ммоль, 87% выход, 95,8% чистота) в виде желтого твердого вещества.

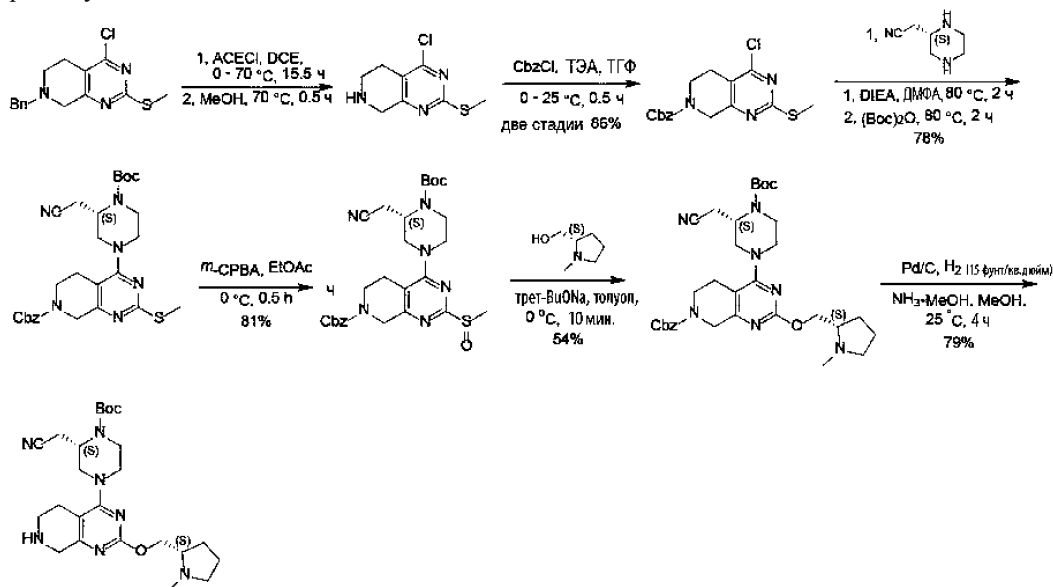
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37 - 7,23 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 4,75- 4,41 (м, 3H), 4,17 - 4,05 (м, 2H), 3,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,81- 3,62 (м, 1H), 3,46 - 3,18 (м, 3H), 3,10 (д, J=3,6, 12,0 Гц, 1H), 2,81 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,77 - 2,56 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (5,0 г, 9,01 ммоль, 1,0 экв.) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (1,82 г, 15,8 ммоль, 1,88 экв.) в толуоле (50,0 мл) добавляли трет-BuONa (1,73 г, 18,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь добавляли в холодную воду (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×50,0 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = 10:1 - ЭА:MeOH = 5:1) с получением трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (2,80 г, 4,62 ммоль, 51,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,44 - 7,35 (м, 5H), 5,21 (с, 2H), 4,73 - 4,54 (м, 2H), 4,44 - 4,33 (м, 2H), 4,22 - 4,10 (м, 2H), 3,41- 3,93 (м, 1H), 3,82 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,39 -3,22 (м, 3H), 3,11 (уш. т, J=7,8 Гц, 1H), 2,99 (д, J=3,6, 12,8 Гц, 1H), 2,90 - 2,56 (м, 5H), 2,49 (с, 3H), 2,35- 2,25 (м, 1H), 2,07 - 2,02 (м, 1H), 1,91- 1,76 (м, 3H), 1,50 (с, 9H).

К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (2,40 г, 3,96 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) добавляли ТФК (13,9 г, 122 ммоль, 9,0 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20,0 мл) и экстрагировали ДХМ (5×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 65, 1,40 г, 2,77 ммоль, 70% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 506.

Промежуточное соединение 66



Стадия А: к раствору 7-бензил-4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (20,0 г, 65,4 ммоль, 1 экв.) в DCE (200 мл) добавляли 1-хлорэтил карбонохлоридат (28,1 г, 196 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и 70°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (200 мл) и перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (60 мл). Осадок фильтровали, промывали метил трет-бутиловым эфиром (20 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 4-хлор-2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидина (17,2 г, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 4,35 (с, 2H), 3,60 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,05 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H).

Стадия В: к раствору 4-хлор-2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидина (16,5 г, неочищенный, HCl) и ТЭА (20,0 г, 196 ммоль, 27,3 мл) в ТГФ (400 мл) добавляли бензилкарбонохлоридат (16,7 г, 98,1 ммоль, 13,9 мл) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (80 мл) и органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл).

Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 80/1 до 5/1) с получением бензил 4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (19,6 г, 50,4 ммоль, две стадии 86% выход, 90% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ = 7,37 (с, 5H), 5,18 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,877 (д, J=8,0, 2H), 2,80 (уш. с, 2H), 2,54 (с, 3H).

Стадия С: к раствору бензил 4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (21,5 г, 55,3 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (400 мл) добавляли DIEA (35,7 г, 277 ммоль, 48,2 мл, 5,00 экв.) и 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (6,92 г, 55,3 ммоль, 1,00 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч, (Boc)₂O (60,4 г, 277 ммоль, 63,5 мл, 5,00 экв.) добавляли к указанной выше смеси и перемешивали при 80°C в течение еще 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали EtOAc (2×400 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 10/1 до 1/1) с получением бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (24,3 г, 43,0 ммоль, 78% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,29 (м, 5H), 5,18 (с, 2H), 4,76 - 4,54 (м, 2H), 4,46 (уш. д., J=18,4 Гц, 1H), 4,08 - 3,69 (м, 4H), 3,53 - 3,35 (м, 1H), 3,34 - 3,03 (м, 2H), 3,03 - 2,89 (м, 1H), 2,81 - 2,55 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 1,51 (с, 9H).

Стадия D: к раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (24,3 г, 45,1 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (480 мл) добавляли m-CPBA (8,70 г, 42,9 ммоль, 85% чистота, 0,95 экв.) порциями при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (800 мл). pH доводили до 8 с помощью NaHCO₃ и органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc

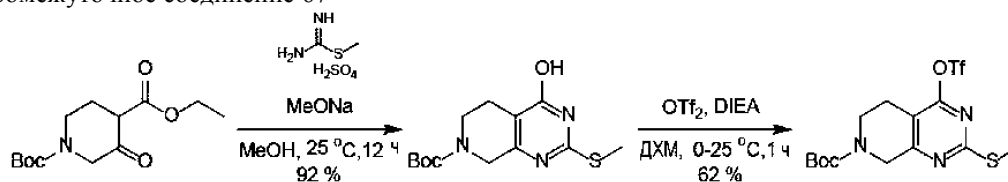
(2×400 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH 100/1 до 10/1) с получением бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (20,9 г, 36,4 ммоль, 81% выход, 96% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 555.

Стадия Е: к раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (20,9 г, 37,6 ммоль, 1 экв.) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (8,67 г, 75,3 ммоль, 8,94 мл, 2 экв.) в толуоле (400 мл) добавляли трет-BuONa (7,23 г, 75,3 ммоль, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×400 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Фракции, содержащие продукт, нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×1000 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (13,5 г, 20,5 ммоль, 54% выход, 92% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 606.

Стадия F: к раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (3,50 г, 5,78 ммоль, 1 экв.) в MeOH (60,0 мл) добавляли NH_3/MeOH (60,0 мл), Pd/C (1,00 г, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил] метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 2,33 г, 4,55 ммоль, 79% выход, 92% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,58 (уш. с, 1H), 4,34 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=6,8, 10,8 Гц, 1H), 4,08 - 3,88 (м, 4H), 3,84 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,25- 3,03 (м, 4H), 3,01- 2,88 (м, 2H), 2,82 - 2,51 (м, 5H), 2,47 (с, 3H), 2,27 (дт, J=7,2, 9,2 Гц, 1H), 2,11-1,97 (м, 1H), 1,92 - 1,75 (м, 3H), 1,50 (с, 9H).

Промежуточное соединение 67



трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат

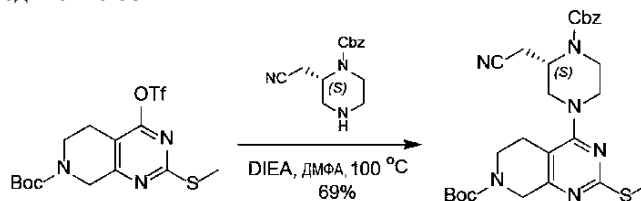
Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К перемешиваемому раствору 1-трет-бутил 4-этил 3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (50,0 г, 184 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 л) при 25°C в атмосфере азота добавляли NaOMe (49,8 г, 921 ммоль, 5,00 экв.), с последующим добавлением 2-метилэтиотомочевины (62,4 г, 331 ммоль, 1,80 экв., H_2SO_4) в виде твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли HCl (2 М) до pH~5, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток суспендировали в 300 мл этилацетата и 300 мл воды и быстро перемешивали. Суспензию фильтровали и белое твердое вещество собирали. Фильтрат отделяли и для удаления промывали водой (1×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл). Органические слои отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества, трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7- карбоксилат (51,0 г, 138 ммоль, 75,4% выход, 81% чистота) получали в виде белого твердого вещества и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [M+1]: 298.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,33 (с, 2H), 3,61 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,68 - 2,49 (м, 5H), 1,50 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-гидрокси-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (51,0 г, 171 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500 мл) при 0°C добавляли DIEA (44,3 г, 343 ммоль, 59,9 мл, 2,00 экв.), с последующим добавлением TiF_4 (72,6 г, 257 ммоль, 42,4 мл, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Сразу же образовался коричневый раствор. После перемешивания при 25°C в течение 16 ч, реакционную смесь концентрировали с получе-

нием коричневого масла. Коричневое масло очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1). Указанное в заголовке соединение трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (46,0 г, 107 ммоль, 62% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+]: 430.

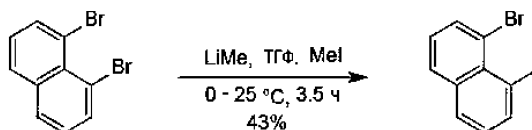
Промежуточное соединение 68



трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат

Стадия А: трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (3,81 г, 8,87 ммоль, 1,0 экв.), бензил(2S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 63, 2,30 г, 8,87 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (3,44 г, 26,6 ммоль, 4,63 мл, 3,0 экв.) в ДМФА (20,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (3,6 г, 6,16 ммоль, 69% выход, 92,2% чистота) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 69

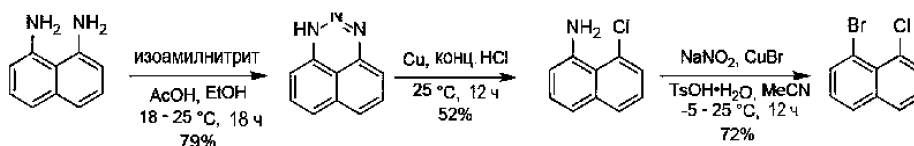


1-бром-8-метилнафтаген

Стадия А: 1-бром-8-метил-нафтаген. К раствору 1,8-дибромнафтагена (1 г, 3,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире, 2,62 мл, 1,2 экв.) при 0°C по каплям. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C, метилйодид (3,38 г, 23,8 ммоль, 1,48 мл, 6,81 экв.) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 45-70%, 28 мин; 40% мин). Указанное в заголовке соединение 1-бром-8-метил-нафтаген (340 мг, 1,49 ммоль, 43% выход, 97% чистота) получали в виде желтого твердого вещества после лиофилизации.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75 (дд, J =0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J =0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,59 (м, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 2H), 7,13 (т, J =8,0 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H).

Промежуточное соединение 70



1-бром-8-хлорнафтаген

Стадия А: 1Н-нафто[1,8-de][1,2,3]триазин. К раствору нафтаген-1,8-диамина (100 г, 632 ммоль, 1 экв.) в АСОН (200 мл) и ЕтОН (1000 мл) добавляли изоамил нитрит (72,6 г, 619 ммоль, 83,4 мл, 0,98 экв.) по каплям в течение 2 ч при температуре между 18 и 21°C в водяной бане. После добавления, полученную красную суспензию перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали этанол (2×500 мл) и сушили при пониженном давлении. Соединение 1Н-нафто[1,8-de][1,2,3]триазин (84 г, 496 ммоль, 79% выход) получали в виде красного кристаллического вещества и непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 170.

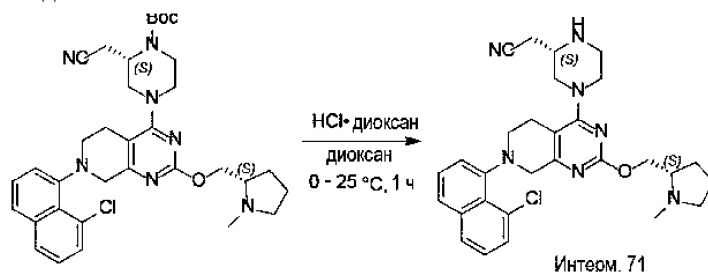
Стадия В: 8-хлорнафтаген-1-амин. К раствору 1Н-нафто[1,8-de][1,2,3]триазина (84 г, 496 ммоль, 1

экв.) в HCl (1,5 л) добавляли Cu (2,10 г, 33,1 ммоль, 234 мкл, 0,0665 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и нагревали при 85°C в течение 30 мин. Полученный почти прозрачный водный раствор фильтровали, охлаждали, подщелачивали водным раствором аммиака (до синего цвета по лакмусовой бумаге) и раствор экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 5/1). Соединение 8-хлорнафтаген-1-амин (57 г, 259 ммоль, 52% выход, 81% чистота) получали в виде красного твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 178.

Стадия С: 1-бром-8-хлор-нафтаген. К раствору 8-хлорнафтаген-1-амин (57 г, 320 ммоль, 1 экв.) и TsOH·H₂O (219 г, 1,16 моль, 3,6 экв.) в MeCN (1000 мл) добавляли раствор NaNO₂ (39,8 г, 577 ммоль, 1,8 экв.) и CuBr (138 г, 963 ммоль, 29,3 мл, 3 экв.) в H₂O (120 мл) при -5°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным Na₂SO₃ раствором (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин, затем экстрагировали этилацетатом (1000 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир). Указанное в заголовке соединение 1-бром-8-хлор-нафтагена (56 г, 229 ммоль, 72% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,93 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=1,2, 8,4, 1H), 7,79 (дд, J=1,2, 8,4, 1H), 7,67 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 71

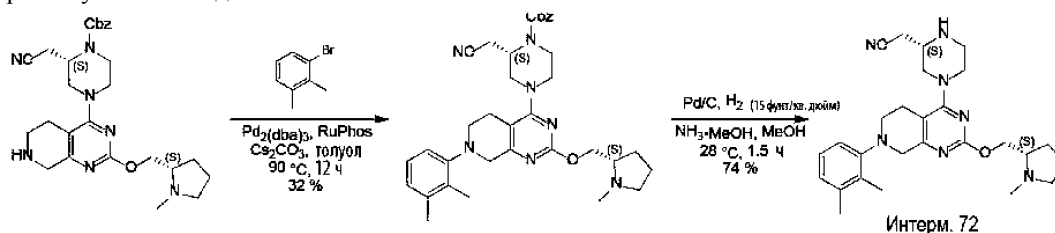


2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил

Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 791 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли HCl·диоксан (4 М, 5,00 мл, 25,3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением не совсем чистого продукта (500 мг, неочищенный, HCl) в виде коричневого твердого вещества. 60 мг не совсем чистого продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% NH₃·H₂O + 10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 50-80%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (19,3 мг, 36,1 мкмоль, 34% выход очистки, 99,2% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 532.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,44 (дт, J=3,6, 7,6 Гц, 1H), 7,36 - 7,29 (м, 1H), 7,22 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,46 - 4,34 (м, 2H), 4,15 (тд, J=6,4, 10,6 Гц, 1H), 4,04 (уш. д., J=12,4 Гц, 0,5H), 3,95 - 3,79 (м, 2H), 3,74 (уш. д., J=12,8 Гц, 0,5H), 3,63 - 3,48 (м, 1H), 3,40 - 2,99 (м, 7H), 2,98 - 2,80 (м, 2H), 2,73 - 2,61 (м, 1H), 2,60 - 2,49 (м, 3H), 2,47 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,10 - 1,99 (м, 1H), 1,82 - 1,68 (м, 3H).

Промежуточное соединение 72



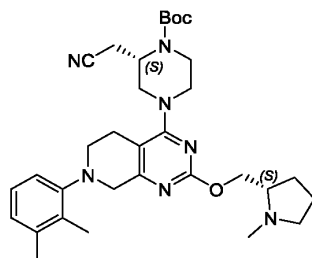
2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил

Стадия А: (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,22 г, 1,98 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-2,3-диметил-бензола (1,10 г, 5,93 ммоль, 802 мкл, 3,0 экв.), Cs₂CO₃ (1,93 г, 5,93 ммоль, 3 экв.), RuPhos (185 мг, 396 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (181 мг, 198 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (8 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Собранные желаемые фракции нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN, а затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (380 мг, 623 мкмоль, 32% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 610.

Стадия В: 2-[[2-(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в MeOH (20 мл) при -70°C в течение 30 мин. Раствор бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (380 мг, 623 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли в вышеуказанный раствор с последующим добавлением Pd/C (200 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение 2-[[2-(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (230 мг, 459 мкмоль, 74% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,11 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=7,2, 9,6 Гц, 1H), 4,02 - 3,95 (м, 3H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,31-3,19 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 5H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,89 (дд, J=9,2, 11,6 Гц, 1H), 2,76 - 2,62 (м, 3H), 2,58 - 2,50 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,29 - 2,23 (м, 4H), 2,12 - 2,00 (м, 1H), 1,89 - 1,76 (м, 3H).

Промежуточное соединение 73



трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,60 г, 3,96 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-2,3-диметил-бензола (1,61 г, 8,70 ммоль, 1,18 экв.), Pd(dba)₃ (362 мг, 395 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (369 мг, 791 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (3,87 г, 11,9 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (8,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Органический растворитель промывали водой (20,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80,0 мл), сушили над Na₂SO₄ растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=3:1 этилацетат:метанол = 10:1). Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (900 мг, 1,59 ммоль, 40% выход, 90% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 509.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11 (т, J=15,6 Гц, 1H), 6,95(д, J=8,0 Гц, 2H), 4,63 (уш. с, 1H), 4,10 - 3,93 (м, 4H), 3,89 (уш. д., J=4,8 Гц, 1H), 3,27 (дд, J=3,6 Гц, J=13,6 Гц, 1H), 3,24 - 3,05 (м, 3H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,89 - 2,67 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

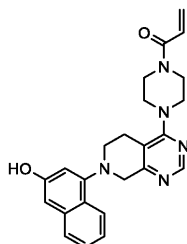
Стадия В: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-

карбоксилата (500 мг, 983 мкмоль, 1,0 экв.), 3-хлорбензолкарбопероксокислоты (200 мг, 983 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Органический растворитель промывали водой (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=3:1 этилацетат:метанол = 10:1). Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (450 мг, 793 мкмоль, 81% выход, 93% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:525.

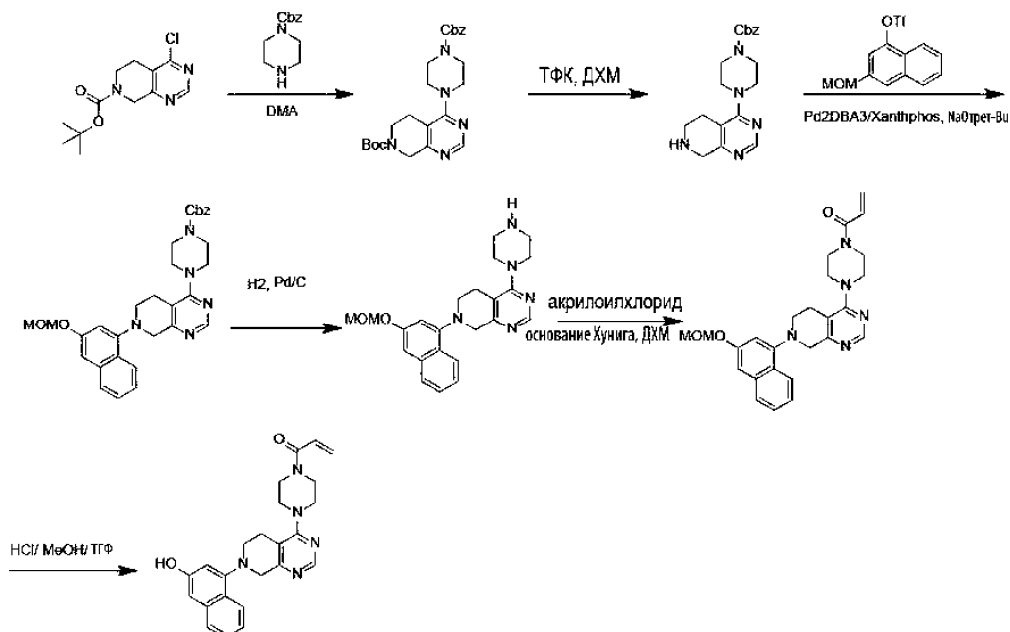
Стадия С: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,52 ммоль, 1,0 экв.), [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (369 мг, 3,20 ммоль, 380 мкл, 2,10 экв.), трет-BuONa (293 мг, 3,05 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли воду (20,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80,0 мл), сушили над Na_2SO_4 растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат=5:1 дихлорметан:Метанол=10:1). Указанное в заголовке соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (740 мг, 1,22 ммоль, 80% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 576.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,10 (т, J=15,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=4,8 Гц, J=9,6 Гц, 1H), 4,13 - 4,00 (м, 4H), 3,89 (уш. д., J=12,4 Гц 1H), 3,27 - 3,13 (м, 3H), 3,13 - 2,95 (м, 3H), 2,87 - 2,65 (м, 5H), 2,49 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 - 2,06 (м, 1H), 2,06 - 2,04 (м, 1H), 1,93 - 1,62 (м, 4H), 1,51 (с, 9H).

Пример 1



1-(4-(7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: в 2 мл диметилацетамида добавляли трет-бутил 4-хлор-5,8-

дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (1,0 г, 3,7 ммоль), триэтиламин (1,0 мл, 7,4 ммоль), и бензил 1-пиперазинкарбоксилат (0,86 мл, 4,4 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и реакционную смесь нагревали до 90°C при перемешивании. После 5 ч, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, и концентрировали при пониженном давлении густого масла. Масло хроматографировали (RediSep®, 24 г) элюируя смесью 1:1 этилацетат/смесь изомеров гексана с получением трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (1,3 г, 2,9 ммоль, 77% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 454,2 $[M+H]^+$.

Стадия В: бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (1,58 г, 3,484 ммоль) в дихлорметане (11,61 мл, 3,484 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (2,668 мл, 34,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане. Раствор промывали последовательно 1М NaOH и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 24 г Isco RediSep® Gold, от 10 до 20% метанол/дихлорметан) с получением продукта (1,1 г, 89%) в виде почти белой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 354,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: В вialу добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (0,0069 г, 0,0075 ммоль), гас-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,0096 г, 0,015 ммоль) и толуол (0,62 мл, 0,19 ммоль). Аргон продували через смесь в течение 5 мин и затем вialу закрывали и смесь нагревали до 100°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем добавляли трет-бутоксид натрия (0,036 г, 0,37 ммоль) с последующим добавлением 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтадена (0,050 г, 0,19 ммоль) и бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,13 г, 0,37 ммоль). Вialу закрывали и смесь нагревали до 100°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли дихлорметаном и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 12G Isco RediSep®, 10-50% этилацетат/дихлорметан) с получением продукта (0,062 г, 61%) в виде почти белой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 540,3 $[M+H]^+$.

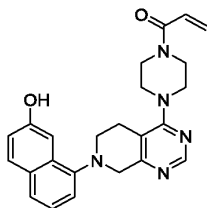
Стадия D: 7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин: к раствору бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,061 г, 0,11 ммоль) в этаноле (1,1 мл, 0,11 ммоль) и тетрагидрофуране (1,1 мл, 0,11 ммоль) добавляли палладий (0,024 г, 0,011 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O). Атмосферу H_2 в реакционный сосуд посредством вакуума, и затем реакционную смесь удерживали в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при температуре окружающей среды при 2,5 ч, затем разбавляли метанолом и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Бесцветный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с толуолом с получением не совсем белой пены (0,048 г, 105%), которую использовали непосредственно на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 406,2 $[M+H]^+$.

Стадия E: 1-(4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к суспензии 7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (0,046 г, 0,11 ммоль) в дихлорметане (1,1 мл, 0,11 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (1,2 мл, 0,12 ммоль) (свежеприготовленный 0,1 М раствор в дихлорметане) с последующим добавлением триэтиламина (0,032 мл, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь концентрировали и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 12 г Isco RediSep®, этилацетат) с получением продукта (0,042 г, 79%) в виде почти белой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 460,2 $[M+H]^+$.

Стадия F: 1-(4-(7-(3-гидроксинафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к раствору 1-(4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (0,034 г, 0,074 ммоль) в этилацетате (0,74 мл, 0,074 ммоль) добавляли хлористоводородную кислоту (5-6 н раствор в 2-пропаноле (0,44 мл, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали через полипропиленовый фильтр и собранное твердое вещество промывали этилацетатом и смесью изомеров гексана с получением продукта в виде HCl соли. Неочищенное вещество обрабатывали 1 мл аммония гидроксида/метанола для нейтрализации кислоты и смесь концентрировали. Остаток растворяли в 10% метанол/дихлорметане и очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 12 г Isco RediSep®, 2 до 5% метанол/этилацетат) с получением продукта (0,008 г, 25%) в виде почти белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 416,2 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) 8,49 (с, 1H), 8,07 (каж. д., $J=8,2$ Гц, 1H), 7,61 (каж. д., $J=8,2$ Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,80 (м, 3H), 6,23 (дд, $J=16,8$, 1,6 Гц, 1H), 5,77 (дд, $J=10,6$, 2,0 Гц, 1H), 4,22 (уш. с, 2H), 3,80 (каж. т., $J=4,7$ Гц, 4H), 3,63 (уш. с, 4H), 3,35 (уш. с, 2H), 3,03 (уш. с, 2H).

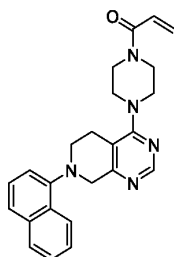
Пример 2



1-(4-(7-(7-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, используя 2-бром-7-(метоксиметокси)нафтаген вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтагена на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

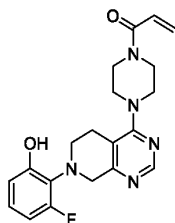
Пример 3



1-(4-(7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, используя 1-йоднафтаген вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтагена на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 400,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

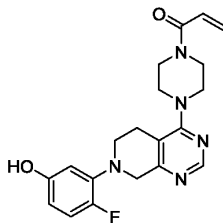
Пример 4



1-(4-(7-(2-фтор-6-гидроксибензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, используя 2-бром-1-фтор-3-(метоксиметил)бензол вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтагена на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

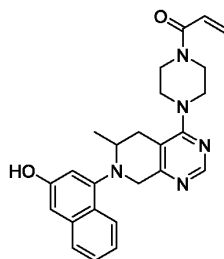
Пример 5



1-(4-(7-(2-фтор-5-гидроксибензил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, используя 2-бром-1-фтор-4-(метоксиметокси)бензол вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтагена на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

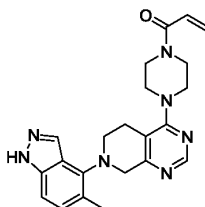
Стадии А-С: бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, стадии А-С, используя трет-бутил 4-хлор-6-метил-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат вместо 4-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 430,2 $[M+H]^+$.

Стадия D1: бензил 4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,05 г, 0,09 ммоль) в изопропанол (10 мл) добавляли хлористый водород (5-6М в изопропанол) (0,02 мл, 0,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и концентрат распределяли между этилацетатом и водой для превращения материала в свободное основание. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,005 г, 0,010 ммоль, 11% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 510,3 $[M+H]^+$.

Стадия D2: 4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ол: Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, стадия D.

Стадия Е: 1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-c1]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, стадия Е.

Пример 7



1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадии А-D: бензил 4-(7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: Синтезировали аналогично общей схеме 1, стадии А-С, используя 4-бром-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафталена на стадии С.

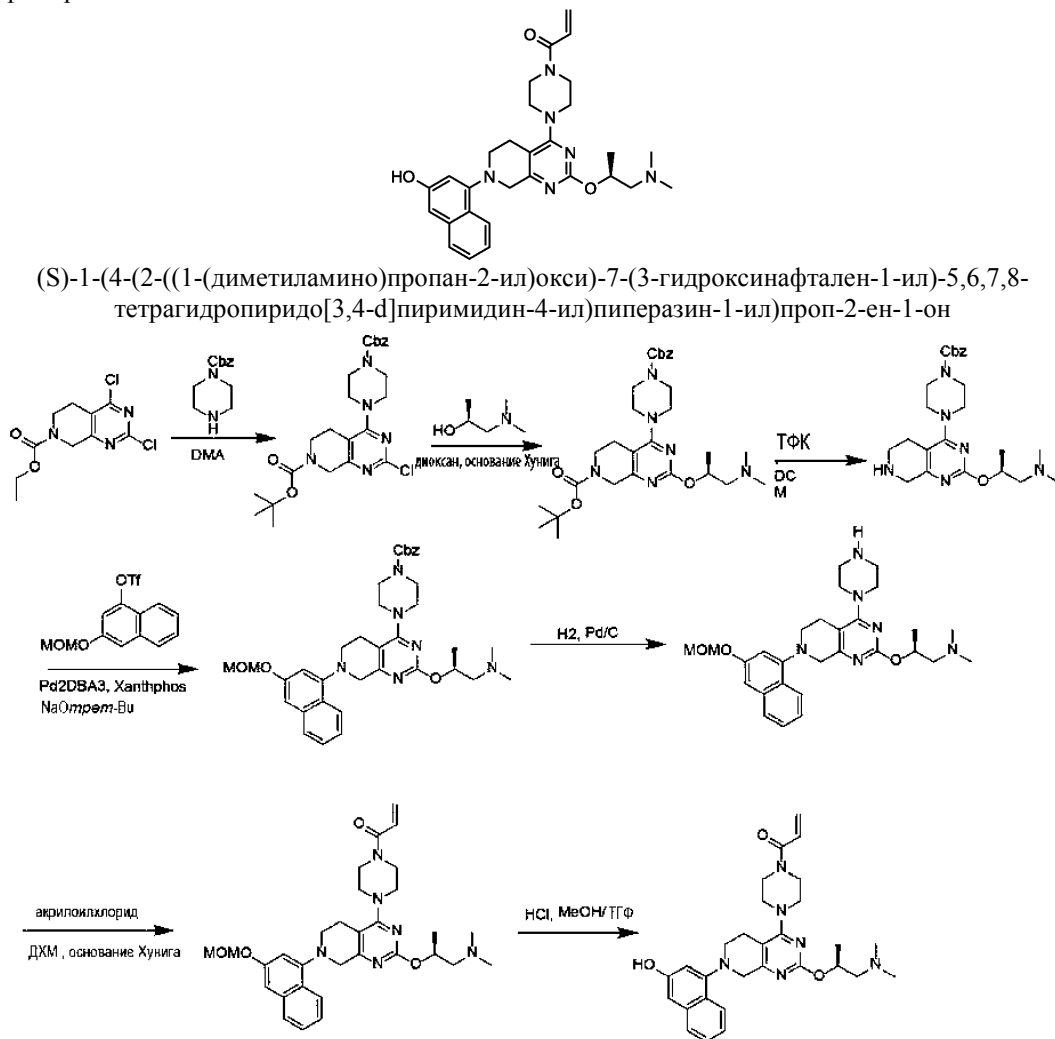
Стадия D1: бензил 4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-(7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,89 г, 7,8 ммоль) с последующим добавлением анизол (0,028 г, 0,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный материал растворяли в этилацетате и промывали основным насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал хроматографировали используя от 0 до 10% метанол/дихлорметан в качестве элюента с получением бензил 4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,05г, 38%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 484,2 $[M+H]^+$.

Стадия D2: 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин: синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, стадия D.

Стадия Е: 1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, стадия Е.

Пример 8



Стадия А: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: бензил 1-пиперазинкарбоксилат (1,268 мл, 6,575 ммоль) и трет-бутил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-карбоксилат (2 г, 6,575 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и обрабатывали N-этил-N-изопропилпропан-2-амином (3,445 мл, 19,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетат, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали с помощью хроматографии (CombiFlash®, 0-50% этилацетат/гексана в качестве элюента с получением продукта (2,69 г, 83%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 488,2, 490,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат:

трет-Бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (235 мг, 0,482 ммоль), и (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол (497 мг, 4,82 ммоль) добавляли в диоксан (0,5 мл) и нагревали до 100°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, 0-12% метанол в дихлорметане) с получением трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (200 мг, 0,361 ммоль, 74,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: бензил (S)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (200 мг, 0,3606 ммоль) в дихлорметане (1202 мкл, 0,3606 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (828,3 мкл, 10,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и

остаток растворяли в дихлорметане. Раствор промывали 1М NaOH с последующим добавлением насыщенным водным раствором хлорида натрия и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 24 г Isco RediSep®Gold, от 10 до 20% метанол/дихлорметан) с получением продукт в виде почти белой пены. (0,135 г, 83%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: бензил (S)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: В виалу добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (21,8 мг, 0,0238 ммоль), гас-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (30,4 мг, 0,0488 ммоль) и толуол (991 мкл, 0,297 ммоль). Аргон барботировали через смесь в течение 5 мин и затем виалу закрывали и смесь нагревали до 100°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и трет-бутоксид натрия (57,2 мг, 0,595 ммоль) добавляли с последующим добавлением 3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0,297 ммоль) и бензил (S)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (135 мг, 0,297 ммоль).

Виалу закрывали и смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, 0-11% метанол/дихлорметан) с получением бензил (S)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (68 мг, 0,106 ммоль, 35,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 641,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

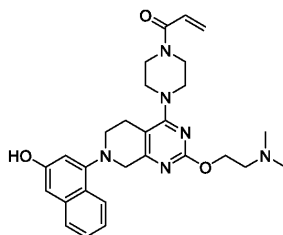
Стадия E: (S)-2-((7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропан-1-амин: к раствору бензил (S)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (68 мг, 0,11 ммоль) в этаноле (1061 мкл, 0,11 ммоль) и тетрагидрофуране (1061 мкл, 0,11 ммоль) добавляли палладий (113 мг, 0,053 ммоль) (Degussa тип, 10% масс, 50% H_2O). Атмосферу H_2 вводили посредством вакуума, и затем реакционную смесь удерживали в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Смесь разбавляли метанолом и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Бесцветный фильтрат концентрировали с получением (S)-2-((7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропан-1-амин (54 мг, 100% выход) который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 507,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: (S)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к суспензии (S)-2-((7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропан-1-амин (54 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (1066 мкл, 0,11 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорида (1279 мкл, 0,13 ммоль) (свежеприготовленный 0,1 М раствор в ДХМ) с последующим добавлением триэтиламина (30 мкл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Смесь концентрировали и продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, 12 г Isco RediSep®, 0-15% метанол/дихлорметан) с получением (S)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (51 мг, 0,091 ммоль, 85% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 561,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидроксинафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: (S)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (51 мг, 0,091 ммоль) добавляли в виалу содержащую 350 мкл метанола и несколько капель тетрагидрофурана и реакционную виалу закрывали. HCl (379 мкл, 2,3 ммоль) (6М водный) добавляли при перемешивании, и смесь нагревали до 55°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Насыщенный водный раствор бикарбоната добавляли и реакционную смесь экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане. Органические слои объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera, 4-20% метанол в дихлорметане с 1% концентрированного хлорида аммония) с получением указанного в заголовке продукта (25,3 мг, 54%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (д, 1H, J=8,314Hz), 7,54 (д, 1H, J=8,021), 7,34 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,56-6,48 (м, 2H), 6,32 (дд, 1H, J=16,726, 1,858), 5,73 (дд, 1H, J=10,368, 1,858), 5,45 (м, 1H), 4,09-3,94 (м, 2H), 3,63 (уш.с, 2H), 3,47 (уш.с, 2H), 3,31 (м, 4H), 3,16 (уш.с, 2H), 2,84 (м, 1H), 2,60 (уш.с, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,31 (д, 3H, J=6,162 Гц).

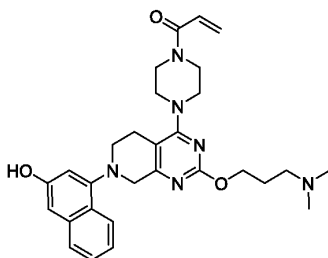
Пример 9



1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(диметиламино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 503,2 $[M+H]^+$.

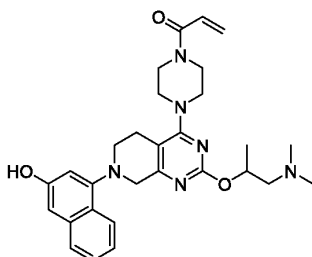
Пример 10



1-(4-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-(диметиламино)пропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 $[M+H]^+$.

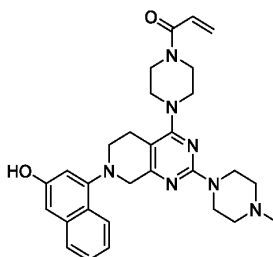
Пример 11



1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 $[M+H]^+$.

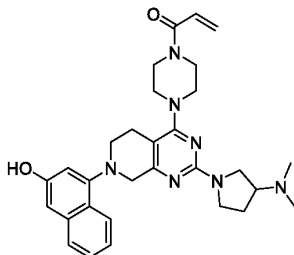
Пример 12



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-метилпиперазин вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 514,3 $[M+H]^+$.

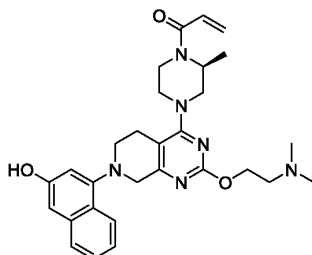
Пример 13



1-(4-(2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя N,N-диметилпирролидин-3-амин вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 528,3 [M+H]⁺.

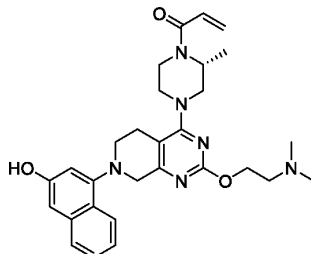
Пример 14



(S)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил (S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат вместо бензил пиперазин-1-карбоксилата на стадии А и используя 2-(диметиламино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 [M+H]⁺.

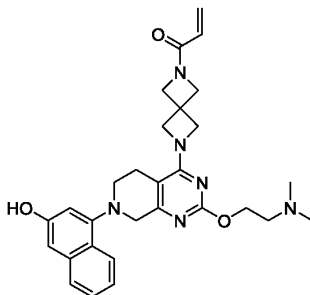
Пример 15



(R)-1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, заменяя бензил (R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат на бензил пиперазин-1-карбоксилат на стадии А и 2-(диметиламино)этан-1-ол на (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 [M+H]⁺.

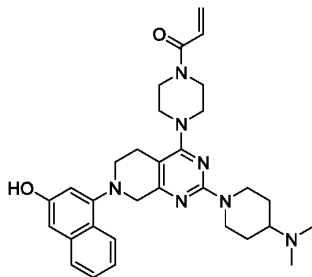
Пример 16



1-(6-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат вместо бензил пиперазин-1-карбоксилат на стадии А и, заменяя 2-(диметиламино)этан-1-ол на (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 515,3 [M+H]⁺.

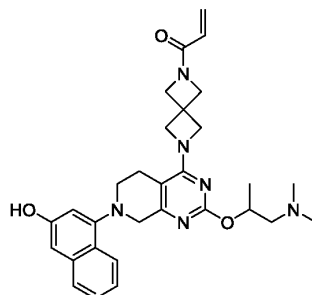
Пример 17



1-(4-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя N,N-диметилпиперидин-4-амине вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 580,3 $[M+H]^+$.

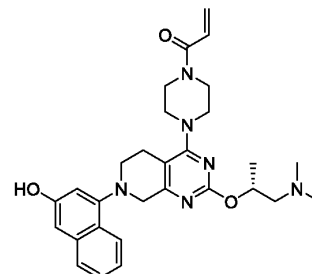
Пример 18



1-(6-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат вместо бензил пиперазин-1-карбоксилата на стадии А и, заменяя 1-(диметиламино)пропан-2-ол на (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

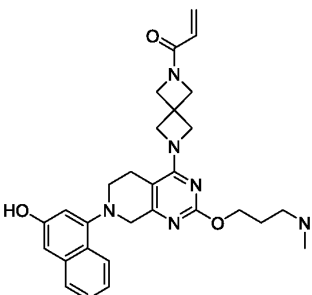
Пример 19



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 $[M+H]^+$.

Пример 20

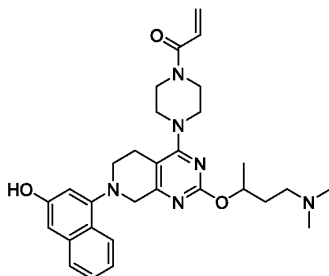


1-(6-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат вместо бензил пиперазин-1-карбоксилата на стадии А и, заменяя 3-

(диметиламино)пропан-1-ол на (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

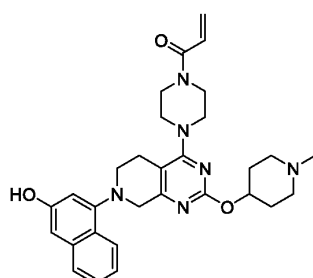
Пример 21



1-(4-(2-((4-(диметиламино)бутан-2-ил)окси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 4-(диметиламино)бутан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,3 $[M+H]^+$.

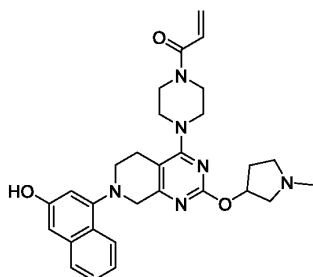
Пример 22



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-метилпиперидин-4-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

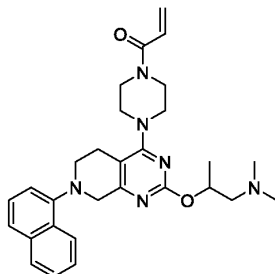
Пример 23



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-метилпирролидин-3-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 515,3 $[M+H]^+$.

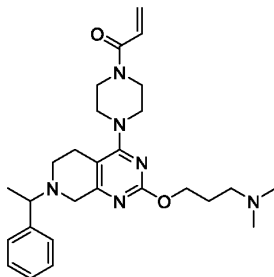
Пример 24



1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В, используя 1-бромнафтален вместо 3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D, и не используя стадию G. ЭСИ+ХИАД МС m/z 501,3 $[M+H]^+$.

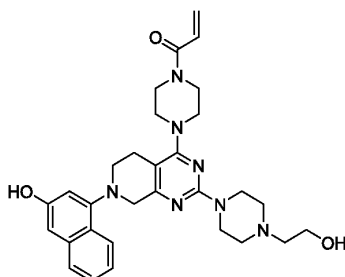
Пример 25



1-(4-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-7-(1-фенилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-(диметиламино)пропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В, используя (1-бромэтил)бензол вместо 3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил трифторметансульфоната на стадии D, и не используя стадию G. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,3 $[M+H]^+$.

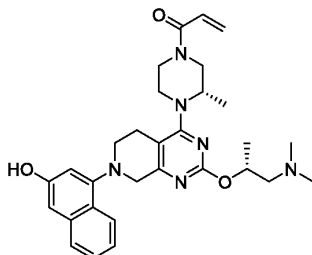
Пример 26



1-(4-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(пиперазин-1-ил)этилацетат вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. После стадии D, проводили следующую реакцию гидролиза: бензил 4-(2-(4-(2-ацетоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 2 М LiOH (1 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl и реакционную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои концентрировали и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage Isolera Gold, элюируя смесью 0-10% MeOH в ДХМ) с получением бензил 4-(2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Остальная часть синтеза проходила, как в пример 8, стадия Е. ЭСИ+ХИАД МС m/z 544,3 $[M+H]^+$.

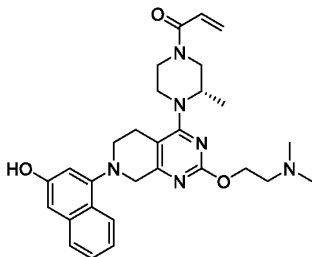
Пример 27



1-((S)-4-(2-(((R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат вместо бензил пиперазин-1-карбоксилата на стадии А и используя (R)-1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,3 $[M+H]^+$.

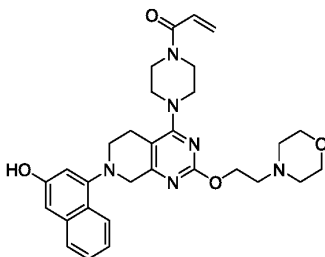
Пример 28



(S)-1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат вместо бензил пиперазин-1-карбоксилата на стадии А и используя 2-(диметиламино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,2 $[M+H]^+$.

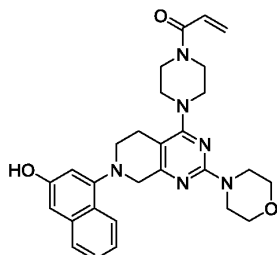
Пример 29



1-(4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(2-морфолинэтокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-морфолинэтан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,2 $[M+H]^+$.

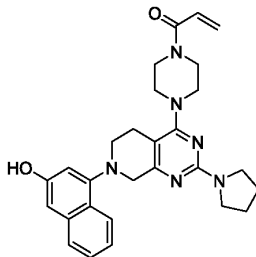
Пример 30



1-(4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-морфолин-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя морфолин вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 501,3 $[M+H]^+$.

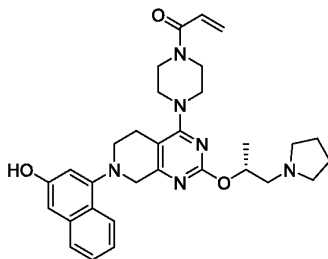
Пример 31



1-(4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя пирролидин вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 485,2 $[M+H]^+$.

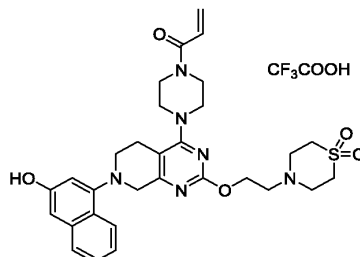
Пример 32



(R)-1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,4 $[M+H]^+$.

Пример 33



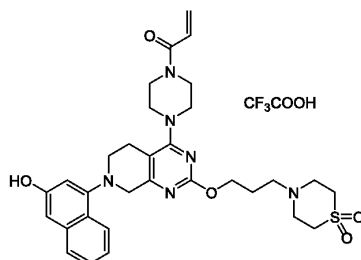
Трифторацетат 1-(4-(2-(2-(1,1-диоксидтиоморфолин)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Стадия А: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 463,12 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этанола (166 мг, 926 мкмоль, 2,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли NaOBut-трет (133 мг, 1,39 ммоль, 3,00 экв.), BINAP (57,7 мг, 92,6 мкмоль, 0,20 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (42,4 мг, 46,3 мкмоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток с помощью хроматографии с обращенной фазой (40% MeCN в воде (0,1% ТФК) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 301 мкмоль, 65,1% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 763,5 $[M+H]^+$.

Стадия В: 4-[2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ол: к раствору бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 249 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (100 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (90,0 мг, 167 мкмоль, 67,1% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 539,4 $[M+H]^+$.

Стадия С: 1-[4-[2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 4-[2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (90,0 мг, 167 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (64,8 мг, 501 мкмоль, 87,5 мкл, 3,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (19,0 мг, 150 мкмоль, 0,90 экв.) при -40°C. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в 1 мл MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - ACN]; В%: 12-42%, 11 мин с получением трифторацетата 1-[4-[2-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (32,6 мг, 50,2 мкмоль, 30,0% выход, 91,3% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 593,5 $[M+H]^+$.

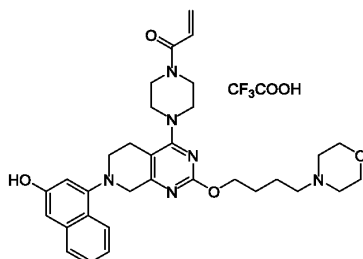
Пример 34



Трифторацетат 1-(4-(2-(3-(1,1-диоксидтиоморфолин)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 33, используя 3-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)пропан-1-ол вместо 2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)этанола на стадии А. ЭСИ МС m/z 607,5 $[M+H]^+$.

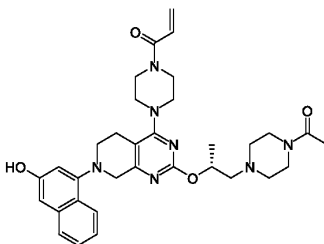
Пример 35



Трифторацетат 1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(4-морфолинбutoкси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 33, используя 4-морфолинбутан-1-ол вместо 2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)этанола на стадии А. ЭСИ МС m/z 573,4 $[M+H]^+$.

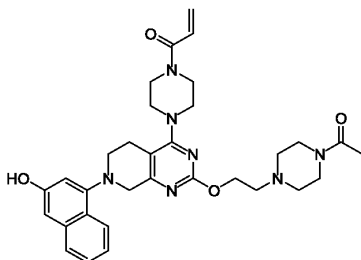
Пример 36



(R)-1-(4-(2-((1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 33, используя 1-[4-[(2R)-2-гидроксипропил]пиперазин-1-ил]этанон вместо 2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)этанола на стадии А. ЭСИ МС m/z 600,6 $[M+H]^+$.

Пример 37



1-(4-(2-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

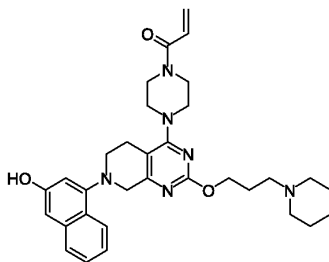
Стадия А: бензил 4-[2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-7-(3-бензилокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 1-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этанона (277 мг, 1,61 ммоль, 2,60 экв.) в ТГФ (8,00 мл) добавляли NaH (49,4 мг, 1,23 ммоль, 60% чистота, 2,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К смеси добавляли бензил-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 618 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (6 мл) и вода (6 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органи-

ческие слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-7-(3-бензилокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 534 мкмоль, 86,5% выход, 89,7% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 756,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 1-[4-[2-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]этил]пиперазин-1-ил]этанон: к раствору бензил 4-[2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-7-(3-бензилокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 264 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ТГФ (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 1-[4-[2-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]этил]пиперазин-1-ил]этанон (80,0 мг, 150 мкмоль, 56,9% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия С: 1-[4-[2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[2-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]этил]пиперазин-1-ил]этанола (80,0 мг, 150 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (58,3 мг, 451 мкмоль, 78,8 мкл, 3,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (14,2 мг, 113 мкмоль, 0,75 экв.) при -40°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в MeOH (1 мл) и разбавляли ДХМ (20 мл), затем промывали водой (5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ, Phenomenex Gemini 150*25 мм*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-55%, 10 мин с получением 1-[4-[2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (13,8 мг, 23,3 мкмоль, 15,5% выход, 98,7% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 586,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

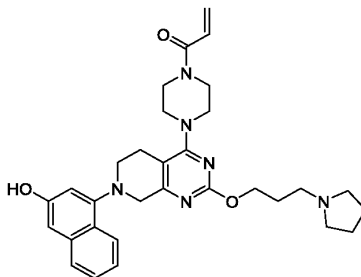
Пример 38



1-[4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 37, используя 3-(1-пиперидил)пропан-1-ол вместо 1-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этанола на стадии А. ЭСИ МС m/z 557,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

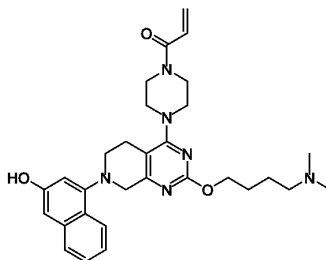
Пример 39



1-[4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 37, используя 3-пирролидин-1-илпропан-1-ол вместо 1-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этанола на стадии А. ЭСИ МС m/z 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

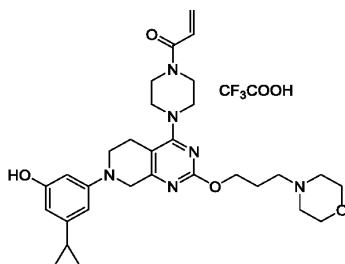
Пример 40



1-(4-(2-(4-(диметиламино)бутокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 37, используя 4-(диметиламино)бутан-1-ол вместо 1-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этанона на стадии А. ЭСИ МС m/z 531,4 $[M+H]^+$.

Пример 41



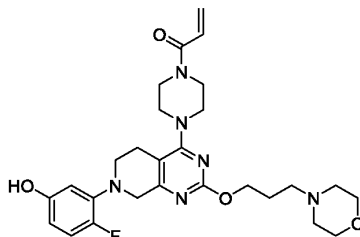
Трифторацетат 1-(4-(7-(3-циклопропил-5-гидрокси-фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Стадия А: 4-[7-(3-бензилокси-5-циклопропил-фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси бензил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 805 мкмоль, 1,00 экв.) и 1-бензилокси-3-бром-5-циклопропил-бензола (268 мг, 886 мкмоль, 1,10 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-дизопропоксибифенил (RuPhos) (75,2 мг, 161 мкмоль, 0,20 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (111 мг, 121 мкмоль, 0,15 экв.) и Cs_2CO_3 (656 мг, 2,01 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли воду (15 мл) и экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 3:1 до дихлорметан: метанол = 10:1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-5-циклопропил-фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (170 мг, 230 мкмоль, 28,5% выход, 97,2% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ МС m/z 719,6 $[M+H]^+$.

Стадия В: 3-циклопропил-5-[2-(3-морфолинпропокси)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]фенол К смеси бензил 4-[7-(3-бензилокси-5-циклопропил-фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 209 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10% чистота) и CH_3COOH (25,1 мг, 417,3 мкмоль, 23,9 мкл, 2,00 экв.). Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 Фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали. Продукт 3-циклопропил-5-[2-(3-морфолинпропокси)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]фенол диацетат (80,0 мг, 130 мкмоль, 62,4% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 495,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: 1-[4-[7-(3-циклопропил-5-гидрокси-фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси диацетата 3-циклопропил-5-[2-(3-морфолинпропокси)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]фенола (80,0 мг, 130 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли DIEA (168 мг, 1,30 ммоль, 227 мкл, 10,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (13,1 мг, 104 мкмоль, 0,80 экв.) при -78°C, реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (2 экв., 10 мг), затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (инструмент: GX-K; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; условия: вода (0,1% ТФК) - ACN; начало В: 8; конец В: 38; время градиента (мин): 11; 100% В время задержки (мин): 2; поток (мл/мин): 25). Выделенный продукт концентрировали лиофилизацией. Продукт трифторацетат 1-[4-[7-(3-циклопропил-5-гидрокси-фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (21,5 мг, 31,1 мкмоль, 23,9% выход, 95,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 549,5 $[M+H]^+$.

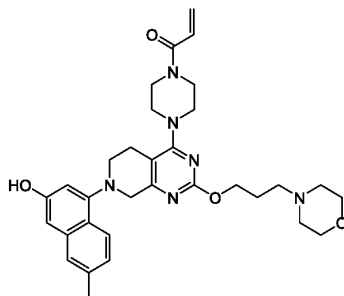
Пример 42



1-(4-(7-(2-фтор-5-гидроксифенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 41, используя 4-(бензилокси)-2-бром-1-фторбензол вместо 1-бензилокси-3-бром-5-циклопропил-бензол на стадии А. ЭСИ МС m/z 527,4 $[M+H]^+$.

Пример 43



1-(4-(7-(3-гидрокси-6-метилнафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: бензил 4-[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), (3-метокси-6-метил-1-нафтил)трифторметансульфоната (483 мг, 1,51 ммоль, 1,50 экв.), CS_2CO_3 (820 мг, 2,52 ммоль, 2,50 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos) (93,9 мг, 201,3 мкмоль, 0,20 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (92,2 мг, 100 мкмоль, 0,10 экв.) в толуоле (3,00 мл) перемешивали при 90°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50,0 мл). Осадок удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0,1% ТФК вода/ацетонитрил). Желаемые фракции объединяли и подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2,00 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400. мг, 599 мкмоль, 59,4% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 667,6 $[M+H]^+$.

Стадия В: 4-[3-[[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолин: к раствору бензил 4-[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (370 мг, 554 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd-C (100 мг, 10% чистота) и АСОН (66,6 мг, 1,11 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере N_2 .

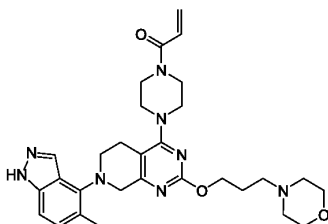
Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[3-[[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолина (295 мг, 553 мкмоль, 99,8% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 533,6 $[M+H]^+$.

Стадия С: 1-[4-[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси проп-2-еноил проп-2-еноат (56,8 мг, 450 мкмоль, 0,80 экв.) и DIEA (727 мг, 5,63 ммоль, 983 мкл, 10,0 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли раствор 4-[3-[[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолина (300 мг, 563 мкмоль, 1,00 экв.) ДХМ (1,00 мл) при -40°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (50 мкл) при -40°C, разбавляли водой (10,0 мл), экстрагировали ДХМ (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[4-[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-

морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (270 мг, 460 мкмоль, 81,7% выход) ЭСИ МС m/z 587,6 $[M+H]^+$.

Стадия D: 1-[4-[7-(3-гидрокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[7-(3-метокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (100 мг, 170 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляли BBr_3 (213 мг, 852 мкмоль, 82,1 мкл, 5,00 экв.) при $-78^\circ C$. Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Смесь охлаждали до $-78^\circ C$ и разбавляли ДХМ (20,0 мл), и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (5,00 мл) и перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 10 мин, затем нагревали до $0^\circ C$. Смесь экстрагировали ДХМ ($2 \times 15,0$ мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия ($1 \times 20,0$ мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (колонок: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 27-57%, 12 мин) с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-6-метил-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (11,0 мг, 18,6 мкмоль, 10,9% выход, 97,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 573,6 $[M+H]^+$.

Пример 44



1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

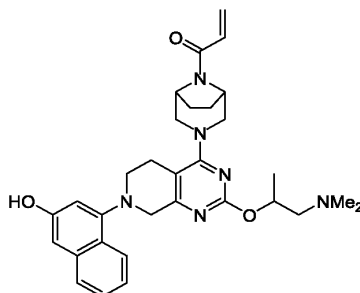
Стадия А: бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), 2-[(4-бром-5-метил-индазол-1-ил)метокси] этил-триметилсилана (448 мг, 1,31 ммоль, 1,30 экв.), CS_2CO_3 (822 мг, 2,53 ммоль, 2,50 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (138 мг, 151 мкмоль, 0,15 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos) (94,3 мг, 202 мкмоль, 0,20 экв.) в толуоле (20,0 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, и перемешивали при $90^\circ C$ в течение 10 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия ($3 \times 50,0$ мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% ТФК вода/ацетонитрил) с получением бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (420 мг, 554 мкмоль, 54,9% выход) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 757,6 $[M+H]^+$.

Стадия В: трет-бутил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (370 мг, 488 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли триэтиламин (98,9 мг, 977 мкмоль, 135 мкл, 2,00 экв.), Pd/C (100 мг, 10% чистота) и трет-бутоксикарбонил трет-бутил карбонат (213 мг, 977 мкмоль, 224 мкл, 2,00 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при $40^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = 1:0 до 10:1) с получением трет-бутил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (340 мг, 470 мкмоль, 96,2% выход) в виде коричневого масла. ЭСИ МС m/z 723,5 $[M+H]^+$.

Стадия С: 4-[3-[[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолинтрифторацетат: к раствору трет-бутил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 207 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (354 мг, 3,11 ммоль, 230 мкл, 15,0 экв.). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата 4-[3-[[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолина (125 мг, 206 мкмоль, 99,3% выход) в виде коричневого масла использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 493,4 $[M+H]^+$.

Стадия D 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси трифторацетата 4-[3-[[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолин (120 мг, 197 мкмоль, 1,00 экв., ТФК) и DIEA (255 мг, 1,98 ммоль, 345 мкл, 10,0 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (19,9 мг, 158 мкмоль, 0,80 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) при -40°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (50,0 мкл) при -40°C, разбавляли водой (10,0 мл), экстрагировали дихлорметаном (10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-60%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (19,0 мг, 34,4 мкмоль, 17,4% выход, 99,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 547,5 [M+H]⁺.

Пример 45



1-((1R,5S)-3-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: трет-бутил 3-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат: к смеси 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (920 мг, 3,13 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил 3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (677 мг, 3,19 ммоль, 1,02 экв.) в ДМСО (18,0 мл) добавляли DIEA (1,21 г, 9,39 ммоль, 1,64 мл, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали водой (10 мл), 1Н HCl (5 мл), NaHCO₃ (15 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (1,30 г, 2,41 ммоль, 76,9% выход, 87,0% чистота) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 470,2 [M+H]⁺.

Стадия В: трет-бутил 3-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат: к раствору 1-(диметиламино)пропан-2-ола (857 мг, 8,31 ммоль, 942 мкл, 3,00 экв.) в ТГФ (40,0 мл) добавляли NaN (222 мг, 5,54 ммоль, 60,0% чистота, 2,00 экв.) при 15°C в атмосфере N₂. После перемешивания при 15°C в течение 0,5 ч, добавляли трет-бутил 3-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат (1,30 г, 2,77 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в герметично закрывающейся пробирке. В реакционную смесь медленно добавляли воду (3 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH 60:1 до 10:1) с получением трет-бутил 3-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (700 мг, 1,07 ммоль, 38,8% выход, 82,4% чистота) в виде желтого масла.

Стадия С: трет-бутил 3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат: к раствору трет-бутил 3-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (700 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (30,0 мл) добавляли Pd/C (200 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водород 4 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH 50:1 до 5:1) с получением трет-бутил 3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 952 мкмоль, 73,2% выход, 85,0% чистота) в виде желтого масла.

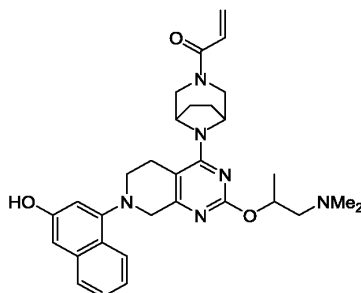
Стадия D: трет-бутил 3-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат: Pd₂(dba)₃ (84,1 мг, 91,8 мкмоль, 0,10 экв.) добавляли к раствору трет-бутил 3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (410 мг,

918 мкмоль, 1,00 экв.), 3-бензилокси-1-бром-нафталина (293 мг, 936 мкмоль, 1,02 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos) (85,7 мг, 184 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (897 мг, 2,75 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (9,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч в атмосфере N_2 , а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH от 100:1 до 20:1) с получением трет-бутил 3-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (317 мг, 441 мкмоль, 48,1% выход, 94,5% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ MS m/z 679,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия Е: трет-бутил 3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат: к раствору трет-бутил 3-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (340 мг, 501 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (6,80 мл) добавляли Pd/C (120 мг). Суспензию дегазировали в вакууме и продували водород 4 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (210 мг, 316 мкмоль, 63,1% выход, 88,6% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ MS m/z 589,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Стадия F: трифторацетат 4-[4-(3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола: к раствору трет-бутил 3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (180 мг, 306 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (230 мл) добавляли ТФК (349 мг, 3,06 ммоль, 226 мкл, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата 4-[4-(3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (528 мг, неочищенный) в виде красного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ MS m/z 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 1-[3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору трифторацетата 4-[4-(3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (149 мг, 306 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (1,36 г, 10,5 ммоль, 1,84 мл, 34,5 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (30,9 мг, 245 мкмоль, 0,80 экв.) по каплям при -50°C. Смесь перемешивали при -40 и затем -20°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли MeOH (19,6 мг) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH 7:1) с получением 1-[3-[2-[2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил]проп-2-ен-1-она (18,9 мг, 32,8 мкмоль, 10,7% выход, 94,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

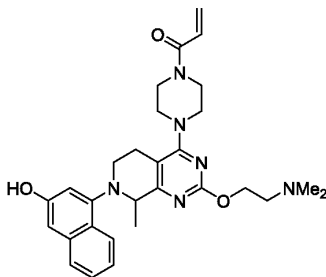
Пример 46



1-((1R,5S)-8-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 4, используя трет-бутил (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат вместо трет-бутил 3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата на стадии А. ЭСИ MS m/z 543,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 47



1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: этил 2-(бензиламино)пропаноат: к раствору этил 2-бромпропаноата (30,0 г, 165 ммоль, 21,6 мл, 1,00 экв.), BnNH_2 (23,1 г, 215 ммоль, 23,6 мл, 1,30 экв.) в MeCN (600 мл) добавляли K_2CO_3 (45,8 г, 331 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат= от 10:1 до 4:1) с получением этил 2-(бензиламино)пропаноата (34,0 г, 163 ммоль, 98,4% выход, 99,4% чистота) в виде бесцветного масла.

Стадия В: этил 4-[бензил-(2-этокси-1-метил-2-оксо-этил)амино]бутаноат: к раствору этил 2-(бензиламино)пропаноата (31,0 г, 150 ммоль, 1,00 экв.) и этил 4-бромбутаноата (87,5 г, 449 ммоль, 64,4 мл, 3,00 экв.) в MeCN (600 мл) и вода (60,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (97,5 г, 299,12 ммоль, 2,00 экв.) и KI (4,97 г, 29,9 ммоль, 0,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80-90°C в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением этил 4-[бензил-(2-этокси-1-метил-2-оксо-этил)амино]бутаноата (28,0 г, 87,1 ммоль, 58,3% выход) в виде желтого масла.

Стадия С: этил 1-бензил-2-метил-3-оксо-пиперидин-4-карбоксилат: к раствору этил 4-[бензил-(2-этокси-1-метил-2-оксо-этил)амино]бутаноата (28,0 г, 87,1 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (600 мл) добавляли $t\text{BuOK}$ (19,6 г, 174 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали МТБЕ (3×300 мл) и ДХМ (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат= от 100:1 до 20:1) с получением этил 1-бензил-2-метил-3-оксо-пиперидин-4-карбоксилата (20,0 г, 58,8 ммоль, 67,5% выход, 81,0% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ MS m/z 276,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 7-бензил-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол: к EtOH (400 мл) добавляли Na (3,76 г, 163 ммоль, 3,88 мл, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли этил 1-бензил-2-метил-3-оксо-пиперидин-4-карбоксилат (18,0 г, 65,4 ммоль, 1,00 экв.) и мочевины (9,82 г, 163 ммоль, 8,77 мл, 2,50 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 80 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (100 мл) и промывали МТБЕ (3×50 мл). Водную фазу и pH доводили до pH 6-7 HCl (15 мл, 12 M). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (30 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 7-бензил-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (12,0 г, 44,2 ммоль, 67,7% выход, 100% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 272,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия Е: бензил-2,4-дихлор-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин: смесь 7-бензил-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (5,00 г, 18,4 ммоль, 1,00 экв.) в POCl_3 (305 г, 1,99 моль, 185 мл, 108 экв.) нагревали до 110°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (500 мл) и выливали в насыщенный NaHCO_3 (200 мл) при этом поддерживая pH больше чем 7. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 . Раствор фильтровали через слой силикагеля и осадок на фильтре промывали ДХМ (3×400 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бензил-2,4-дихлор-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (4,50 г, 14,6 ммоль, 79,2% выход) в виде коричневого масла.

Стадия F: 4-(7-бензил-2-хлор-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 7-бензил-2,4-дихлор-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (3,00 г, 9,73 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (2,52 г, 19,5 ммоль, 3,40 мл, 2,00 экв.) в диоксане (60,0 мл) добавляли трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,90 г, 10,2 ммоль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат = 2:1) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,30 г, 7,15 ммоль, 73,5% выход, 99,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 458,1 [M+H]⁺.

Стадия G: трет-бутил-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 2-(диметиламино)этанола (583 мг, 6,54 ммоль, 655 мкл, 3,00 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (48,9 мг, 218 мкмоль, 0,10 экв.), трет-бутил-4-(7-бензил-2-хлор-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,18 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (2,13 г, 6,54 ммоль, 3,00 экв.) и BINAP (272 мг, 436 мкмоль, 0,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат = 5:1 до 2:1, затем ДХМ:MeOH = 50:1 до 5:1) с получением трет-бутил-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 1,76 ммоль, 80,8% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 511,2 [M+H]⁺.

Стадия H: трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,0 мл) добавляли Pd/C (100 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (3×200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (450 мг, 1,07 ммоль, 68,2% выход) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ МС m/z 421,3 [M+H]⁺.

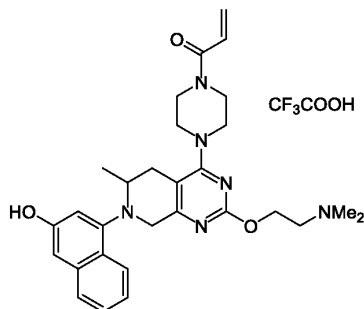
Стадия I: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (380 мг, 904 мкмоль, 1,00 экв.) и 3-бензилокси-1-бром-нафталена (311 мг, 994 мкмоль, 1,10 экв.) в диоксане (8,00 мл), добавляли Cs₂CO₃ (883 мг, 2,71 ммоль, 3,00 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos) (84,3 мг, 181 мкмоль, 0,20 экв.) и Pd₂(dba)₃ (82,7 мг, 90,4 мкмоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между ДХМ (50 мл) и водой (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир:этилацетат = 5:1, затем ДХМ:MeOH = 100:1 до 5:1), с последующей очисткой изолированного продукта с помощью препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH=10:1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 306 мкмоль, 33,9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 653,4 [M+H]⁺.

Стадия J: 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ол бис-трифторацетат: к раствору трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 177 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (130,00 мкл) добавляли ТФК (202 мг, 1,78 ммоль, 132 мкл, 10,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бис-трифторацетата 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (175,00 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия K: 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору бис-трифторацетата 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-8-метил-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (97,4 мг, 141 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500,00 мкл) добавляли DIEA (222 мг, 1,72 ммоль, 300 мкл, 12,2 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (14,2 мг, 113 мкмоль, 0,80 экв.) при -40°C. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли каплю MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) и затем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФК) - ACN]; В%: 15-45%, 13 мин) с получением 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-8-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-

ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (10,7 мг, 20,7 мкмоль, три стадии 6,8% выход) в виде коричневого масла. ЭСИ МС m/z 517,2 $[M+H]^+$.

Пример 48



Трифторацетат 1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

Стадия А: этил 4-[бензил-(2-этокси-2-оксо-этил)амино]пентаноат: раствор этил 4-оксопентаноата (47,0 г, 326 ммоль, 46,5 мл, 1,50 экв.), этил 2-(бензиламино)ацетата (42,0 г, 217,3 ммоль, 1,00 экв.) и АСОН (13,0 г, 217 ммоль, 12,4 мл, 1,00 экв.) в ДХМ (800 мл) перемешивали при 12-18°C в течение 30 мин, затем охладили до 0-5°C, и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (138 г, 652 ммоль, 3,00 экв.) добавляли порциями. Смесь нагревали до 10-18°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле элюируя смесью диэтиловый эфир/этилацетат (60:1 до 40:1) с получением этил 4-[бензил-(2-этокси-2-оксо-этил)амино]пентаноата (42,0 г, 91,5 ммоль, 42,1% выход, 70% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ МС m/z 322,2 $[M+H]^+$.

Стадия В: этил 1-бензил-2-метил-5-оксо-пиперидин-4-карбоксилат: раствор этил 4-[бензил-(2-этокси-2-оксо-этил)амино]пентаноата (37,00 г, 115,12 ммоль, 1,00 экв.) и трет-BuOK (16,8 г, 150 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле (30,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 5 ч. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали досуха с получением этил 1-бензил-2-метил-5-оксо-пиперидин-4-карбоксилата (14,6 г, 53,0 ммоль, 46% выход) в виде желтого масла которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: 7-бензил-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол: Na (3,05 г, 133 ммоль, 3,14 мл, 2,50 экв.) растворяли в EtOH (280 мл), и затем добавляли этил 1-бензил-2-метил-5-оксо-пиперидин-4-карбоксилат (14,6 г, 53,0 ммоль, 1,00 экв.) и мочевины (7,96 г, 133 ммоль, 7,11 мл, 2,50 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешиванием (78°C) в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в воде (100 мл), промывали МТВЕ (100 мл). pH водной фазы доводили до pH 6-7 с помощью бн. HCl (2 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении при 60°C с получением 7-бензил-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола (5,00 г, 17,1 ммоль, 32,3% выход, 93% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия D: 7-бензил-2,4-дихлор-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин: POCl_3 (49,5 г, 323 ммоль, 30,0 мл, 58,4 экв.) и 7-бензил-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол (1,50 г, 5,53 ммоль, 1,00 экв.) нагревали до 100°C с обратным холодильником и перемешиванием в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха для удаления POCl_3 . Остаток растворяли в ДХМ (40 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 /насыщенным водным Na_2CO_3 (1/1, 60 мл). Смесь фильтровали и органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бензил-2,4-дихлор-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (2,08 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 307,9, 309,9 $[M+H]^+$.

Стадия E: 4-(7-бензил-2-хлор-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к смеси 7-бензил-2,4-дихлор-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (2,50 г, 8,11 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,54 г, 8,27 ммоль, 1,02 экв.) в диоксане (50,0 мл) добавляли DIEA (3,14 г, 24,3 ммоль, 4,25 мл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×80 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографической системы (диэтиловый эфир/этилацетат 50:1 до 2:1) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,59 г, 5,29 ммоль, 65,2% выход, 93,5% чистота) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 2-(диметиламино)этанола (701 мг, 7,86 ммоль, 788 мкл, 3,00 экв.) в ТГФ (45,0 мл) добавляли NaN (210 мг, 5,24 ммоль, 60,0% чистота, 2,00 экв.) при

15°C в атмосфере N₂. После перемешивания при 15°C в течение 0,5 ч, добавляли трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,20 г, 2,62 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч в герметично закрывающейся пробирке. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃ (ДХМ/МеОН от 100:1 до 10:1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,38 г, 2,36 ммоль, 90,3% выход, 87,5% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 511,3 [M+H]⁺.

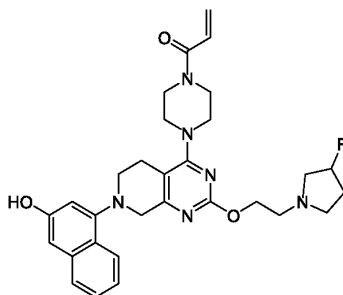
Стадия G: трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 2,94 ммоль, 1,00 экв.) в МеОН (80,0 мл) добавляли Pd/C (450 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водород 4 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/МеОН от 40/1 до 10/1) с получением трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,15 г, 2,46 ммоль, 83,7% выход, 90,0% чистота) в виде желтого масла.

Стадия H: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: Pd₂(dba)₃ (109 мг, 119 мкмоль, 0,10 экв.) добавляли к раствору трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,19 ммоль, 1,00 экв.), 3-бензилокси-1-бром-нафтадена (410 мг, 1,31 ммоль, 1,10 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos) (111 мг, 238 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (1,16 г, 3,57 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃ (ДХМ/МеОН от 100/1 до 10/1) и с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН 5:1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (309 мг, 453 мкмоль, 38,1% выход, 95,8% чистота) в виде желтого масла.

Стадия I: трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (340 мг, 521 мкмоль, 1,00 экв.) в МеОН (6,80 мл) добавляли Pd/C (120 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водород 4 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 312 мкмоль, 59,8% выход, 83,5% чистота) в виде розового твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 563,3 [M+H]⁺.

Стадия J: Трифторацетат 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтаден-2-ола: к раствору трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 320 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (240 мкл) добавляли ТФК (365 мг, 3,20 ммоль, 237 мкл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 18°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтаден-2-ола (273 мг) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Стадия K: 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору трифторацетата 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-6-метил-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]нафтаден-2-ола (148 мг, 320 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (494 мг, 3,83 ммоль, 668 мкл, 12,0 экв.) в ДХМ (500 мкл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (32,3 мг, 256 мкмоль, 0,80 экв.) по каплям при -50°C. Смесь перемешивали при -40 - -20°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли МеОН (20,5 мг) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - АСН]; В%: 8-38%, 13 мин) с получением трифторацетата 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6-метил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (73,7 мг, 113 мкмоль, 35,2% выход, 96,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 517,3 [M+H]⁺.

Пример 49



1-(4-(2-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: смесь 2-(3-фторпирролидин-1-ил)этанола (401 мг, 3,01 ммоль, 1,60 экв.), трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-метилсульфонил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (1,00 г, 1,88 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (1,84 г, 5,64 ммоль, 3,00 экв.), Pd(OAc)₂ (42,2 мг, 188 мкмоль, 0,10 экв.) и BINAP (234 мг, 376 мкмоль, 0,20 экв.) в толуоле (50,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 10:1 до 100:1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (1,20 г, 1,07 ммоль, 56,8% выход, 52% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 585,3 [M+H]⁺.

Стадия В: бензил 4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (1,20 г, 2,05 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФК (3,51 г, 30,8 ммоль, 2,28 экв., 15,00 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,65 ммоль, 80,4% выход) в виде желтого вязкого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 485,3 [M+H]⁺.

Стадия С: бензил 4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (750 мг, 1,55 ммоль, 1,00 экв.), (3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (949 мг, 3,10 ммоль, 2,00 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos) (144,66 мг, 310,00 мкмоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (141,94 мг, 155,00 мкмоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (1,52 г, 4,65 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (70,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 10:1 до этилацетат/метанол 10:1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 961 мкмоль, 62,0% выход, 88% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 641,3 [M+H]⁺.

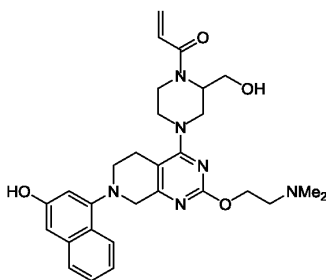
Стадия D: 2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин: смесь бензил 4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700,00 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH гидрировали (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C с помощью сухого Pd/C (140 мг) в качестве катализатора в течение 4 ч. Катализатор фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (500 мг, 987 мкмоль, 90,6% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия E: 1-[4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 2-[2-(3-фторпирролидин-1-

ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (500 мг, 987 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (255 мг, 1,97 ммоль, 345 мкл, 2,00 экв.) в дихлорметане (8 мл) добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (124 мг, 987 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (2 мл) при -40°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и дихлорметаном (30 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол от 100/1 до 10/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (450 мг, 714 мкмоль, 72,4% выход, 89% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 561,2 $[M+H]^+$.

Стадия F: 1-[4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (400 мг, 713 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли BBr_3 (1,30 г, 5,19 ммоль, 500 мкл, 7,27 экв.) при -70°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), и затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - ACN]; В%: 18-48%, 12 мин.) Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-[4-[2-[2-(3-фторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (40,0 мг, 63,7 мкмоль, 8,92% выход, 87% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 547,3 $[M+H]^+$.

Пример 50



1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия A: 1-трет-бутил 2-метил-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат: к раствору 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (2,00 г, 6,80 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (40,0 мл) добавляли DIEA (1,76 г, 13,6 ммоль, 2,38 мл, 2,00 экв.) и 1-трет-бутил 2-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилат (1,74 г, 7,14 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , диэтиловый эфир/этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением 1-трет-бутил 2-метил-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (3,10 г, 5,70 ммоль, 83,8% выход, 92,3% чистота) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ МС m/z 502,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 1-трет-бутил 2-метил-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил 2-метил-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (3,00 г, 5,98 ммоль, 1,00 экв.), 2-(диметиламино)этанол (1,07 г, 12,0 ммоль, 1,20 мл, 2,00 экв.), Cs_2CO_3 (4,87 г, 15,0 ммоль, 2,50 экв.), $Pd(OAc)_2$ (201 мг, 897 мкмоль, 0,15 экв.) и BINAP (744 мг, 1,20 ммоль, 0,20 экв.) в толуоле (60,0 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = от 1:0 до 5:1) с получением 1-трет-бутил 2-метил-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (3,10 г, 4,45 ммоль, 80,4% выход, 86,0% чистота) в виде черного масла. ЭСИ МС m/z 555,3 $[M+H]^+$.

Стадия C: 1-трет-бутил 2-метил-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилат: к раствору 1-трет-бутил 2-метил-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2,33 г, 4,20 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50,0 мл) добавляли Pd/C (233 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и органическую фазу концентрировали досуха с получением 1-трет-бутил-2-метил-4-[2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1,50 г, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D: 1-трет-бутил-2-метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил-2-метил-4-[2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1,50 г, неочищенный), 3-бензилокси-1-бром-нафталена (1,49 г, 4,76 ммоль, 1,30 экв.), Cs₂CO₃ (2,98 г, 9,15 ммоль, 2,50 экв.), Pd₂(dba)₃ (503 мг, 549 мкмоль, 0,15 экв.) и 2-дихлоргексилфосфино-2',6'-диизопропоксибензила (RuPhos) (342 мг, 732 мкмоль, 0,20 экв.) в диоксане (100 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, и смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли воды (50 мл) при 0°C, и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH = от 10:1 до 5:1) с получением 1-трет-бутил 2-метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1,72 г, 2,25 ммоль, 53,5% выход, 91% чистота) в виде желтого вещества. ЭСИ MS m/z 697,3 [M+H]⁺.

Стадия E: метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-карбоксилат: к раствору 1-трет-бутил 2-метил-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1,32 г, 1,89 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20,0 мл) добавляли ТФК (4,31 г, 37,8 ммоль, 2,80 экв., 20,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и H₂O (20 мл) и pH реакционной смеси доводили до pH 8 с помощью насыщенного NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-карбоксилата (1,12 г, 1,87 ммоль, 69,6% выход, 70% чистота) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ MS m/z 597,4 [M+H]⁺.

Стадия F: [4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]метанол: В смесь метил-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-карбоксилата (400 мг, 0,670 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) добавляли LiAlH₄ (102 мг, 2,68 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом 3 раза, и перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли Na₂SO₄·10 H₂O (0,5 г) при 0°C, и затем разбавляли ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои фильтровали, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]метанола (280 мг, 0,493 ммоль, 73,6% выход) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ MS m/z 569,3 [M+H]⁺.

Стадия G: 2-[[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-4-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин: к перемешиваемому раствору [4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]метанола (250 мг, 440 мкмоль, 1,00 экв.) и NaH (176 мг, 4,40 ммоль, 60,0% чистота, 10,0 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (232 мг, 1,54 ммоль, 189 мкл, 3,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли воды (25 мл) при 0°C и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ/MeOH = 10:1) с получением 2-[[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-4-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (128 мг, 180 мкмоль, 40,9% выход, 96,0% чистота) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЭСИ MS m/z 683,3 [M+H]⁺.

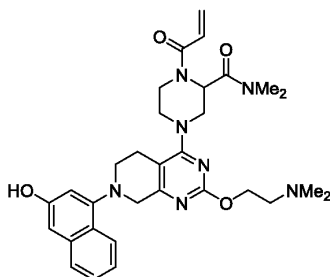
Стадия H: 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он;

К раствору 2-[[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-4-[3-[[трет-бутил (диметил)силил]оксиметил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]оксид]-N,N-диметил-этанамин (128 мг, 187 мкмоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (47,4 мг, 469 мкмоль, 65,0 мкл, 2,50 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (35,5 мг, 281 мкмоль, 1,50 экв.) по каплям при -40°C и перемешивали в течение 30 мин.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ/МеОН = 10:1) с получением 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (92,0 мг, 101 мкмоль, 54,0% выход, 81,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 737,3 [M+H]⁺.

Стадия I: 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиперазин-1-ил] проп-2-ен-1-она (92,0 мг, 125 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (8,00 мл) добавляли ВВг₃ (17,0 мг, 67,8 мкмоль, 6,53 мкл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин в атмосфере азота и затем концентрировали при 25°C при пониженном давлении досуха. К остатку добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (0,5 мл). pH раствора доводили до 7 при 0°C и затем добавляли МеОН (2,0 мл). Раствор очищали препаративной ВЭЖХ, (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - АСН]; В%: 15-45%, 11 мин). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении для удаления МеСН и лиофилизировали с получением 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (6,30 мг, 11,2 мкмоль, 9,00% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 533,2 [M+H]⁺.

Пример 51



1-акрилоил-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид

Стадия А: 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-трет-бутоксикарбонил-пиперазин-2-карбоновая кислота: к раствору 1-трет-бутил 2-метил

4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (300 мг, 431 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (4,00 мл) и Н₂О (1,00 мл) добавляли NaOH (68,9 мг, 1,72 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и pH реакционной смеси доводили до pH 6 с помощью HCl (6 М) и затем экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-трет-бутоксикарбонил-пиперазин-2-карбоновая кислоты (310 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 683,3 [M+H]⁺.

Стадия В: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилат: к смеси 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-трет-бутоксикарбонил-пиперазин-2-карбоновой кислоты (310 мг, неочищенная) и DIEA (352 мг, 2,72 ммоль, 476 мкл) в ДХМ (10,0 мл) добавляли порциями НАТУ (259 мг, 681 мкмоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, N-метилметанамин (130 мг, 1,59 ммоль, 146 мкл, HCl) добавляли в одну порцию. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом 3 раза. После перемешивания при 25°C в течение 12 ч в атмосфере азота, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) при 0°C и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои доводили до pH 6 с помощью HCl (1 М), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл) и вода (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (345 мг, 428 мкмоль, две стадии 94,2% выход, 88,0% чистота) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ МС m/z 710,3 [M+H]⁺.

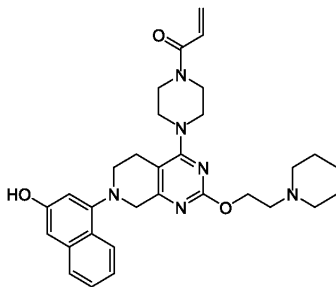
Стадия С: трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-

пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (345 мг, 486 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли Pd/C (80,0 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (197 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ MS m/z 620,3 [M+H]⁺.

Стадия D: 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-пиперазин-2-карбоксамид: в смесь трет-бутил 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (197 мг, неочищенный) в ДХМ (5,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 1,61 мл) при 0°C. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом 3 раза и перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 10-30%, 7,8 мин). Собранную водную фазу лиофилизировали досуха с получением 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-пиперазин-2-карбоксамида (90,0 мг, 171 мкмоль, 53,1% выход, 99,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 520,2 [M+H]⁺.

Стадия E: 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-карбоксамид: к раствору 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-пиперазин-2-карбоксамида (70,0 мг, 135 мкмоль, 1,00 экв.) в DMAC (500 мкл) добавляли триэтиламин (40,9 мг, 404 мкмоль, 56,0 мкл, 3,00 экв.) при 0°C и затем проп-2-еноил проп-2-еноат (2,55 мг, 20,2 мкмоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и собранную органическую фазу очищали препаративной ВЭЖХ, (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - ACN]; В%: 15-45%, 12 мин). Собранную водную фазу лиофилизировали с получением 4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-N,N-диметил-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-карбоксамида (10,0 мг, 16,5 мкмоль, 12,2% выход, 94,6% чистота) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ MS m/z 574,2 [M+H]⁺.

Пример 52



1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

Стадия A: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(1-пиперидил)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 2-(1-пиперидил)этанола (872 мг, 6,75 ммоль, 899 мкл, 3,00 экв.) в толуоле (40,0 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (50,5 мг, 225 мкмоль, 0,10 экв.), Cs₂CO₃ (2,20 г, 6,75 ммоль, 3,00 экв.), BINAP (280 мг, 450 мкмоль, 0,20 экв.) и трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,25 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH = 10:1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(1-пиперидил)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,30 ммоль, 58,0% выход) в виде красного твердого вещества. ЭСИ MS m/z 537,3 [M+H]⁺.

Стадия B: трет-бутил 4-[2-[2-(1-пиперидил)этоксид]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(1-пиперидил)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,12 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50,0 мл) добавляли Pd/C (67,2 мг, 10%). Смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч при 50 фунт/кв. дюйм

давлении H_2 . Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[2-[2-(1-пиперидил)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 447,3 $[M+H]^+$.

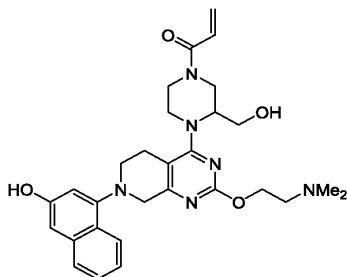
Стадия С: трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[2-[2-(1-пиперидил)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (250 мг) и (3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (343 мг, 1,12 ммоль) в толуоле (6,00 мл) добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos) (52,3 мг, 112 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (32,19 мг, 55,98 мкмоль) и CS_2CO_3 (548 мг, 1,68 ммоль). После перемешивания при 110°C в течении 72 ч в атмосфере N_2 , смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = 10:1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 232 мкмоль, две стадии, 41,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 603,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: 7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин: смесь трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 199 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (340 мг, 2,99 ммоль, 221 мкл, 15,0 экв.) в ДХМ (1,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бис-трифторацетата 7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (145 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ МС m/z 503,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: 1-[4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору бис-трифторацетата 7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (145 мг, неочищенный) и Et_3N (221 мг, 2,18 ммоль, 303 мкл) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (25,0 мг, 198 мкмоль) при -78°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, в смесь добавляли MeOH и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = 10:1) с получением 1-[4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (90,0 мг, 162 мкмоль, две стадии 81,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 557,3 $[M+H]^+$.

Стадия F: 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (90,0 мг, 162 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли BBr_3 (405 мг, 1,62 ммоль, 156 мкл, 10,0 экв.) при -78°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, в смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при -78°C и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×40,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (Phenomenex Gemini 150*25 мм*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (6,19 мг, 10,8 мкмоль, 6,71% выход, 95% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 543,2 $[M+H]^+$.

Пример 53



1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия A: 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат: смесь 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (3,00 г, 10,2 ммоль, 1,00 экв.), 1-трет-бутил-3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (2,62 г, 10,7 ммоль,

1,05 экв.), DIEA (3,30 г, 25,5 ммоль, 4,45 мл, 2,50 экв.) в ДМСО (50,0 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (2,10 г, 3,81 ммоль, 37,4% выход, 91,0% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 502,1 [M+H]⁺.

Стадия В: 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-бензил-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (2,10 г, 4,17 ммоль, 1,00 экв.), 2-(диметиламино)этанола (929 мг, 10,4 ммоль, 1,04 мл, 2,50 экв.), Pd(OAc)₂ (140 мг, 625 мкмоль, 0,15 экв.), BINAP (519 мг, 833 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (3,39 г, 10,4 ммоль, 2,50 экв.) в толуоле (60,0 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH = от 30:1 до 10:1) с получением 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-бензил-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (1,30 г, 1,67 ммоль, 40,0% выход, 71,4% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 555,3 [M+H]⁺.

Стадия С: 1-трет-бутил 3-метил 4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1,3-дикарбоксилат: к раствору 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-бензил-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (1,30 г, 2,34 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,0 мл) добавляли Pd/C (300 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв. дюйм) при 45°C в течение 48 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-трет-бутил 3-метил 4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1,3-дикарбоксилата (780 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D: 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил 3-метил 4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (780 мг, неочищенный), 3-бензилокси-1-бром-нафтадена (684 мг, 2,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (231 мг, 252 мкмоль), Cs₂CO₃ (1,37 г, 4,20 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (RuPhos) (157 мг, 336 мкмоль) в диоксане (20,0 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH = от 10:1 до 5:1) с получением 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (750 мг, 1,02 ммоль, две стадии 43,6% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,31 (м, 8H), 7,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,75 (уш. с, 1H), 4,45 (уш. д, J=13,2 Гц, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 1H), 4,34 - 4,28 (м, 1H), 4,15 (уш. с, 2H), 4,13 - 3,91 (м, 1H), 3,85 - 3,70 (м, 5H), 3,49 - 3,33 (м, 2H), 3,31 - 3,07 (м, 2H), 2,99 (уш. с, 1H), 2,83 - 2,68 (м, 3H), 2,35 (с, 6H), 1,48 (с, 9H).

Стадия Е: метил 1-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат: к раствору 1-трет-бутил 3-метил 4-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (200 мг, 287 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 500 мкл, 23,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и воде (50 мл) и pH раствора доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃ и затем экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 1-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (171 мг, 263 мкмоль, 91,6% выход, 91,7% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 597,2 [M+H]⁺.

Стадия F: (1-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)метанол: к смеси метил 1-(7-(3-(бензилокси)нафтаден-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

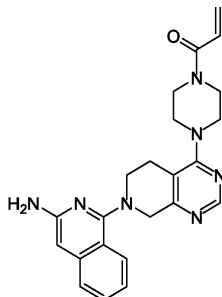
ил)пиперазин-2-карбоксилата (171 мг, 287 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляли LiAlH_4 (65,3 мг, 1,72 ммоль, 6,00 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч при 25°C, в реакционную смесь добавляли воды (30 мл) при 0°C, и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×30 мл). Собранные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)метанола (160 мг, 281 мкмоль, 98,2% выход, 100% чистота) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЭСИ МС m/z 569,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 2-((7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин: к смеси 1-(7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)метанола (160 мг, 281 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляли NaNH (94,0 мг, 2,35 ммоль, 60,0% чистота, 8,00 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, добавляли по каплям трет-бутилдиметилсилилхлорида (133 мг, 881 мкмоль, 108 мкл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин (133 мг, 165 мкмоль, 56,1% выход, 84,6% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 683,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия H: 1-(4-(7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к раствору 2-((7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилэтанамин (133 мг, 165 мкмоль, 1,00 экв.) и ТЭА (39,4 мг, 389 мкмоль, 54,0 мкл, 2,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (31,9 мг, 253 мкмоль, 1,30 экв.) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 2 ч, реакционную смесь вливали в MeOH (1 М) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (140 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 737,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия I: 1-(4-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к раствору 1-(4-(7-(3-(бензилокси)нафтаген-1-ил)-2-(2-(диметиламино)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (140 мг, неочищенный) в ДХМ (5,00 мл) добавляли BBr_3 (476 мг, 1,90 ммоль, 183 мкл) при -40°C. После перемешивания в течение 2 ч при -40°C в атмосфере азота, смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Добавляли воду (0,5 мл) и MeOH (2,5 мл) и полученный раствор очищали препаративной ВЭЖХ, (колонок: Waters Xbridge 150*25 5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 27-57%, 11 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-(4-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (4,32 мг, 7,94 мкмоль, 4,18% выход, 97,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 533,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 54



1-[4-[7-(3-амино-1-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат: к раствору Na (4,24 г, 184 ммоль, 4,37 мл, 2,50 экв.) в EtOH (400 мл) добавляли 1-трет-бутил 4-этил 3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилат (20,0 г, 73,7 ммоль, 1,00 экв.) и метанимидаид уксусной кислоты (11,5 г, 111 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. рН реакционной смеси доводили до 7 с помощью HCl (1н), экстрагировали ДХМ (3×200 мл), промывали насыщенным

водным раствором хлорида натрия (1×400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-гидрокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (16,0 г, 63,7 ммоль, 86,4% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 274,0 [M+H]⁺.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-гидрокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (16,0 г, 63,7 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли DBU (29,1 г, 191 ммоль, 28,8 мл, 3,00 экв.) и бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфат (РУБОР) (39,8 г, 76,4 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли бензил пиперазин-1-карбоксилат (21,0 г, 95,5 ммоль, 18,5 мл, 1,50 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (3×400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, диэтиловый эфир/этилацетат = 1:1) с получением трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (2,00 г, 4,41 ммоль, 6,93% выход) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 454,3 [M+H]⁺.

Стадия С: смесь трет-бутил 4-(4-бензилоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (1,20 г, 2,65 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (4,53 г, 39,7 ммоль, 2,94 мл, 15,0 экв.) в ДХМ (2,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. рН упаренного материала доводили до рН 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 2,26 ммоль, 85,4% выход) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 354,3 [M+H]⁺.

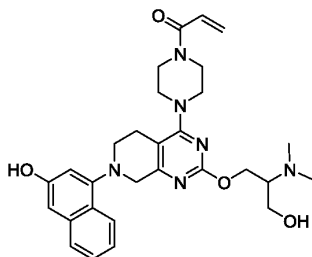
Стадия D: бензил 4-[7-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-1-изохинолил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил N-(1-бром-3-изохинолил)карбамата (330 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (264 мг, 2,04 ммоль, 357 мкл, 2,00 экв.) и бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (541 мг, 1,53 ммоль, 1,50 экв.) в ДМСО (3,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (ТФК, 0,1%) с получением бензил 4-[7-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-1-изохинолил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 665 мкмоль, 65,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 596,3 [M+H]⁺.

Стадия Е: трет-бутил N-[1-(4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)-3-изохинолил]карбамат: смесь бензил 4-[7-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-1-изохинолил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 403 мкмоль, 1,00 экв.), КОН (36,2 мг, 645 мкмоль, 1,60 экв.) в H₂O (2,40 мл) и н-бутиловом спирте (2,40 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (3×5,00 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[1-(4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)-3-изохинолил]карбамата (150 мг, 325 мкмоль, 80,7% выход) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 462,3 [M+H]⁺.

Стадия F: 1-(4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)изохинолин-3-амине трифторацетат: раствор трет-бутил N-[1-(4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)-3-изохинолил]карбамата (150 мг, 325 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (556 мг, 4,87 ммоль, 361 мкл, 15,0 экв.) в ДХМ (360 мкл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)изохинолин-3-амине трифторацетата (154,52 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия G: 1-[4-[7-(3-амино-1-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-(4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил)изохинолин-3-амине трифторацетата (150 мг, неочищенный) и Et₃N (319 мг, 3,15 ммоль, 437 мкл) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (31,8 мг, 252 мкмоль) при -40°C, затем перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли MeOH (20,22 мг, 630,96 мкмоль) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, (Phenomenex Gemini 150*25 мм*, 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 26-56%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(3-амино-1-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (35,4 мг, 82,5 мкмоль, 26,2% выход, 96,8% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 416,3 [M+H]⁺.

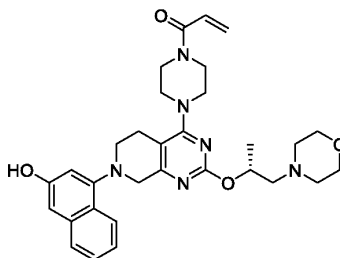
Пример 55



1-(4-(2-(2-(диметиламино)-3-гидроксипропокси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(диметиламино)пропан-1,3-диол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 533,3 $[M+H]^+$.

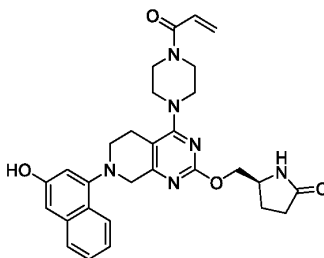
Пример 56



(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-морфолинпропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-морфолинпропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,3 $[M+H]^+$.

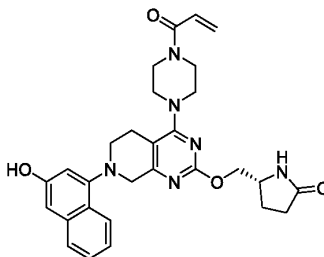
Пример 57



(S)-5-(((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-2-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

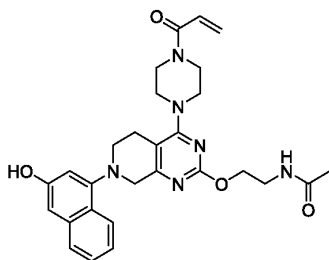
Пример 58



(R)-5-(((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-2-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,2 $[M+H]^+$.

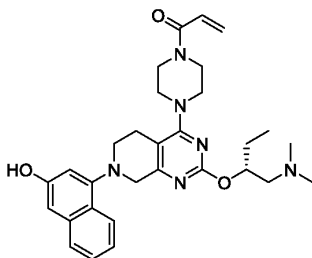
Пример 59



N-(2-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)ацетамид

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя N-(2-гидроксиэтил)ацетамид вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 $[M+H]^+$.

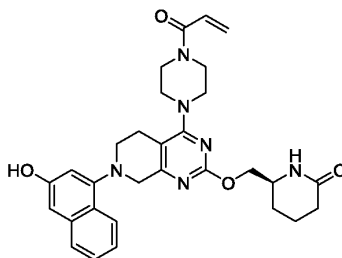
Пример 60



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)бутан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-(диметиламино)бутан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,3 $[M+H]^+$.

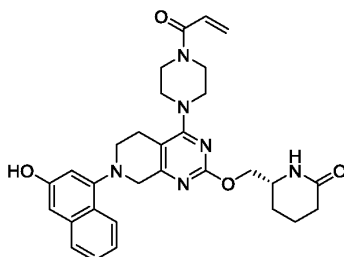
Пример 61



(S)-6-(((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пиперидин-2-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 6-(гидроксиметил)пиперидин-2-он вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В и продукт отделяли с помощью хиральной хроматографии. Пик 2 присвоили (S) стереохимию, которая не была подтверждена. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 $[M+H]^+$.

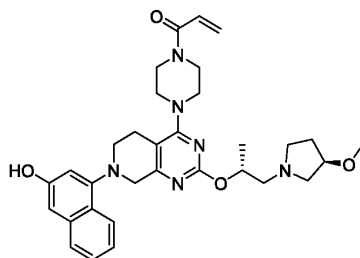
Пример 62



(R)-6-(((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пиперидин-2-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 6-(гидроксиметил)пиперидин-2-он вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В и продукт отделяли с помощью хиральной хроматографии. Пик 1 присвоили (R) стереохимию, которая не была подтверждена. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,2 $[M+H]^+$.

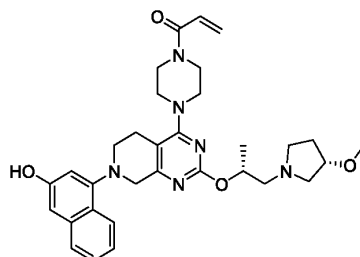
Пример 63



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(((R)-1-((R)-3-метокси-2-пропан-2-илокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-((R)-3-метокси-2-пропан-2-илокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 [M+H]⁺.

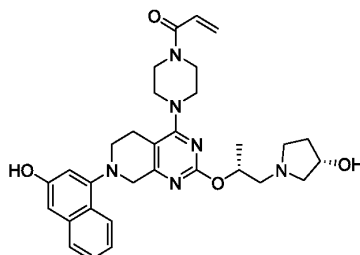
Пример 64



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(((R)-1-((S)-3-метокси-2-пропан-2-илокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-((S)-3-метокси-2-пропан-2-илокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 [M+H]⁺.

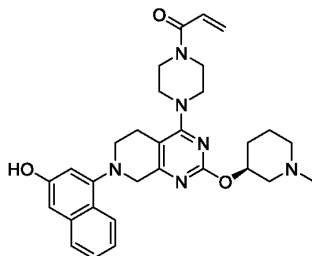
Пример 65



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(((R)-1-((S)-3-гидрокси-2-пропан-2-илокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,3 [M+H]⁺.

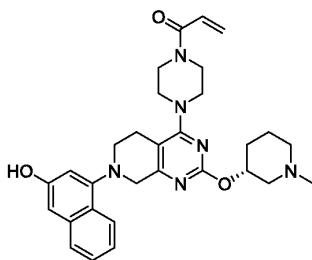
Пример 66



(S)-1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-метилпиперидин-3-илокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (S)-1-метилпиперидин-3-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 [M+H]⁺.

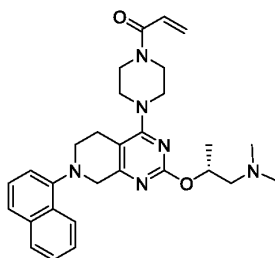
Пример 67



(R)-1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)окси))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-метилпиперидин-3-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

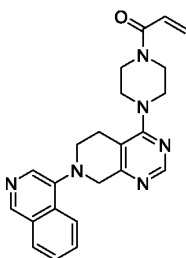
Пример 68



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси))-7-(нафтален-1-ил))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-йоднафтален вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил) трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 501,3 $[M+H]^+$.

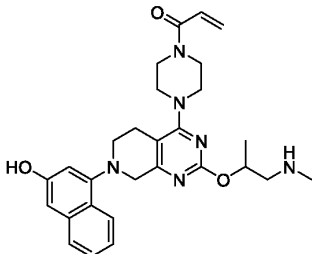
Пример 69



1-(4-(7-(изохинолин-4-ил))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, используя 4-бромизохинолин вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафталена на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 401,2 $[M+H]^+$.

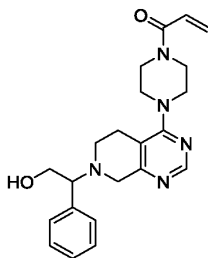
Пример 70



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-(метиламино)пропан-2-ил)окси))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-(метиламино)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 503,3 $[M+H]^+$.

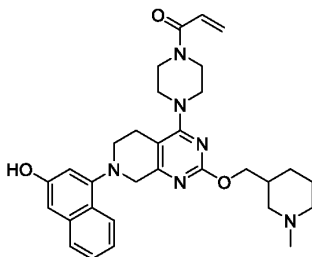
Пример 71



1-(4-(7-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1, используя 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-фенилэтил метансульфонат вместо 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтадена на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 394,2 $[M+H]^+$.

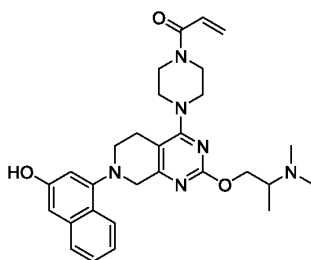
Пример 72



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтален-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (1-метилпиперидин-3-ил)метанол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 $[M+H]^+$.

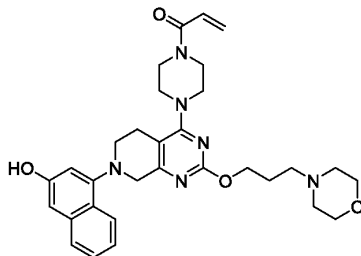
Пример 73



1-(4-(2-(2-(диметиламино)пропокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(диметиламино)пропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,2 $[M+H]^+$.

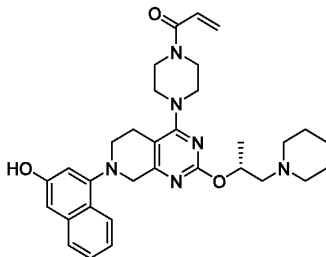
Пример 74



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,3 $[M+H]^+$.

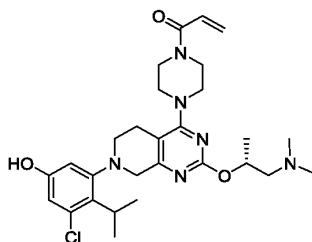
Пример 75



(R)-1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3 $[M+H]^+$.

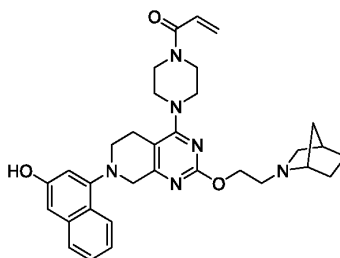
Пример 76



(R)-1-(4-(7-(3-хлор-5-гидрокси-2-изопропилфенил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-бром-3-хлор-2-изопропил-5-(метоксиметокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,3 $[M+H]^+$.

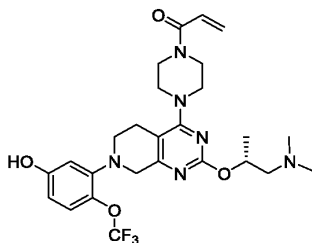
Пример 77



1-(4-(2-(2-((1S,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-((1S,4R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,2 $[M+H]^+$.

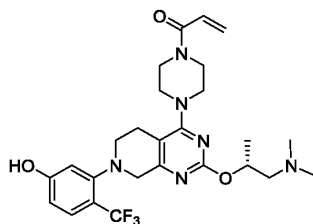
Пример 78



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(5-гидрокси-2-(трифторметокси)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-бром-4-(метоксиметокси)-1-(трифторметокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,2 $[M+H]^+$.

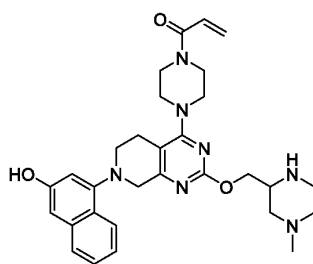
Пример 79



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(5-гидрокси-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-бром-4-(метоксиметокси)-1-(трифторметил)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 535,2 $[M+H]^+$.

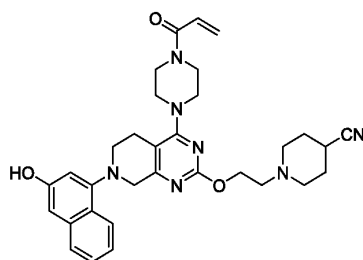
Пример 80



1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-2-((4-метилпиперазин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (4-метилпиперазин-2-ил)метанол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 544,3 $[M+H]^+$.

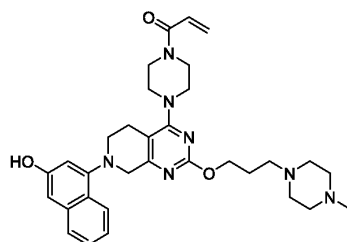
Пример 81



1-(2-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонитрил

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-карбонитрил вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,2 $[M+H]^+$.

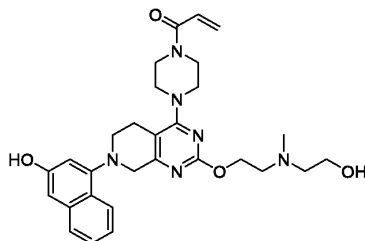
Пример 82



1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 572,4 $[M+H]^+$.

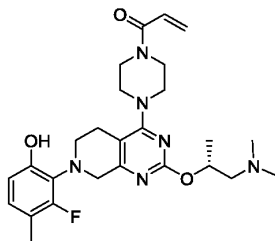
Пример 83



1-(4-(2-(2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(метил)амино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 533,3 $[M+H]^+$.

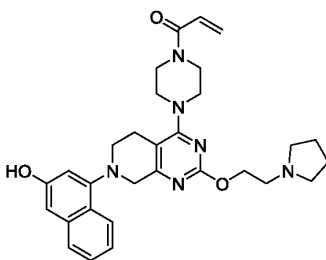
Пример 84



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(2-фтор-6-гидрокси-3-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-бром-3-фтор-1-(метоксиметокси)-4-метилбензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 499,3 $[M+H]^+$.

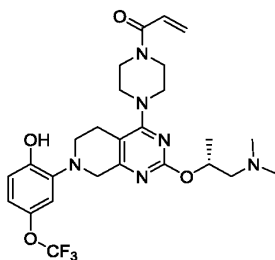
Пример 85



1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,2 $[M+H]^+$.

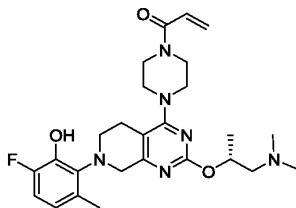
Пример 86



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-бром-1-(метоксиметокси)-4-(трифторметокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,2 $[M+H]^+$.

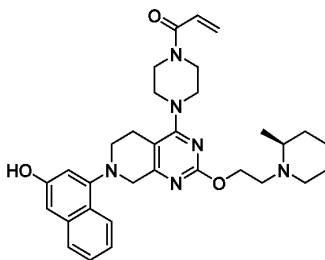
Пример 87



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-бром-4-фтор-3-(метоксиметокси)-1-метилбензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 499,2 $[M+H]^+$.

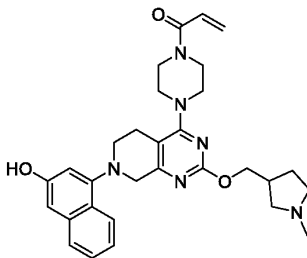
Пример 88



(S)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(2-(2-метилпиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (S)-2-(2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,2 $[M+H]^+$.

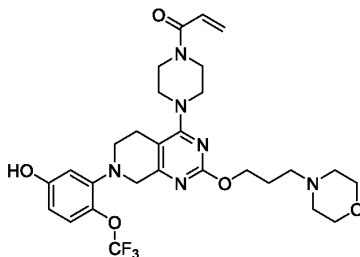
Пример 89



1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (1-метилпирролидин-3-ил)метанол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

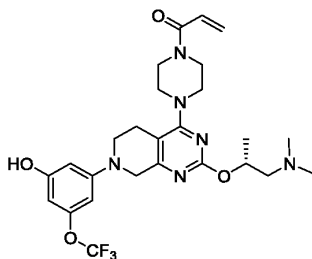
Пример 90



1-(4-(7-(5-гидрокси-2-(трифторметокси)фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В, и используя 2-бром-4-(метоксиметокси)-1-(трифторметокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 593,2 $[M+H]^+$.

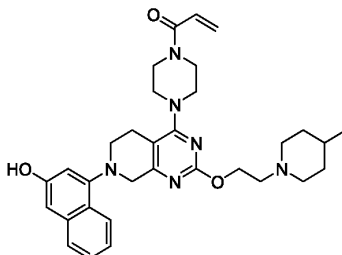
Пример 91



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-бром-1-(метоксиметокси)-5-(трифторметокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,2 $[M+H]^+$.

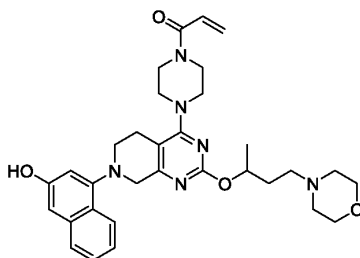
Пример 92



1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-2-(2-(4-метилпиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,2 $[M+H]^+$.

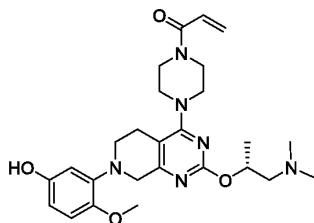
Пример 93



1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-2-((4-морфолинбутан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 4-морфолинбутан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[M+H]^+$.

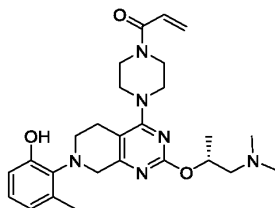
Пример 94



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(5-гидрокси-2-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-бром-1-(метоксиметокси)-4-метоксибензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 497,2 $[M+H]^+$.

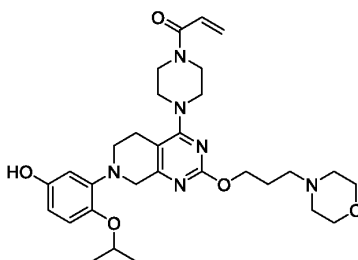
Пример 95



(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(2-гидрокси-6-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-бром-1-(метоксиметокси)-3-метилбензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 481,2 $[M+H]^+$.

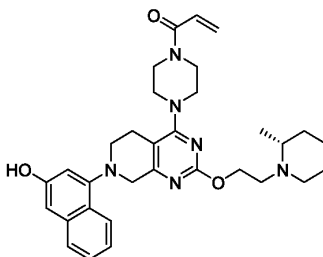
Пример 96



1-(4-(7-(5-гидрокси-2-изопропоксифенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В, и используя 2-бром-4-(метоксиметокси)-1-(изопропокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 $[M+H]^+$.

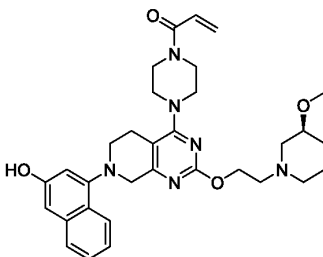
Пример 97



(R)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(2-(2-метилпиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-2-(2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3.

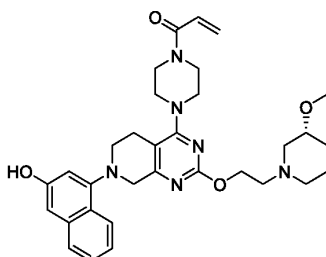
Пример 98



(S)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(2-(3-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (S)-2-(3-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3 $[M+H]^+$.

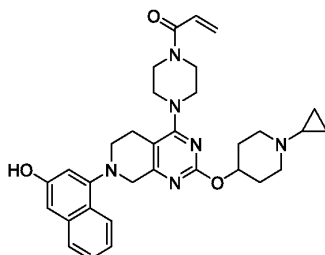
Пример 99



(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-(2-(3-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-2-(3-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3 $[M+H]^+$.

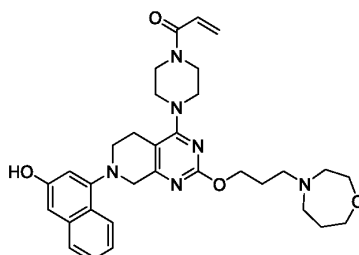
Пример 100



1-(4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (1-циклопропилпиперидин-4-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,3 $[M+H]^+$.

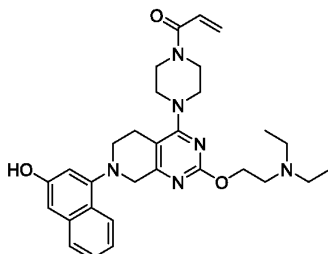
Пример 101



1-(4-(2-(3-(1,4-оксазепан-4-ил)пропокси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (3-(1,4-оксазепан-4-ил)пропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[M+H]^+$.

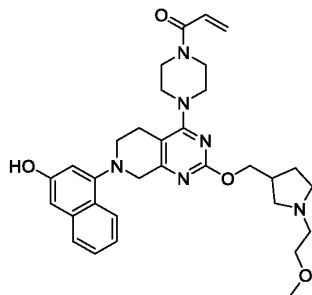
Пример 102



1-(4-(2-(3-(1,4-оксазепан-4-ил)пропокси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(диэтиламино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,3 $[M+H]^+$.

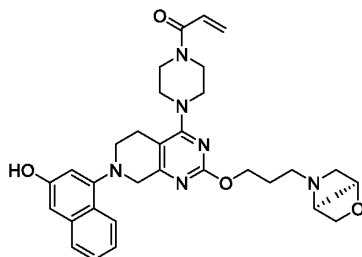
Пример 103



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)метанол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[M+H]^+$.

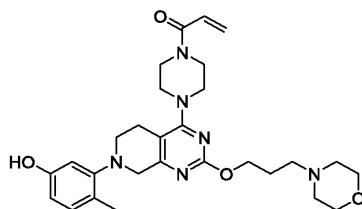
Пример 104



1-(4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 $[M+H]^+$.

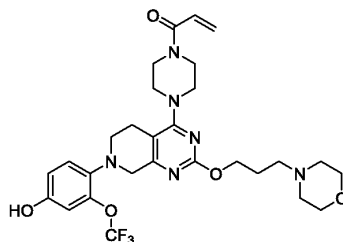
Пример 105



1-(4-(7-(5-гидрокси-2-метилфенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В, и используя 2-бром-4-(метоксиметокси)-1-метилбензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 523,3 $[M+H]^+$.

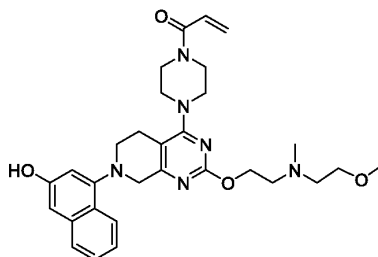
Пример 106



1-(4-(7-(4-гидрокси-2-(трифторметокси)фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол на стадии В, и используя 2-бром-5-(метоксиметокси)-1-(трифторметокси)бензол вместо (3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 593,2 $[M+H]^+$.

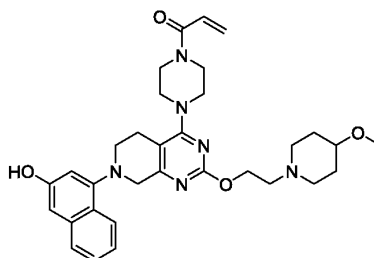
Пример 107



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 547,3 $[M+H]^+$.

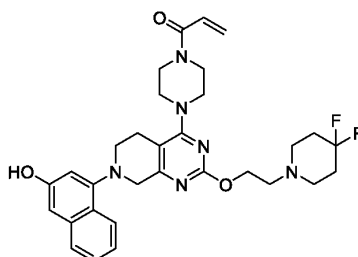
Пример 108



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[M+H]^+$.

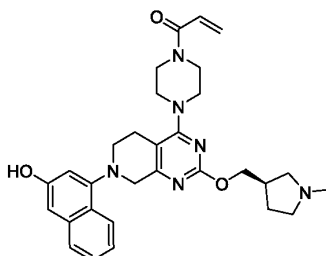
Пример 109



1-(4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 579,2 $[M+H]^+$.

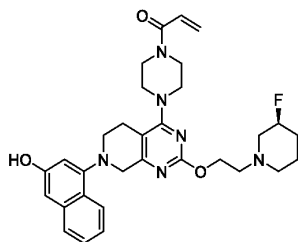
Пример 110



(R)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

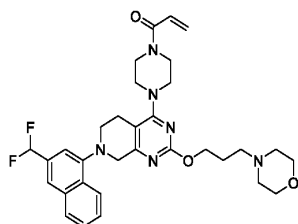
Пример 111



(S)-1-(4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (S)-2-(3-фторпиперидин-1-ил)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 561,3 $[M+H]^+$.

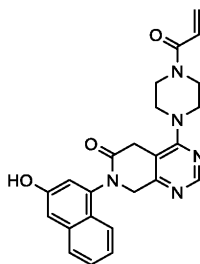
Пример 112



1-(4-(7-(3-(дифторметил)нафта-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В, и используя 1-бром-3-(дифторметил)нафта-1-ен (0,129 г, 0,503 ммоль) вместо 3-(метоксиметокси)нафта-1-ил трифторметансульфоната на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 593,2 $[M+H]^+$.

Пример 113



4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-он

Стадия А: трет-бутил 4-(6-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 4-хлор-6-фторпиридо[3,4-d]пиримидина (1,07 г, 5,83 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,09 мл, 11,7 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,19 г, 6,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(6-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (1,8 г, 92,6%) ЭСИ+ХИАД МС m/z 334,1 $[M+H]^+$.

Стадия В: трет-бутил 4-(6-(бензилокси)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору фенолметанола (0,65 г, 6,0 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,24 г, 6,0 ммоль) порциями при этом дегазируя смесь азотом и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли трет-бутил 4-(6-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,0 ммоль) в виде твердого вещества и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал хроматографировали с использованием градиента от 0 до 100% этилацетат/ДХМ в качестве элюента с получением трет-бутил 4-(6-(бензилокси)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 0,95 ммоль, 32% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 422,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: трет-бутил 4-(6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(6-(бензилокси)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,95 ммоль) в 95% этаноле (30 мл) продуту азотом добавляли Pd/C (0,10 г, 0,95

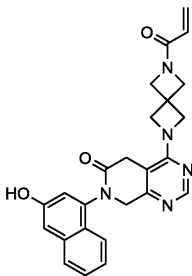
ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и заполняли водородом три раза. После третьего заполнения реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь повторно дегазировали азотом, суспензию фильтровали через слой целита® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 126%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 334,4 $[M+H]^+$.

Стадия D: трет-бутил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,84 ммоль) в смеси изомеров гексана (4 мл) в герметично закрывающейся пробирке добавляли фосфат калия (0,36 г, 1,7 ммоль), N1,N2-димилэтан-1,2-диамин (0,074 г, 0,84 ммоль) и 1-йод-3-(метоксиметокси)нафтален (0,53 г, 1,7 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин, затем добавляли йодид меди (I) (0,16 г, 0,84 ммоль). Реакционную вialу герметизировали и нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал хроматографировали с использованием градиента 0 до 100% этилацетат/ДХМ в качестве элюента с получением трет-бутил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,58 ммоль, 69% выход) ЭСИ+ХИАД МС m/z 520,2 $[M+H]^+$.

Стадия E: 7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-он: к раствору трет-бутил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,58 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли водный раствор хлористого водорода (0,38 мл, 2,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-она в виде двойной HCl соли (0,26 г, 100%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 376,1 $[M+H]^+$.

Стадия F: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-он: к суспензии 7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-он дигидрохлорида (0,26 г, 0,58 ммоль) в 1:1 ДХМ/ацетонитриле (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,45 г, 3,5 ммоль) и акрилоилхлорид (0,052 г, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ хроматографии (с использованием градиента 5 до 95% АСН/вода) с получением 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-она (0,038 г, 0,088 ммоль, 15% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 430,2 $[M+H]^+$.

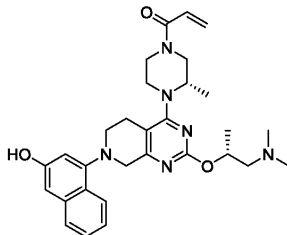
Пример 114



4-(6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-7,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-6(5H)-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя гидрохлорид трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-карбоксилата (305 мг, 1,54 ммоль) вместо трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,19 г, 6,41 ммоль) на стадии B. ЭСИ+ХИАД МС m/z 442,2 $[M+H]^+$.

Пример 115

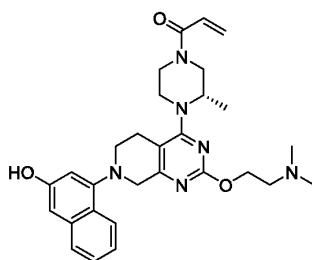


1-((S)-4-(2-(((R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,155 г, 4,931 ммоль) вместо бензил 1-пиперазинкарбоксилата на стадии

А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,3 $[M+H]^+$.

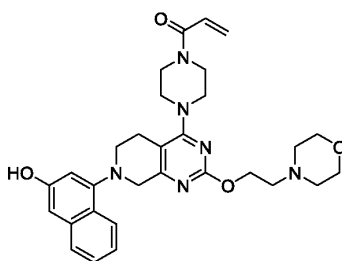
Пример 116



(S)-1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя бензил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,155 г, 4,931 ммоль) вместо бензил 1-пиперазинкарбоксилата на стадии А. Также, используя 2-(диметиламино)этан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 $[M+H]^+$.

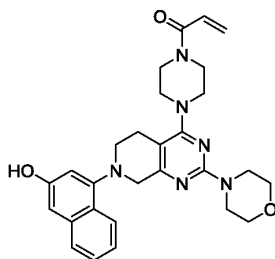
Пример 117



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(2-морфолинэтокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 2-морфолинэтан-1-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,2 $[M+H]^+$.

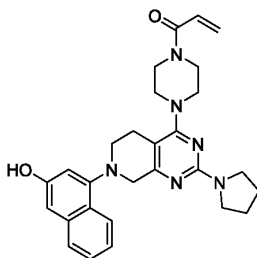
Пример 118



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-морфолин-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя морфолин вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 501,3 $[M+H]^+$.

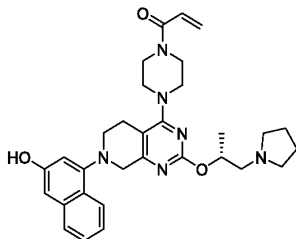
Пример 119



1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя пирролидин вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 485,2 $[M+H]^+$.

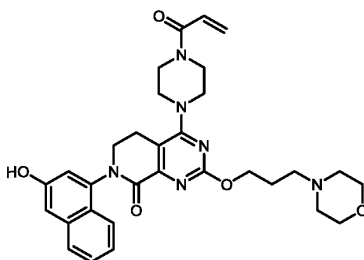
Пример 120



(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-((1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя (R)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,4 $[M+H]^+$.

Пример 121



4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,7-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-8(5H)-он

Стадия А: трет-бутил 2,4-дихлор-8-оксо-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат. В круглодонную колбу добавляли трет-бутил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (1,0 г, 3,29 ммоль) и EtOAc (16,4 мл). Добавляли раствор периодата натрия (2,11 г, 9,86 ммоль) в воде (16,4 мл). Добавляли хлорида рутения (III) (0,102 г, 0,493 ммоль) и смесь медленно перемешивали закрывали и интенсивно перемешивали в течение 6 ч при температуре окружающей среды. Смесь распределяли между водой и EtOAc, и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (10-30% EtOAc/смесь изомеров гексана, загрузка CH_2Cl_2) с получением 0,864 г (82%) продукта в виде почти белого твердого вещества.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-8-оксо-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2,4-дихлор-8-оксо-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (0,400 г, 1,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,325 г, 2,51 ммоль) с последующим добавлением бензил 1-пиперазинкарбоксилата (0,255 мл, 1,32 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали раствором 0,5М $KHSO_4$ (5 мл), с последующим добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт обрабатывали ультразвуком в 10 мл МТВЕ и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 0,507 г (80%) желаемого продукта в виде почти белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 502,1 $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил 4-(2-хлор-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Раствор трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-8-оксо-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (0,255 г, 0,5080 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,3890 мл, 5,080 ммоль) и смесь нагревали до температуры окружающей среды. После 1 ч смесь разбавляли CH_2Cl_2 и добавляли к смеси насыщенного водного раствора хлорида натрия (10 мл) и 3,0 М водного NaOH (1,7 мл, 5,080 ммоль). Слои объединяли и pH доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали 2×10 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение (0,223 г, колич.) получали в виде желтой/оранжевой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 402,1 $[M+H]^+$.

Стадия D: бензил 4-(2-(3-морфолинпропокси)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В виалу добавляли N-гидроксипропанилморфолин (0,687 г, 4,73 ммоль) и бензил 4-(2-хлор-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,190 г, 0,473 ммоль) с последующим добавлением диоксана (1,6 мл). Карбонат цезия (0,462 г, 1,42

ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 65°C в течение 15 ч. Смесь разбавляли CHCl_3 и фильтровали, и твердое вещество промывали дополнительным количеством CHCl_3 . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (2-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с 1% NH_4OH) с получением 0,061 г (25%) желаемого продукта в виде густого, бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 511,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

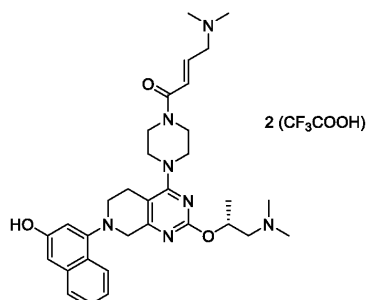
Стадия Е: бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. В виалу добавляли бензил 4-(2-(3-морфолинпропокси)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,060 г, 0,12 ммоль), $\text{N,N}'$ -Диметилэтилендиамин (0,010 г, 0,12 ммоль) и 1-йод-3-(метоксиметокси)нафтаден (0,074 г, 0,24 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,78 мл) и фосфата калия (0,050 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь продували барботированием Ag в течение 10 мин, затем добавляли йодид меди (I) (0,022 г, 0,12 ммоль) и виалу закрывали. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (2-8% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 0,062 г (76%) продукта в виде пены телесного цвета. ЭСИ+ХИАД МС m/z 697,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: 7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-8(5H)-он. К раствору бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,062 г, 0,089 ммоль) в EtOH (0,44 мл) и ТГФ (0,44 мл) добавляли палладий на углеводе (0,038 г, 0,018 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O) и затем в вакууме вводили атмосферу водорода с последующим добавлением давления шара. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, затем нагревали до 45°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением пены светло-телесного цвета (0,052г), которую сушили в течение ночи и повторно вводили в те же условия реакции, что и выше. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 5 ч дополнительно добавляли Pd/C (0,050 г) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через нейлоновый фильтр. Твердое вещество промывали EtOAc и MeOH и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 0,029 г (58%) желаемого продукта в виде пены светло-телесного цвета. ЭСИ+ХИАД МС m/z 563,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

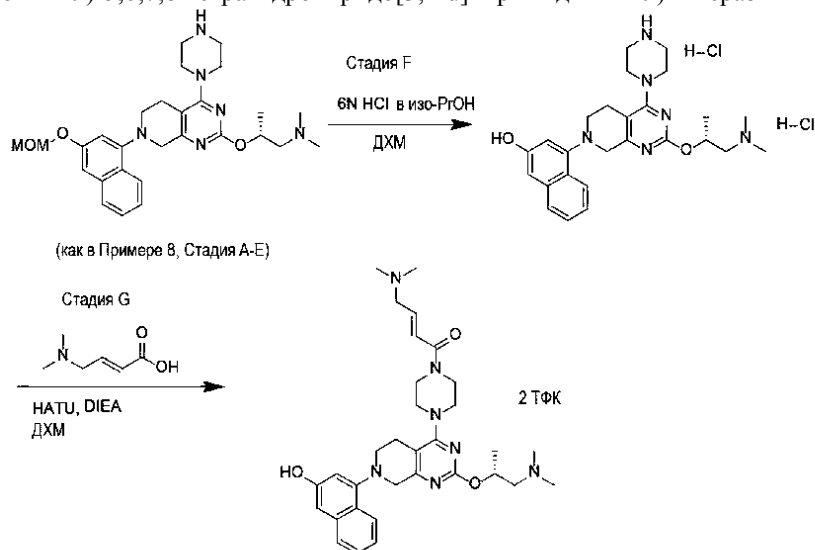
Стадия G: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,7-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-8(5H)-он. К раствору 7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-8(5H)-она (0,028 г, 0,050 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,50 мл) при -78°C добавляли триэтиламин (0,014 мл, 0,100 ммоль). Акрилоилхлорида (0,55 мл, 0,055 ммоль, свежеприготовленный 0,1M CH_2Cl_2) добавляли и реакционную смесь, и затем перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли CHCl_3 и добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Слои разделяли и водный слой экстрагировали CHCl_3 (2×10 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (4-6% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 0,018 г (59%) указанного в заголовке соединения в виде твердой почти белой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 617,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия H: 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,7-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-8(5H)-он. К раствору 4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,7-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-8(5H)-она (0,018 г, 0,0292 ммоль) в 1/1 $\text{MeOH}/\text{ТГФ}$ (0,6 мл) добавляли HCl (0,0486 мл, 0,292 ммоль, 6 N водный). Смесь перемешивали при 35°C в течение 7 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и pH доводили до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь экстрагировали 10% ИПС/ CHCl_3 (2×10 мл) и CHCl_3 (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (6-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением 0,012 г (71%) продукта в виде почти белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 122



бис-трифторацетат (R,E)-4-(диметиламино)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она

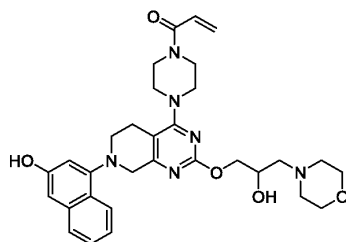


Стадии А-Е: (R)-2-((7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропан-1-амин синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, стадии А- стадия Е, используя (R)-1-(диметиламино)пропан-2-ол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В.

Стадия F: (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)нафтален-2-ол дигидрохлорид: к раствору (R)-2-((7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропан-1-амин (75 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2,9 мл) добавляли 6N HCl в изо-PrOH (247 мкл, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением дигидрохлорида (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)нафтален-2-ола, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД MS m/z 463,2 [M+H]⁺.

Стадия G: (R,E)-4-(диметиламино)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он бис-трифторацетат: раствор дигидрохлорида (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)нафтален-2-ола (7 мг, 0,01 ммоль), HATU (6,2 мг, 0,02 ммоль), (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (2,1 мг, 0,02 ммоль), DIEA (6,9 мкл, 0,04 ммоль) в ДХМ (131 мкл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Остаток фильтровали и фильтрат загружали на Gilson C18 преп. ВЭЖХ элюируя смесью 5-95% ацетонитрил/вода с добавлением 0,1% ТФК. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением бис-трифторацетата (R,E)-4-(диметиламино)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она. ЭСИ+ХИАД MS m/z 574,2 [M+H]⁺.

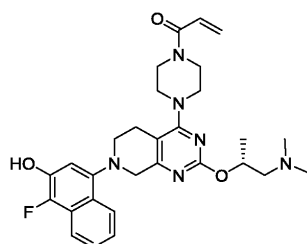
Пример 123



1-(4-(2-(2-гидрокси-3-морфолинпропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1,2-диол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 575,2 $[M+H]^+$.

Пример 124

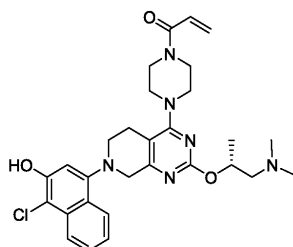


(R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(4-фтор-3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: бензил (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (221 мг, 0,345 ммоль) помещали в ACN (2 мл) и смесь охлаждали до 0°C. SelectFluor (183 мг, 0,517 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК) с получением трифторацетата бензил (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (48 мг, 0,0729 ммоль, 21,1% выход).

Стадия В: (R)-1-(4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(4-фтор-3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он аналогично способу описанному для примера 33, стадии D-F, заменяя трифторацетат (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(4-фтор-3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата на бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. ЭСИ+ХИАД МС m/z 535,2 $[M+H]^+$.

Пример 125



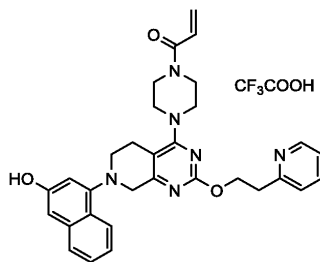
(R)-1-(4-(7-(4-хлор-3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: бензил (R)-4-(2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (83 мг, 0,130 ммоль) и NCS (21,6 мг, 0,162 ммоль) помещали в ACN (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN:вода с 0,1% ТФК) с получением трифторацетата бензил (R)-4-(7-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (17 мг, 0,0252 ммоль, 19,4% выход).

Стадия В: (R)-1-(4-(7-(4-хлор-3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он аналогично способу описанному для примера 33, стадии D-F, заменяя (R)-4-(7-(4-хлор-3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-

((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат трифторацетат на бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат и используя ТГФ в качестве растворителя на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,2 $[M+H]^+$.

Пример 126



1-(4-(7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он трифторацетат

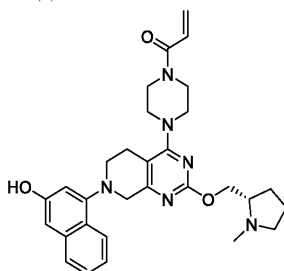
Стадия А: бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к суспензии бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,35 ммоль) в диоксане вials для микроволнового реактора добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,45 г, 3,5 ммоль), Cs_2CO_3 (0,34 г, 1,0 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)этан-1-ол (0,43 г, 3,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 15°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал хроматографировали с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc/ДХМ в качестве элюента с получением бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,16 г, 0,24 ммоль, 70% выход).

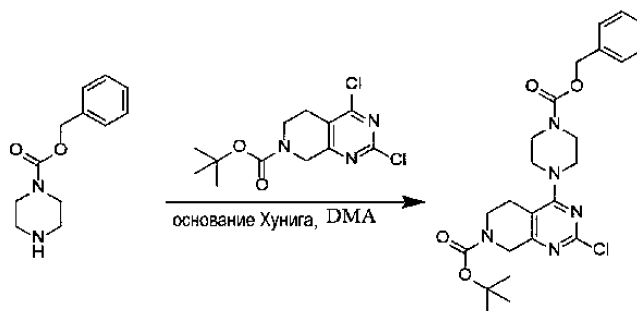
Стадия В: 4-(4-(пиперазин-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)нафтален-2-ол: к твердому бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилату (0,12 г, 0,18 ммоль) добавляли MeOH (20 мл). Раствор дегазировали азотом 5 мин, затем добавляли Pd/C (0,058 г, 0,54 ммоль). Реакционную вial вакуумировали и заполняли H_2 . Процедуру повторяли три раза, и после третьего раза суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь повторно дегазировали азотом в течение 5 мин. Суспензию затем фильтровали через слой целита® и слой целита® промывали MeOH (100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и обрабатывали 10 мл 1:1 ТФК/ДХМ в течение 2 ч. Реакционную смесь повторно концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(4-(пиперазин-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)нафтален-2-ола (0,096 г, 0,20 ммоль, 110% выход).

Стадия С: 1-(4-(7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к раствору 4-(4-(пиперазин-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)нафтален-2-ола (0,096 г, 0,20 ммоль) в ДХМ добавляли основание Хунига (0,17 мл, 0,99 ммоль) и акрилоилхлорид (0,018 г, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ хроматографии с получением трифторацетата 1-(4-(7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (0,0057 г, 0,011 ммоль, 5,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 537,2 $[M+H]^+$.

Пример 127

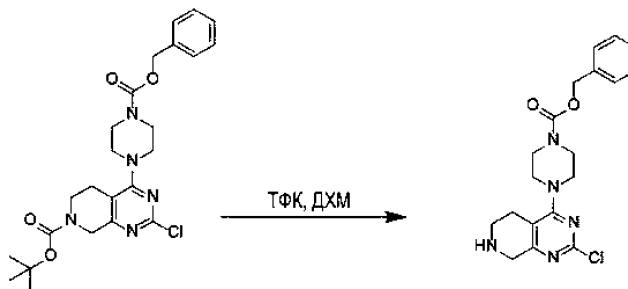
(S)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин



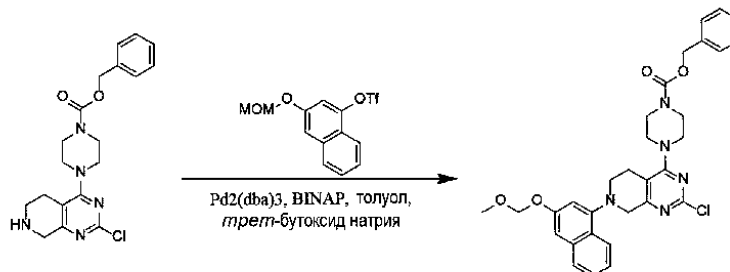


Стадия А: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (8 г, 26,30 ммоль) в DMA (263,0 мл, 26,30 ммоль) добавляли бензил пиперазин-1-карбоксилат (5,793 г, 26,30 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,721 мл, 26,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ (20% EtOAc/ДХМ), УФ вид., показала завершение реакции. Затем реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ.

Органические слои затем промывали водой (2×), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат загружали на 220г Reg-iSep колонку и хроматографировали на CombiFlash (0-10%, EtOAc:ДХМ). Все фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (9,768 г, 20,02 ммоль, 76,11% выход) в виде белой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 488,2 $[M+H]^+$.

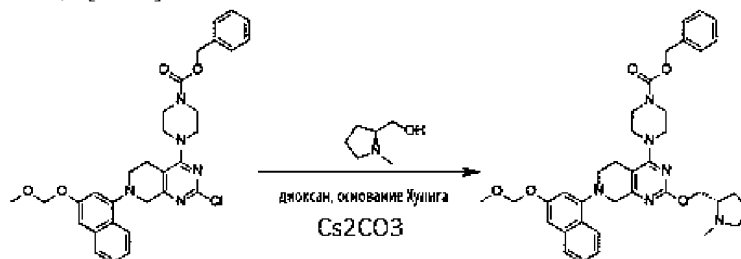


Стадия В: бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (9,768 г, 20,02 ммоль) растворяли в дихлорметане (200,2 мл, 20,02 ммоль) и обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (15,33 мл, 200,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в EtOAc и органические фракции промывали 1M NaOH (2×), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении, бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (7,406 г, 19,09 ммоль, 95,39% выход) использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 388,2 $[M+H]^+$.

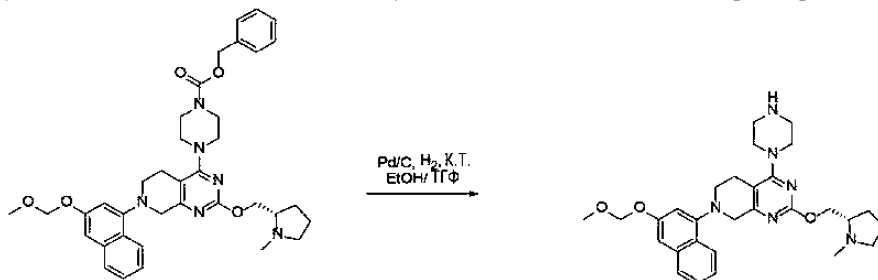


Стадия С: бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилату, BINAP (0,275 г, 0,442 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,203 г, 0,221 ммоль) в атмосфере аргона добавляли толуол (221 мл, 11,1 ммоль) и через реакцию барботировали Ag в течение 10 мин с последующим нагреванием до $100^\circ C$ в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (4,29 г, 11,1 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2,13 г, 22,1 ммоль) добавляли к темному раствору в виде твердых веществ. Наконец, 3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил трифторметансульфонат (7,44 г, 22,1 ммоль) добавляли (в виде масла) и реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при понижен-

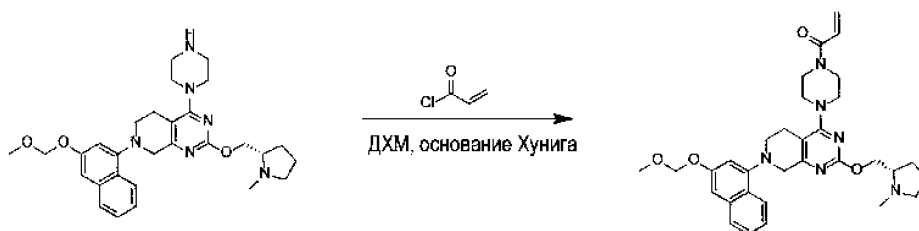
ном давлении. Концентрат растворяли в EtOAc и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем загружали на CombiFlash и хроматографировали, используя 0->50% гексан: EtOAc в качестве элюента. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,6 г, 4,53 ммоль, 40,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 574,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия D: бензил (S)-4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения растворяли бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,523 ммоль) в диоксане (6532 мкл, 0,523 ммоль) и обрабатывали карбонатом цезия (511 мг, 1,57 ммоль), основанием Хунига (913 мкл, 5,23 ммоль) и N-метил-L-пролином (421 мг, 3,66 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 170°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток загружали на 12г RegiSep gold колонку и хроматографировали на CombiFlash (0-15%, ДХМ:MeOH). Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (S)-4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 0,337 ммоль, 64,5% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 653,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

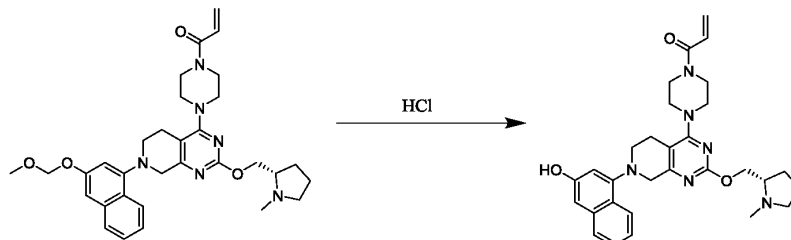


Стадия E: (S)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин: раствор бензил (S)-4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 0,337 ммоль) в EtOH (3370 мкл, 0,337 ммоль) и ТГФ (3370 мкл, 0,337 ммоль) продували N_2 в течение 5 мин. К этому раствору добавляли Палладий на угле (179 мг, 0,0843 ммоль) (Degussa тип, 10 мас.%, 50% H_2O), и немедленно закрывали и продували N_2 в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H_2 введенной с помощью вакуума с последующим добавлением давления шара. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. ЖХ/МС показал завершение реакции. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении и (S)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин (91 мг, 0,175 ммоль, 52,1% выход) использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 519,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия F: (S)-1-(4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к суспензии (S)-7-(3-

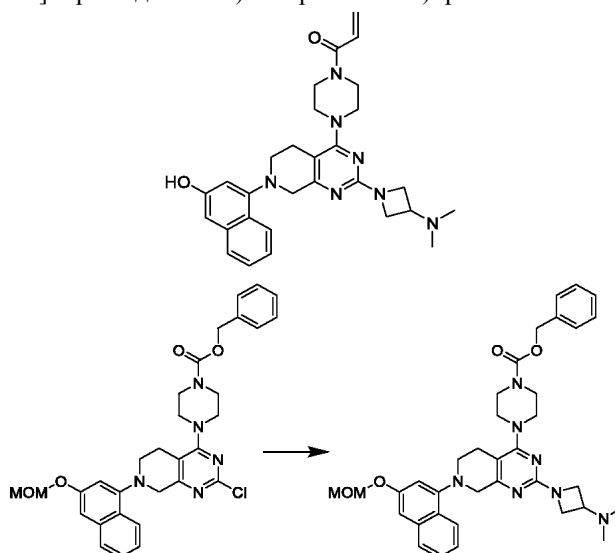
(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (92 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (1774 мкл, 0,18 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (1774 мкл, 0,18 ммоль) с последующим добавлением основания Хунига (62 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали и загружали на 4 г RegiSep gold колонку и хроматографировали на CombiFlash (0-15%, ДХМ:MeOH). Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-1-(4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (74 мг, 0,13 ммоль, 73% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 [M+H]⁺.



Стадия G: (S)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтаден-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: (S)-1-(4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (74 мг, 0,13 ммоль) растворяли в метаноле (4307 мкл, 0,13 ммоль) и обрабатывали хлористым водородом (1077 мкл, 6,5 ммоль) (водн.). Реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и ресуспендировали в 1,5 мл MeOH. Суспензию загружали на Gilson (препар. ВЭЖХ), и элюировали 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали в течение ночи с получением (S)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтаден-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (26 мг, 0,049 ммоль, 38% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 [M+H]⁺.

Пример 128

1-(4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



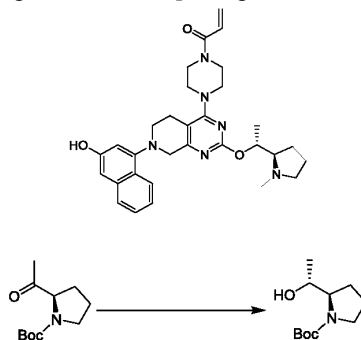
Стадия A: бензил 4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,35 ммоль) в смеси изомеров гексана добавляли N,N-диметилазетидин-3-амин гидроксид (0,24 г, 1,7 ммоль) N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,45 г, 3,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток хроматографировали с использованием 0→20% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением бензил 4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,25 г, 105%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 638,3 [M+H]⁺.

1-(4-(2-(3-(Диметиламино)азетидин-1-ил)-7-(3-гидроксинафтаден-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали согласно способу Примера 127, заменяя бензил 4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на бензил (S)-4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на стадии Е. ЭСИ+ХИАД МС m/z 514,2 $[M+H]^+$.

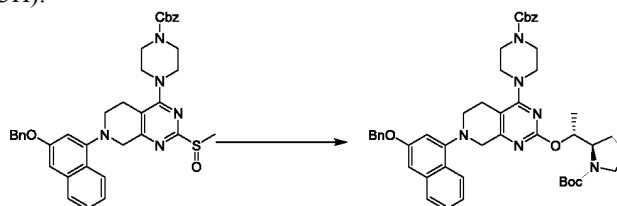
Пример 129

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

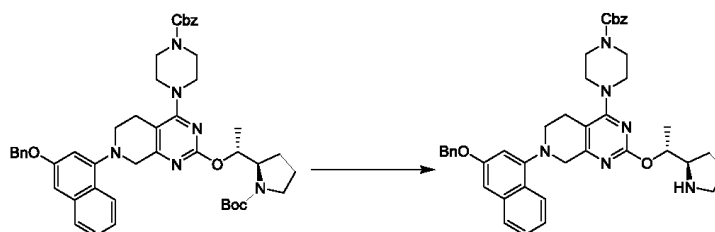


Стадия А: трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилат: смесь $BH_3 \cdot Me_2S$ (10 М, 549 мкл) и (3aS)-1-метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксаборол (1,00 М, 844 мкл) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор трет-бутил (2R)-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилат (0,90 г, 4,22 ммоль) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. В смесь добавляли метанол (2,00 мл) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 50/1-5/1) с получением трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилата (0,60 г, 2,79 ммоль, 66,0% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 5,18 (уш. с, 1H), 3,73 (дт, $J=4,8, 8,0$ Гц, 1H), 3,70 - 3,43 (м, 2H), 3,28 (тд, $J=6,64, 10,8$ Гц, 1H), 1,96 (кв.д, $J=7,2, 12,8$ Гц, 1H), 1,89 - 1,68 (м, 2H), 1,62 (уш. с, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,15 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

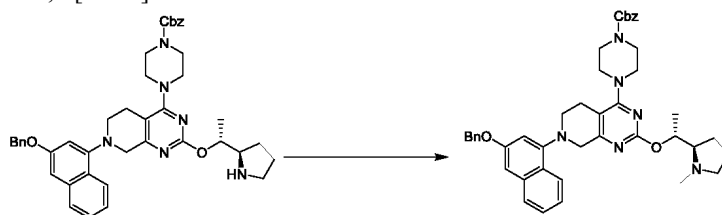


Стадия В: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,70 г, 1,08 ммоль) и трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилата (349 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-BuONa (312 мг, 3,24 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,35 г, 412 мкмоль, 38,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 799,4 $[M+H]^+$.

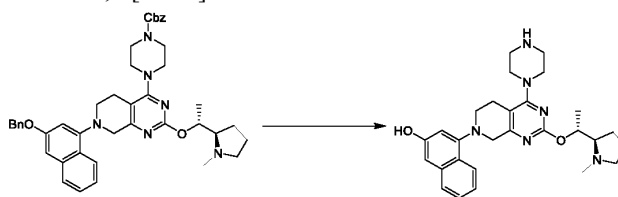


Стадия С: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-

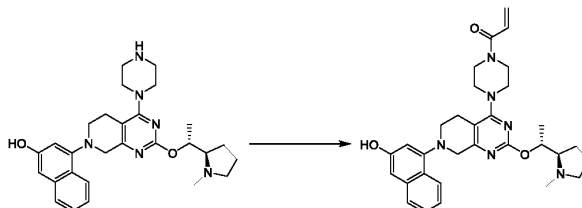
d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 375 мкмоль) и ТФК (642 мг, 5,63 ммоль, 417 мкл) в дихлорметане (0,42 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (305 мг) ЖХМС [M+1]: ЭСИ+ХИАД МС m/z 699,2 [M+H]⁺.



Стадия D: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, неочищенный), формальдегида (210 мг, 1,85 ммоль, 192 мкл, 37% в воде) и АСОН (22,16 мг, 369 мкмоль, 21,1 мкл) в метаноле (3,00 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли NaBH₃CN (58,0 мг, 923 мкмоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 48 ч. В смесь добавляли H₂O (5 мл) при 0°C, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,10% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,10 г, 126 мкмоль) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 713,4 [M+H]⁺.



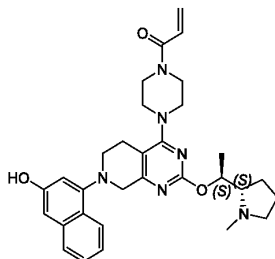
Стадия E: 4-[2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтаген-2-ол: аммиак барботировали в метанол (3 мл) при -78°C в течение 30 мин. бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,09 г, 126 мкмоль) и сухой 10% Pd/C (0,10 г) затем добавляли и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтаген-2-ола (0,04 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 489,2 [M+H]⁺.



Стадия F: 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 4-[2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтаген-2-ола (0,04 г) и Et₃N (124 мг, 1,23 ммоль, 171 мкл) в ДХМ (2,00 мл) при -40°C добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (7,23 мг, 57,3 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 10-37% в течение 10 мин) с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (9,13 мг, 15,5 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,4 [M+H]⁺.

Пример 130

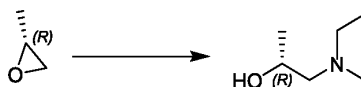
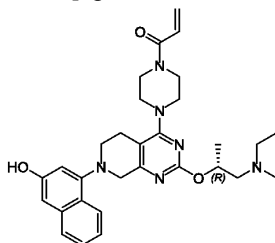
1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



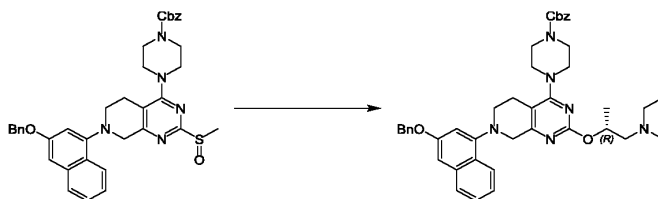
1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали аналогично способу в примере 129, заменяя (3aR)-1-метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборол на (3aS)-1-метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборол на стадии А и также, заменяя трет-бутил (2S)-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил (2R)-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилат на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,4 $[M+H]^+$.

Пример 131

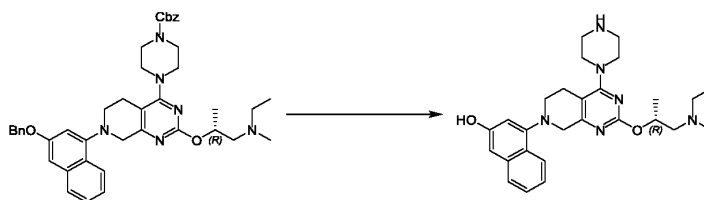
1-[4-[2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



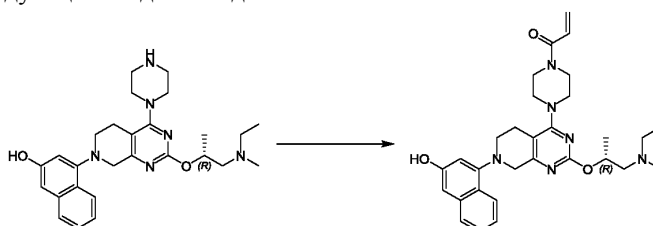
Стадия А: (2R)-1-[этил(метил)амино]пропан-2-ол: (2R)-2-метилоксиран (540 мг, 9,31 ммоль, 651 мкл) добавляли к N-метилэтанамину (500 мг, 8,46 ммоль, 725 мкл) в MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 3 ч в герметично закрывающейся пробирке. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2R)-[этил(метил)амино]пропан-2-ола (260 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



Стадия В: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору (2R)-1-[этил(метил)амино]пропан-2-ола (217 мг, 1,85 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 617 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (56,6 мг, 61,8 мкмоль), BINAP (76,9 мг, 124 мкмоль) и NaO-трет-Бу (178 мг, 1,85 ммоль) и смесь дегазировали N_2 в течение 15 мин и затем нагревали до 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 153 мкмоль, 24,8% выход, 97,5% чистота). ЭСИ+ХИАД МС m/z 701,4 $[M+H]^+$.



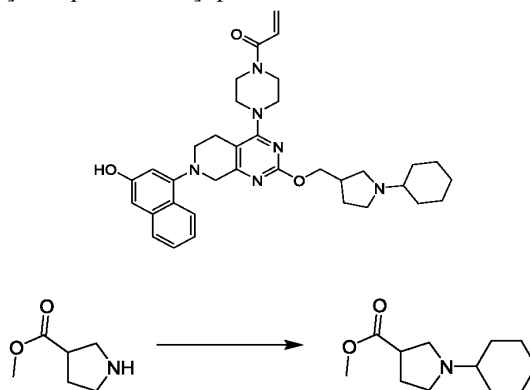
Стадия C: 4-[2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтоксид]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ол: к раствору бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 143 мкмоль) в MeOH (3,00 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 143 мкл), с последующим добавлением Pd(OH)₂/C (50 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 4-[2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтоксид]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (76,0 мг, 125 мкмоль, 87,5% выход, 90,3% чистота, 2 HCl), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 477,2 [M+H]⁺.



Стадия D: 1-[4-[2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 4-[2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтоксид]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (70 мг, 127 мкмоль, 2 HCl) и DIEA (98,8 мг, 764 мкмоль, 133 мкл) в ДХМ (1,50 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (12,9 мг, 102 мкмоль) по каплям при -50°C. Смесь перемешивали при -40 - -20°C в течение 30 мин. После завершения реакции в смесь добавляли MeOH (17,0 мг) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали ДХМ (3×6 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 48-78%, 10 мин) с получением 1-[4-[2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (9,23 мг, 17,2 мкмоль, 13,5% выход, 98,7% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,3 [M+H]⁺.

Пример 132

1-[4-[2-[(1-циклогексилпирролидин-3-ил)метоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия A: 1-циклогексилпирролидин-3-карбоксилат: к раствору метилпирролидин-3-карбоксилат (1,00 г, 6,04 ммоль, HCl) и DIEA (780 мг, 6,04 ммоль, 1,05 мл) добавляли циклогексанон (652 мг, 6,64 ммоль, 686 мкл) и HOAc (725 мг, 12,1 ммоль, 691 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли NaBH(OAc)₃ (3,84 г, 18,12 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-15°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воды (5 мл) и органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл×2) и pH доводили насыщенным NaHCO₃ (10 мл) и Na₂CO₃ (2 мл) до pH>8. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток разбавляли смесью МТВЕ/петролейный эфир (1:3, 20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 1-циклогексилпирролидин-3-карбоксилата (1,00 г, 4,73 ммоль, 78,4% выход) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 212,2 $[M+H]^+$.



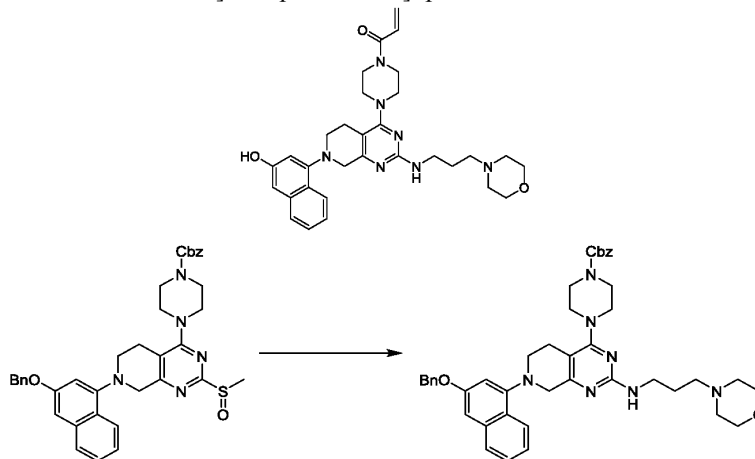
Стадия В: (1-циклогексилпирролидин-3-ил)метанол: к раствору метил 1-циклогексилпирролидин-3-карбоксилата (1,00 г, 4,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (413 мг, 10,9 ммоль) при $-10^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $-10^\circ C$ в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенного Na_2SO_4 (2 мл) и смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ТГФ (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением (1-циклогексилпирролидин-3-ил)метанола (800 мг, 4,36 ммоль, 92,3% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 3,71 (дд, $J=4,1$, 10,0 Гц, 1H), 3,53 (дд, $J=4,4$, 10,0 Гц, 1H), 2,90 (дт, $J=4,4$, 8,8 Гц, 1H), 2,74 (дд, $J=3,2$, 8,8 Гц, 1H), 2,53 (дд, $J=6,8$, 8,8 Гц, 1H), 2,36 - 2,24 (м, 2H), 2,04 - 1,93 (м, 2H), 1,90 (уш. с, 2H), 1,78 - 1,64 (м, 3H), 1,61 - 1,52 (м, 1H), 1,33 - 1,12 (м, 5H).

1-[4-[2-[(1-циклогексилпирролидин-3-ил)метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 131, заменяя (1-циклогексилпирролидин-3-ил)метанол на (2R)-1-[этил(метил)амино]пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 597,4 $[M+H]^+$.

Пример 133

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропиламино)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

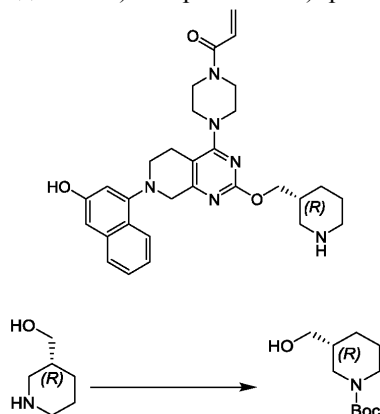


Стадия А: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропиламино)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: раствор бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 617 мкмоль) и 3-морфолинпропан-1-амин (534 мг, 3,70 ммоль, 540 мкл) в ДМСО (4,00 мл) нагревали до $100^\circ C$ в течение 12 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (20→100%) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропиламино)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (245 мг, 320 мкмоль, 51,8% выход, 95,0% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 728,6 $[M+H]^+$.

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропиламино)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 131, заменяя бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропиламино)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 558,6 $[M+H]^+$.

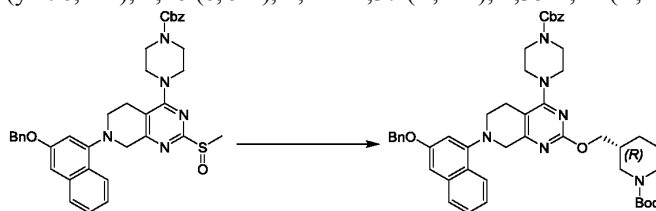
Пример 134

(R)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(пиперидин-3-илметокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

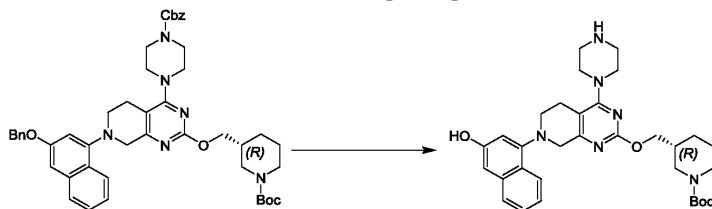


Стадия А: трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат: ТЭА (1,76 г, 17,4 ммоль, 2,42 мл) добавляли к раствору [(3R)-3-пиперидил]метанола (1,0 г, 8,68 ммоль) в ТГФ (25,0 мл), затем добавляли раствор Woc_2O (1,89 г, 8,68 ммоль, 1,99 мл) в ТГФ (5 мл) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и H_2O (30 мл). Раствор подкисляли помощью HCl (6 М) до pH~6 и слои разделяли. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×50 мл) и объединенные органические фазы концентрировали досуха с получением трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,68 г, 7,80 ммоль, 89,9% выход, 100% чистота) в виде бесцветных кристаллов.

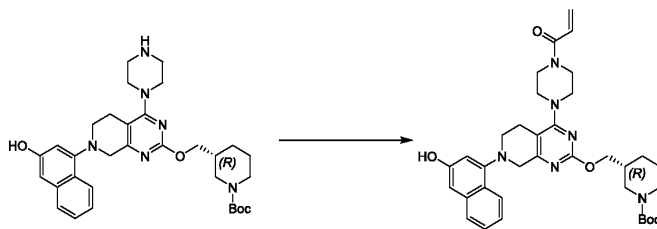
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,73 (уш. с, 2H), 3,51 (уш. д., $J=6,8$ Гц, 2H), 3,05 (уш. с, 2H), 1,83 - 1,71 (м, 2H), 1,62 (уш. с, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,44 - 1,37 (м, 1H), 1,35-1,22 (м, 1H).



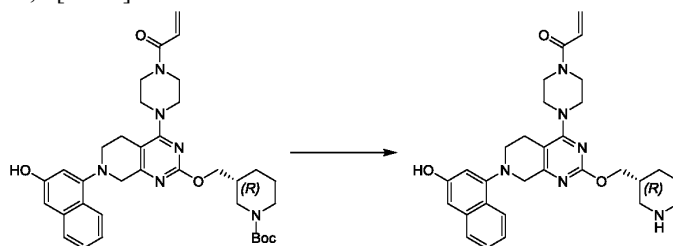
Стадия В: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонил-3-пиперидил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил) пиперидин-1-карбоксилата (332 мг, 1,54 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли трет-БуONa (223 мг, 2,32 ммоль). Раствор бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метил сульфенил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 772 мкмоль) в ТГФ (5 мл) затем добавляли и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (от 10/1 до 3/1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонил-3-пиперидил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (510 мг, 628 мкмоль, 81,4% выход, 98,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 799,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия С: трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат: раствор бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонил-3-пиперидил] метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 313 мкмоль) в MeOH (5 мл) продували NH_3 (10%, мас./мас.) и затем добавляли 10% Pd/C (50 мг). Суспензию дегазировали в вакууме и смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (126 мг, 211 мкмоль, 67,4% выход, 96,2% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 575,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



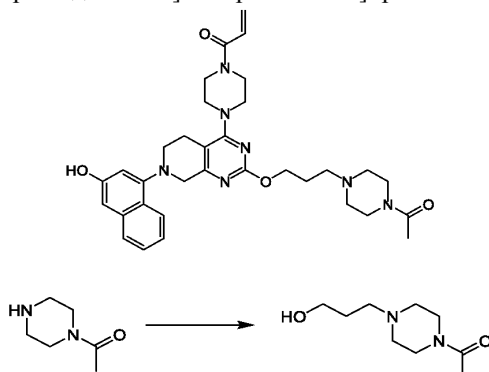
Стадия D: трет-бутил(3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноил пиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил(3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (126 мг, 219 мкмоль) и ТЭА (33,3 мг, 329 мкмоль, 45,8 мкл) в ДХМ (5,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (24,9 мг, 197 мкмоль) по каплям при -40°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -40°C . В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл) и концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и H_2O (20 мл). Полученный раствор подкисляли помощью HCl (1 М) до $\text{pH} \sim 6$ и слои разделяли. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(37?)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноил пиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 172 мкмоль, 78,5% выход, 90,2% чистота) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 629,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия E: 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(3R)-3-пиперидил] метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору трет-бутил(3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 191 мкмоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТФК (326 мг, 2,86 ммоль, 212 мкл) при 0°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь подщелачивали NH_3 (30% в воде, три капли) и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 5-35%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(3R)-3-пиперидил] метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (24,5 мг, 38,9 мкмоль, 20,4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 135

1-[4-[2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



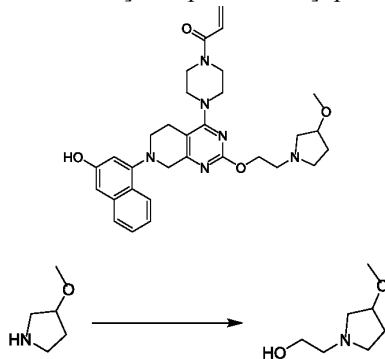
Стадия A: 1-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]этанон: к раствору 1-пиперазин-1-илэтанона (2,00 г, 15,6 ммоль) и K_2CO_3 (4,31 г, 31,2 ммоль) в CH_3CN (50,0 мл) добавляли 3-бромпропан-1-ол (3,25 г, 23,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]этанона (2,00 г, 10,7 ммоль, 68,8% выход) в виде бесцветного масла.

1-[4-[2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 131, заменяя 1-[4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-ил]этанол на бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 600,3 $[M+H]^+$.

Пример 136

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



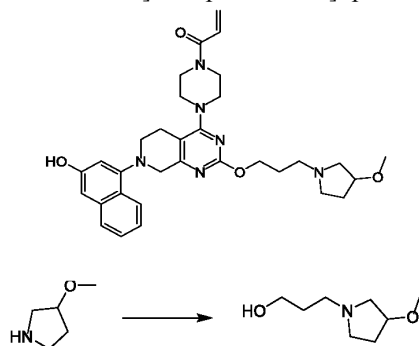
Стадия А: 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанол: к раствору 3-метоксипирролидина (450 мг, 3,27 ммоль, HCl) и 2-бромэтанола (408 мг, 3,27 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,36 г, 9,81 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанола (450 мг, 3,10 ммоль, 94,8% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия В: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 771 мкмоль), 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанол (224 мг, 1,54 ммоль), и трет-BuONa (222 мг, 2,32 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 0°C и HCl (2M) добавляли до pH~7. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 0→10% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 147,9 мкмоль, 19,1% выход) ЭСИ+ХИАД МС m/z 729,2 $[M+H]^+$.

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 131, заменяя бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,3 $[M+H]^+$.

Пример 137

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[3-(3-метоксипирролидин-1-ил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



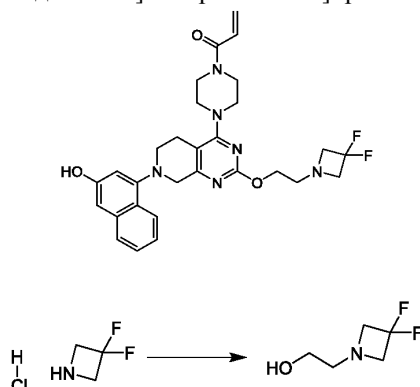
Стадия А: (3-метоксипирролидин-1-ил)пропан-1-ол: к раствору 3-метоксипирролидина (500 мг, 3,63 ммоль, HCl) и 3-бромпропан-1-ола (505 мг, 3,63 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,51 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3-(3-метоксипирролидин-1-ил)пропан-1-ола (540 мг, 3,39 ммоль, 93,3% выход).

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[3-(3-метоксипирролидин-1-ил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера

131, заменяя (3-метоксипирролидин-1-ил)пропан-1-ол на (2R)-1-[этил(метил)амино]пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[M+H]^+$.

Пример 138

1-[4-[2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

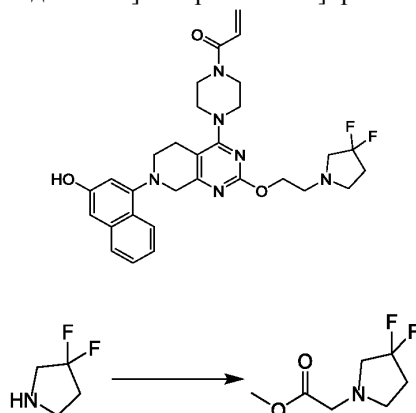


Стадия А: 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этанол: к раствору 3,3-дифторазетидина (500 мг, 3,86 ммоль, HCl) и 2-бромэтанола (482 мг, 3,86 ммоль, 274 мкл) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,60 г, 11,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этанола (300 мг, 2,19 ммоль, 56,7% выход).

1-[4-[2-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 131, заменяя 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этанол на (2R)-1-[этил(метил)амино]пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,4 $[M+H]^+$.

Пример 139

1-[4-[2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: метил 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)ацетат: к суспензии метил 2-бромацетата (1,17 г, 7,67 ммоль, 723 мкл) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C добавляли ТЭА (1,76 г, 17,4 ммоль, 2,42 мл) и 3,3-дифторпирролидин (1,00 г, 6,97 ммоль, HCl) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 0,5%→20% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением метил 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)ацетата (580 мг, 3,24 ммоль, 46,4% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,73 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,11 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,92 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,36-2,26 (м, 2H).



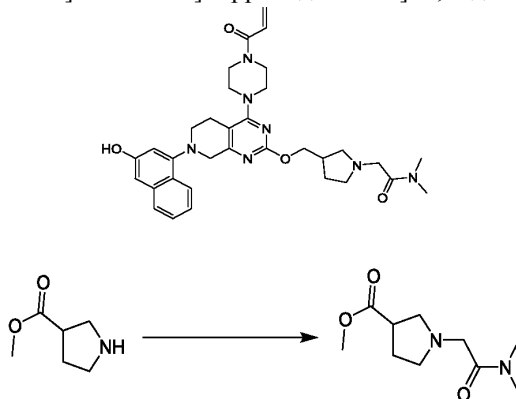
Стадия В: 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этанол: к раствору $LiAlH_4$ (184 мг, 4,86 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли раствор метил 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)ацетат (580 мг, 3,24 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) по каплям при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 3 ч. В смесь добавляли насыщенного водного раствора сульфата натрия (1,50 мл). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этанола (330 мг, 2,18 ммоль, 67,4% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 3,64 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,68 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,49 (уш. с, 1H), 2,34-2,24 (м, 2H).

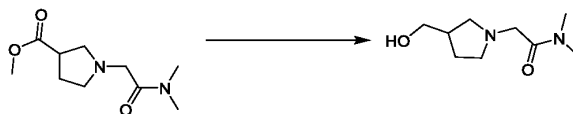
1-[4-[2-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 131, заменяя 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этанол на (2R)-1-[этил(метил)амино]пропан-2-ол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 565,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 140

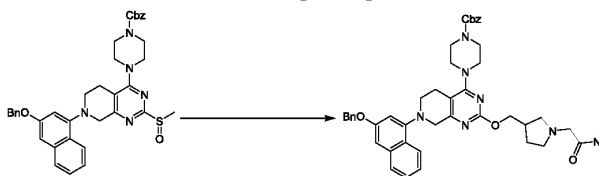
2-[3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-ил]-N,N-диметил-ацетамид



Стадия А: метил 1-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пирролидин-3-карбоксилат: раствор метилпирролидин-3-карбоксилата (1,00 г, 6,04 ммоль, HCl) и NaHCO_3 (1,01 г, 12,1 ммоль, 470 мкл) в ACN (200,0 мл) перемешивали при 10°C в течение 5 мин. Раствор 2-бром-N,N-диметил-ацетамида (1,00 г, 6,04 ммоль) в ACN (5,00 мл) затем добавляли при 10°C и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 6 ч с последующим перемешиванием при 50°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (3 $\times$ 15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 0 $\rightarrow$ 10% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением метил 1-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пирролидин-3-карбоксилата (480 мг, 2,02 ммоль, 33,4% выход).



Стадия В: 2-[3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N,N-диметил-ацетамид: к раствору метил 1-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пирролидин-3-карбоксилата (500 мг, 2,33 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiAlH_4 (203 мг, 5,36 ммоль) при -60°C и реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенного Na_2SO_4 (0,4 мл) и суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали ТГФ (3 $\times$ 50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N,N-диметил-ацетамида (400 мг, 2,15 ммоль, 92,2% выход) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 187,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



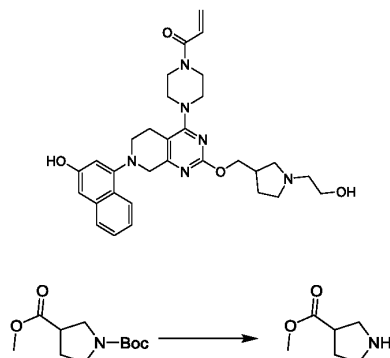
Стадия С: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[1-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 772 мкмоль), 2-[3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N,N-диметил-ацетамида (216 мг, 1,16 ммоль) и NaOEt-трет (148 мг, 1,54 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 15°C в течение 15 мин. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле используя 20 $\rightarrow$ 100% EtOAc/петroleumный эфир с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[1-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (310 мг, 395 мкмоль, 51,1% выход, 98% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 770,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-[3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-ил]-N,N-диметил-ацетамид получали аналогично способу для примера 131, заменяя бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[1-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

на бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-2-[этил(метил)амино]-1-метилэтокс]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 600,3 $[M+H]^+$.

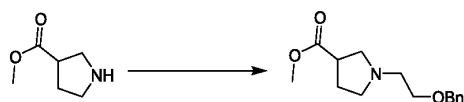
Пример 141

1-[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



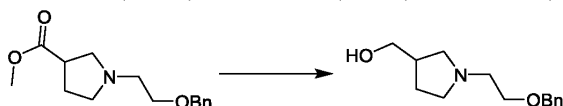
Стадия А: метилпирролидин-3-карбоксилат: к раствору 1-(трет-бутил) 3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (10,0 г, 43,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 109 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метилпирролидин-3-карбоксилата (7,00 г, неочищенный, HCl) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 3,77 (с, 3Н), 3,56 - 3,53 (м, 2Н), 3,41- 3,37 (м, 3Н), 2,40 - 2,24 (м, 2Н).



Стадия В: метил 1-(2-бензилоксиэтил)пирролидин-3-карбоксилат: раствор метилпирролидин-3-карбоксилата (3,0 г, 18,1 ммоль, HCl), Cs_2CO_3 (17,7 г, 54,3 ммоль) и KI (301 мг, 1,81 ммоль) в MeCN (60 мл) перемешивали при 15°C в течение 5 мин. Затем раствор 2-бромэтоксиметилбензола (4,67 г, 21,7 ммоль, 3,43 мл) в ACN (15 мл) добавляли к смеси при 15°C и перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь затем нагревали до 50°C и перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (3×30 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1% ТФК) - ACN]; В%: 10 ACN-40 ACN%, 30 мин 40% мин) с получением метил 1-(2-бензилоксиэтил)пирролидин-3-карбоксилата (1,48 г, 5,06 ммоль, 27,9% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,36 - 7,28 (м, 5Н), 4,56 (с, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 3,61- 3,58 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 3,02 - 3,00 (м, 2Н), 2,78 - 2,67 (м, 4Н), 2,58 - 2,49 (м, 1Н), 2,11- 2,08 (м, 2Н).

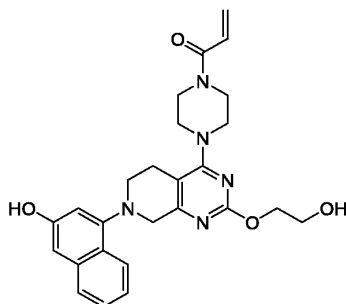


Стадия С: (1-(2-(бензилокси)этил)пирролидин-3-ил)метанол: к раствору метил 1-(2-бензилоксиэтил)пирролидин-3-карбоксилата (1,38 г, 5,24 ммоль) в ТГФ (27 мл) добавляли LiAlH_4 (457 мг, 12 ммоль) при -10°C и перемешивали при -10°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный Na_2SO_4 (1 мл) и фильтровали, осадок на фильтре промывали ТГФ (5×30 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая (1-(2-(бензилокси)этил)пирролидин-3-ил)метанол (1,30 г, 3,31 ммоль, 63,3% выход, 60,0% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 236,1 $[M+H]^+$.

1-[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 136, заменяя (1-(2-(бензилокси)этил)пирролидин-3-ил)метанол на 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,3 $[M+H]^+$.

Пример 142

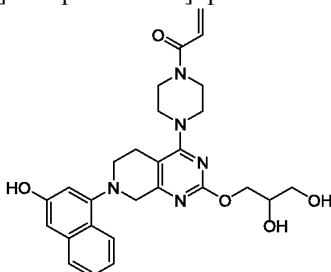
1-[4-[2-(2-гидроксиэтокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



1-[4-[2-(2-гидроксиэтокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 136, заменяя 2-[трет-бутил(диметилсилил)оксиэтанол на 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 476,2 $[M+H]^+$.

Пример 143

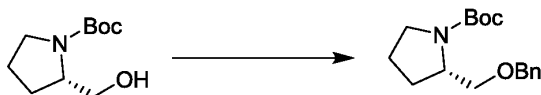
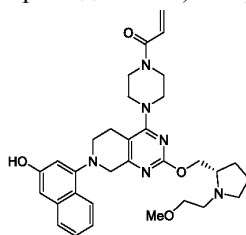
1-[4-[2-(2,3-дигидроксипропокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



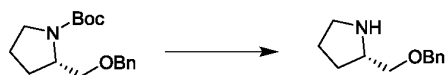
1-[4-[2-(2,3-дигидроксипропокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 136, заменяя (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанол на 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,3 $[M+H]^+$.

Пример 144

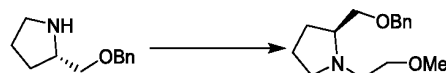
(*S*)-1-(4-(7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-((1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



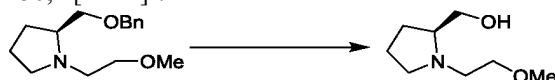
Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат: к суспензии NaH (2,38 г, 59,6 ммоль, 60% чистота) в ТГФ (50 мл) добавляли раствор трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (10 г, 49,69 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Бромметилбензол (12,8 г, 74,5 ммоль, 8,85 мл) добавляли по каплям при 0°C и смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. В смесь добавляли насыщенного водного раствора аммония хлорида (20 мл) и затем разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Отделенный органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 5/1) с получением трет-бутил (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (8,2 г, 28,06 ммоль, 56,5% выход, 99,7% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 192,1 $[M+H-Boc]^+$.



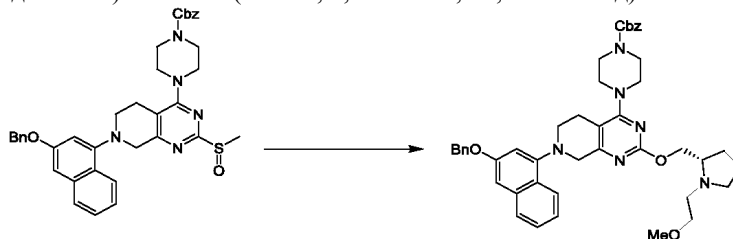
Стадия В: (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин: к раствору трет-бутил (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1- карбоксилата (8,2 г, 28,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (28 мл) добавляли ТФК (43,1 г, 378 ммоль, 28,0 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (100 мл) и затем промывали 1М водным раствором гидроксида натрия (10 мл) пока pH водного слоя не достигал ~ 10 . Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидина (4 г, 20,9 ммоль, 74,3% выход ЖХМС ЭСИ+ХИАД МС m/z 192,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).



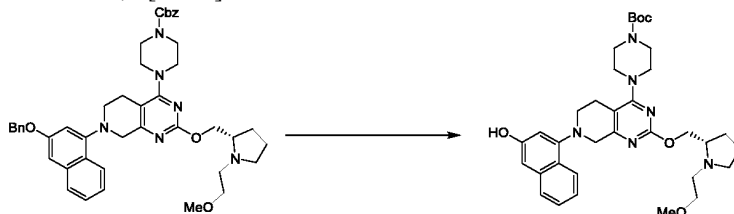
Стадия С: (2S)-2-(бензилоксиметил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин: смесь 1-бром-2-метокси-этана (0,9 г, 6,48 ммоль, 608 мкл), (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидина (1,24 г, 6,48 ммоль) и K_2CO_3 (2,68 г, 19,4 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч и затем при 78°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/дихлорметан/метанол от 1/1/0 до 10/10/2) с получением (2S)-2-(бензилоксиметил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидина (900 мг, 3,61 ммоль, 55,7% выход) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 250,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия D: (S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метанол: раствор (2S)-2-(бензилоксиметил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидина (900 мг, 3,61 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (721,88 мкмоль) и суспензию перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при 10°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метанола (450 мг, 2,83 ммоль, 78,30% выход).

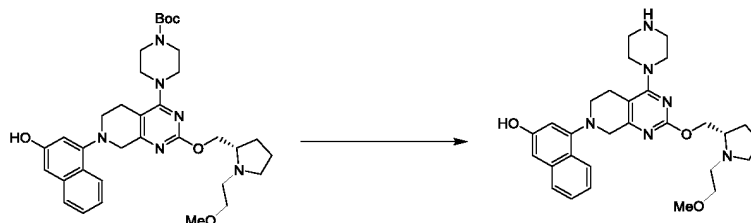


Стадия Е: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь [(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метанола (245 мг, 1,54 ммоль), бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 772 мкмоль), и трет-BuONa (223 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = от 300/1 до 10:1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 349 мкмоль, 45,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 743,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

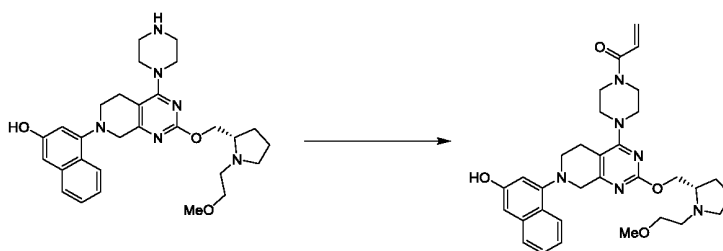


Стадия F: трет-бутил 4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил

4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 323 мкмоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (141 мг, 646 мкмоль, 148 мкл) в MeOH (150 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (215 мг, неочищенный). ЭСИ+ХИАД МС m/z 619,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



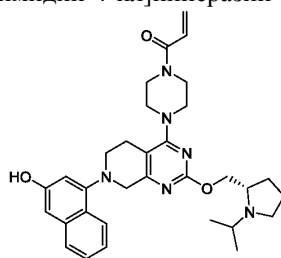
Стадия G: 4-[2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ол: к раствору трет-бутил 4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (215 мг, 347 мкмоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (594 мг, 5,21 ммоль, 385 мкл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (219 мг, 346 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 519,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

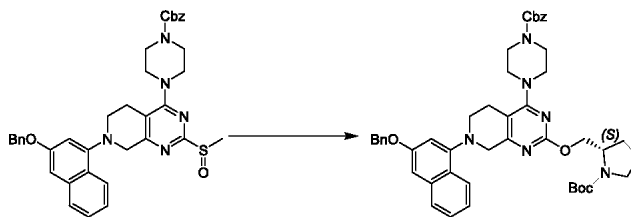


Стадия H: 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 4-[2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (219 мг, 346 мкмоль) и DIEA (447 мг, 3,46 ммоль, 603 мкл) в дихлорметане (4,00 мл) охлажденной до -40°C добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (34,9 мг, 276,92 мкмоль) в дихлорметане (1,00 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенного NaHCO_3 (2,00 мл) и смесь выливали в смесь лед-вода (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 32-62%, 12 мин) с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (27 мг, 46,7 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

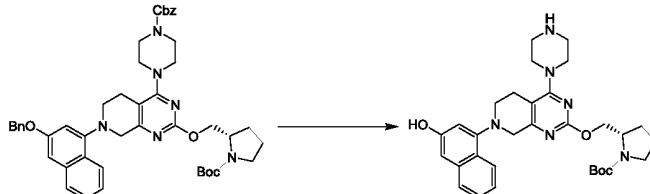
Пример 145

1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

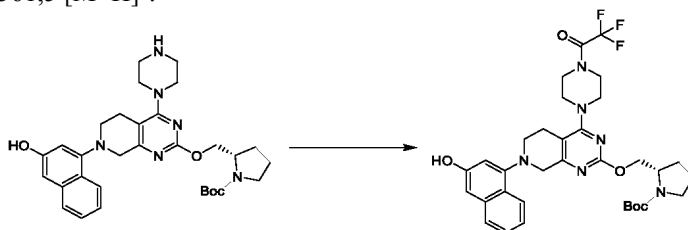




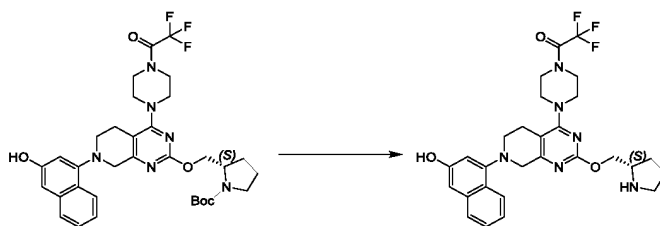
Стадия А: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1- трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил) пирролидин-1-карбоксилата (1,24 г, 6,17 ммоль) и бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 3,09 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-BuONa (890 мг, 9,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 15°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1:1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1- трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,62 г, 2,02 ммоль, 65,5% выход). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 785,6 [M+H]⁺.



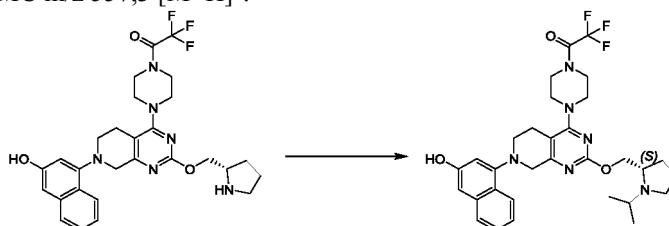
Стадия В: (2S)-2-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат: NH₃ барботировали в MeOH (50 мл) при 15°C в течение 30 мин. К этому раствору добавляли бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонил пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 2,04 ммоль) с последующим добавлением сухого 10% Pd/C (500 мг) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 1 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-2-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,78 ммоль). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 561,5 [M+H]⁺.



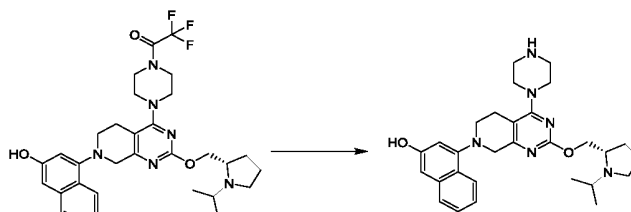
Стадия С: трет-бутил (2S)-2-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (2S)-2-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,43 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) при 0°C добавляли ТФКА (599 мг, 2,85 ммоль) и DIEA (737 мг, 5,71 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-2-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, неочищенный). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 657,5 [M+H]⁺.



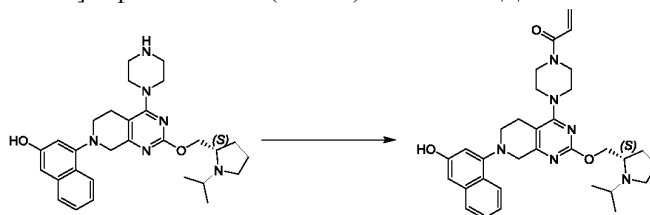
Стадия D: 2,2,2-трифтор-1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон: к раствору трет-бутил (2S)-2-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-[4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, неочищенный) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (521 мг, 4,57 ммоль, 338 мкл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанона (306 мг). ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3 $[M+H]^+$.



Стадия E: 2,2,2-трифтор-1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанон: к раствору ацетона (132 мг, 2,28 ммоль, 167 мкл) и 2,2,2-трифтор-1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанона (306 мг, неочищенный, ТФК) в MeOH (5,00 мл) добавляли АСОН (54,8 мг, 912 мкмоль, 52,2 мкл) и $NaBH_3CN$ (115 мг, 1,83 ммоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанона (300 мг, неочищенный). ЭСИ+ХИАД МС m/z 599,5 $[M+H]^+$.



Стадия F: 4-[2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ол: к раствору 2,2,2-трифтор-1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]этанона (300 мг, неочищенный) в MeOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (346 мг, 2,51 ммоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 4-[2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (250 мг). ЭСИ+ХИАД МС m/z 503,3 $[M+H]^+$.

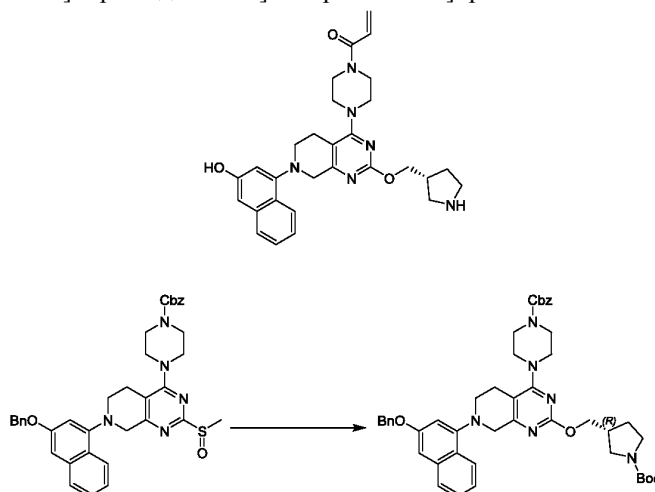


Стадия G: 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 4-[2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (250 мг, неочищенный) и DIEA (643 мг, 4,97 ммоль, 866 мкл) в ДХМ (5,00 мл) охлажденной до -40°C добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (50,2 мг, 398 мкмоль) в ДХМ (1 мл) в

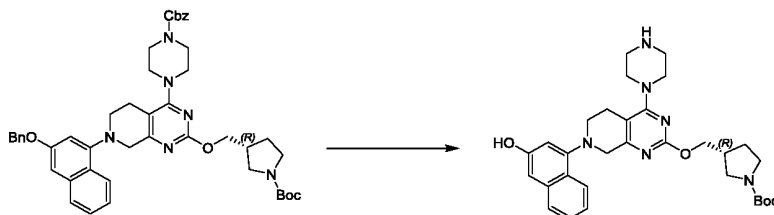
атмосфере азота. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенного NaHCO_3 (2,00 мл). Смесь выливали в смесь лед-вода (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 мм $\times$ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-78%, 12 мин). 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (10 мг, 17,6 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 146

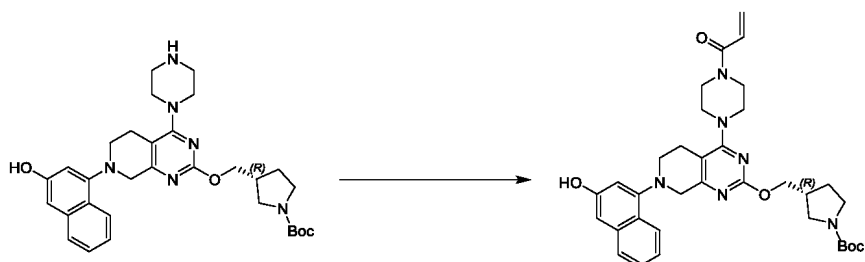
1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-пирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



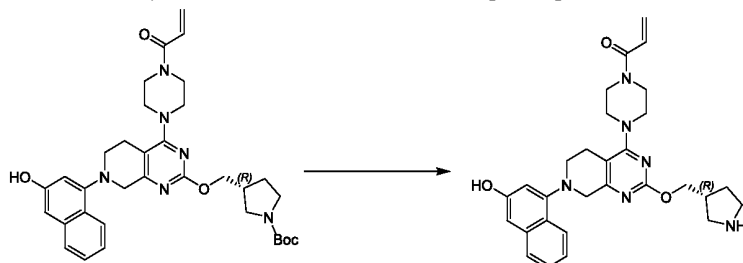
Стадия А: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,50 г, 772 мкмоль), трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (311 мг, 1,54 ммоль) и трет-BuONa (223 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 $\times$ 30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петroleйный эфир/этилацетат = 3/1) с получением бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 499 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 785,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия В: трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметилпирролидин-1-карбоксилат: NH_3 барботировали в метанол (10 мл) при -78°C в течение 30 мин. Бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3-(R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,25 г, 319 мкмоль) и 10% Pd/C (0,10 г) добавляли к смеси и перемешивали при 10°C в течение 1 ч в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметилпирролидин-1-карбоксилата (0,17 г, 303 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 561,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



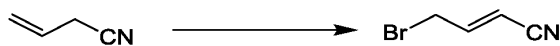
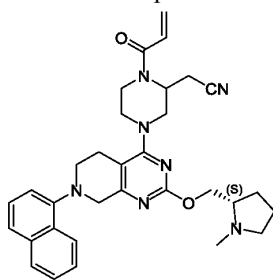
Стадия С: трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (0,17 г, 303 мкмоль) и Et₃N (153 мг, 1,52 ммоль, 211 мкл) в дихлорметане (4,00 мл) охлажденному до -40°C добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (26,8 мг, 212 мкмоль) и смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (0,12 г, 189 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 615,5 [M+H]⁺.



Стадия D: 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(3R)-пирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: смесь трет-бутил (3R)-3-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (0,10 г, 163 мкмоль) и ТФК (278 мг, 2,44 ммоль, 181 мкл) в дихлорметане (0,20 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. В смесь добавляли NH₃·H₂O и pH доводили до pH 7. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Venusil XBP C8 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 15-45%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(3R)-пирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (22,8 мг, 42,9 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 515,4 [M+H]⁺.

Пример 147

2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: (Z) и (E)-4-бромбут-2-еннитрил: к раствору бут-3-еннитрила (98 г, 1,46 моль, 118 мл) в трет-бутаноле (150 мл) и петролейном эфире (575 мл) добавляли раствор Br₂ (233 г, 1,46 моль, 75,3 мл) в трет-бутаноле (150 мл) при 15°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли этанольный раствор этоксида натрия (100 г, 0,6 моль, 850 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 15°C. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 2→20% этилацетат/петролейный эфир в качестве элюента с получением смеси (Z) и (E)-4-бромбут-2-еннитрила (141 г, E/Z = 2,5/1, неочищенный) в виде слегка желтого масла.

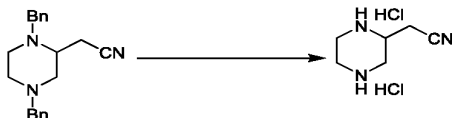
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) (E), δ = 6,79 (тд, J=7,2, 16,0 Гц, 1H), 5,63 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=1,2, 6,8 Гц, 2H); (Z), δ = 6,66 (тд, J=8,0, 10,8 Гц, 1H), 5,44 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=0,8, 8,0 Гц,

2H).



Стадия В: 2-(1,4-дибензилпиперазин-2-ил)ацетонитрил: к смеси N,N''-дибензилэтан-1,2-диамина (115 г, 480 ммоль, 113 мл) и ТЭА (97,0 г, 959 ммоль, 133 мл) в толуоле (1 л) добавляли 4-бромбут-2-еннитрил (70 г, неочищенный) по каплям при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 5→50% EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента с получением 2-(1,4-дибензилпиперазин-2-ил)ацетонитрила (82 г, 240 ммоль, две стадии 37% выход, 89,3% чистота) в виде слегка желтого вязкого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 306,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 - 7,23 (м, 10H), 3,85- 3,76 (м, 1H), 3,54 - 3,44 (м, 3H), 3,07 - 2,96 (м, 1H), 2,94 - 2,84 (м, 1H), 2,68 - 2,35 (м, 7H).

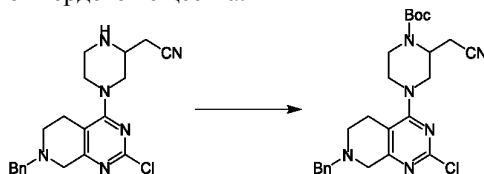


Стадия С: 2-пиперазин-2-илацетонитрил: к раствору 2-(1,4-дибензилпиперазин-2-ил)ацетонитрила (164 г, 536 ммоль) в DCE (1500 мл) добавляли 1-хлорэтил карбонохлоридат (306 г, 2,14 моль) по каплям при 0°C. После добавления, реакционную смесь нагревали до 85°C в течение около 48 ч. Дихлорэтан концентрировали и остаток растворяли в MeOH (1500 мл) и нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и твердые вещества разбавляли МТВЕ (3×3 л), и твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением 2-пиперазин-2-илацетонитрила. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из смеси этанол и вода (8:1, об.:об.) с получением 2-пиперазин-2-илацетонитрила в виде почти белого твердого вещества (53 г, 428 ммоль, 40,0% выход, 96,4% чистота, 2 HCl). ЭСИ+ХИАД МС m/z 126,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ = 4,01- 3,96 (м, 1H), 3,81- 3,67 (м, 3H), 3,46 - 3,27 (м, 3H), 3,09 (д, J=6,0 Гц, 2H).



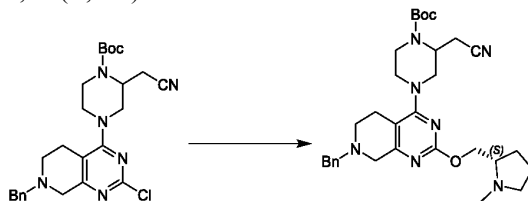
Стадия D: 2-[4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к смеси 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (1,2 г, 4,08 ммоль) и 2-пиперазин-2-илацетонитрила (808 мг, 4,08 ммоль, 2HCl) в диоксане (24 мл) добавляли DIEA (2,64 г, 20,4 ммоль, 3,55 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (1,56 г, 4,07 ммоль, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества.



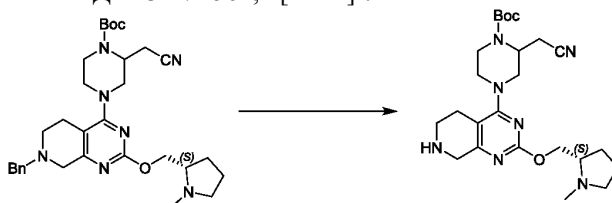
Стадия E: трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к 2-[4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрилу (1,56 г, 4,07 ммоль) добавляли (Boc)₂O (9,50 г, 43,5 ммоль, 10 мл) и смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле используя 10→50% EtOAc/петролейный эфир в качестве элюента с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,44 ммоль, 59,9% выход, 98,3% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 483,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,39 - 7,27 (м, 5H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,06 (уш. д., J=13,6 Гц, 2H), 3,90 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,74 - 3,49 (м, 4H), 3,29 (дд, J=4,0, 13,6 Гц, 1H), 3,18 (уш. с, 1H), 3,10 - 3,00 (м,

1H), 2,85 - 2,55 (м, 6H), 1,53 - 1,45 (м, 9H).

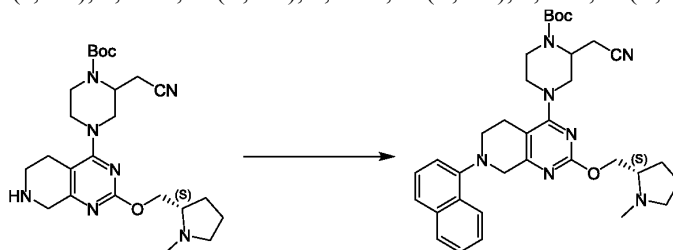


Стадия F: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (655,74 мг, 5,69 ммоль, 676 мкл) в ТГФ (25 мл) добавляли NaNH (182 мг, 4,55 ммоль, 60% чистота) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,1 г, 2,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в герметично закрывающейся пробирке в атмосфере N₂. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенного NH₄Cl (20 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 1,86 ммоль, 81,7% выход, 95% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 562,4 [M+H]⁺.



Стадия G: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: аммиак барботировали в MeOH (30 мл) в течение 5 мин. К этому раствору добавляли трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (950 мг, 1,69 ммоль) и 10% Pd/C (200 мг). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз и смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 9 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 15-40%, 30; 58% мин) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 830 мкмоль, 49,1% выход, 97,8% чистота) получали в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 472,4 [M+H]⁺.

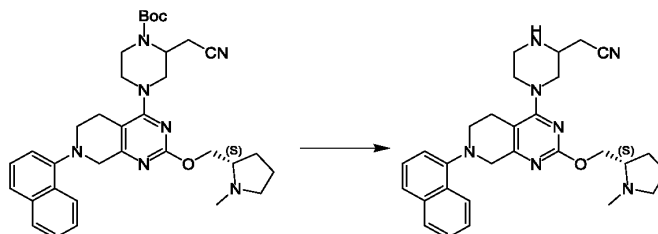
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,59 (уш. с, 1H), 4,43 - 4,28 (м, 1H), 4,18 - 4,09 (м, 1H), 4,07 - 3,90 (м, 4H), 3,88 - 3,78 (м, 1H), 3,21 (уш. дд, J=3,2, 13,6 Гц, 2H), 3,16 - 3,05 (м, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 2H), 2,82 - 2,55 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 2,11 - 2,00 (м, 1H), 1,91 - 1,62 (м, 4H), 1,51 (с, 9H).



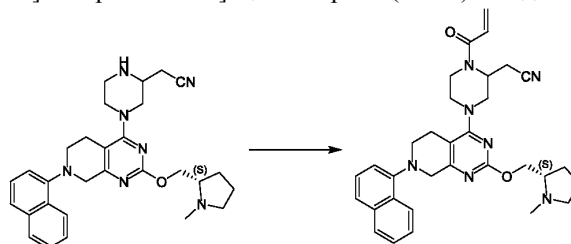
Стадия H: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 318 мкмоль), 1-бромнафталена (98,8 мг, 477 мкмоль, 66,3 мкл), Cs₂CO₃ (311 мг, 954 мкмоль), и RuPhos (29,7 мг, 63,6 мкмоль) в толуоле (3 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (29,1 мг, 31,8 мкмоль) и суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (20 мл) и слои разделяли. Водный слой последовательно экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-

фазовой флэш-хроматографией с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 111 мкмоль, 35,0% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,6 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,21- 8,20 (м, 1H), 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,61- 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51- 7,49 (м, 2H), 7,45- 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15- 7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,63 (уш. с, 1H), 4,46 (уш. с, 1H), 4,33 - 4,28 (м, 4H), 4,10 - 4,07 (м, 2H), 3,97 - 3,94 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,46 (уш. с, 1H), 3,31- 3,27 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 3,07 - 3,01 (м, 2H), 2,77 (уш. с, 3H), 2,55 (уш. с, 3H), 2,35 (уш. с, 1H), 1,82 (уш. с, 7H), 1,52 (с, 9H).



Стадия I: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 100 мкмоль) в ДХМ (0,1 мл) добавляли ТФК (154 мг, 1,35 ммоль, 0,1 мл) при 15°C и перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (50 мг) в виде коричневого масла.



Стадия J: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (50 мг, 81,8 мкмоль, ТФК) и DIEA (106 мг, 817 мкмоль, 142 мкл) в ДХМ (0,2 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (11,3 мг, 89,9 мкмоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0-15°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 15-45%, 10,5 мин) с получением 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (9,16 мг, 15,1 мкмоль, 18,5% выход, 98,7% чистота, формиат) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,5 $[M+H]^+$.

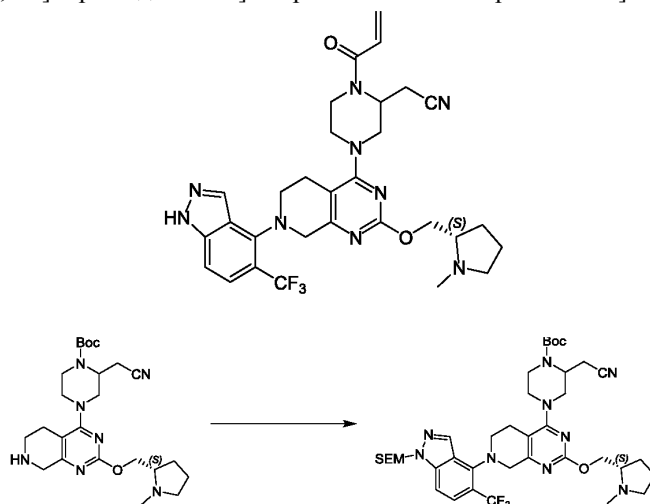
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,45 (уш. с, 1H), 8,22 - 8,19 (м, 1H), 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,62 - 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51- 7,49 (м, 2H), 7,45- 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,42 - 6,38 (м, 1H), 5,84 - 5,82 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,78 - 4,53 (уш. дд, J=6,8, 11,6 Гц, 2H), 4,42 - 4,40 (м, 1H), 4,27 (уш. с, 2H), 4,21 - 4,18 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 4,12-3,78 (уш. д., J=12,8 Гц, 2H), 3,68 - 3,07 (м, 7H), 3,05-2,84 (м, 3H), 2,77 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,71- 2,64 (м, 1H), 2,26 - 2,17 (м, 1H), 2,11- 2,03 (м, 1H), 2,02 - 1,88 (м, 2H).

ммоль, 493 мкл) в ДХМ (4 мл) при -40°C добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (24,7 мг, 196 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воды (2 мл) и водный слой отделяли и обратно экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = от 50:1 до 5:1) с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 4-34% в течение 10 мин) с получением 2-[4-[7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (1,77 мг, 3,10 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 556,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

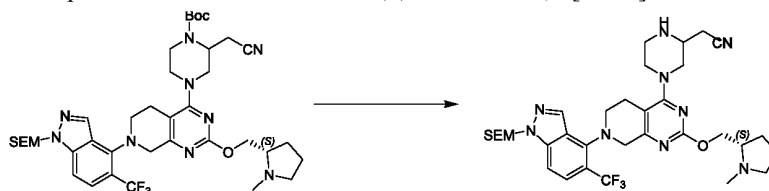
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,00 (с, 1H), 7,18 (уш. с, 1H), 7,16 - 7,11 (м, 1H), 6,52 (уш. с, 1H), 6,37 - 6,21 (м, 1H), 5,75 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 4,99 (уш. с, 1H), 4,67 (уш. дд, $J=6,4$, 11,6 Гц, 1H), 4,34 (уш. дд, $J=3,9$, 11,6 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,11 (уш. д., $J=12,8$ Гц, 1H), 3,94 (уш. с, 1H), 3,57 - 3,40 (м, 4H), 3,29 (уш. д., $J=13,8$ Гц, 1H), 3,19 (уш. с, 1H), 3,02 (уш. дд, $J=12,4$, 19,7 Гц, 2H), 2,87 (уш. дд, $J=8,4$, 16,4 Гц, 2H), 2,76 - 2,58 (м, 6H), 2,35 (с, 3H), 2,22 - 2,10 (м, 1H), 2,01 (уш. д., $J=8,4$ Гц, 1H), 1,89 (уш. с, 2H).

Пример 149

2-[4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил

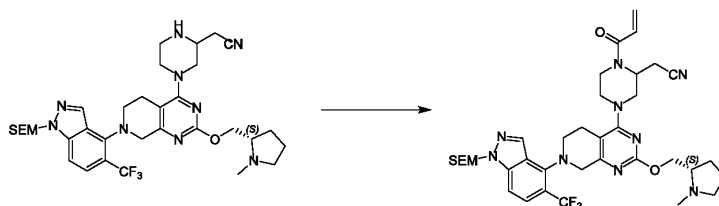


Стадия А: трет-бутил 2-((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 2-((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 276 мкмоль), 2-[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метоксиэтил-триметил-силан (120 мг, 303 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50,5 мг, 55,1 мкмоль), RuPhos (51,5 мг, 110 мкмоль), Cs_2CO_3 (225 мг, 689 мкмоль) в толуоле (3,00 мл) дегазировали N_2 , а затем нагревали до 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (EtOAc/MeOH 8/1) с получением трет-бутил 2-((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 169 мкмоль, 61,4% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 786,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

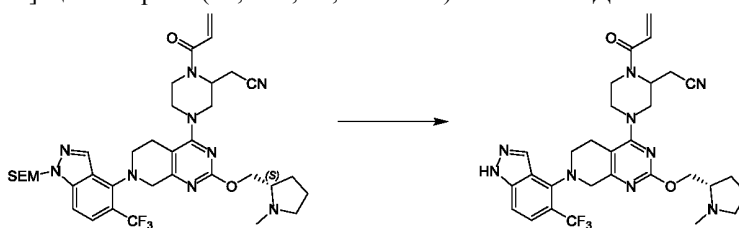


Стадия В: 2-[4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору трет-бутил 2-((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 178 мкмоль) в ДХМ (3,00 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (229 мг, 2,14 ммоль) и TMSOTf (238 мг, 1,07 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения реакции в смесь добавляли MeOH (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 686,6 $[M+H]^+$.



Стадия С: 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (122 мг, 178 мкмоль) и DIEA (138 мг, 1,07 ммоль, 186 мкл) в ДХМ (3,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (18,0 мг, 143 мкмоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (0,5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (ЭА/MeOH 10/1) и преп-ВЭЖХ (колонка: Boston pH-lex 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%ТФК) - ACN]; В%: 39-69%, 10 мин) с получением 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (54,0 мг, 43,8 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 740,6 $[M+H]^+$.

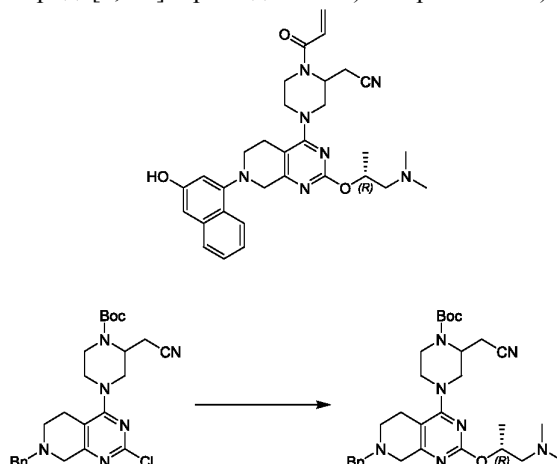


Стадия D: 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (20 мг, 27,0 мкмоль) в ДХМ (60 мкл) добавляли ТФК (30,8 мг, 270 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакция не была завершена, поэтому добавляли дополнительное количество ТФК (30,8 мг) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение дополнительных 0,5 ч. После завершения реакции pH смеси доводили до pH 8 добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (1 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH (0,5 мл) и добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (0,5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 15-45%, 10,5 мин) с получением 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (2,68 мг, 3,99 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 610,5 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22 (с, 1H), 7,68 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,45- 6,35 (м, 1H), 5,84 (уш. д., $J=11,2$ Гц, 1H), 5,09 (уш. с, 1H), 4,71- 4,60 (м, 1H), 4,42 - 4,27 (м, 3H), 4,17 (уш. д., $J=11,2$ Гц, 1H), 4,01 (уш. д., $J=12,4$ Гц, 2H), 3,78 - 3,31 (м, 5H), 3,23 - 3,03 (м, 2H), 3,02 - 2,75 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,66 - 2,57 (м, 1H), 2,27 - 2,12 (м, 1H), 2,10 - 2,03 (м, 3H). ЭСИ+ХИАД МС m/z 610,1 $[M+H]^+$.

Пример 150

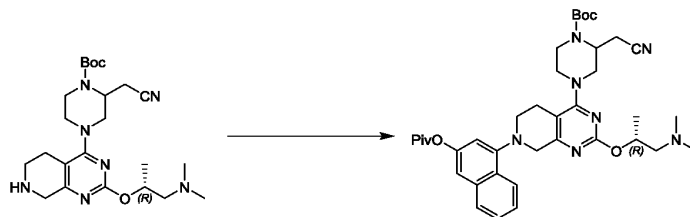
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,04 ммоль), (2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ола (214 мг, 2,07 ммоль) и трет-бутоксид натрия (298 мг, 3,11 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли BINAP (129 мг, 207 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94,8 мг, 104 мкмоль) и смесь продували азотом с последующим перемешиванием при 90°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл) и органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота вода)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (5 мл) и экстрагировали 10% MeOH/ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 480 мкмоль) ЭСИ+ХИАД МС m/z 550,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



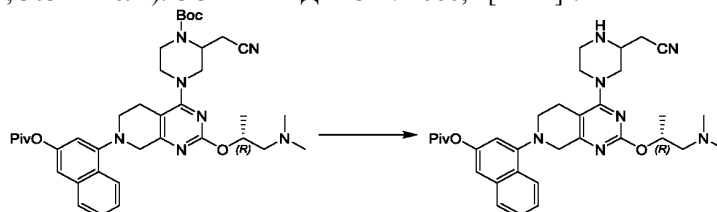
Стадия В: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,00 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор NH_3 (792 мг, 46,5 ммоль) в MeOH (3,96 г, 123,56 ммоль, 5 мл), с последующим добавлением 10% Pd/C (500 мг). Смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (756 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 460,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



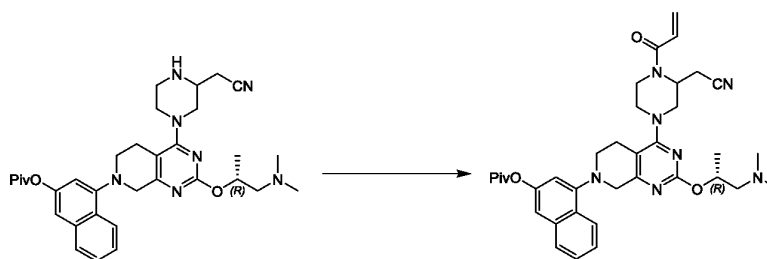
||

Стадия С: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноата (304 мг, 990 мкмоль), трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксидиметил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

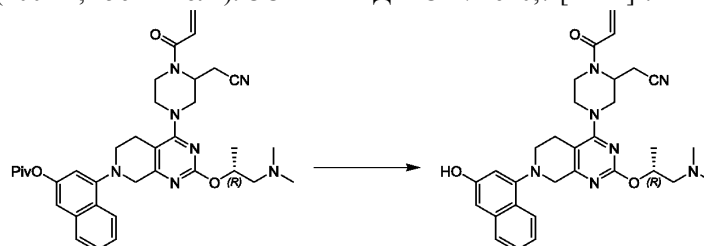
ил]пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 761 мкмоль), [2-(2-аминоэтил)фенил]-хлор-палладий, дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (84,4 мг, 114 мкмоль) и Cs_2CO_3 (620 мг, 1,90 ммоль) в толуоле (10 мл) продували N_2 3 раза и смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 303 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 686,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия D: [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 306 мкмоль) в дихлорметане (300 мкл) добавляли ТФК (523 мг, 4,59 ммоль, 340 мкл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (214 мг, 305 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 586,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия E: [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к смеси [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (214 мг, 305 мкмоль, ТФК) и DIEA (395 мг, 3,06 ммоль, 532 мкл) в дихлорметане (5,00 мл) охлажденной до -40°C добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноат (38,6 мг, 305 мкмоль) в дихлорметане (1,00 мл) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% трифторуксусная кислота)/ацетонитрил] с получением [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (100 мг, 156 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 640,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



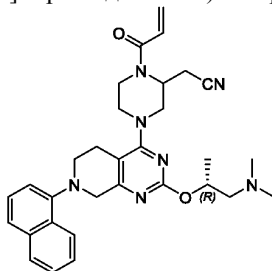
Стадия F: 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (90 мг, 141 мкмоль) в ТГФ (500 мкл) охлажденном до 0°C добавляли NaOH (2 М, 281,34 мкл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. pH смеси доводили до 7 добавлением 20% раствора муравьиной кислоты. Затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтро-

вали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 7-37%, 10 мин) с получением 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (5 мг, 8,82 мкмоль, 6,27% выход, 98% чистота) ЭСИ+ХИАД МС m/z 556,3 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,54 (уш. с, 0,6 H), 8,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,30 - 7,21 (м, 1H), 6,91 - 6,72 (м, 3H), 6,29 (уш. д., $J=16,4$ Гц, 1H), 5,84 (уш. д., $J=11,2$ Гц, 1H), 5,48 (уш. с, 1H), 5,26 - 4,96 (м, 1H), 4,57 (уш. с, 1H), 4,24 - 4,09 (м, 4H), 3,74 - 3,54 (м, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,10 - 2,86 (м, 5H), 2,78 (уш. д., $J=14,4$ Гц, 1H), 2,53 (уш. с, 6H), 1,37 (дд, $J=2,0$, 6,4 Гц, 3H).

Пример 151

2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

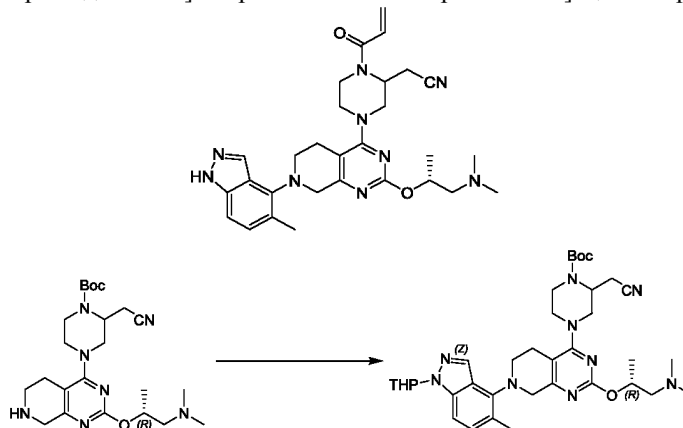


(2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил получали аналогично способу для примера 150, заменяя 1-бромнафтаген на (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноат на стадии С и исключая стадию F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 540,3 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,51 (с, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 1H), 7,90 - 7,84 (м, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,46 - 7,39 (м, 1H), 7,25 - 7,18 (м, 1H), 6,82 (уш. с, 1H), 6,30 (уш. д., $J=17,2$ Гц, 1H), 5,84 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 5,62-5,53 (м, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,70 - 4,39 (м, 1H), 4,26 - 4,11 (м, 4H), 3,94 - 3,59 (м, 1H), 3,48 - 3,34 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 3H), 3,13 - 2,92 (с, 5H), 2,79 - 2,61 (с, 6H), 1,48 (дд, $J=2,0$, 6,0 Гц, 3H).

Пример 152

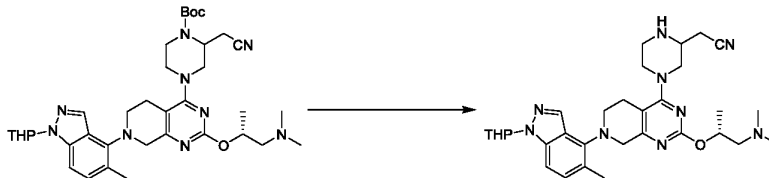
2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



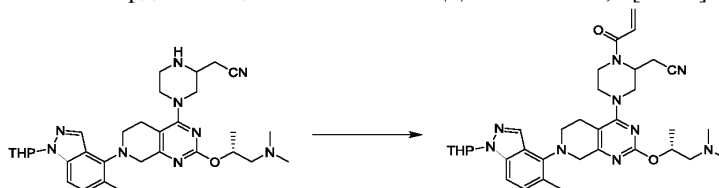
Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,09 ммоль), 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (482 мг, 1,63 ммоль), трет-BuONa (314 мг, 3,26 ммоль) и [2-(2-аминоэтил)фенил]-хлор-палладий; дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (80,4 мг, 109 мкмоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 522 мкмоль, 48,0% выход) в виде жел-

того твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 674,3 $[M+H]^+$.

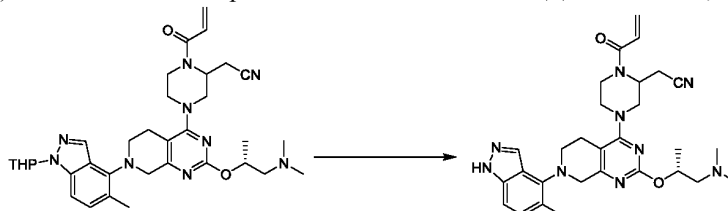
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,03 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,31 - 7,27 (м, 2H), 5,68 (дд, $J=2,4$, 9,6 Гц, 1H), 5,31 (уш. с, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,08 - 3,94 (м, 3H), 3,86 (уш. д., $J=11,6$ Гц, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 1H), 3,52 (уш. т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,24 (уш. д., $J=12,8$ Гц, 2H), 3,04 - 2,91 (м, 1H), 2,87 - 2,67 (м, 5H), 2,65-2,47 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,32 (уш. с, 6H), 2,17 (уш. д., $J=4,0$ Гц, 1H), 2,09 (уш. с, 1H), 1,77 (уш. т, $J=10,8$ Гц, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,36 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).



Стадия В: 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,38 г, 564 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TMSOTf (752 мг, 3,38 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (725 мг, 6,77 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. В смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил]. Собранные фракции объединяли и pH доводили до pH > 7 добавлением насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (10/1) (3×10 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,30 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 574,1 $[M+H]^+$.



Стадия С: 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,20 г, неочищенный) и ТЭА (176 мг, 1,74 ммоль, 243 мкл) в дихлорметане (1,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (44,0 мг, 349 мкмоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил]. Собранные фракции объединяли и pH доводили до pH > 7 добавлением насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (10/1) (3×5,00 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,10 г, 127 мкмоль, две стадии 36,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 628,6 $[M+H]^+$.



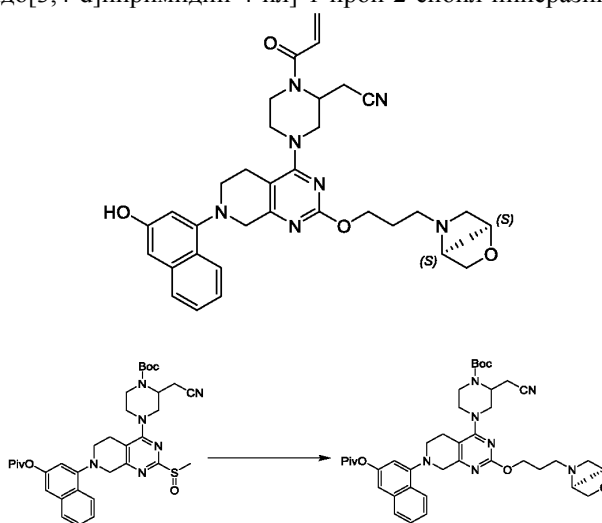
Стадия D: 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: смесь 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил)-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (40 мг, 63,7 мкмоль) и TsOH (1,10 мг, 6,37 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. В смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (2 мл) при 0°C и концентрировали при пони-

женном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , дихлорметан/метанол = 5/1). Собранные желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 35-65%, 3 мин) и (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 15-45%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (2,99 мг, 5,50 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 544,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,36 (уш. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,29 (уш. с, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 6,62 (уш. д., $J=13,6$ Гц, 1H), 6,47 - 6,24 (м, 1H), 5,83 (уш. д., $J=10,8$ Гц, 1H), 5,50 (уш. с, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,60 (уш. с, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,12 (уш. д., $J=14,4$ Гц, 1H), 3,99 (уш. д., $J=10,8$ Гц, 1H), 3,55 (уш. т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,42 - 3,29 (м, 1H), 3,10 (уш. с, 1H), 3,00 - 2,68 (м, 7H), 2,49 (с, 6H), 2,43 (с, 3H), 1,39 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

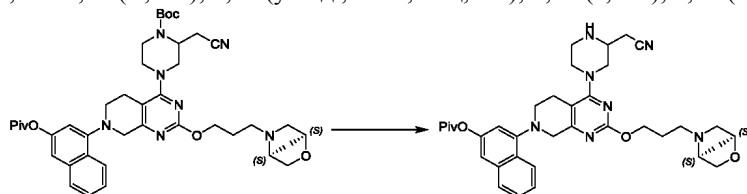
Пример 153

2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



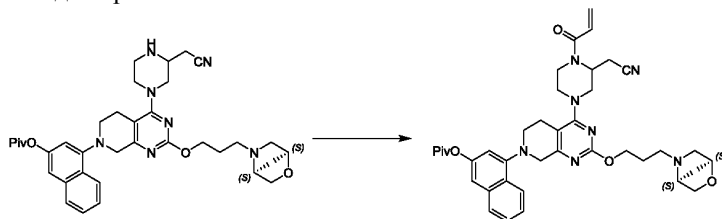
Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 773 мкмоль) и 3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ола (219 мг, 1,39 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (111 мг, 1,16 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc= от 3:1 до 0:1, затем ЭА: MeOH=от 50:1 до 10:1) с последующей очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии (50% до 90% MeCN в воде, основные условия) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 156 мкмоль, 20,5% выход, 97,9% чистота) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,19 - 8,12 (м, 1H), 7,83 - 7,77 (м, 1H), 7,55 - 7,43 (м, 2H), 7,29 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,42 - 4,35 (м, 3H), 4,26 (уш. д., $J=5,2$ Гц, 2H), 4,12 - 4,03 (м, 3H), 3,96 (уш. д., $J=12,8$ Гц, 1H), 3,62 (дд, $J=1,6, 7,6$ Гц, 1H), 3,50 (уш. с, 2H), 3,31 (уш. д., $J=13,6$ Гц, 3H), 3,11 - 2,97 (м, 2H), 2,94 (уш. д., $J=8,8$ Гц, 1H), 2,89 - 2,69 (м, 5H), 2,54 (уш. д., $J=9,8$ Гц, 1H), 2,00 - 1,92 (м, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 1H), 1,73 (уш. д., $J=10,0$ Гц, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,41 (с, 9H).



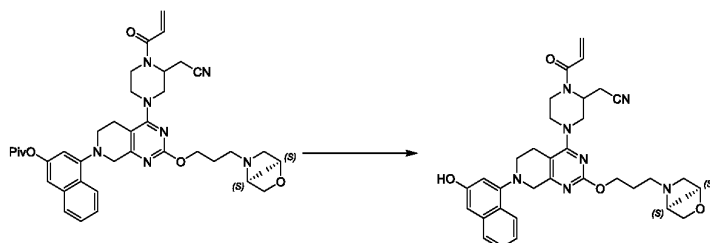
Стадия В: 4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: раствор трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-

азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 162 мкмоль) в ТФК (370 мг, 3,24 ммоль, 240 мкл) перемешивали при 18°C в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (140 мг, 161 мкмоль, 99,5% выход, 2ТФК) в виде коричневого масла.



Стадия С: 4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]2,2-диметилпропаноат: к раствору 4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]2,2-диметилпропаноата (140 мг, 161 мкмоль) и DIEA (167 мг, 1,29 ммоль, 225 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-енат (30,5 мг, 242 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воды (5 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (основные условия, MeCN/NH₃·H₂O в воде: 50% до 80%) с получением 4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 86,5 мкмоль, 53,6% выход).

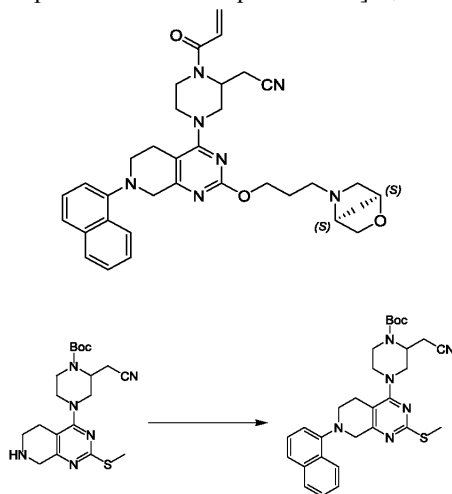
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,22 - 8,13 (м, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 1H), 7,56 - 7,45 (м, 2H), 7,31 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,62 (уш. с, 1H), 6,47 - 6,37 (м, 1H), 5,92 - 5,79 (м, 1H), 5,24 - 4,88 (м, 1H), 4,75 (уш. с, 1H), 4,45 - 4,36 (м, 3H), 4,31 - 4,20 (м, 2H), 4,15 (уш. д., *J*=13,6 Гц, 1H), 4,10 - 4,01 (м, 2H), 3,64 (дд, *J*=1,6, 7,6 Гц, 2H), 3,51 (уш. с, 2H), 3,38 (уш. с, 2H), 3,14 (уш. с, 1H), 3,08 - 2,73 (м, 7H), 2,56 (уш. д., *J*=10,0 Гц, 1H), 2,03 - 1,93 (м, 2H), 1,88 (уш. д., *J*=9,6 Гц, 1H), 1,78 - 1,70 (м, 1H), 1,61 (с, 9H), 1,43 (с, 9H).



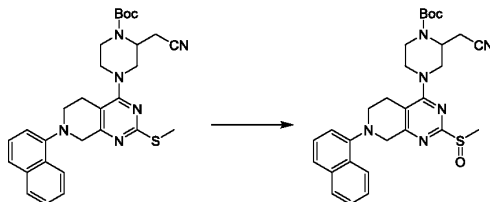
Стадия D: 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (60 мг, 86,5 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли NaOH (2 М, 600 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли добавлением 4 капель HCOOH (20% в воде) и водный слой экстрагировали ДХМ (5×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%муравьиная кислота) - ACN]; В%: 10-40%,10 мин) с получением 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (19,8 мг, 28,3 мкмоль, 32,8% выход, 93,8% чистота, формиат) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 610,5 [M+H]⁺.

Пример 154

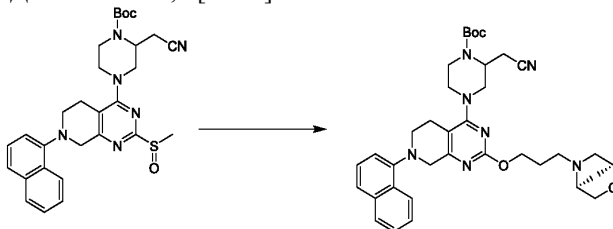
2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3 г, 7,42 ммоль), 1-бромнафталена (3,07 г, 14,8 ммоль, 2,06 мл) и Cs_2CO_3 (7,25 г, 22,2 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли XPhos паладацикла генерация 3 (628 мг, 742 мкмоль) в атмосфере N_2 и суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 50:1 до 3:1) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (3,55 г, 6,02 ммоль, 81,2% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

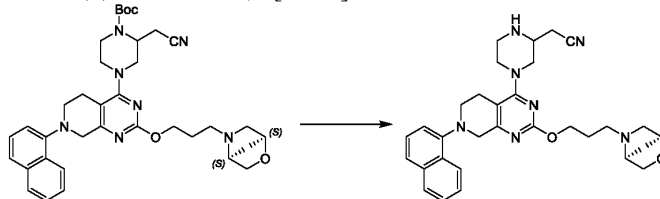


Стадия В: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,95 г, 5,56 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли m-CPBA (1,13 г, 5,56 ммоль, 85,0% чистота) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл) при 0°C и слои разделяли, и водный слой разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% муравьиная кислота) = 100%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,7 г, 2,80 ммоль, 50,3% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 574,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

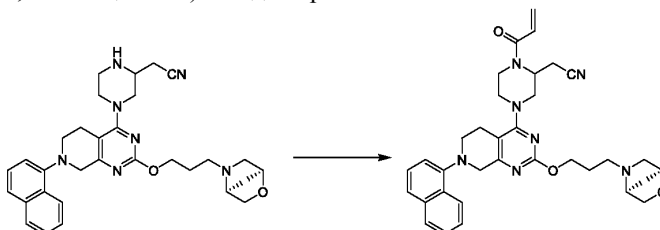


Стадия С: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 549 мкмоль) и 3-[(1S,4S)-2-окса-5-

азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ола (160 мг, 1,02 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли трет-BuONa (79,1 мг, 823 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 3:1 до 0:1, затем ЭА:MeOH=от 50:1 до 10:1) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 249 мкмоль, 45,3% выход, 79,6% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 640,5 [M+H]⁺.



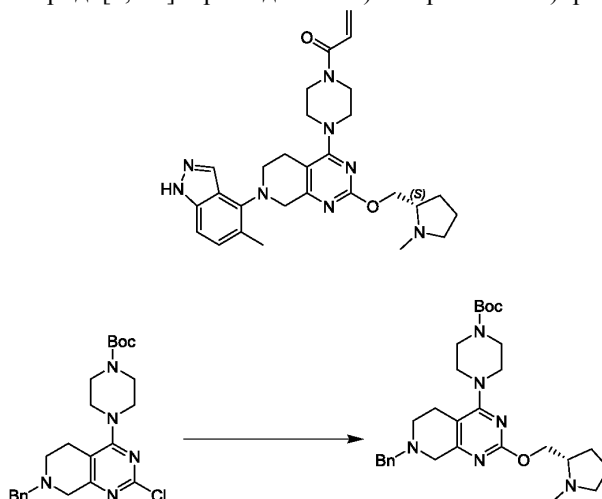
Стадия D: 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: Реакционную смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 313 мкмоль) в ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 500 мкл) перемешивали при 18°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (271 мг, неочищенный) в виде коричневого масла.



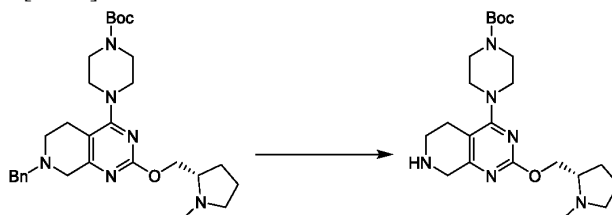
Стадия E: 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (271 мг, 502 мкмоль) и DIEA (323 мг, 2,50 ммоль, 0,435 мл) в ДХМ (6 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (60 мг, 476 мкмоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли капли воды и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc=от 3:1 до 0:1) и затем преп ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 33-63%, 12 мин) с получением 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (23,8 мг, 40,0 мкмоль, 7,97% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 594,5 [M+H]⁺.

Пример 155

(S)-1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



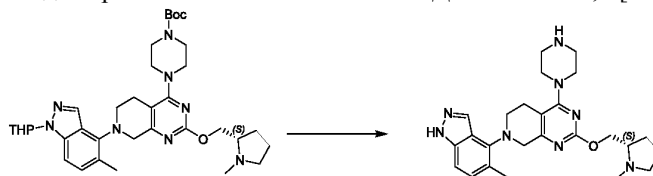
Стадия А: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (4,15 г, 36,0 ммоль, 4,28 мл) в ТГФ (100 мл) добавляли NaN (2,16 г, 54,06 ммоль, 60% чистота) порциями при 0°C. После этого смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, раствор трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (8,0 г, 18,02 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли и смесь перемешивали при 70°C в течение 11 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в водный NH₄Cl (160 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3/1 до этилацетат/метанол=10:1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (4,9 г, 8,70 ммоль, 48,3% выход, 92,8% чистота) в виде твердого вещества серого цвета. ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 523,2 [M+H]⁺



Стадия В: трет-бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,20 г, 4,21 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (700 мг, 10% чистота) и смесь дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ (15 Фунт/кв. дюйм). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, 4,02 ммоль, 95,6% выход, 96,7% чистота) в виде твердого вещества черного цвета. ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 433,1 [M+H]⁺.

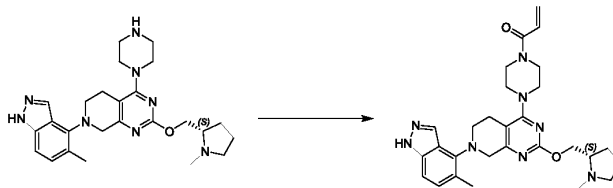


Стадия С: трет-бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 462 мкмоль) и 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (204 мг, 694 мкмоль) в толуоле (4 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (63,5 мг, 69,4 мкмоль), RuPhos (43,2 мг, 92,5 мкмоль) и Cs₂CO₃ (301 мг, 925 мкмоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc и слои разделяли. Водный слой последовательно экстрагировали EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от петролейный эфир/этилацетат=5/1 до этилацетат/MeOH=10/1) с получением трет-бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 310 мкмоль, 67,1% выход, 83,6% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 647,6 [M+H]⁺.



Стадия D: 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин: к смеси трет-бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 371 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-

пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (250 мг, 309 мкмоль, 83,4% выход, 85,5% чистота, 2ТФК) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 463,4 $[M+H]^+$.

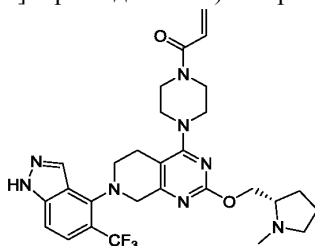


Стадия Е: 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (250 мг, 362 мкмоль, 2ТФК) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (702 мг, 5,43 ммоль, 946 мкл) и смесь охлаждали до -50°C .

Проп-2-еноил проп-2-еноат (36,5 мг, 289 мкмоль) добавляли порциями в реакционную смесь при -50°C и смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (1 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и органические фазы промывали H_2O (2×8 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ((инструмент: gx-1; колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм*10 мкм; условия: вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN; начало В: 32; конец В: 62; время градиента (мин): 12; 100%В время задержки (мин): 2; поток (мл/мин): 25) с получением 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (48,6 мг, 92,9 мкмоль, 25,7% выход, 98,7% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,5 $[M+H]^+$.

Пример 156

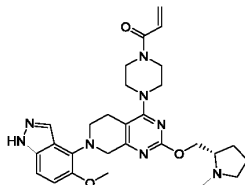
(S)-1-(4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(S)-1-(4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 155, заменяя 4-бром-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол промежуточное соединение 60) на 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,4 $[M+H]^+$.

Пример 157

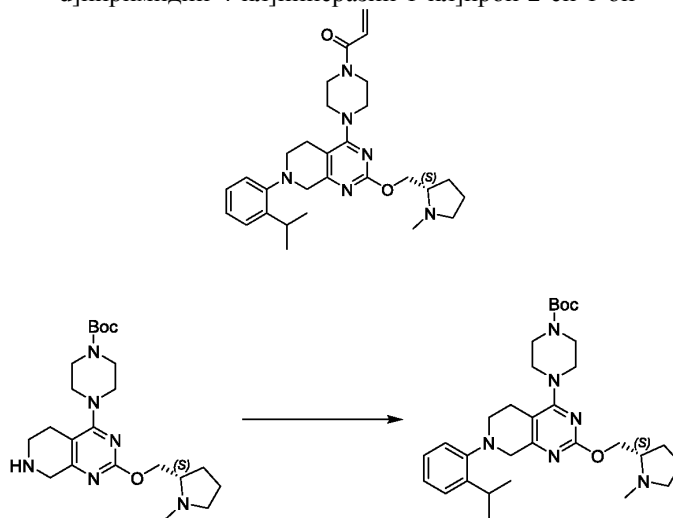
(S)-1-(4-(7-(5-метокси-1Н-индазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(S)-1-(4-(7-(5-метокси-1Н-индазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 155, заменяя 4-бром-5-метокси-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол на 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 533,4 $[M+H]^+$.

Пример 158

1-[4-[7-(2-изопропилфенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

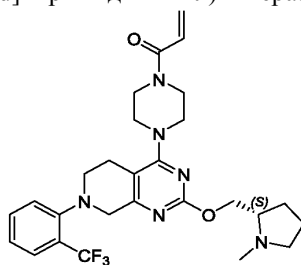


Стадия А: трет-бутил 4-[7-(2-изопропилфенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-[2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 462 мкмоль), 1-бром-2-изопропил-бензол (120 мг, 601 мкмоль), Cs_2CO_3 (452 мг, 1,39 ммоль) и XPHOS ПАЛАДАЦИКЛ ГЕНЕРАЦИЯ 3 (78,3 мг, 92,5 мкмоль) в толуоле (4,00 мл) дегазировали N_2 , а затем нагревали до 100°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле элюируя $\text{EtOAc/MeOH} = 50/1$ до $5/1$ с получением трет-бутил 4-[7-(2-изопропилфенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (84,6 мг, 134 мкмоль, 28,9% выход, 87,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-[4-[7-(2-изопропилфенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 155, заменяя трет-бутил 4-[7-(2-изопропилфенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил 4-[2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 505,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 159

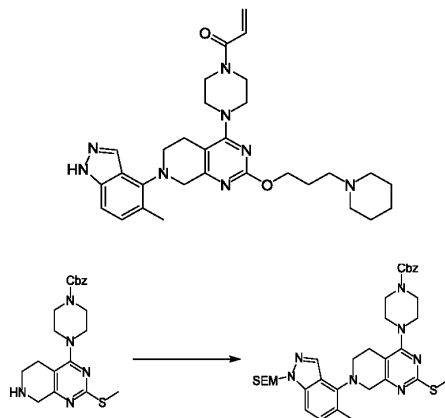
(S)-1-(4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



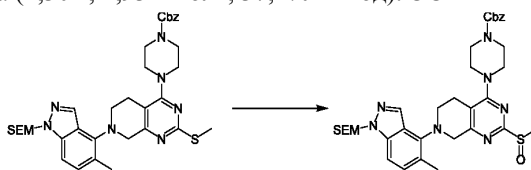
(S)-1-(4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 155, заменяя 1-бром-2-(трифторметил)бензол на 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол на стадии C. ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 160

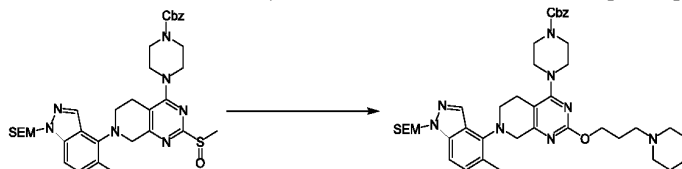
1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: бензил 4-[2-метилсульфанил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,15 г, 7,88 ммоль), 2-[(4-бром-5-метил-индазол-1-ил)метокси]этил-триметил-силана (3,50 г, 10,2 ммоль), Cs_2CO_3 (6,42 г, 19,70 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,08 г, 1,18 ммоль) и RuPhos (735 мг, 1,58 ммоль) в толуоле (50 мл) дегазировали N_2 3 раза и смесь перемешивали при 90°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли воды (100 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 1→33% EtOAc/петролейный эфир с получением бензил 4-[2-метилсульфанил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 2,93 ммоль, 37,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 660,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

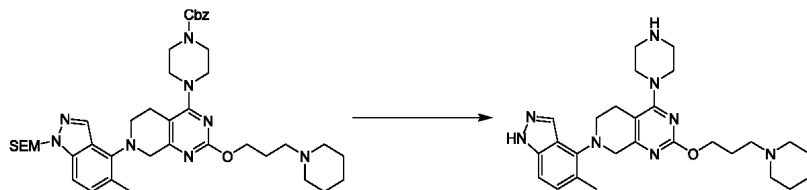


Стадия В: бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к перемешиваемому раствору бензил 4-[2-метилсульфанил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 3,49 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли m-CPBA (601 мг, 3,49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) при 0°C, а затем разбавляли водой (100 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 1→10% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 2,84 ммоль, 81,4% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 676,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

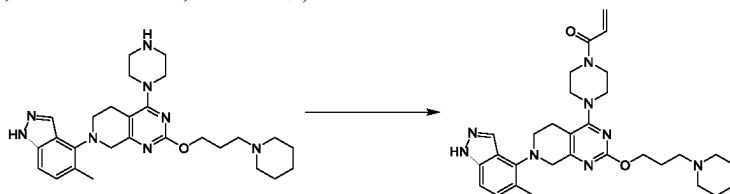


Стадия С: бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-[3-(1-пиперидил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 739 мкмоль) и 3-(1-пиперидил)пропан-1-ола (211 мг, 1,48 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-BuONa (213 мг, 2,22 ммоль) порциями и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 0°C и HCl(2М) добавляли до pH~7. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии используя смесь вода 5→95% 0,5% ТФК/вода/ацетонитрил в качестве элюента с получением бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-

триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-[3-(1-пиперидил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 385 мкмоль, 52,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 755,4 $[M+H]^+$.



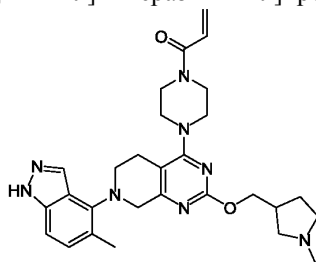
Стадия D: 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин: к раствору бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-[3-(1-пиперидил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 397 мкмоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 1,99 мл) и Pd(OH)₂ (200 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин (250 мг, 360 мкмоль 90,7% выход).



Стадия E: 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[3-(1-пиперидил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (250 мг, 360 мкмоль, 2HCl) и DIEA (465 мг, 3,60 ммоль, 629 мкл) в ДХМ (8,00 мл) добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (36,3 мг, 288 мкмоль) в ДХМ (2,00 мл) при -40°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли NaHCO₃ (500 мкл) при -40°C, а затем разбавляли водой (10 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH 1/0 до 5/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 8-28%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[3-(1-пиперидил)пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (16,0 мг, 29,1 мкмоль, 8,07% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Пример 161

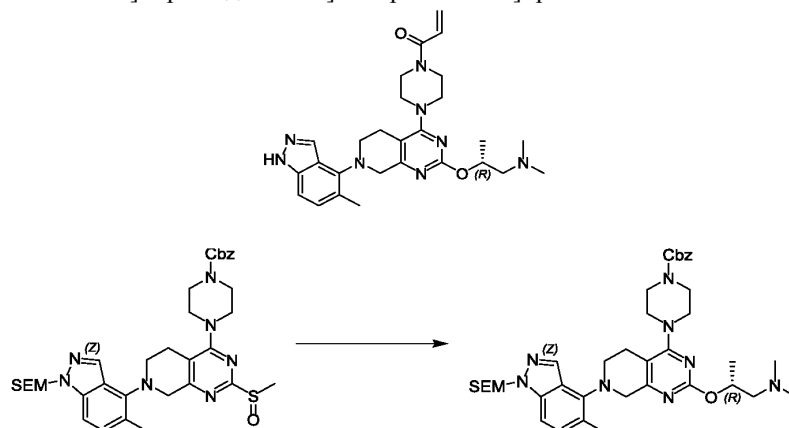
1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(1-метилпирролидин-3-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(1-метилпирролидин-3-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 160, заменяя (1-метилпирролидин-3-ил)метанол на 3-(1-пиперидил)пропан-1-ол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,4 $[M+H]^+$.

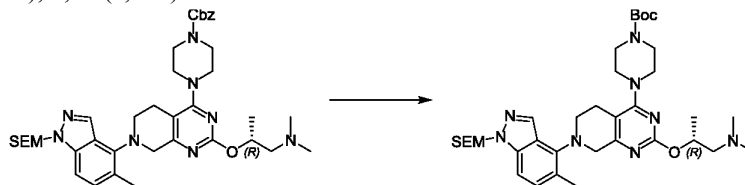
Пример 162

1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он

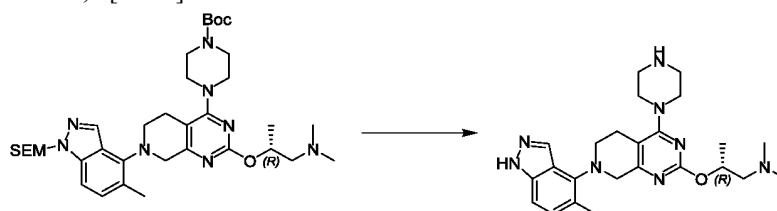


Стадия А: бензил 4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилил-этоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь (2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ола (183 мг, 1,78 ммоль) (8,00 мл), бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 592 мкмоль) и NaO-трет-Бу (114 мг, 1,18 ммоль) в толуоле перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 (петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 0/1) с получением бензил 4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 352 мкмоль).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,08 (с, 1H), 7,46 - 7,39 (м, 5H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 5,76 (с, 2H), 5,43 - 5,33 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,72 - 3,67 (м, 4H), 3,64 - 3,56 (м, 4H), 3,55 - 3,47 (м, 4H), 2,87 - 2,80 (м, 2H), 2,74 (дд, $J=6,8, 12,8$ Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,47 - 2,40 (м, 1H), 2,36 (с, 6H), 1,42 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,98 - 0,92 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

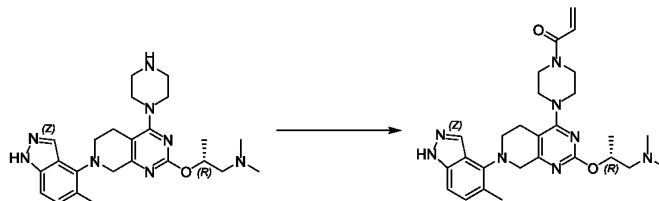


Стадия В: трет-бутил 4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 280 мкмоль) и $(Boc)_2O$ (122 мг, 559 мкмоль, 129 мкл) в MeOH (6,00 мл) добавляли 10% Pd/C (80 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч и 35°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси трет-бутил 4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата и (2R)-N,N-диметил-2-[[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропан-1-амин (110 мг). ЭСИ+ХИАД МС m/z 681,3 $[M+H]^+$.

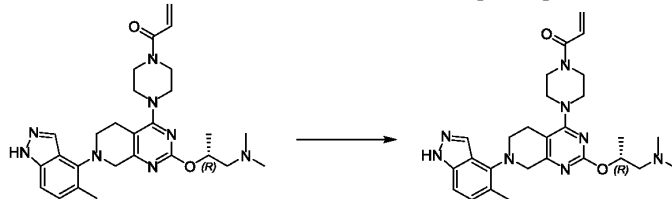


Стадия С: (2R)-N,N-диметил-2-[[7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропан-1-амин: (2R)-N,N-диметил-2-[[7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропан-1-амин (ТФК) и [4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-

ил]-5-метил-индазол-1-ил]метанол. Раствор 110 мг смеси трет-бутил 4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата и (2R)-N,N-диметил-2-[[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропан-1-амин ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 260 мг смеси (2R)-N,N-диметил-2-[[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропан-1-амин и [4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-5-метил-индазол-1-ил]метанола. ЭСИ+ХИАД МС m/z 451,3 $[M+H]^+$.



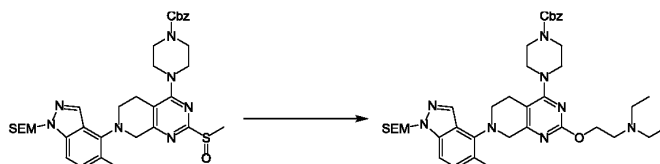
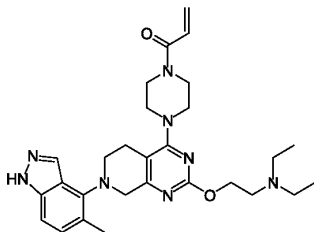
Стадия D: 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 260 мг смеси (2R)-N,N-диметил-2-[[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропан-1-амин и [4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-5-метил-индазол-1-ил]метанола в ДХМ (1,00 мл) охлажденному до -50°C добавляли DIEA (594 мг, 4,59 ммоль) с последующим добавлением проп-2-еноил проп-2-еноата (18,0 мг, 143 мкмоль) по каплям и смесь перемешивали между -50°C и -40°C в течение 30 мин. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг смеси 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она и 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-[1-(гидроксиметил)-5-метил-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она. ЭСИ+ХИАД МС m/z 505,4 $[M+H]^+$.



Стадия E: 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: смесь 100 мг 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она и 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-[1-(гидроксиметил)-5-метил-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она в ТГФ (22 мл) и воде (550 мкл) добавляли NaOH (44,8 мг, 1,12 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 10-40%, 12 мин) с получением 1-[4-[2-[(1R)-2-(диметиламино)-1-метилэтоксид]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (16,2 мг, 29,2 мкмоль, 99,0% чистота, формиат) в виде не совсем белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 505,2 $[M+H]^+$.

Пример 163

1-(4-(2-(2-(диэтиламино)этоксид)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

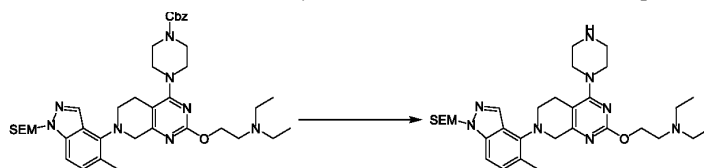


Стадия

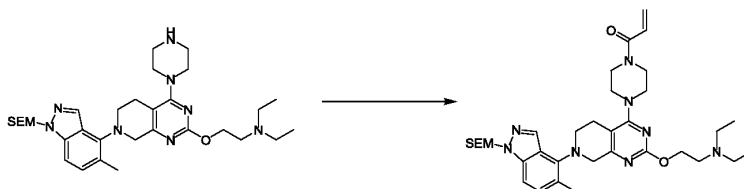
А:

бензил

4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 739 мкмоль) и 2-(диэтиламино)этанола (173 мг, 1,48 ммоль, 197 мкл) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-BuONa (213 мг, 2,22 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 0°C и HCl (2 М) добавляли до pH~7. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 0→10% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением неочищенного вещества, которое дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением бензил 4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 295 мкмоль, 39,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 729,3 [M+H]⁺.

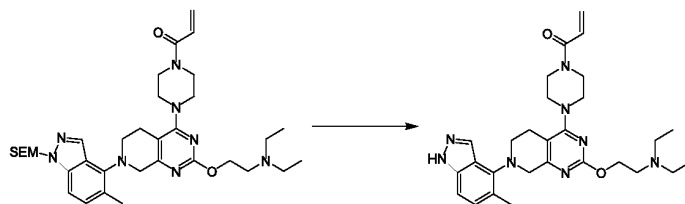


Стадия В: N,N-диэтил-2-[[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]этанамин: к раствору бензил 4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 164 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(OH)₂ (99,4 мг, 10% чистота) и HCl/MeOH (4 М, 823,05 мкл) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N,N-диэтил-2-[[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]этанамин (105 мг, 157,24 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 595,4 [M+H]⁺.



Стадия С: 1-[4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси N,N-диэтил-2-[[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]этанамин (105 мг, 158 мкмоль, 2 HCl) и DIEA (204 мг, 1,58 ммоль, 276 мкл) в ДХМ (8 мл) при -40°C добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (15,9 мг, 126,4 мкмоль) в ДХМ (2 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли NaHCO₃ (500 мкл) при -40°C, и затем разбавляли водой (10 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 0→20% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением 1-[4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-

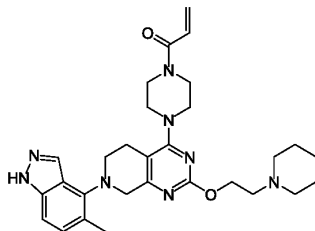
индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (60,0 мг, 71,2 мкмоль, 45,0% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 649,3 $[M+H]^+$.



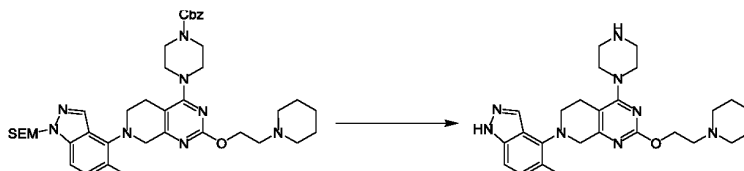
Стадия D: 1-[4-[2-[2-(диэтиламино)этокси]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[2-[2-(диэтиламино)этокси]-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (50 мг, 77,0 мкмоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (175 мг, 1,54 ммоль, 114 мкл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 32-62%, 12 мин) с получением 1-[4-[2-[2-(диэтиламино)этокси]-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (16,0 мг, 30,2 мкмоль, 39,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 519,3 $[M+H]^+$.

Пример 164

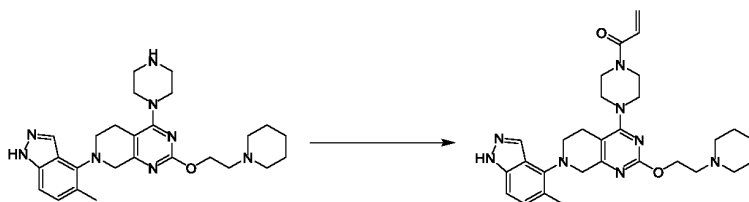
1-(4-(7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этанон



Стадия А: бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 739 мкмоль) и 2-(1-пиперидил)этанола (191 мг, 1,48 ммоль, 197 мкл) в толуоле (20 мл) добавляли трет-BuONa (213 мг, 2,22 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до 0°C и HCl (2 М) добавляли до pH~7. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии используя 0→10% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 404 мкмоль, 54,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 741,4 $[M+H]^+$.



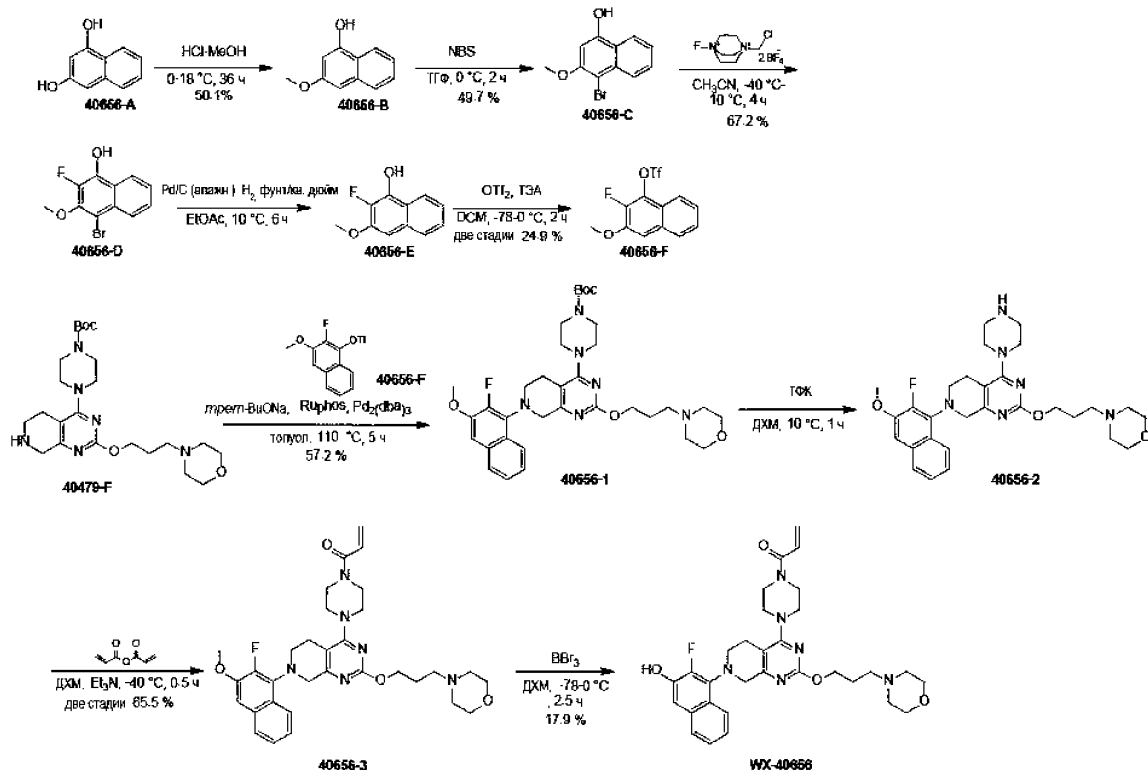
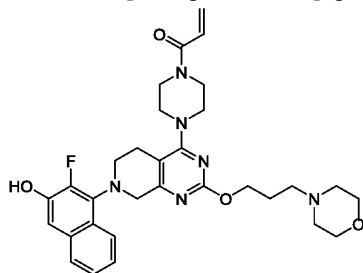
Стадия В: 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин: раствор бензил 4-[7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 337 мкмоль) в ТФК (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (200 мг, 283 мкмоль, 84,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 477,3 $[M+H]^+$.



Стадия С: 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-4-пиперазин-1-ил-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (200 мг, 283 мкмоль, 2ТФК) и DIEA (366 мг, 2,84 ммоль, 495 мкл) в ДХМ (8 мл) при -40°C добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноата (28,6 мг, 227 мкмоль) ДХМ (2 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли NaHCO_3 (500 мкл) при -40°C , и затем разбавляли водой (10 мл) и ДХМ (10 мл). Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-60%, 12 мин). 1-[4-[7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (6,00 мг, 11,1 мкмоль, 3,94% выход, 99,0% чистота). ЭСИ+ХИАД МС m/z 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 165

1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: 3-метоксинафтален-1-ол: к раствору нафтален-1,3-диола (20 г, 125 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 250 мл) при 0°C . Смесь нагревали до 18°C и перемешивали в течение 36 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хрома-

тографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 1/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метоксинафтаген-1-ола (11 г, 62,5 ммоль, 50,1% выход, 99% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 175,1 $[M+H]^+$.

Стадия В: 4-бром-3-метокси-нафтаген-1-ол: к раствору 3-метоксинафтаген-1-ола (0,50 г, 2,87 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор NBS (562 мг, 3,16 ммоль) в ТГФ (3,00 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 4-бром-3-метокси-нафтаген-1-ола (0,43 г, 1,43 ммоль, 49,7% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 253 $[M+H]^+$.

Стадия С: 4-бром-2-фтор-3-метокси-нафтаген-1-ол: к раствору 4-бром-3-метоксинафтаген-1-ол (4,00 г, 15,8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли раствор 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дизониабицикло[2,2,2]октан; дитетрафторбората (6,72 г, 19,0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 1 ч и при 10°C в течение 3 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 4-бром-2-фтор-3-метокси-нафтаген-1-ола (4,00 г, 10,6 ммоль, 67,2% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 271,0 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-фтор-3-метокси-нафтаген-1-ол: смесь 4-бром-2-фтор-3-метоксинафтаген-1-ола (2,00 г, 7,38 ммоль) и 10% Pd/C (0,01 г) в этилацетате (20 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-3-метокси-нафтаген-1-ола (1,60 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 193,0 $[M+H]^+$.

Стадия E: (2-фтор-3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат: к раствору 2-фтор-3-метокси-нафтаген-1-ола (1,60 г, неочищенный) и ТЭА (1,85 г, 18,3 ммоль, 2,55 мл) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (2,35 г, 8,33 ммоль, 1,37 мл) при -78°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (2-фтор-3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (1,10 г, 2,07 ммоль, две стадии 24,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 324,9 $[M+H]^+$.

Стадия F: трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 865 мкмоль), (2-фтор-3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (561 мг, 1,73 ммоль), RuPhos (80,7 мг, 173 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (79,2 мг, 86,5 мкмоль) и трет-БуONa (249 мг, 2,59 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,35 г, 495 мкмоль, 57,2% выход) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 637,1 $[M+H]^+$.

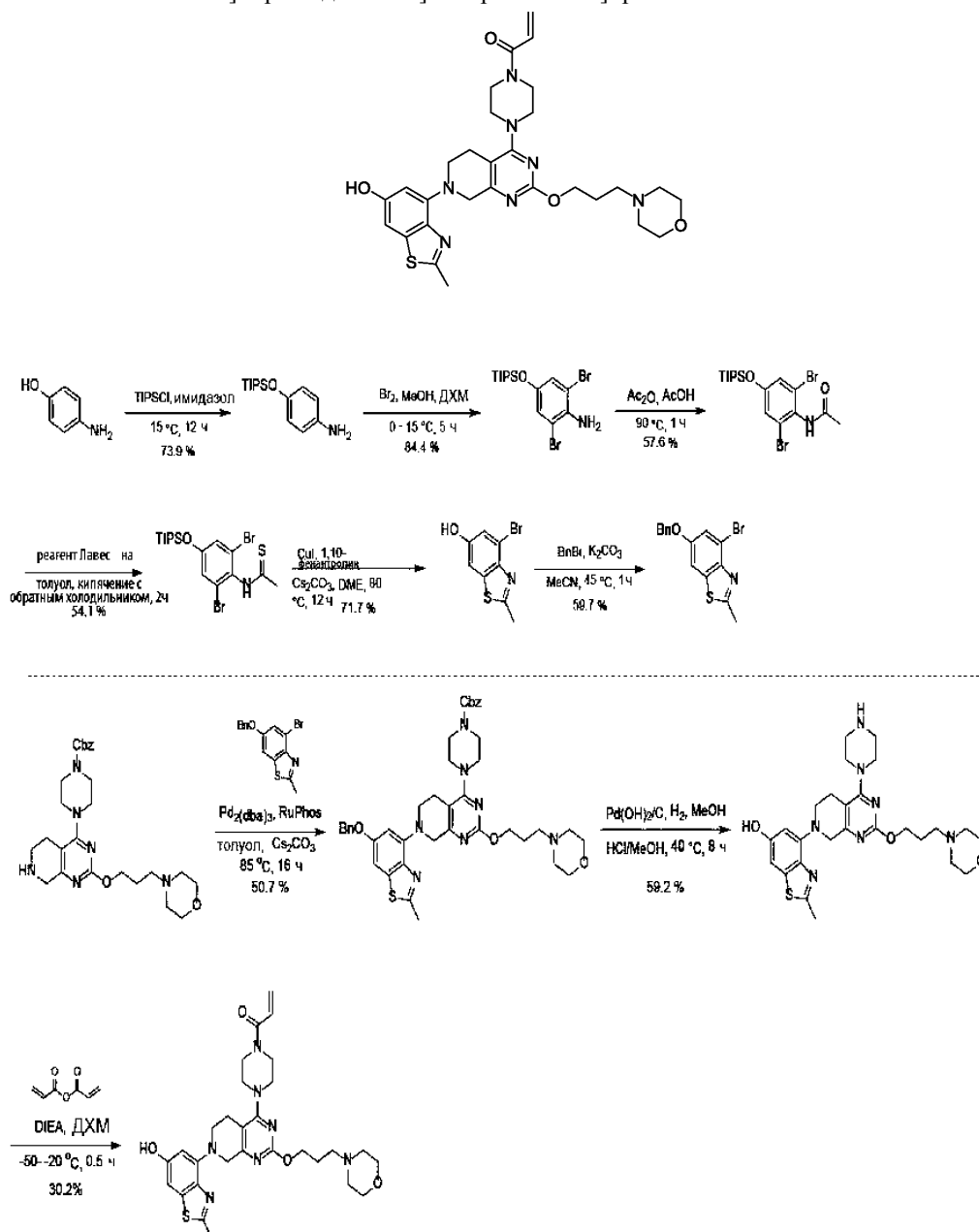
Стадия G: 4-[3-[[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропилморфолин: смесь трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 628 мкмоль) и ТФК (1,07 г, 9,42 ммоль, 698 мкл) в дихлорметане (0,70 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[3-[[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропилморфолина (0,41 г, неочищенный, ТФК) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 537,5 $[M+H]^+$.

Стадия H: 1-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 4-[3-[[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропилморфолина (0,41 г, неочищенный, ТФК соль) и ТЭА (635 мг, 6,27 ммоль, 873 мкл) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (79,1 мг, 627 мкмоль) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 0,5 ч, в смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 1-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (0,25 г, 411 мкмоль, две стадии 65,5% выход) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 591,0 $[M+H]^+$.

Стадия I: 1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (0,20 г, 339 мкмоль) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли BBr_3 (424 мг, 1,69 ммоль, 163 мкл) при $-78^\circ C$ в течение 0,5 ч и перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (5 мл) при $-78^\circ C$ и перемешивали при $0^\circ C$ в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 $150 \times 25 \times 10$ мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 13-45%, 7 мин) с получением 1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (35,2 мг, 60,8 мкмоль, 17,9% выход, 99,4% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 577,0 $[M+H]^+$.

1-[4-[7-(6-гидрокси-2-метил-1,3-бензотиазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: 4-триизопропилсилилоксианилин: к раствору 4-аминофенола (5,00 г, 45,8 ммоль, 7,14 мл) в ДХМ (50,0 мл) добавляли имидазол (4,06 г, 59,6 ммоль). $TIPSCl$ (13,3 г, 68,7 ммоль, 14,7 мл) добавляли к смеси по каплям. Смесь перемешивали при $15^\circ C$ в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью автоматизированной флэш-хроматографической системы (ПЭ/ЭА от 100/1 до 3/1) с получением 4-триизопропилсилилоксианилина (9,46 г, 33,9 ммоль, 73,9% выход, 95,0% чистота) в виде черного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 6,74 - 6,71 (м, 1H), 6,71- 6,69 (м, 1H), 6,60 - 6,58 (м, 1H), 6,58 - 6,55 (м, 1H), 3,66 - 2,98 (м, 2H), 1,28 - 1,16 (м, 3H), 1,11 - 1,06 (м, 18H).

Стадия В: 2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-анилин: к раствору 4-триизопропилсилилоксианилина (7,30 г, 27,5 ммоль) в ДХМ (73,0 мл) и MeOH (73,0 мл) добавляли Br_2 (11,0 г, 68,8 ммоль, 3,55 мл) в ДХМ (5 мл) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли раствором сульфита натрия (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА от 50/1 до 1/1) с получением 2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-анилина (10,8 г, 23,2 ммоль, 84,4% выход, 90,8% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 423,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: N-(2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-фенил)ацетамид: к раствору 2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-анилина (10,4 г, 24,6 ммоль) и CH_3COOH (52 мл) добавляли уксусный ангидрид (10,9 г, 107 ммоль, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) и ДХМ (200 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл×2). Объединенные экстракты промывали 5% Na_2CO_3 (80 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА от 50/1 до 1:1) с получением N-(2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-фенил)ацетамида (7,32 г, 14,2 ммоль, 57,6% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,16 (с, 1H), 7,11 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,28 - 1,24 (м, 3H), 1,12-1,09 (м, 18H).

Стадия D: N-(2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-фенил)тиоацетамид: к раствору N-(2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-фенил)ацетамида (7,22 г, 15,5 ммоль) в толуоле (116 мл) добавляли РЕАГЕНТ ЛАВЕССОНА (3,14 г, 7,76 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА от 100/1 до 1/1) получая N-(2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-фенил)тиоацетамид (5,41 г, 8,40 ммоль, 54,1% выход, 74,7% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 481,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: 4-бром-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ол: CuI (94,2 мг, 494 мкмоль) добавляли к раствору N-(2,6-дибром-4-триизопропилсилилокси-фенил)тиоацетамида (2,38 г, 4,94 ммоль), 1,10-фенантролина (134 мг, 741 мкмоль) и Cs_2CO_3 (4,83 г, 14,8 ммоль) в DME (48,0 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА 50/1 до 0/1) с получением 4-бром-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ола (1,33 г, 3,54 ммоль, 71,7% выход, 65,0% чистота) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,33 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,40 -3,33 (м, 1H), 2,72 (с, 3H).

Стадия F: 6-бензилокси-4-бром-2-метил-1,3-бензотиазоле: к смеси 4-бром-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ола (1,28 г, 5,24 ммоль) и K_2CO_3 (2,17 г, 15,72 ммоль) в ACN (26,0 мл) добавляли BnBr (988 мг, 5,76 ммоль, 685 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА от 200/1 до 10/1) с получением 6-бензилокси-4-бром-2-метил-1,3-бензотиазола (1,10 г, 3,13 ммоль, 59,7% выход, 95,0% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 336,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: бензил 4-[7-(6-бензилокси-2-метил-1,3-бензотиазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: бензил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 805 мкмоль), 6-бензилокси-4-бром-2-метил-1,3-бензотиазол (323 мг, 967 мкмоль), RuPhos (75,2 мг, 161 мкмоль), Cs_2CO_3 (787 мг, 2,42 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73,8 мг, 80,6 мкмоль) в толуоле (16 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 (ПЭ/ЭА от 10/1 до 0/1) с получением бензил 4-[7-(6-бензилокси-2-метил-1,3-бензотиазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (340 мг, 408 мкмоль, 50,7% выход, 90,0% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 750,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

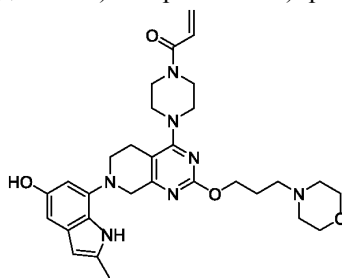
Стадия H: 2-метил-4-[2-(3-морфолинпропокси)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-1,3-бензотиазол-6-ол: к раствору бензил 4-[7-(6-бензилокси-2-метил-1,3-бензотиазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 213 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли HCl/MeOH (4 M, 533 мкл), с последующим добавлением

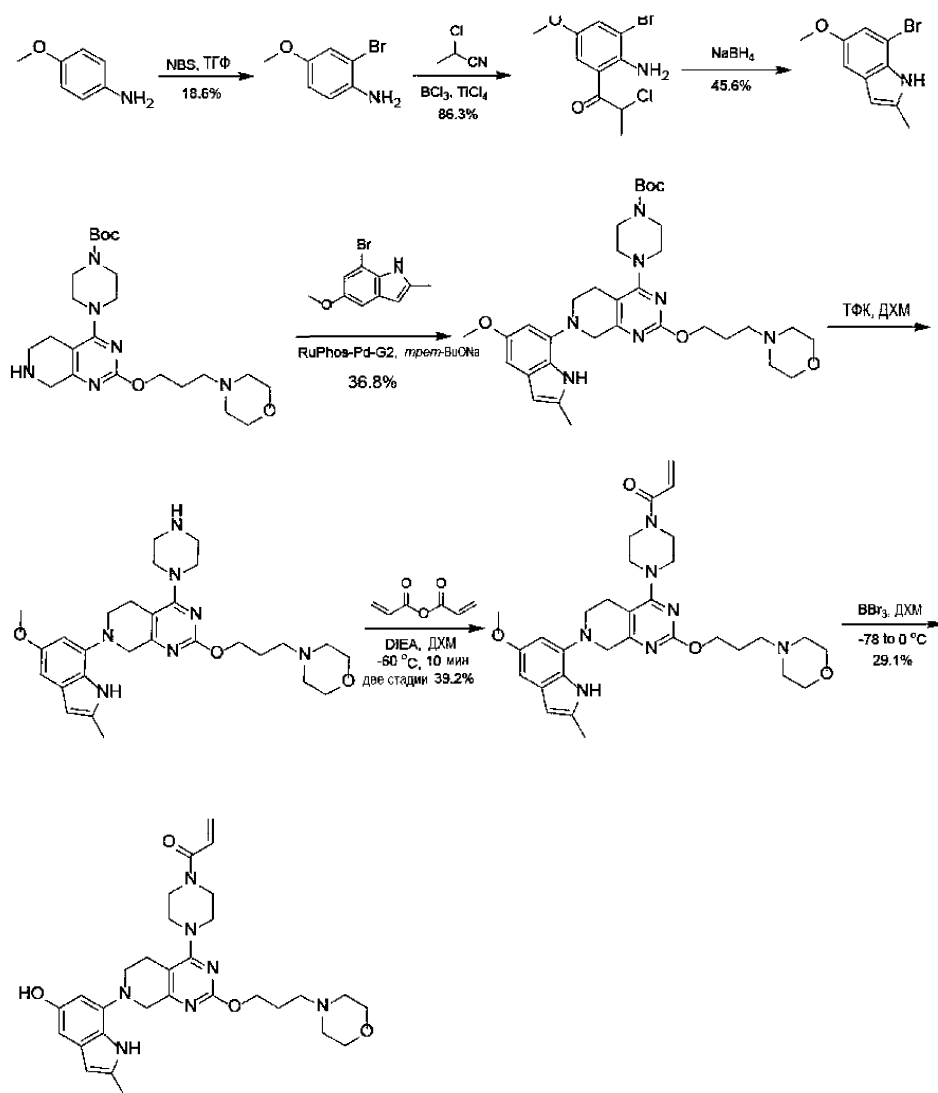
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (80 мг, 533 мкмоль) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 2-метил-4-[2-(3-морфолинпропокси)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-1,3-бензотиазол-6-ол (110 мг, 126 мкмоль, 59,2% выход, 68,7% чистота, 2 HCl) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия I: 1-[4-[7-(6-гидрокси-2-метил-1,3-бензотиазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 2-метил-4-[2-(3-морфолинпропокси)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-ил]-1,3-бензотиазол-6-ола (110 мг, 184 мкмоль, 2 HCl) и DIEA (143 мг, 1,10 ммоль, 193 мкл) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (18,5 мг, 147 мкмоль) по каплям при -50°C . Смесь перемешивали при -40 - -20°C в течение 30 мин. После завершения реакции в смесь добавляли MeOH (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3×6 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на Al_2O_3 (ДХМ/MeOH от 20/1 до 10/1), преп-ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 21-51%, 12 мин) с получением 1-[4-[7-(6-гидрокси-2-метил-1,3-бензотиазол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (32,4 мг, 55,4 мкмоль, 30,2% выход, 99,1% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 580,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 167

1-(4-(7-(5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он





Стадия А: 2-бром-4-метоксианилин: при -10°C , к раствору 4-метоксианилина (100 г, 812 ммоль) в ТГФ (3 л) добавляли N-бромсукцинимид (152 г, 853 ммоль) в три порции и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, (петролейный эфир/этилацетат 15/1) с получением 2-бром-4-метоксианилина в виде красного масла (30,58 г, 18,6% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,01 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,74-6,70 (м, 2H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,73 (с, 3H).

Стадия В: 1-(2-амино-3-бром-5-метоксифенил)-2-хлорпропан-1-он: к охлажденному до 0°C раствору 2-бром-4-метоксианилина (15,0 г, 74,2 ммоль) в 1,1-дихлорэтане (220 мл) добавляли трихлорид бора (1,00 М, 89,1 мл), 2-хлорпропаннитрил (9,97 г, 111 ммоль) и тетрагидрид титана (16,9 г, 89,1 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. Смесь выливали в лед и хлористоводородную кислоту (20%, 300 мл) при 0°C , концентрировали и остаток кипятили с перемешиванием и обратным холодильником в течение 0,5 ч. Данную смесь подщелачивали при 0°C гидроксидом натрия (насыщенный водный, 120 мл) до pH 4, а затем экстрагировали этилацетатом (300 мл $\times$ 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат/дихлорметан 50/1/1), с получением 1-(2-амино-3-бром-5-метоксифенил)-2-хлорпропан-1-она в виде желтого твердого вещества (18,7 г, 86,3% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,37 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,60 (уш.с, 2H), 5,25 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,74 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия С: 7-бром-5-метокси-2-метил-1H-индол: к раствору 1-(2-амино-3-бром-5-метокси-фенил)-2-хлор-пропан-1-она (18,7 г, 64,1 ммоль) в диоксане (500 мл) и H_2O (50 мл) добавляли NaBH_4 (2,67 г, 70,5 ммоль) и данную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали, разбавляли хлористоводородной кислотой (водн., 0,10 М, 100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (300 мл $\times$ 2). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью коло-

ночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 25/1) с получением 7-бром-5-метокси-2-метил-1Н-индола в виде желтого твердого вещества (7,01 г, 45,6% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,91 (уш.с, 1H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,23 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

Стадия D: трет-бутил 4-(7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (275 мг, 594 мкмоль) и 7-бром-5-метокси-2-метил-1Н-индола (130 мг, 540 мкмоль) в 2-метил-2-бутаноле (15,0 мл) добавляли трет-BuONa (104 мг, 1,08 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтилфенил)]палладий(II) метил-трет-бутиловый эфир аддукт (44,1 мг, 54,0 мкмоль). Данную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (дихлорметан/метанол 10/1), с получением трет-бутил 4-(7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла (131 мг, 36,8% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 622,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

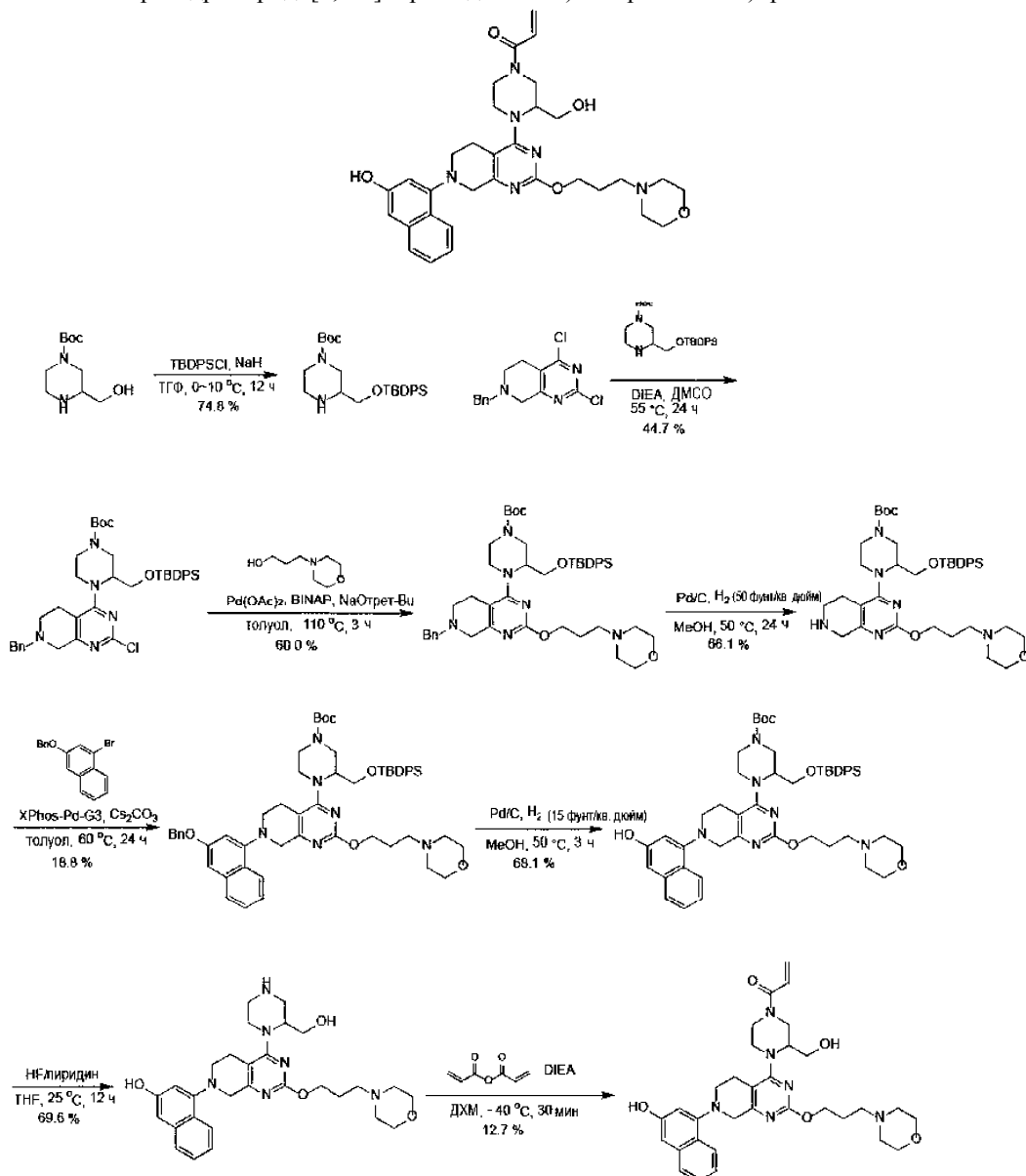
Стадия E: 4-[3-[[7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолин: к 0°C раствору трет-бутил 4-[7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (131 мг, 211 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,00 мл) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (126 мг неочищенный продукт). ЭСИ+ХИАД МС m/z 522,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: 1-(4-(7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к охлажденному до -60°C раствору 4-[3-[[7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолина (74 мг, 116 мкмоль, трифторацетат) в дихлорметане (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (45,1 мг, 349 мкмоль, 60,8 мкл) и смесь перемешивали данной температуре в течение 10 мин. В смесь добавляли лимонную кислоту (водн., 1,00 мл), экстрагировали дихлорметаном (10 мл $\times$ 2), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ с получением 1-(4-(7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она в виде желтого твердого вещества (31 мг, 39,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 576,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 1-(4-(7-(5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к охлажденному до -78°C раствору 1-[4-[7-(5-метокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (26 мг, 45,2 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трибромид бора (56,6 мг, 226 мкмоль, 21,8 мкл). Реакционную смесь оставляли нагреться до 0°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь нейтрализовывали NaHCO_3 (водн., 3 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл $\times$ 2), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(7-(5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она в виде желтого твердого вещества (8,16 мг, 29,1% выход, 90,3% чистота). ЭСИ+ХИАД МС m/z 562,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 168

1-(3-(гидроксиметил)-4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силл]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3,50 г, 16,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (3,24 г, 80,9 ммоль, 60,0% чистота) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, TBDPSCl (6,67 г, 24,3 ммоль, 6,23 мл) добавляли в одну порцию. Смесь нагревали до 10°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли воды при 0°C, а затем экстрагировали ДХМ (200 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 1/2) с получением трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силл]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (6,34 г, 12,1 ммоль, 74,8% выход, 86,8% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 455,3 [M+H]⁺.

Стадия В: трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[[трет-бутил(дифенил)силл]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силл]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (7,25 г, 13,9 ммоль), 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (3,89 г, 13,2 ммоль) и DIEA (4,27 г, 33,0 ммоль, 5,77 мл) в ДМСО (60 мл) перемешивали при 55°C в течение 24 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×150 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 3/1) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[[трет-

бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (4,50 г, 5,91 ммоль, 44,7% выход, 93,5% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 721,3 $[M+H]^+$.

Стадия С: трет-бутил 4-[7-бензил-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 2,81 ммоль), 3-морфолинпропан-1-ола (815 мг, 5,62 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (94,6 мг, 422 мкмоль), BINAP (350 мг, 562 мкмоль) и трет-BuONa (674 мг, 7,03 ммоль) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH 70/1 до 20/1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 1,69 ммоль, 60,0% выход, 92,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 821,4 $[M+H]^+$.

Стадия D: трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 1,83 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd-C (10%, 1,5 г) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (988 мг, 1,21 ммоль, 66,1% выход, 89,5% чистота) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 731,5 $[M+H]^+$.

Стадия E: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (731 мг, 1,00 ммоль), 3-бензилокси-1-бром-нафталена (783 мг, 2,50 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан; метансульфоната (169 мг, 200 мкмоль), Cs_2CO_3 (815 мг, 2,50 ммоль) в толуоле (15 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = от 70/1 до 30/1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 188 мкмоль, 18,8% выход, 72,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 963,4 $[M+H]^+$.

Стадия F: трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 188 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (0,25 г) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 50°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 128 мкмоль, 68,1% выход, 62,0% чистота) в виде темно-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 873,4 $[M+H]^+$.

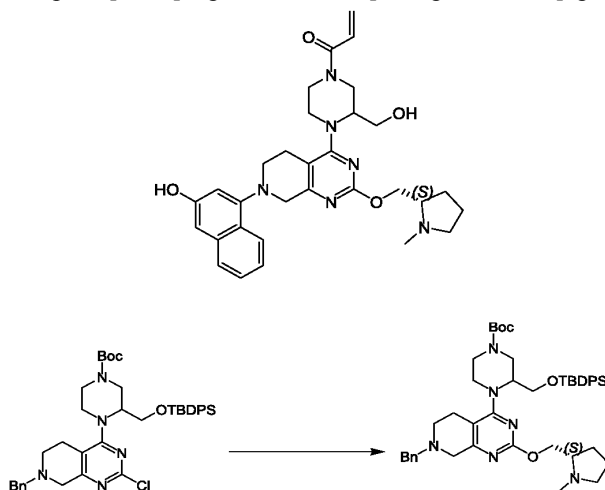
Стадия G: 4-[4-[2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ол: смесь трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 149 мкмоль), пиридин гидрофторида (123 мг, 744 мкмоль, 112 мкл, 60,0% чистота) в ТГФ (1,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (ТФК условия; MeCN в H_2O ; 0~30%, скорость потока; 40 мл/мин). Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-[2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (84 мг, 104 мкмоль, 69,6% выход, 94,1% чистота, 2ТФК) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 535,3 $[M+H]^+$.

Стадия H: 1-[3-(гидроксиметил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-

5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 4-[4-[2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (84,0 мг, 114 мкмоль, 2ТФК), DIEA (36,9 мг, 285 мкмоль, 49,8 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (8,63 мг, 68,44 мкмоль) по каплям при -40°C, и затем перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл) и ее концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ХВР С8 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 10-40%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали досуха с получением 1-[3-(гидроксиметил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (9,75 мг, 14,5 мкмоль, 12,7% выход, 94,4% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 589,3 [M+H]⁺.

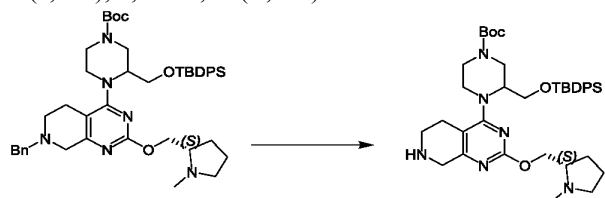
Пример 169

1-[3-(гидроксиметил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (495 мг, 694 мкмоль), [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (160 мг, 1,39 ммоль, 165 мкл) и трет-бутоксид натрия (200 мг, 2,08 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли BINAP (86,5 мг, 139 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (63,6 мг, 69,5 мкмоль). Смесь продували азотом и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 1:1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (207 мг, 262 мкмоль, 37,7% выход) в виде желтого твердого вещества.

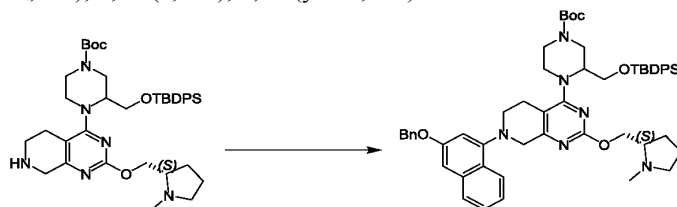
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,62 - 7,53 (м, 4Н), 7,43 - 7,28 (м, 11Н), 4,42 - 4,29 (м, 1Н), 4,26 - 3,87 (м, 4Н), 3,81 (уш. д., J=13,2 Гц, 2Н), 3,75 - 3,60 (м, 4Н), 3,44 (дд, J=1,6, 17,2 Гц, 1Н), 3,24 - 3,04 (м, 3Н), 2,96 (уш. с, 1Н), 2,75 (уш. с, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 2,43 - 2,28 (м, 2Н), 2,10 - 1,96 (м, 2Н), 1,91 - 1,80 (м, 1Н), 1,80 - 1,67 (м, 2Н), 1,43 (с, 9Н), 1,02 - 0,89 (м, 9Н).



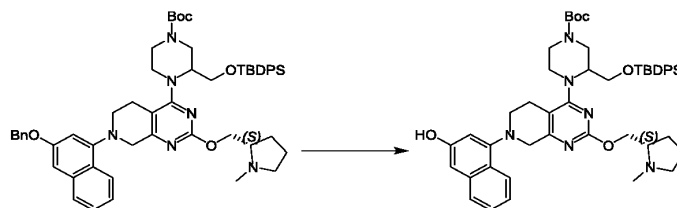
Стадия В: трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: NH₃ барботировали в метанол (30 мл) при -40°C в течение 30 мин. К раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (530 мг, 670 мкмоль) в вышеуказанной смеси добавляли сухой 10% Pd/C (0,30 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали при 40°C в течение 10 ч при 15 фунт/кв. дюйм H₂. Реакционную

смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (394 мг, 427 мкмоль, 63,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

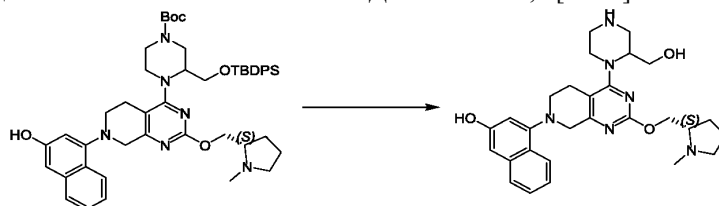
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,57 (уш. t, $J=6,0$ Гц, 4H), 7,43 - 7,33 (м, 6H), 4,43 (уш. дд, $J=5,2, 10,4$ Гц, 1H), 4,32 - 4,00 (м, 4H), 3,99 - 3,89 (м, 2H), 3,88 - 3,65 (м, 4H), 3,27 - 2,89 (м, 6H), 2,81 (уш. д., $J=8,4$ Гц, 2H), 2,56 - 2,50 (м, 3H), 2,42 (уш. д., $J=16,8$ Гц, 2H), 2,13 - 2,03 (м, 1H), 1,88 (уш. д., $J=6,8$ Гц, 1H), 1,79 (уш. д., $J=5,2$ Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,95 (уш. с, 9H).



Стадия С: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,16 г, 228 мкмоль), 3-бензилокси-1-бром-нафталина (143 мг, 457 мкмоль), [2-(2-аминоэтил)фенил]-хлор-палладий; дициклогексил-[2-(2,4,6- триизопропилфенил)фенил]фосфана (16,9 мг, 22,8 мкмоль) и трет-BuONa (43,9 мг, 457 мкмоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (муравьиная кислота, 0,1%)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 157 мкмоль, 68,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 933,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

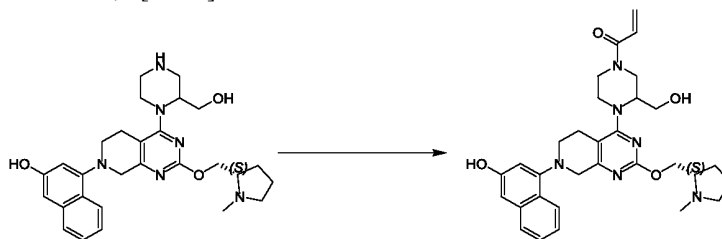


Стадия D: трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: NH_3 барботировали в метанол (10 мл) при -78°C в течение 30 мин. трет-Бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]пиперазин-1-карбоксилат (0,10 г, 107 мкмоль) и сухой 10% Pd/C (0,01 г) добавляли и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч при 15 фунт/кв. дюйм H_2 . Суспензию фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,09 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 843,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Стадия E: 4-[4-[2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол: смесь трет-бутил 3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,04 г, неочищенный) и пиридин; гидрофторида (118 мг, 712 мкмоль, 106 мкл) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч и перемешивали при 10°C в течение 12 ч. pH смеси довели до pH>7 добавлением

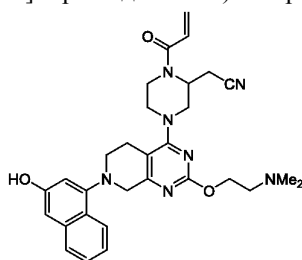
насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (3,00 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , дихлорметан/метанол = 5/1) с получением 4-[4-[2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (0,04 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 505,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

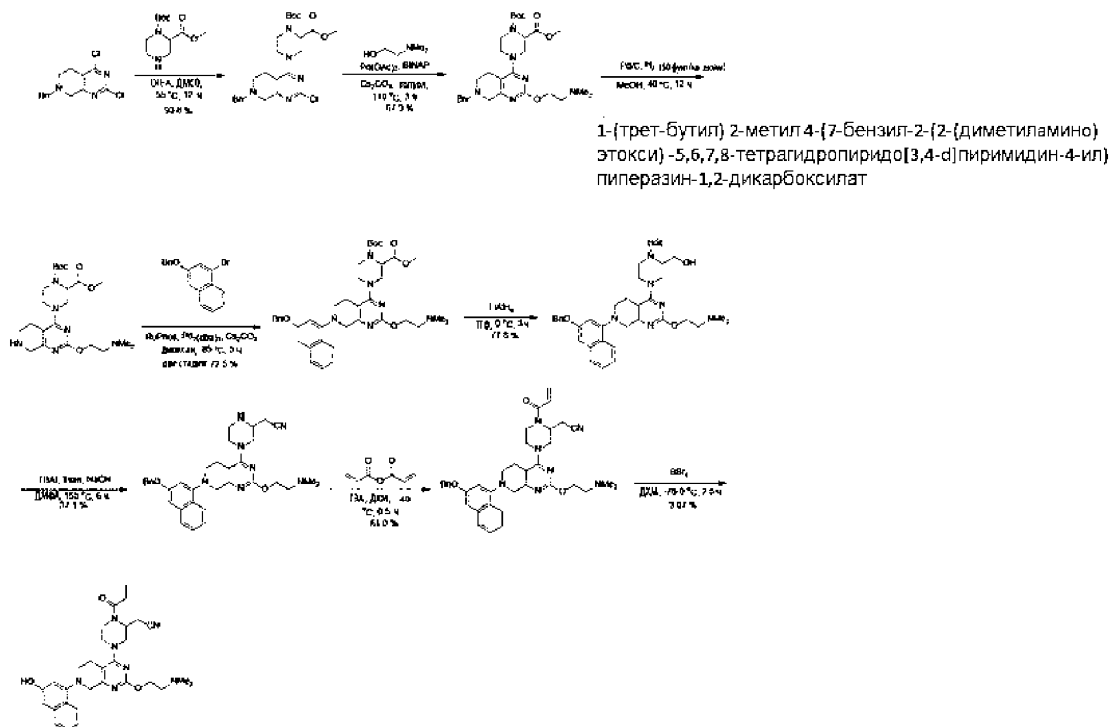


Стадия F: 1-[3-(гидроксиметил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 4-[4-[2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтален-2-ола (0,02 г, неочищенный) и ТЭА (40,1 мг, 396 мкмоль, 55,17 мкл) в дихлорметане (2 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (999 мкг, 7,93 мкмоль) при -40°C , затем смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , дихлорметан/метанол = 5/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 38-68%, 3 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-[3-(гидроксиметил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (1,08 мг, 1,73 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 170

2-(1-акрилоил-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил





Стадия А: 1-(трет-бутил)2-метил-4-(7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1,2-дикарбоксилат: к раствору 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (5,00 г, 17,0 ммоль) и 1-трет-бутил 2-метилпиперазин-1,2-дикарбоксилата (4,24 г, 17,3 ммоль) в ДМСО (80 мл) добавляли DIEA (5,49 г, 42,5 ммоль, 7,42 мл). После перемешивания при 55°C в течение 12 ч, смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ/ЭА = 3/1) с получением 1-трет-бутил 2-метил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (8,00 г, 15,9 ммоль, 93,8% выход) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 502,1 [M+H]⁺.

Стадия В: 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(7-бензил-2-(2-(диметиламино)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1,2-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил 2-метил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1,2-дикарбоксилата (8,00 г, 15,9 ммоль), 2-(диметиламино)этанол (2,84 г, 31,9 ммоль, 3,19 мл), Cs₂CO₃ (13,0 г, 39,8 ммоль), Pd(OAc)₂ (537 мг, 2,39 ммоль) и BINAP (1,98 г, 3,19 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (ТФК, 0,1%) с получением 1-трет-бутил 2-метил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (6,00 г, 10,8 ммоль, 67,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,3 [M+H]⁺.

Стадия С: 1-трет-бутил 2-метил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил 2-метил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (6,00 г, 10,8 ммоль) и 10% Pd/C (600 мг, 10,8 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ при 50 фунт/кв. дюйм. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-трет-бутил 2-метил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (4,50 г, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 465,3 [M+H]⁺.

Стадия D: 1-трет-бутил 2-метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазине-1,2-дикарбоксилат: смесь 1-трет-бутил 2-метил 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2,90 г, 6,24 ммоль), 3-бензилокси-1-бром-нафталена (2,54 г, 8,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (857 мг, 936 мкмоль), RuPhos (728 мг, 1,56 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,08 г, 15,6 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали ДХМ (1×200 мл). Экстракты, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (ТФК, 0,1%) с получением 1-трет-бутил 2-метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (3,50 г, 5,02 ммоль, две стадии 72,5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 697,3 $[M+H]^+$.

Стадия Е: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 1-трет-бутил 2-метил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1,00 г, 1,44 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (219 мг, 5,76 ммоль) порциями при $-60^\circ C$. После перемешивания в течение 2 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор сульфата натрия (0,3 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (750 мг, 1,12 ммоль, 77,8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 669,3 $[M+H]^+$.

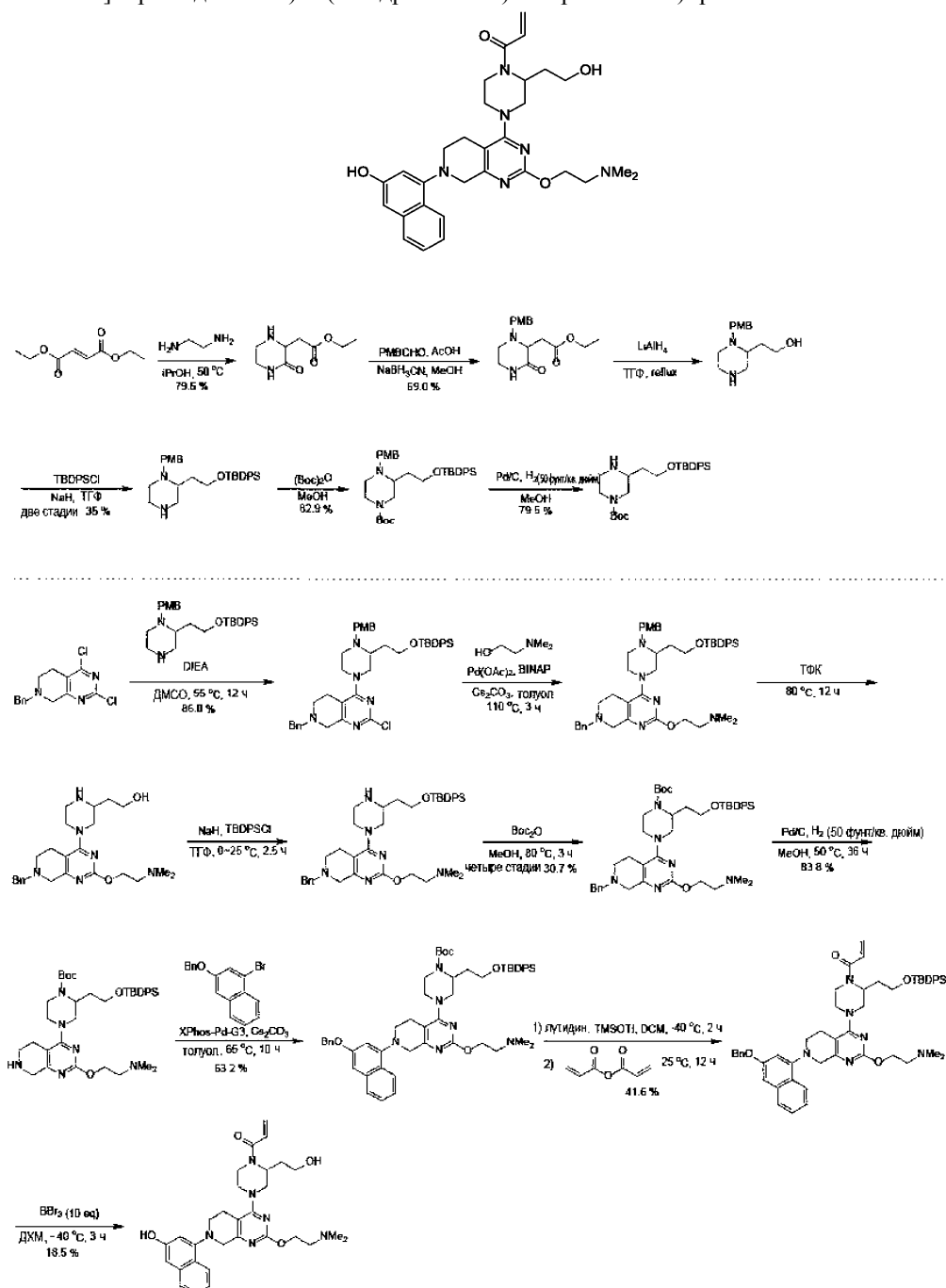
Стадия F: 2-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: смесь трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(гидроксиметил) пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 149 мкмоль), ТВАИ (11,1 мг, 29,9 мкмоль), 1-(п-толилсульфонил)имидазола (79,9 мг, 359 мкмоль), NaCN (0,12 г, 2,45 ммоль), и ТЭА (37,8 мг, 374 мкмоль, 51,8 мкл) в ДМФА перемешивали при $155^\circ C$ в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (1×5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, колонка: Phenomenex Gemini C18 250×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 50-70%, 28 мин) с получением 2-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (160 мг, 277 мкмоль, 37,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 578,5 $[M+H]^+$.

Стадия G: 2-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60 мг, 104 мкмоль) и DIEA (67,1 мг, 519 мкмоль, 90,7 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (13,1 мг, 104 мкмоль) при $0^\circ C$. После перемешивания при $10^\circ C$ в течение 4 ч, в реакционную смесь добавляли MeOH (0,1 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH 10/1) с получением 2-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (40,0 мг, 63,3 мкмоль, 61,0% выход) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,3 $[M+H]^+$.

Стадия H: 2-[4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (30 мг, 47,5 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли BBr_3 (35,7 мг, 142 мкмоль, 13,7 мкл) при $-78^\circ C$ в течение 0,5 ч. Смесь нагревали до $0^\circ C$ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при $-78 - 100^\circ C$. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , ДХМ/MeOH = 5/1), затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 30-60%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (810 мкг, 1,46 мкмоль, 3,07% выход, 97,5% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 542,5 $[M+H]^+$.

Пример 171

1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: этил 2-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетат: к раствору диэтил (Е)-бут-2-ендиоата (30,2 г, 175 ммоль, 28,8 мл) в изо-PrOH (300 мл) добавляли этан-1,2-диамин (11,0 г, 183 ммоль, 12,2 мл). После перемешивания при 25°C в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное белое твердое вещество промывали МТВЕ (500 мл) и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетата (26,0 г, 140 ммоль, 79,6% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 6,55 (уш. с, 1H), 4,15 (кв, J =6,8 Гц, 2H), 3,80 - 3,72 (м, 1H), 3,47 (дт, J =4,8, 11,2 Гц, 1H), 3,36 - 3,22 (м, 1H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 3,07 - 2,95 (м, 2H), 2,76 - 2,70 (м, 1H), 1,25 (т, J =7,2 Гц, 3H).

Стадия В: Этил 2-[1-(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-пиперазин-2-ил]ацетат: к смеси этил 2-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетата (23,6 г, 127 ммоль) в метаноле (400 мл) добавляли 4-метоксибензальдегид (18,9 г, 139 ммоль, 16,9 мл) и CH_3COOH (15,2 г, 253 ммоль, 14,5 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь охлаждали до -10°C. NaBH_3CN (23,9 г, 380 ммоль) добавляли к смеси порциями и реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 11 ч. В реакционную

смесь добавляли воды (400 мл) и экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в этилацетате (300 мл), затем промывали 0,5 М HCl (2×200 мл). Водную фазу и pH доводили до 7 ~ 8 твердым Na_2CO_3 , затем экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением этил 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-пиперазин-2-ил]ацетата (27,2 г, 87,6 ммоль, 69,0% выход, 98,5% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этанол: к смеси этил 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксо-пиперазин-2-ил]ацетата (27,2 г, 88,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли LiAlH_4 (10,1 г, 266 ммоль) порциями при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 11 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщ. водный Na_2SO_4 (40 мл), фильтровали, а затем концентрировали. Продукт 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этанол (20 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: трет-бутил-2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-дифенил-силан: к смеси 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этанола (20 г, неочищенный) в ТГФ (300 мл) добавляли NaNH (15,9 г, 399 ммоль, 60% чистота) при 0°C порциями, затем добавляли раствор TBDPSCl (65,9 г, 239 ммоль, 61,6 мл) в ТГФ (100 мл). Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в раствор NH_4Cl (300 мл), и экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат 3/1 до дихлорметан/метанол 10/1) с получением трет-бутил-2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-дифенил-силана (29,5 г, 59,9 ммоль, две стадии 35%, 99,2% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 489,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил-2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-дифенил-силана (11,0 г, 22,5 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли ТЭА (6,83 г, 67,5 ммоль, 9,36 мл) и $(\text{Woc})_2\text{O}$ (9,82 г, 45,0 ммоль, 10,3 мл). После перемешивания при 15°C в течение 3 ч, реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат от 1/0 до 5/1) с получением трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (11,0 г, 18,7 ммоль, 82,9% выход, 100% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 589,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (9,00 г, 15,3 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли 10% Pd/C (849 мкмоль). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 Фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через колонку с целитом и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 3:1) с получением трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (5,80 г, 12,2 ммоль, 79,5% выход, 98,2% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 469,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 2-[4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-трет-бутил-дифенил-силан: смесь 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (4,00 г, 13,6 ммоль), трет-бутил-2-[1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-дифенил-силана (6,98 г, 14,3 ммоль) и DIEA (4,39 г, 34,0 ммоль, 5,93 мл) в DMCO (80 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь нагревали при 55°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат 1/0 до 3/1) с получением 2-[4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-трет-бутил-дифенил-силана (9,00 г, 11,7 ммоль, 86,0% выход, 97,0% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 746,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия H: 2-[7-бензил-4-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси-N,N-диметил-этанамин: смесь 2-(диметиламино)этанол (2,39 г, 26,8 ммоль, 2,69 мл), 2-[4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-2-ил]этокси-трет-бутил-дифенил-силана (8,00 г, 10,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (361 мг, 1,61 ммоль), BINAP (1,34 г, 2,14 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,73 г, 26,8 ммоль) в толуоле (100 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/ MeOH от 50/1 до

10/1) с получением 2-[[7-бензил-4-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[(4-метоксифенил) метил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (6,50 г, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 799,4 [M+H]⁺.

Стадия I: 2-[4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]этанол: 2-[4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]этанол: раствор 2-[[7-бензил-4-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (6,50 г, неочищенный) в ТФК (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха и остаток повторно растворяли в ДХМ (300 мл) и промывали водой (200 мл). Водную фазу собирали и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH ~ 8, а затем экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]этанола (3,00 г, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия J: 2-[[7-бензил-4-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин: В раствор 2-[4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]этанола (3,0 г, неочищенный) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (1,36 г, 34,1 ммоль, 60,0% чистота) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин, TBDPSCl (2,81 г, 10,2 ммоль, 2,63 мл) добавляли порциями. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли воды (30 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением 2-[[7-бензил-4-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (6,00 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 679,4 [M+H]⁺.

Стадия K: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 2-[[7-бензил-4-[3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (6,0 г, неочищенный), ВOs₂O (18,5 г, 84,8 ммоль, 19,5 мл) в MeOH (3 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH 1/0 до 10/1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (3,10 г, 3,28 ммоль, четыре стадии 30,7% выход, 82,2% чистота) в виде полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 779,4 [M+H]⁺.

Стадия L: трет-бутил 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (3,10 г, 3,28 ммоль, 82,2% чистота) в MeOH (60 мл) добавляли Pd-C (10%, 2 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм) при 50°C в течение 36 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением трет-бутил 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,20 г, 2,75 ммоль, 83,8% выход, 86,0% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 689,4 [M+H]⁺.

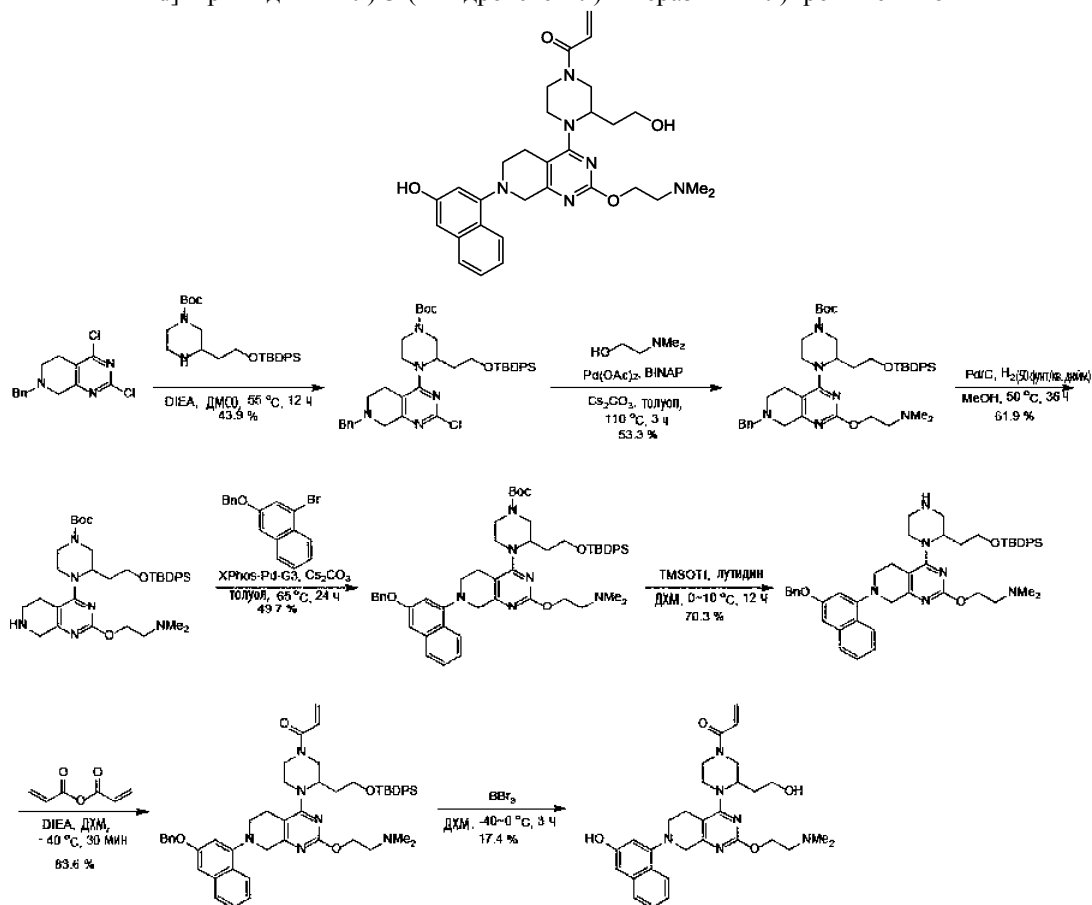
Стадия M: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[2-[2-(диметиламино)этоксид]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,85 г, 2,69 ммоль), 3-бензилокси-1-бром-нафталина (1,09 г, 3,49 ммоль), Cs₂CO₃ (2,19 г, 6,71 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); дициклогексил-2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан; метансульфоната (341 мг, 403 мкмоль) в толуоле (40 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 65°C в течение 10 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH 1/0 до 10/1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этоксид]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (1,85 г, 1,69 ммоль, 63,2% выход, 84,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 922,5 [M+H]⁺.

Стадия N: 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокс]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокс]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 543 мкмоль), 2,6-лутидина (700 мг, 6,51 ммоль, 759 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSOTf (724 мг, 3,26 ммоль, 588 мкл). После перемешивания при 40°C в течение 2 ч в атмосфере N₂, реакционную смесь охлаждали до -40°C и проп-2-еноил проп-2-еноат (137 мг, 1,09 ммоль) добавляли порциями. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение дополнительных 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь очищали напрямую с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ/MeOH от 30/1 до 10/1) с получением 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокс]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (256 мг, 226 мкмоль, 41,6% выход, 77,2% чистота) в виде полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 875,5 [M+H]⁺.

Стадия О: 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокс]-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокс]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (133 мг, 152 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли VBr₃ (571 мг, 2,28 ммоль, 220 мкл) по каплям при -40°C. Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный материал промывали МТВЕ (25 мл) и твердое вещество собирали. Твердое вещество промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (0,5 мл) до pH ~ 8 при 0°C, затем растворяли в MeOH (3 мл). Смесь напрямую очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 15-39%, 10 мин) с получением 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокс]-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (16,7 мг, 28,2 мкмоль, 18,5% выход, 99,9% чистота, формат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 547,3 [M+H]⁺.

Пример 172

1-(4-(2-(2-(диметиламино)этокс)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (3,04 г, 10,3 ммоль), трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]-

оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (5,08 г, 10,8 ммоль), DIEA (3,34 г, 25,8 ммоль, 4,51 мл) в ДМСО (60 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат от 1/0 до 3/1) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (3,50 г, 4,53 ммоль, 43,9% выход, 94,0% чистота) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 726,4 $[M+H]^+$.

Стадия В: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 2-(диметиламино)этанол (1,07 г, 12,1 ммоль, 1,21 мл), трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (3,50 г, 4,82 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (162 мг, 723 мкмоль), BINAP (600 мг, 964 мкмоль) и Cs_2CO_3 (3,92 г, 12,1 ммоль) в толуоле (40 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = от 1/0 до 10/1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 2,57 ммоль, 53,3% выход, 87,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 779,5 $[M+H]^+$.

Стадия С: трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 2,95 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли $Pd-C(10\%, 1,5 \text{ г})$ в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. После перемешивания в атмосфере H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при 50°C в течение 36 ч, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,58 г, 1,83 ммоль, 61,9% выход, 79,6% чистота) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 689,4 $[M+H]^+$.

Стадия D: трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,48 г, 2,15 ммоль), 3-бензилокси-1-бром-нафталина (875 мг, 2,80 ммоль), Cs_2CO_3 (1,75 г, 5,38 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан; метансульфоната (273 мг, 323 мкмоль) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , ДХМ/MeOH = от 1/0 до 20/1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 1,07 ммоль, 49,7% выход, 82,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 921,4 $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-[[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-4-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин: к смеси трет-бутил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 326 мкмоль) и 2,6-лутидина (419 мг, 3,91 ммоль, 455 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSOT (434 мг, 1,95 ммоль, 353 мкл) порциями при 0°C. Смесь нагревали до 10°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь очищали напрямую с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , ДХМ/MeOH от 1/0 до 50/1) с получением 2-[[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-4-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамина (210 мг, 229 мкмоль, 70,3% выход, 89,5% чистота) в виде желтого полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 821,5 $[M+H]^+$.

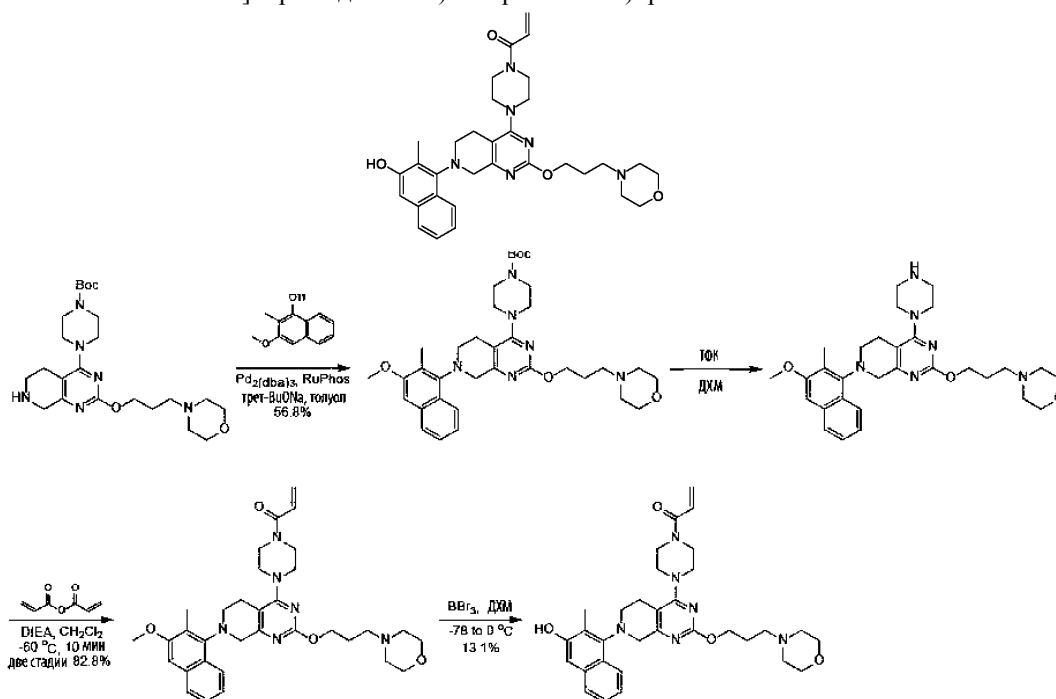
Стадия F: 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 2-[[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-4-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамина (210 мг, 256 мкмоль) и DIEA (49,6 мг,

384 мкмоль, 67,0 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (33,9 мг, 269 мкмоль) порциями при -40°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин при той же температуре, реакционную смесь очищали напрямую с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , ДХМ/МеОН от 1/0 до 50/1) с получением 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (221 мг, 214 мкмоль, 83,6% выход, 84,7% чистота) в виде слегка желтого полутвердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 875,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 1-[4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (221 мг, 253 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли BBr_3 (949 мг, 3,79 ммоль, 365 мкл) при -40°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт промывали МТВЕ (25 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (0,5 мл) до pH ~ 8 при 0°C и растворяли в МеОН (3 мл). Полученный раствор очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - АСН]; В%: 11-41%, 10 мин) с получением 1-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (26,7 мг, 44,0 мкмоль, 17,4% выход, 97,8% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 173

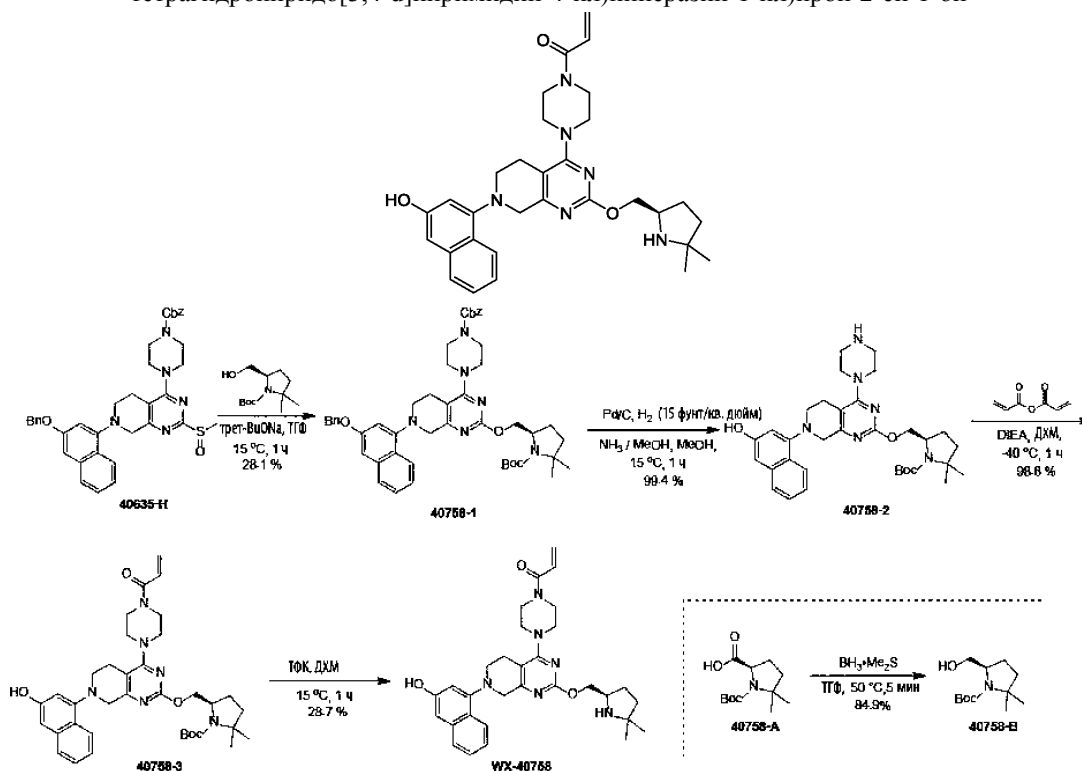
1-(4-(7-(3-гидрокси-2-метилнафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-(4-(7-(3-гидрокси-2-метилнафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали аналогично способу описанному для примера 165 1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она, заменяя (3-метокси-2-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат на (2-фтор-3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат на стадии F с получением желаемого продукта 1-(4-(7-(3-гидрокси-2-метилнафтален-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она в виде желтого твердого вещества (10,4 мг, 13,1% выход, 98,1% чистота). ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 174

(R)-1-(4-(2-((5,5-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил (5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат: к раствору (2R)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,06 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) добавляли $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2 М, 1,23 мл) по каплям при 15°C. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 мин. После охлаждения в ледяной бане, к смеси добавляли метанол (20 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 25°C. трет-Бутил (5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,74 ммоль, 84,9% выход) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 3,97 - 3,81 (м, 1H), 3,62 (дд, $J=3,6, 10,8$ Гц, 1H), 3,45- 3,33 (м, 1H), 2,02 - 1,79 (м, 3H), 1,79 - 1,67 (м, 1H), 1,49 - 1,41 (м, 12H), 1,32 (с, 3H).

Стадия В: бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[(2R)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (212 мг, 926 мкмоль) и бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 463 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-BuONa (133 мг, 1,39 ммоль). После перемешивания при 15°C в течение 1 ч, реакцию смесь выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[(2R)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 129 мкмоль, 28,1% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 813,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: трет-бутил (5R)-5-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат: NH_3 барботировали в MeOH (30 мл) при -40°C в течение 30 мин. К раствору бензил 4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[(2R)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 246 мкмоль) в вышеуказанной смеси (NH_3/MeOH) добавляли сухой Pd-C (10%, 100 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая продукт трет-бутил (5R)-5-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (150 мг, 244 мкмоль, 99,4% выход, 96% чистота) в виде желтого

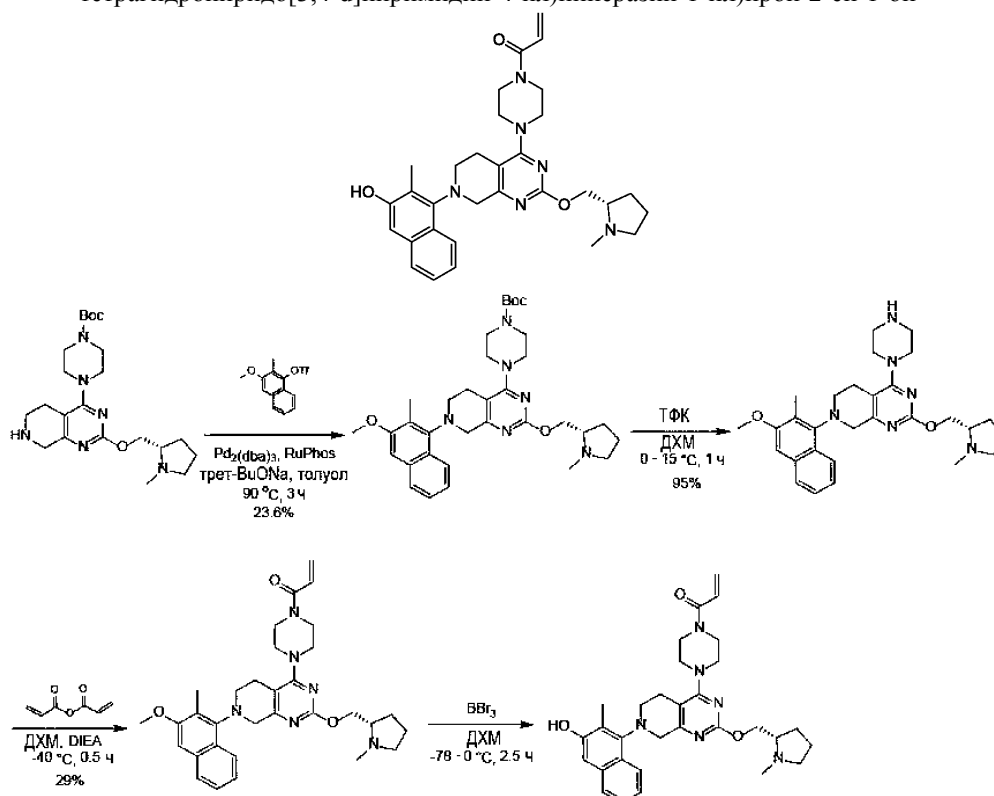
твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 589,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: трет-бутил (5R)-5-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил (5R)-5-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (130 мг, 221 мкмоль) и DIEA (285 мг, 2,21 ммоль, 385 мкл) в дихлорметане (3 мл) добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноат (22,3 мг, 176 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) при -40°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенного водного раствора NaHCO_3 (2 мл). Затем смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1). трет-Бутил (5R)-5-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат (140 мг, 217 мкмоль, 98,6% выход) получали в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 643,6 $[M+H]^+$.

Стадия E: 1-[4-[2-[[[(2R)-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору трет-бутил (5R)-5-[[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 187 мкмоль) в дихлорметане (200 мкл) добавляли ТФК (212 мг, 1,87 ммоль, 138 мкл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли дихлорметаном (5 мл) и доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 12 мин). 1-[4-[2-[[[(2R)-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (30 мг, 53,6 мкмоль, 28,7% выход, 97% чистота) получали в виде желтого твердого вещества с помощью лиофилизации. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,5 $[M+H]^+$.

Пример 175

(S)-1-(4-(7-(3-гидрокси-2-метилнафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

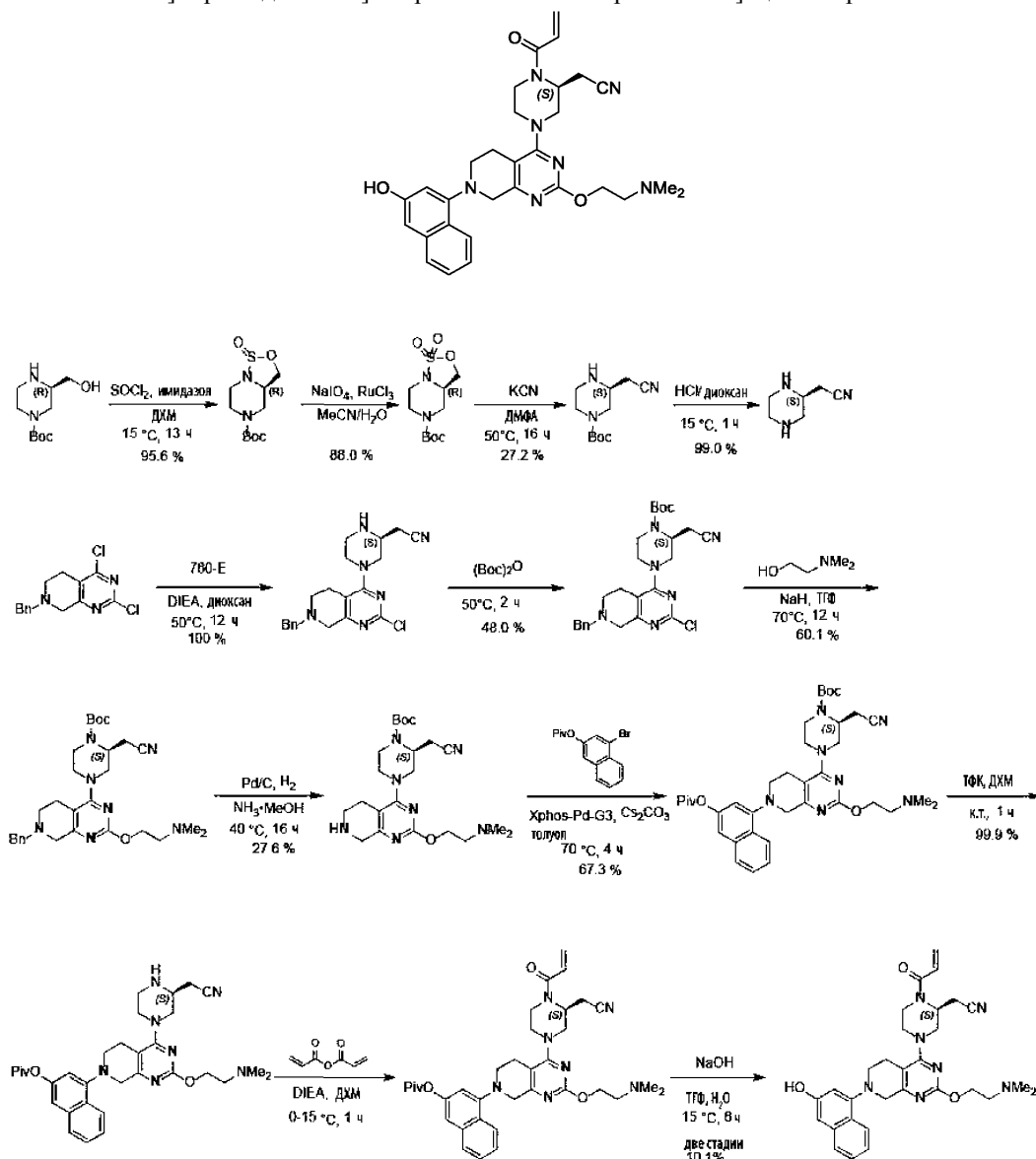


(S)-1-(4-(7-(3-гидрокси-2-метилнафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он получали аналогично способу описанному для Пример 165, заменяя трет-бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-(3-морфолинпропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат и (2-фтор-3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат на (3-метокси-2-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат на стадии F, с получением 1-[4-[7-(3-гидрокси-2-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (10,2 мг, 17,3 мкмоль, 21,4% выход, 100% чистота, формиат) в виде белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,4 [M+H]⁺.

Пример 176

2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (3R)-1-оксо-3a,4,5,6,7-тетрагидро-3Н-оксатиазоло[3,4-а]пиазин-5-карбоксилат: к раствору имидазола (15,7 г, 231 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли SOCl₂ (8,25 г, 69,4 ммоль, 5,03 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. К смеси добавляли трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (5 г, 23,1 ммоль) в ДХМ (100 мл) при -70°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный NH₄Cl (100 мл) и слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3aR)-1-оксо-3a,4,6,7-тетрагидро-3Н-оксатиазоло[3,4-а]пиазин-5-карбоксилата (5,8 г, 22,1 ммоль, 95,6% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия В: трет-бутил (3aR)-1,1-диоксо-3a,4,6,7-тетрагидро-3Н-оксатиазоло[3,4-d]пиазин-5-карбоксилат: к раствору трет-бутил (3aR)-1-оксо-3a,4,6,7-тетрагидро-3Н-оксатиазоло[3,4-а]пиазин-5-карбоксилата (7,5 г, 28,6 ммоль) в MeCN (225 мл) добавляли NaIO₄ (7,95 г, 37,2 ммоль, 2,06 мл) в воде

(75 мл) с последующим добавлением $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (129 мг, 572 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc =от 3:1 до 1:1) с получением трет-бутил (3aR)-1,1-диоксо-3a,4,6,7-тетрагидро-3H-оксатиазоло[3,4-a]пиразин-5-карбоксилата (7 г, 25,2 ммоль, 88,0% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,64 (дд, J =6,4, 8,0 Гц, 1H), 4,36 - 3,94 (м, 3H), 3,64 (ddt, J =3,6, 6,0, 9,2 Гц, 1H), 3,46 (уш. д., J =11,6 Гц, 1H), 3,13 (уш. с, 1H), 2,96 (дт, J =3,2, 11,2 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H).

Стадия С: трет-бутил (3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (3aR)-1,1-диоксо-3a,4,6,7-тетрагидро-3H-оксатиазоло[3,4-a]пиразин-5-карбоксилата (5 г, 18,0 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли KCN (1,04 г, 16,0 ммоль, 684,94 мкл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли HCl (2 М, 50 мл) и перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь подщелачивали NaOH (40%, 10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc =от 3:1 до 0:1, затем EtOAc : MeOH= от 100:1 до 10:1) с получением трет-бутил (3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 4,88 ммоль, 27,2% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,05 - 3,71 (м, 2H), 3,08 - 2,88 (м, 3H), 2,84 - 2,62 (м, 2H), 2,56 - 2,37 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия D: 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: Реакционную смесь содержащую трет-бутил (3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (850 мг, 3,77 ммоль) и HCl/диоксан (4 М, 20 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (740 мг, 3,74 ммоль, 99,0% выход, 2HCl) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 4,04 - 3,90 (м, 1H), 3,81- 3,70 (м, 2H), 3,69 - 3,61 (м, 2H), 3,53 - 3,36 (м, 2H), 3,13 (д, J =6,4 Гц, 2H).

Стадия E: 2-[(2S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к смеси 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (1,3 г, 4,42 ммоль) и 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (1,17 г, 5,91 ммоль, 2 HCl) в диоксане (25 мл) добавляли DIEA (2,86 г, 22,1 ммоль, 3,85 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (1,69 г, 4,41 ммоль, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия F: трет-бутил (2S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: реакционную смесь, содержащую 2-[(2S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (1,69 г, 4,41 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10,3 г, 47,2 ммоль, 10,8 мл) нагревали до 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc =от 10:1 до 1:1) с получением трет-бутил (2S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,12 ммоль, 48,0% выход, 93% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД MS m/z 483,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: трет-бутил (2S)-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 2-(диметиламино)этанола (415 мг, 4,66 ммоль, 468 мкл) в ТГФ (20 мл) добавляли NaNH (149 мг, 3,73 ммоль, 60% чистота) 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли трет-бутил (2S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (900 мг, 1,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в герметично закрывающейся пробирке в атмосфере N_2 . После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои обрабатывали активированным углем и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил (2S)-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,12 ммоль, 60,1% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия H: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: NH_3 барботировали в MeOH (20 мл) в течение 5 мин. К раствору добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-бензил-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,12 ммоль) и 10% Pd/C (200 мг). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь

перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna(2) C18 250*50 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: -, 30 мин; 60% мин) с получением трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (167 мг, 331 мкмоль, 29,6% выход, 88,3% чистота) в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 446,3 [M+H]⁺.

Стадия I: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 404 мкмоль), (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноат (248 мг, 808 мкмоль) и Cs_2CO_3 (395 мг, 1,21 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли XPHOS паладацикл генерация 3 (34,20 мг, 40,4 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= от 5:1 до 0:1) с получением трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 272 мкмоль, 67,3% выход, 91,3% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 672,0 [M+H]⁺.

Стадия J: [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 298 мкмоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляли ТФК (420 мг, 3,68 ммоль, 273 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (238 мг, 298 мкмоль, 99,9% выход, 2ТФК) в виде коричневого масла.

Стадия K: [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к раствору [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (238 мг, 298 мкмоль, 2ТФК) и DIEA (308 мг, 2,38 ммоль, 415 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (56,3 мг, 446 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли каплю воды. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc= от 1:1 до 0:1 затем EtOAc: MeOH= 50:1 до 3:1) с получением [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (300 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 626,4 [M+H]⁺.

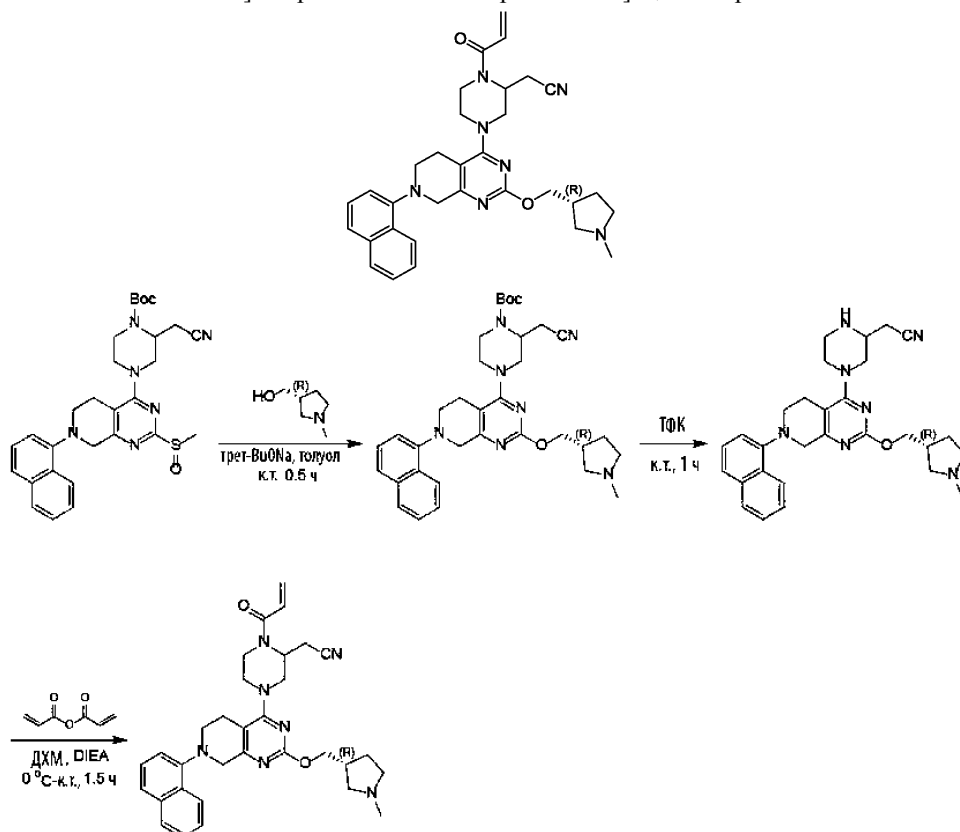
Стадия L: 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[2-(диметиламино)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (300 мг, 479 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли NaOH (2 М, 3 мл) в воде.

Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакционную смесь подкисляли 0,5 мл муравьиной кислоты (20% в воде) до pH 7 и экстрагировали ДХМ (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 25-49%, 10 мин) с получением 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (18,3 мг, 30,2 мкмоль, две стадии 10,1% выход, 96,7% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 542,5 [M+H]⁺.

Пример 177

2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 549 мкмоль) и [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (126 мг, 1,10 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли трет-BuONa (79,1 мг, 823 мкмоль) при 18°C и реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 0,5 ч. К смеси затем добавляли EtOAc (20 мл) и воду (15 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% муравьиная кислота) = 42%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 331 мкмоль, 60,4% выход, 99,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,3 [M+H]⁺.

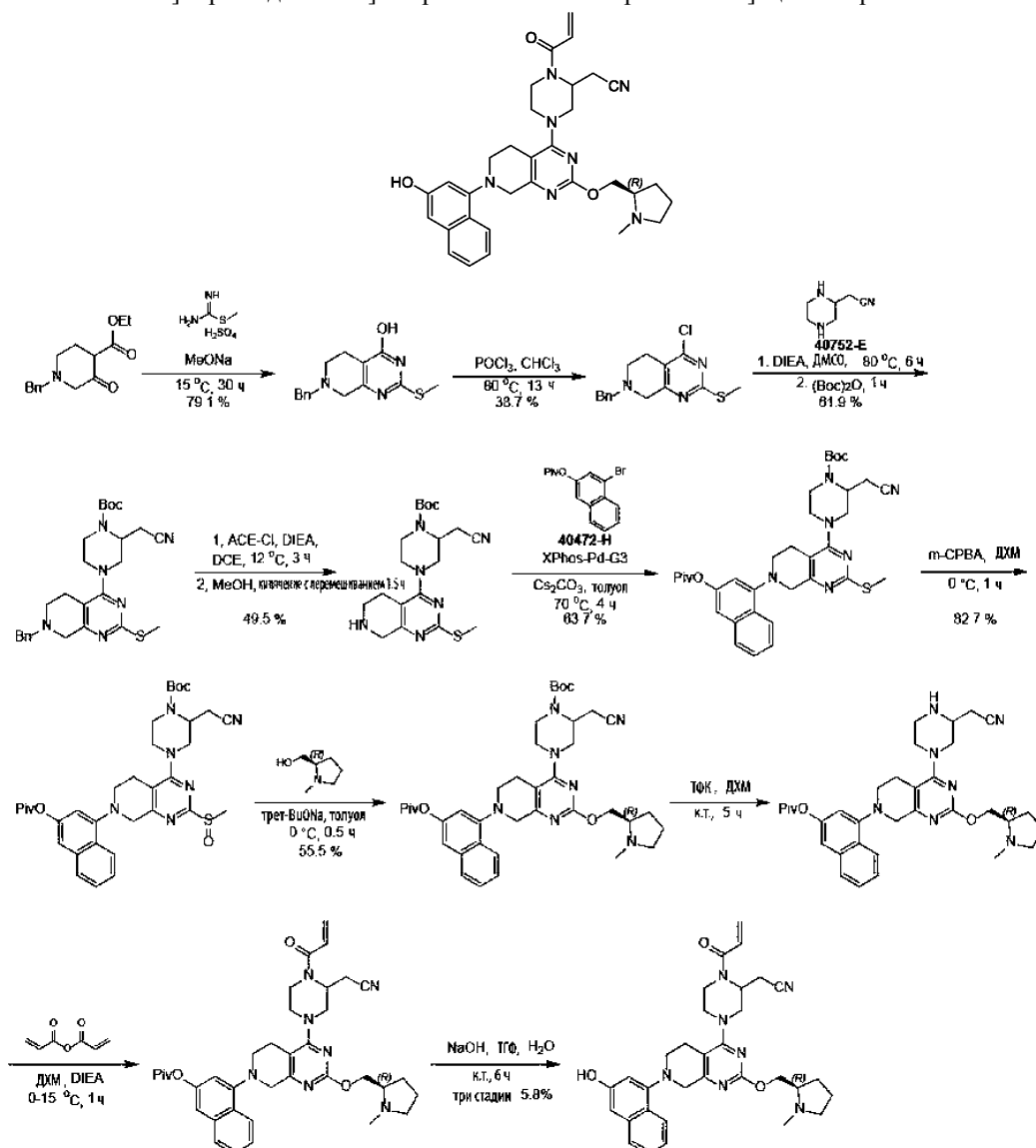
Стадия В: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 334 мкмоль) и ТФК (763 мг, 6,69 ммоль, 495 мкл) перемешивали при 18°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (250 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде коричневого масла.

Стадия С: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (250 мг, 344 мкмоль, 2ТФК) и DIEA (356 мг, 2,76 ммоль, 480 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (65,2 мг, 517 мкмоль) при 0°C и смесь перемешивали при 18°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь вливали в воду (3 мл) и затем экстрагировали ДХМ (3×6 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 30-60%, 3 мин) с получением 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (9,98 мг, 17,0 мкмоль, 4,94% выход, 94,1% чистота) в виде белого

твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,5 $[M+H]^+$.

Пример 178

2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: 7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол: Суспензию $MeOH$ (1000 мл) и Na (22,0 г, 957 ммоль, 22,7 мл) перемешивали в течение 30 мин. К данной смеси добавляли этил 1-бензил-3-оксо-пиперидин-4-карбоксилат (50 г, 191 ммоль) и 2-метилизотиомочевину (47,9 г, 344 ммоль, 0,5 H_2SO_4) при $15^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $15^\circ C$ в течение 30 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью HCl (2 М) (300 мл) до pH 6 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 200 мл воды и быстро перемешивали. Суспензию фильтровали и белое твердое вещество собирали и промывали этилацетатом. 7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (68 г, 151 ммоль, 79,1% выход, 64,0% чистота) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия В: 7-бензил-4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин: к раствору 7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (50 г, 174 ммоль) в $CHCl_3$ (1000 мл) добавляли $POCl_3$ (166 г, 1,08 моль, 100 мл) и смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 13 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли $EtOAc$ (500 мл) и подщелачивали используя насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (800 мл) до pH 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА от 100:1 до 80:1) с получением 7-бензил-4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (21,7 г, 67,4 ммоль, 38,7% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 306,1 $[M+H]^+$.

Стадия С: трет-бутил 4-(7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 7-бензил-4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (2,6 г, 8,50 ммоль) и 2-пиперазин-2-илацетонитрила (1,68 г, 8,50 ммоль, 2HCl) в ДМСО (52 мл) добавляли DIEA (5,49 г, 42,5 ммоль, 7,40 мл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. К смеси добавляли (Вос)₂O (18,5 г, 85,0 ммоль, 19,5 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Воду (150 мл) добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА от 10:1 до 0:1) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,74 г, 5,26 ммоль, 61,9% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 495,4 [M+H]⁺.

Стадия D: трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,51 г, 5,07 ммоль) и DIEA (1,97 г, 15,2 ммоль, 2,65 мл) в DCE (50 мл) добавляли 1-хлорэтил карбонохлоридат (1,81 г, 12,7 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - ACN]; В%: 23-48%, 30; 50% мин) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,13 г, 2,51 ммоль, 49,5% выход, 90,0% чистота) в виде твердого вещества розового цвета. ЭСИ+ХИАД МС m/z 405,3 [M+H]⁺.

Стадия E: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (730 мг, 1,80 ммоль), (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноата (832 мг, 2,71 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,76 г, 5,41 ммоль) в толуоле (18 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфам-метансульфонат (153 мг, 180 мкмоль), и суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После завершения реакции воду (20 мл) добавляли к смеси. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 30:1 до 0:1) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (740 мг, 1,15 ммоль, 63,7% выход, 98,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 631,5 [M+H]⁺.

Стадия F: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 158 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли m-CPBA (32,2 мг, 158 мкмоль, 85,0% чистота) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный Na₂S₂O₃ (4 мл) при 0°C и разделяли, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА от 10:1 до 0:1) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 125 мкмоль, 79,0% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 647,5 [M+H]⁺.

Стадия G: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (560 мг, 866 мкмоль), [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (199 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (125 мг, 1,30 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и вода (15 мл) и разделяли. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением трет-бутил 2-(цианометил)-

4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (340 мг, 481 мкмоль, 55,5% выход, 98,7% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 698,4 $[M+H]^+$.

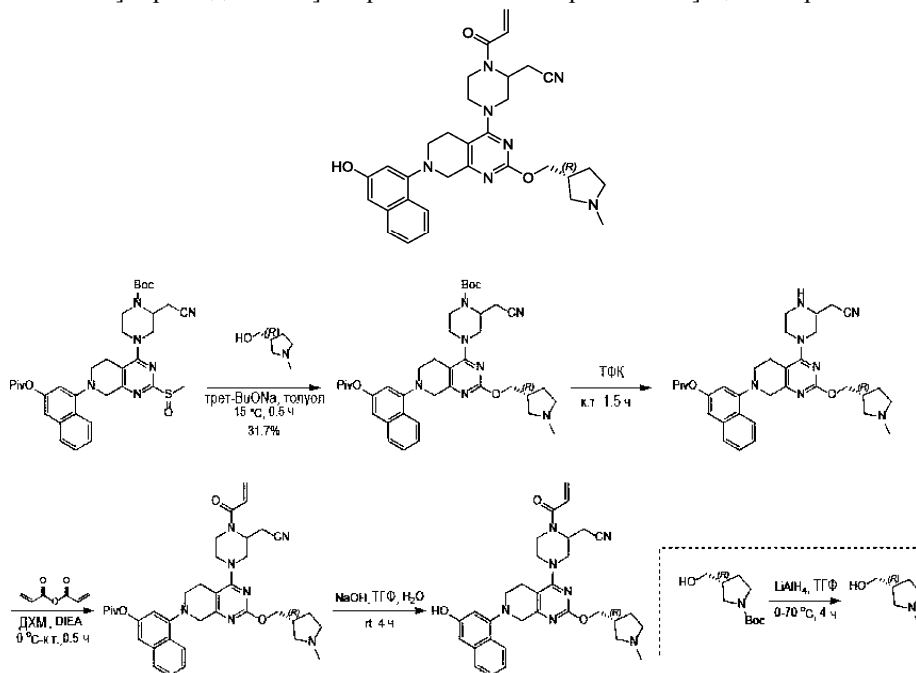
Стадия Н: [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 201 мкмоль) в ДХМ (0,2 мл) добавляли ТФК (229 мг, 2,01 ммоль, 148 мкл) при 15°C и смесь перемешивали при 15°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (170 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде коричневого масла.

Стадия I: [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к раствору [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (170 мг, 206 мкмоль, 2ТФК) и DIEA (213 мг, 1,65 ммоль, 287 мкл) в ДХМ (0,3 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (38,9 мг, 309 мкмоль) при 0°C и данную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (0,5 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток (ДХМ: MeOH=10:1) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от ПЭ: EtOAc=2:1 до EtOAc: MeOH=0:1) с получением [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (170 мг, 182 мкмоль, 88,7% выход, 70,0% чистота) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 652,6 $[M+H]^+$.

Стадия J: 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (170 мг, 261 мкмоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли NaOH (2 М, 1,5 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали HCOOH (20%, 0,1 мл) до pH 7. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% муравьиная кислота) - ACN]; В%:12-39%, 10 мин) с получением 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (6,88 мг, 11,6 мкмоль, 4,44% выход, 95,6% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,5 $[M+H]^+$.

Пример 179

2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанол: к раствору трет-бутил (3R)-3-

(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1 г, 4,97 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли LiAlH_4 (377 мг, 9,94 ммоль) при 0°C, затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный Na_2SO_4 (3 мл) и фильтровали, осадок на фильтре промывали ТГФ (5×20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (820 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,66 - 3,62 (дд, J=4,8, 10,0 Гц, 1H), 3,53 - 3,49 (дд, J=5,6, 10,0 Гц, 1H), 3,35- 3,18 (м, 1H), 2,77 - 2,68 (м, 1H), 2,59 - 2,53 (м, 1H), 2,52 - 2,45 (м, 1H), 2,40 - 2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31- 2,26 (м, 1H), 2,04 - 1,93 (м, 1H), 1,69 - 1,59 (м, 1H).

Стадия В: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 773 мкмоль) и [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (178 мг, 1,55 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (111 мг, 1,16 ммоль) и данную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли этилацетат (20 мл) и воду (15 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% муравьиная кислота) = 42%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 245 мкмоль, 31,7% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 698,6 [M+H]⁺.

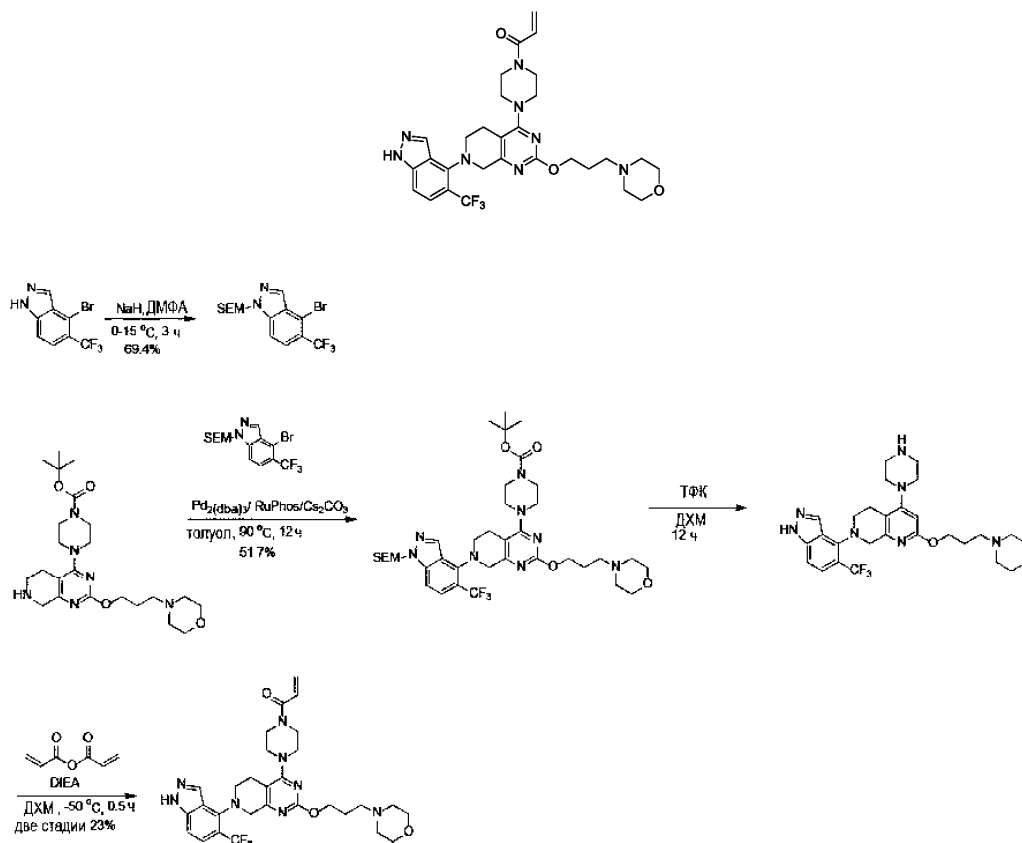
Стадия С: [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 258 мкмоль) и ТФК (588 мг, 5,16 ммоль, 382 мкл) перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (200 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде коричневого масла.

Стадия D: [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат: к раствору [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (200 мг, 242 мкмоль, 2ТФК) и DIEA (470 мг, 3,63 ммоль, 633 мкл) в ДХМ (0,6 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (30,5 мг, 242 мкмоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивают при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EA= 2:1-0:1 до ДХМ: MeOH=50:1~1:1) с получением [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (630 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 652,6 [M+H]⁺.

Стадия E: 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (630 мг, 966 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли NaOH (2 М, 3 мл) при 18°C и смесь перемешивали при 18°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали HCOOH (20%, 0,5 мл) до pH 7. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; V%: 35-65%, 3 мин) с получением 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (9,4 мг, 15,8 мкмоль, 1,64% выход, 95,5% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,5 [M+H]⁺.

Пример 180

4-(3-(4-(пиперазин-1-ил)-7-(5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-илокси)пропил)морфолин



Стадия А. 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан: к раствору 4-бром-5-(трифторметил)-1H-индазола (650 мг, 2,45 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (117,71 мг, 2,94 ммоль, 60% чистота, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, раствор 2-(хлорметокси)этилтриметил-силана (531,56 мг, 3,19 ммоль, 564,29 мкл, 1,3 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50,0 мл), разбавляли водой (100,0 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×100,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10:1). 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан (680 мг, 1,70 ммоль, 69,44% выход, 99,0% чистота) получали в виде бесцветного масла. ЭСИ+ХИАД МС m/z 395,0 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силана (444,35 мг, 1,12 ммоль, 1,3 экв.), трет-бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 864,71 мкмоль, 1 экв.), RuPhos (80,70 мг, 172,94 мкмоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (118,77 мг, 129,71 мкмоль, 0,15 экв.), и Cs₂CO₃ (845,21 мг, 2,59 ммоль, 3 экв.) в толуоле (40 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления толуола. Остаток разбавляли водой 100 мл и экстрагировали этилацетатом 300 мл (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой 300 мл (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ: CH₃OH = 30:1 до 20:1). трет-Бутил 4-[2-(3-морфолинпропокси)-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 446,87 мкмоль, 51,68% выход, 86,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 773,3 [M+H]⁺.

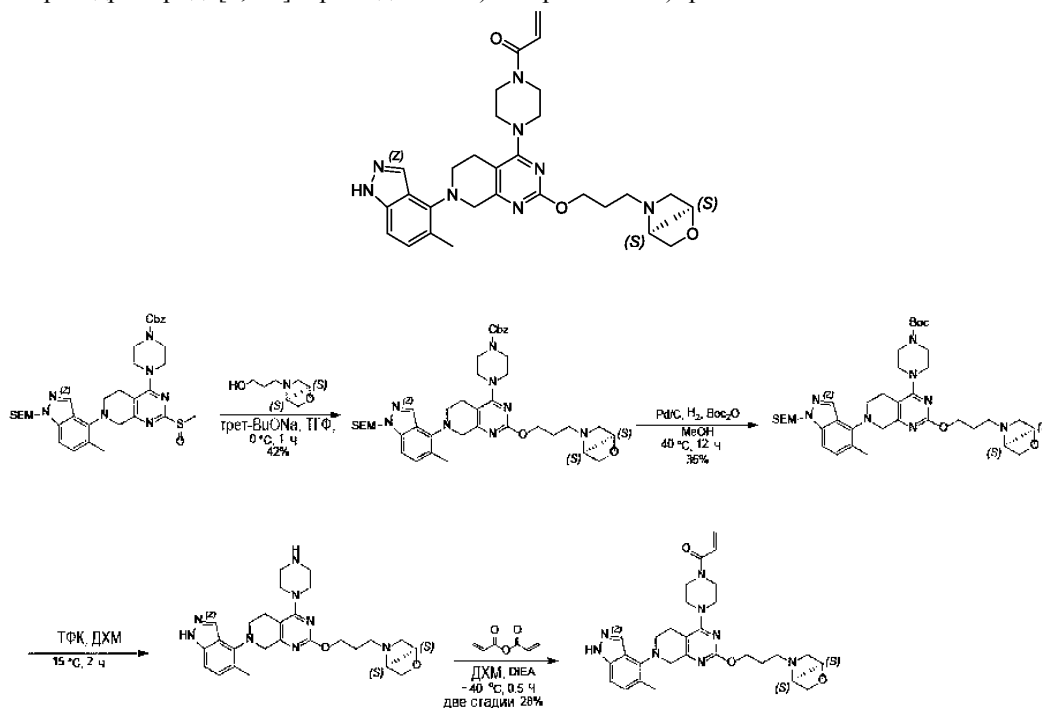
Стадия С. 4-[3-[[4-пиперазин-1-ил-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолин: к раствору трет-бутил-4-[2-(3-морфолинпропокси)-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 111,72 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2

мл) добавляли ТФК (254,77 мг, 2,23 ммоль, 165,43 мкл, 20 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. 4-[3-[[4-пиперазин-1-ил-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолин (200 мг, неочищенный, ТФК) получали в виде коричневого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 547,5 $[M+H]^+$.

Стадия D. 1-[4-[2-(3-морфолинпропокси)-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 4-[3-[[4-пиперазин-1-ил-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил]окси]пропил]морфолина (200 мг, ТФК) и DIEA (600 мг, 4,64 ммоль, 808,63 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли по каплям проп-2-еноил проп-2-еноат (13 мг, 103,08 мкмоль) при -50°C. Смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл), органический слой промывали водой (1×20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (МК условия) колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - ACN]; В%: 15-36%, 10 мин. 1-[4-[2-(3-морфолинпропокси)-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (18,26 мг, 28,12 ммоль, две стадии 23%, 99,6% чистота, формиат) получали в виде желтого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 601,4 $[M+H]^+$.

Пример 181

1-(4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А. бензил 4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ола (107 мг, 681 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли трет-BuONa (98,1 мг, 1,02 ммоль) с последующим добавлением бензил 4-[2-метилсульфинил-7-[5-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 340 мкмоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФК) - ACN]; В%: 25-55%, 12 мин) с получением бензил 4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 143 мкмоль, 42,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 - 8,01 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 4H), 7,37 - 7,31 (м, 3H), 5,76 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,76 - 4,63 (м, 1H), 4,60 - 4,45 (м, 3H), 4,42 (с, 2H), 4,36 - 4,24 (м, 1H), 3,96 - 3,83 (м, 2H), 3,79 - 3,65 (м, 8H), 3,64 - 3,53 (м, 6H), 3,12 - 2,92 (м, 1H), 2,90 - 2,77 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,44 - 2,41 (м,

1H), 2,36 - 2,12 (м, 3H), 0,98 - 0,93 (м, 2H), 0,01 - 0,03 (м, 9H).

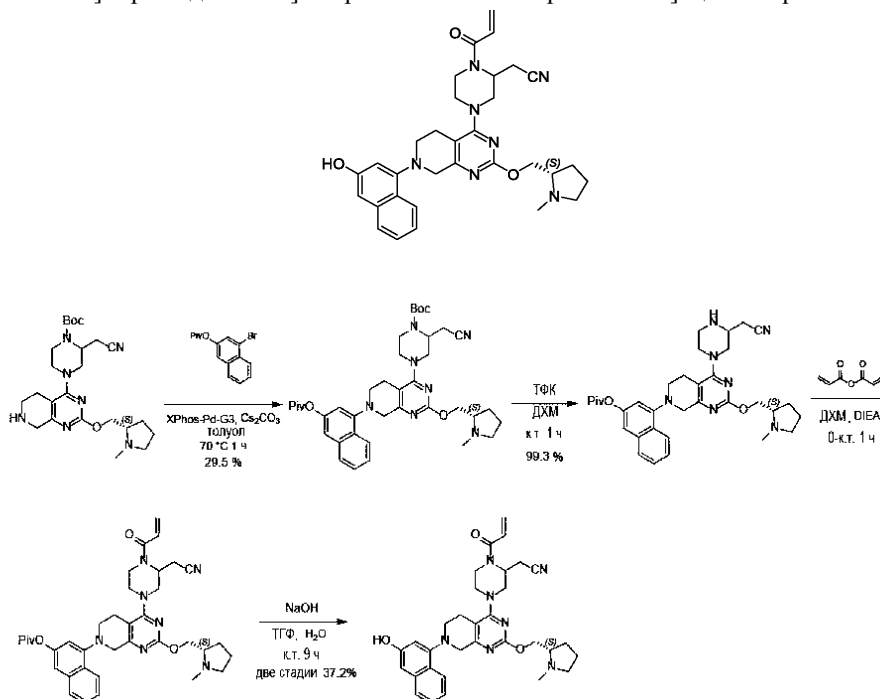
Стадия В. трет-Бутил 4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 117 мкмоль) и BOC_2O (51,1 мг, 234,1 мкмоль, 53,8 мкл) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (10%, 50 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (SiO_2 , ДХМ/MeOH = 10:1) с получением трет-бутил 4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 40,8 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 735,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С. (1S,4S)-5-(3-((7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан: к раствору трет-бутил 4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 40,8 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,4S)-5-(3-((7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (30 мг, неочищенный). ЭСИ+ХИАД МС m/z 505,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D. 1-(4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к раствору (1S,4S)-5-(3-((7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)пропил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (20 мг, 39,6 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (30,7 мг, 238 мкмоль, 41,4 мкл, 6 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (4,00 мг, 31,7 мкмоль, 0,8 экв.) при -50°C. Смесь перемешивали при -40 - -20°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 35-65%, 12 мин). Продукт 1-(4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (6,48 мг, 11,2 мкмоль, две стадии 28,3% выход, 96,8% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЭСИ+ХИАД МС m/z 559,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 182

2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[2(2S)-1-

метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 403 мкмоль), (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноата (248 мг, 806 мкмоль) и Cs_2CO_3 (394 мг, 1,21 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли XPHOS паладацикл генерация 3 (34,1 мг, 40,29 мкмоль) и реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакцию смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЕА=от 3:1 до 0:1) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (95 мг, 118 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 698,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

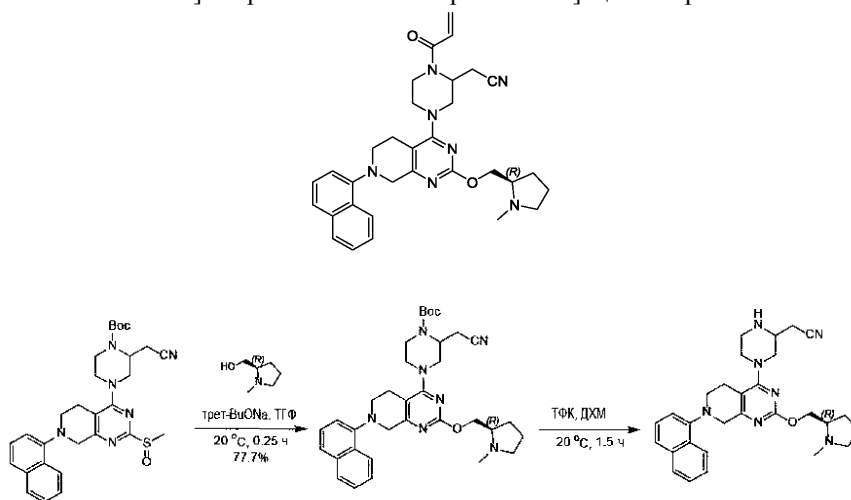
Стадия В: [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 57,3 мкмоль) в ДХМ (0,1 мл) добавляли ТФК (154 мг, 1,35 ммоль) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (47 мг, 56,9 мкмоль).

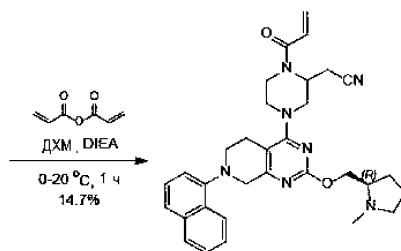
Стадия С: [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат. К раствору [4-[4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (47 мг, 56,9 мкмоль) и DIEA (58,9 мг, 455 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-енат (10,8 мг, 85,4 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли капли воды. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc=3:1 до EtOAc: MeOH =3:1) с получением [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (130 мг, неочищенный). ЭСИ+ХИАД МС m/z 652,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору [4-[4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (250 мг, 384 мкмоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли NaOH (2 М, 1,5 мл) в воде. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 9 ч. После завершения реакции реакцию смесь подкисляли добавлением двух капель муравьиной кислоты (20% в воде) до pH 7 и водный слой экстрагировали ДХМ (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - ACN]; В%: 20-47%, 10 мин) с получением 2-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (13,1 мг, 21,2 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 183

2-[4-[2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил





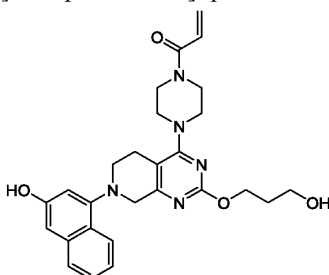
Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 549 мкмоль) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (126 мг, 1,10 ммоль, 130 мкл) в толуоле (6,00 мл) добавляли трет-BuONa (105 мг, 1,10 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,25 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ЭА/MeOH от 50/1 до 10/1) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 427 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,6 $[M+H]^+$.

Стадия В: 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 452 мкмоль) в ДХМ (330 мкл) добавляли ТФК (515 мг, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли ТФК (334 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (400 мг, неочищенный). ЭСИ+ХИАД МС m/z 498,4 $[M+H]^+$.

Стадия С: 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (276 мг, 451 мкмоль) и DIEA (1,46 г, 11,3 ммоль) в ДХМ (4,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (51,2 мг, 406 мкмоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (0,5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин) с получением 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (37,1 мг, 66,3 мкмоль). ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,4 $[M+H]^+$.

Пример 184

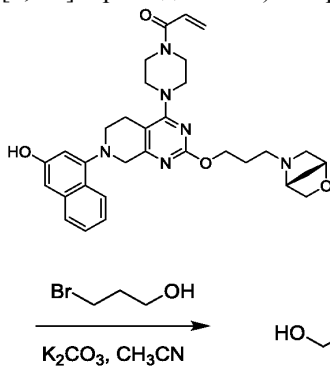
1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-гидроксипропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



1-[4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-(3-гидроксипропокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он получали аналогично способу для примера 136, заменяя 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропан-1-ол на 2-(3-метоксипирролидин-1-ил)этанол на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 490,3 $[M+H]^+$.

Пример 185

1-(4-(2-(3-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

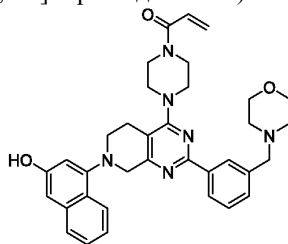


Стадия А: 3-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол: в виалу добавляли (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан HCl (0,250 г, 2,522 ммоль), CH₃CN (5,04 мл) и 3-бром-1-пропанол (0,274 мл, 3,026 ммоль). Затем K₂CO₃ (1,05 г, 7,57 ммоль) добавляли и смесь нагревали при перемешивании при 50°C в течение 16 ч. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли CH₂Cl₂ и фильтровали и твердое вещество промывали CH₂Cl₂. Фильтрат затем концентрировали и неочищенное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (5% MeOH/ДХМ с 0,2% NH₄OH) с получением продукта в виде бесцветного масла.

Стадия В: 1-(4-(2-(3-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: синтезировали аналогично способу описанному для примера_127 используя следующий способ вместо способа на на стадии D. В виалу добавляли 3-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол (0,171 г, 1,09 ммоль) и бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,125 г, 0,218 ммоль) с последующим добавлением диоксана (0,435 мл). Затем Cs₂CO₃ (0,213 г, 0,653 ммоль) добавляли и смесь нагревали до 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, фильтровали и оставшееся твердое вещество промывали CH₂Cl₂. Фильтрат затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (4% MeOH/ДХМ с 0,2% NH₄OH) с получением продукта в виде желтой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,2 [M+H]⁺.

Пример 186

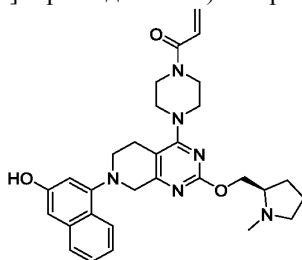
Бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-(3-(морфолинметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Бензил 4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-2-(3-(морфолинметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: синтезировали аналогично способу описанному для примера 127 используя следующий способ вместо способа на стадии D. К раствору бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,261 ммоль) и гидрохлорида пинаколявого эфира 3-(4-морфолинметил)-фенилборной кислоты (0,266 г, 0,784 ммоль) в диоксане (2,61 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,523 г, 1,045 ммоль, 2,0М водн). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,030 г, 0,026 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 95°C при перемешивании в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли CH₂Cl₂ и фильтровали. Твердое вещество промывали CH₂Cl₂. Фильтрат затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (30-50% EtOAc/ДХМ) с получением продукта в виде желтой пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 591,3 [M+H]⁺.

Пример 187

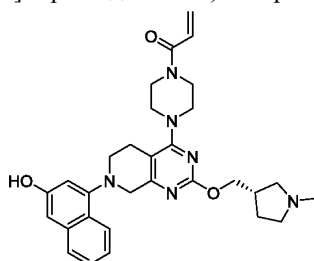
(R)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(R)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя N-метил-D-пролинол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,3 $[M+H]^+$.

Пример 188

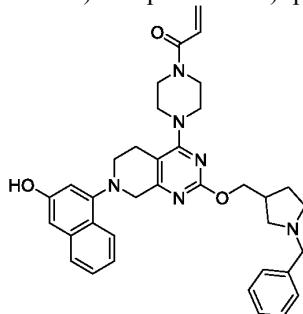
(S)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(S)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя (3S)-(1-метилпирролидин-3-ил)-метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 529,2 $[M+H]^+$.

Пример 189

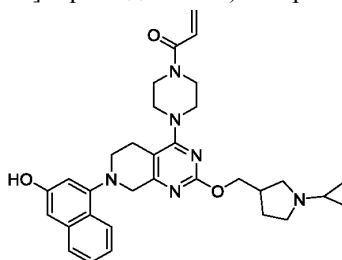
1-(4-(2-((1-бензилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-(4-(2-((1-бензилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя (1-Бензилпирролидин-3-ил)метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 605,3 $[M+H]^+$.

Пример 190

1-(4-(2-((1-циклопропилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

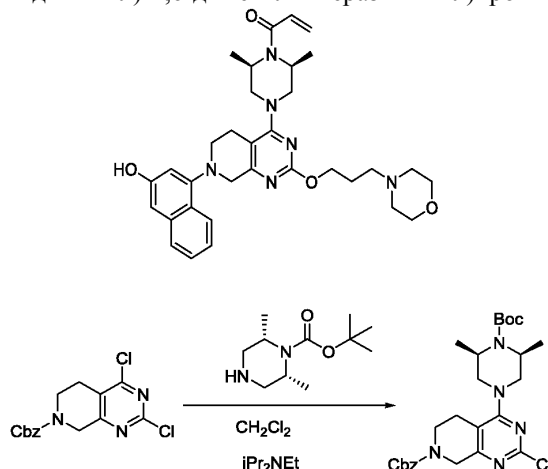


1-(4-(2-((1-циклопропилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-

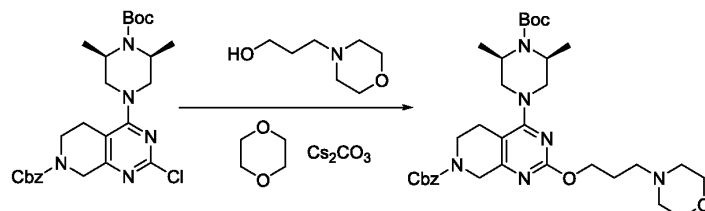
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя (1-циклопропил-3-пирролидинил)метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,3 $[M+H]^+$.

Пример 191

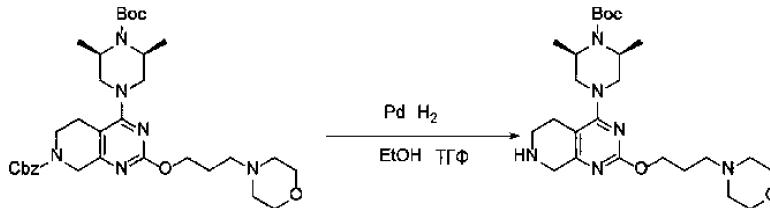
1-((2S,6R)-4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: бензил 4-((3S, 5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: суспензию бензил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (500 мг, 1,48 ммоль), трет-бутил цис-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (349 мг, 1,63 ммоль) и DIEA (0,26 мл) в N,N-диметилацетамиде (1 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (15 мл) и 1M NaHCO₃ (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 2M Na₂CO₃ и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, Redisep 24 г, используя от 20 до 50% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (0,440 г, 58%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 516,2 $[M+H]^+$.

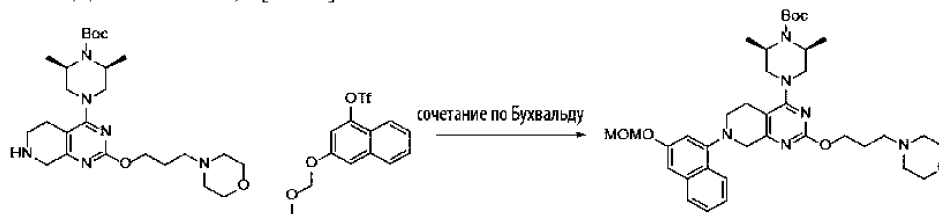


Стадия В: бензил 4-((3S,5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь бензил 4-((3S, 5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (400 мг, 0,775 ммоль), 3-морфолинпропан-1-ола (400 мг, 2,33 ммоль, 5 экв.), карбоната цезия (1,26 г, 3,88 ммоль, 5 экв.) и диоксана (3 мл) в 4 мл виале продували азотом. Вialу закрывали и смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч, затем при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (10 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии силикагеле, Redisep 40г, используя 2 до 10% MeOH/ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением светло-желтого аморфного твердого вещества (272 мг, 56%).

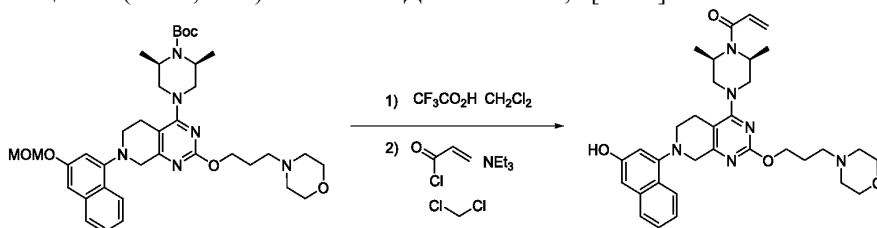


Стадия С: трет-бутил (2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-((3S, 5R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (272 мг, 0,095 ммоль), палладия на углере (50 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), EtOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H₂ (резинный шар) в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOH (3 мл), фильтровали через слой целита и

слой целита промывали EtOH (2×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме в течение 2 дней с получением почти белой пены (205 мг, 96%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 491,3 $[M+H]^+$.



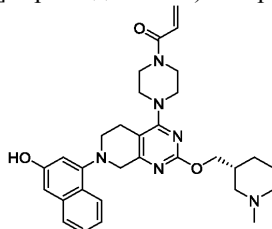
Стадия D: трет-бутил (2S,6R)-4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат: к перемешиваемой суспензии трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (19 мг, 0,020 ммоль) в сухом дегазированном толуоле (0,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (24 мг, 0,038 ммоль). Смесь затем нагревали до 100°C в течение 15 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли твердый трет-бутоксид натрия (39 мг, 0,41 ммоль), с последующим добавлением раствора 3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил трифторметансульфоната (82 мг, 0,25 ммоль) и трет-бутил (2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,20 ммоль) в дегазированном сухом толуоле (0,5 мл). Колбу закрывали и нагревали при перемешивании до 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (20 мл) и вода (10 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 40 г, используя 4% MeOH + 0,1% NH_4OH в ДХМ в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (87 мг, 63%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 684,3 $[M+H]^+$.



Стадия E: 1-((2S,6R)-4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: трет-бутил (2S,6R)-4-(7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (87 мг, 0,129 ммоль) растворяли в 1М ТФК/ДХМ. Реакционная смесь становилась сначала темно-коричневой, затем темно-красной. ЖХМС показала неселективное снятие защиты с Boc и MOM. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре, 0,2 мл ТФК дополнительно добавляли и реакционную смесь оставили при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Полученную двухфазную смесь концентрировали при пониженном давлении, распределяли в воде (5 мл) и ДХМ (10 мл) + NEt_3 (0,5 мл) и органический слой отделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 40 г, используя 6% MeOH в ДХМ + 0,2% NH_4OH в качестве элюента с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, C18, 5-95% MeCN- H_2O + 0,1% ТФК с получением продукта, который предположительно представляет собой двойную соль с ТФК (1,35 мг, 1,3%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 587,3 $[M+H]^+$.

Пример 192

(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

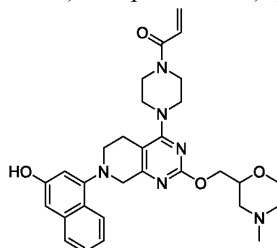


(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали

аналогично способу для примера 127, заменяя 3-пиперидинеметанол, 1-метил-, (3R)- на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 $[M+H]^+$.

Пример 193

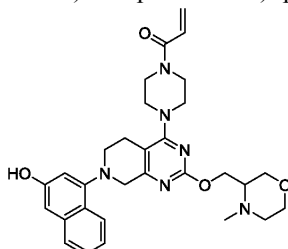
1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((4-метилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя (4-метил-2-морфолинил)метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,3 $[M+H]^+$.

Пример 194

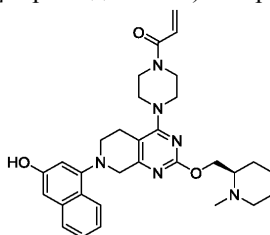
1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((4-метилморфолин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((4-метилморфолин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя 4-метил-3-(гидроксиметил)морфолин на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 545,2 $[M+H]^+$.

Пример 195

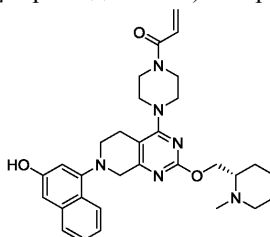
(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(R)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя (R)-(1-метилпиперидин-2-ил)метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 $[M+H]^+$.

Пример 196

(S)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

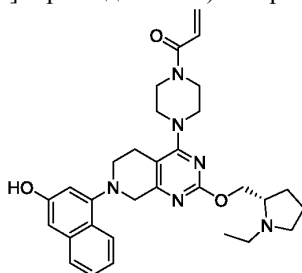


(S)-1-(4-(7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали

аналогично способу для примера 127, заменяя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,2 $[M+H]^+$.

Пример 197

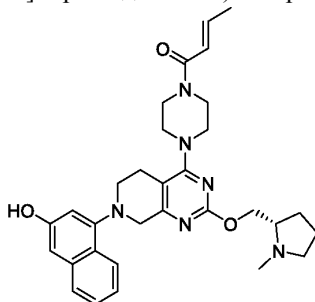
(S)-1-(4-(2-((1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(S)-1-(4-(2-((1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя [(2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 $[M+H]^+$.

Пример 198

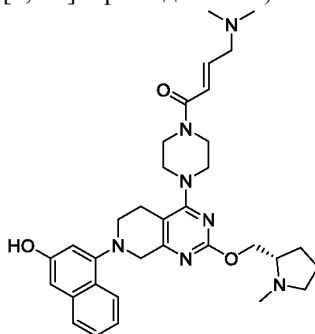
(S,E)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он



(S,E)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя транс-кротонилхлорид на акрилоилхлорид на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,2 $[M+H]^+$.

Пример 199

(S,E)-4-(диметиламино)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он

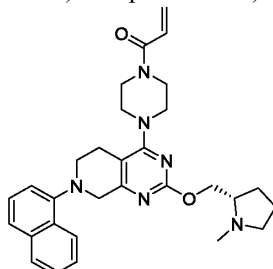


(S,E)-4-(диметиламино)-1-(4-(7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, используя нижеописанный способ вместо способа на стадии F. 7-(3-(метоксиметокси)нафта-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-4а,5,6,7,8,8а-гексагидропиридо[3,4-d]пиримидин (150 мг, 0,288 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислотой (74,4 мг, 0,576 ммоль) и основанием Хунига (252 мкл, 1,44 ммоль). К данной смеси добавляли EDC (55,2 мг, 0,288 ммоль) и НОВТ (38,9 мг, 0,288 ммоль) в виде твердых веществ. Реакционную смесь смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и нагревали до 35°C в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью CombiFlash (0-15% ДХМ/MeOH масс/ 1% NH₄OH модификатора). Все фракции, содержащие чистый желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-4-(диметиламино)-1-(4-(7-(3-(метоксиметокси)нафта-1-ил)-2-

((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4а,5,6,7,8,8а-гексагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она (105 мг, 0,166 ммоль, 57,7% выход). Все остальные стадии проводились согласно примеру 127 с получением (S,E)-4-(диметиламино)-1-(4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она (14,8 мг, 0,025 ммоль, 15,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 586,3 $[M+H]^+$.

Пример 200

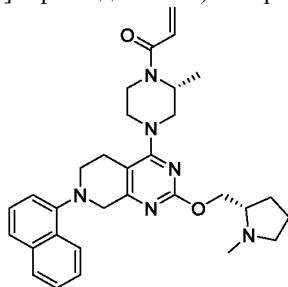
(S)-1-(4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



(S)-1-(4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя нафтаген-1-ил трифторметансульфонат на 3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил трифторметансульфонат на стадии С и не проводя Стадию F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 513,3 $[M+H]^+$.

Пример 201

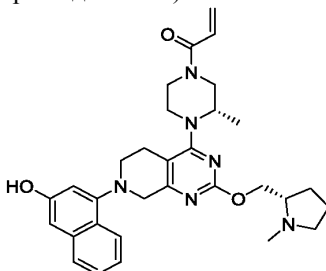
1-((R)-2-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-((R)-2-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя (R)-бензил 2-метилпиперазин-1-карбоксилат на бензил пиперазин-1-карбоксилат на стадии А и, заменяя нафтаген-1-ил трифторметансульфонат на 3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил трифторметансульфонат на стадии С и не проводя стадию F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 527,3 $[M+H]^+$.

Пример 202

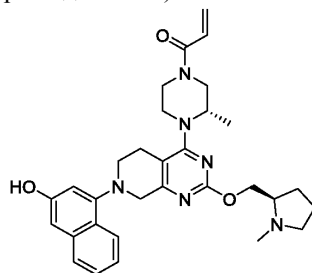
1-((S)-4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-((S)-4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя бензил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на бензил пиперазин-1-карбоксилат на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 $[M+H]^+$.

Пример 203

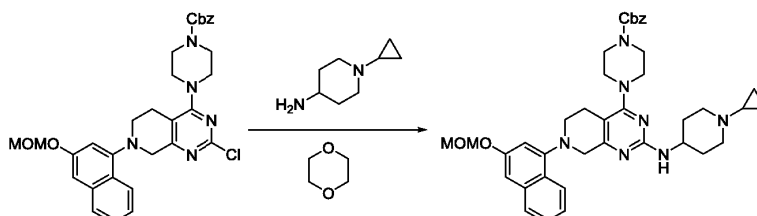
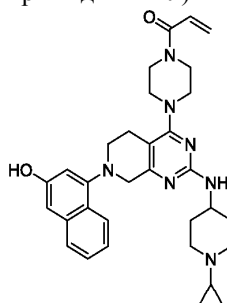
1-((S)-4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



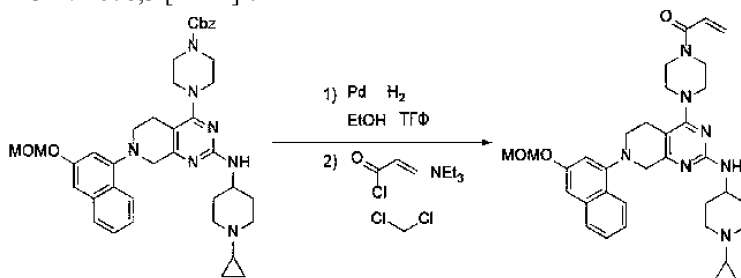
1-((S)-4-(7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Данное соединение получали аналогично способу для примера 127, заменяя бензил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат на бензил пиперазин-1-карбоксилат на стадии А и, заменяя N-метил-D-пролинол на N-метил-L-пролинол на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 543,3 [M+H]⁺.

Пример 204

1-(4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-7-(3-гидроксинафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

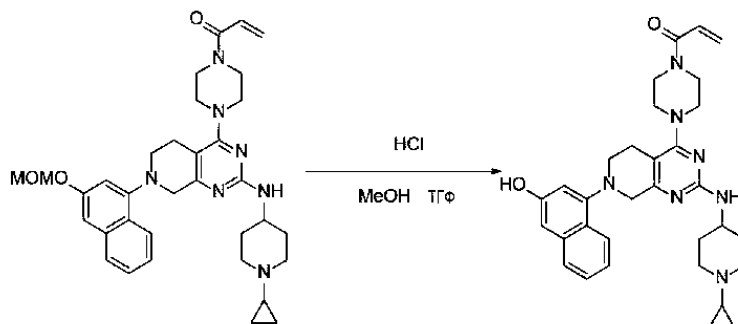


Стадия А: бензил 4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,13 ммоль), 1-циклопропилпиперидин-4-амина (55 мг, 0,39 ммоль) и диоксана (0,5 мл) нагревали до 120°C в течение 36h. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (3 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 24 г, используя 6 до 10% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (43 мг, 49%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 678,3 [M+H]⁺.



Стадия В: 1-(4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: смесь бензил 4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (43 мг, 0,063 ммоль), палладия на

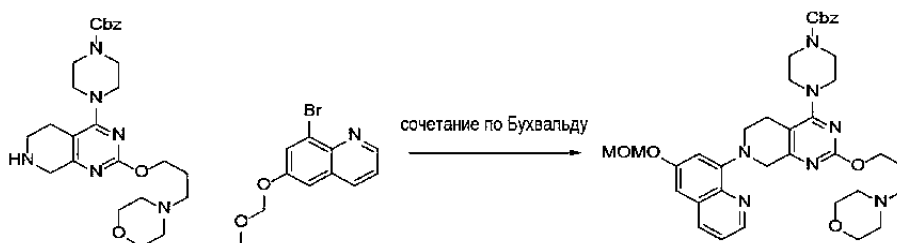
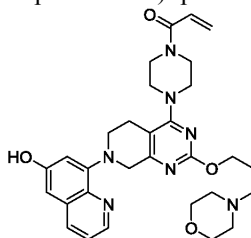
угле (20 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), EtOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H₂ (резиновый шар) в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOH (3 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOH (2×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали в ледяной бане при перемешивании. Триэтиламин (0,03 мл) затем добавляли в одну порцию, с последующим добавлением акрилоилхлорида (10 мкл). После 1 мин при -5°C в реакционную смесь добавляли NH₄OH (0,05 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали 5 мин с ДХМ (5 мл), фильтровали и хроматографировали на силикагеле, Redisep 12 г, используя 6 до 20% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (22 мг, 48%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,3 [M+H]⁺.



Стадия С: 1-(4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к перемешиваемому раствору 1-(4-(2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-7-(3-(метоксиметокси)-нафта-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (22 мг, 0,037 ммоль) в смеси MeOH и ТГФ 1:1 (3 мл) добавляли 6М водн. HCl (0,3 мл, 34 экв.) в одну порцию и полученный раствор нагревали при перемешивании при 50°C в течение 1,5ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (15 мл) и 0,5М Na₂CO₃ (10 мл) и органический слой отделяли. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 12 г, используя 8 до 10% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (15 мг, 74%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 554,3 [M+H]⁺.

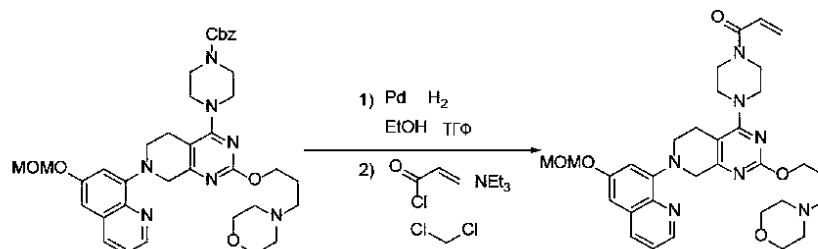
Пример 205

1-(4-(7-(6-гидрокси-хинолин-8-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

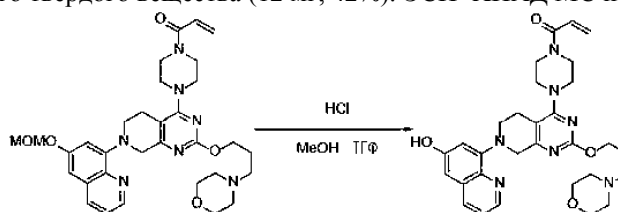


Стадия А: бензил 4-(7-(6-(метоксиметокси)-хинолин-8-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к перемешиваемой суспензии трис(дифенилденацетон)дипалладия (0) (17 мг, 0,019 ммоль) в дегазированном сухом толуоле (0,5 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (24 мг, 0,038 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 15 мин. Темную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли твердый трет-бутоксид натрия (36 мг, 0,38 ммоль), с последующим добавлением раствор 8-бром-6-(метоксиметокси)-хинолина (61 мг, 0,23 ммоль) и бензил 4-(2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (94 мг, 0,19 ммоль) в дегазированном сухом толуоле (0,5 мл). Колбу закрывали и нагревали до 100°C в течение 1

ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (15 мл) и вода (5 мл) и органический слой отделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, Redisep 24 г, используя от 4 до 10% MeOH в дихлорметане (+0,2% NH_4OH) в качестве элюента с получением в виде желтого твердого вещества (28 мг, 22%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 684,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



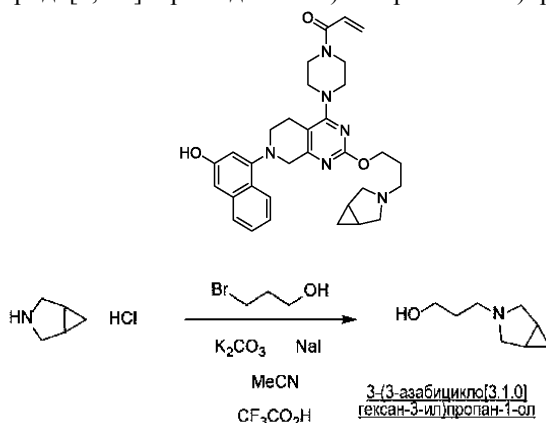
Стадия В: 1-(4-(7-(6-(метоксиметокси)хинолин-8-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: смесь бензил 4-(7-(6-(метоксиметокси)хинолин-8-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (28 мг, 0,095 ммоль), Pd/C (15 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O), EtOH (2 мл) и ТГФ (2 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H_2 (резиновый шар) в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOH (3 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOH (2×2 мл) и комбинированные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали в бане лед-соль при перемешивании. Триэтиламин (0,04 мл, 3 экв.) затем добавляли в одну порцию с последующим добавлением акрилоилхлорида (16 мкл, 2 экв.). После 1 мин при -5°C в реакционную смесь добавляли NH_4OH (0,05 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Смесь фильтровали вату, хроматографировали на силикагеле, Redisep 12 г, используя от 6 до 10% MeOH в ДХМ +0,2% NH_4OH в качестве элюента с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, C18, 5 до 95% MeCN, +0,1% HCO_2H с получением продукта, который предположительно представляет собой двойную соль с ТФК в виде желтого твердого вещества (12 мг, 42%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



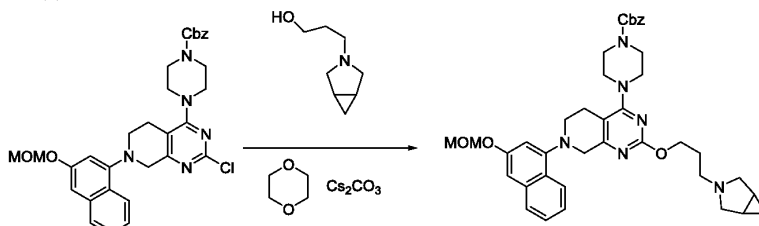
Стадия С: 1-(4-(7-(6-гидроксихинолин-8-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к перемешиваемому раствору 1-(4-(7-(6-(метоксиметокси)хинолин-8-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12 мг, 0,017 ммоль) в смеси MeOH и ТГФ 1:1 (1 мл) добавляли 6М водн. HCl (0,1 мл, 35 экв.) в одну порцию и полученный раствор нагревали при перемешивании при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (15 мл) и 0,5М Na-фосфатным буфером с pH 8 (5 мл) и слои разделяли. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 12 г, используя 7 до 10% MeOH в ДХМ +0,2% NH_4OH в качестве элюента с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, C18, от 5 до 95% MeOH +0,1%ТФК с получением продукта в виде тройной ТФК соли в виде бесцветного твердого вещества (4,87 мг, 31%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 560,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 206

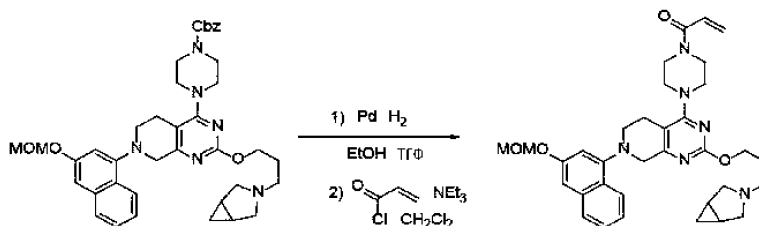
1-(4-(2-(3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропан-1-ол. Смесь 3-азабицикло[3,1,0]гексан гидрохлорида (200 мг, 1,67 ммоль), 3-бромпропан-1-ола (166 мкл, 1,84 ммоль, 1,1 экв.), K_2CO_3 (0,69 г, 5,02 ммоль, 3 экв.), NaI (251 мг, 1,67 ммоль, 1 экв.) и ацетонитрила (2 мл) в 4 мл виале продували N_2 . Виалу закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл). Диэтилэфирный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и декантировали в грушевидную колбу, после чего добавляли трифторуксусную кислоту (128 мкл, 1 экв.) и смесь концентрировали до ~5 мл. Верхний эфирный слой декантировали и отбрасывали, оставшуюся маслянистую жидкость сушили при пониженном давлении в течение ночи. Маслянистую жидкость разбавляли водой (0,5 мл) затем добавляли эфир (10 мл) при перемешивании с последующим добавлением 50% NaOH (0,2 мл, 2,5 ммоль, 2 экв.). Слои разделяли, органический раствор сушили над KOH и осторожно концентрировали в атмосфере азота получая неочищенный 3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропан-1-ол в виде бесцветного масла. Используется на следующей стадии без дополнительной очистки.

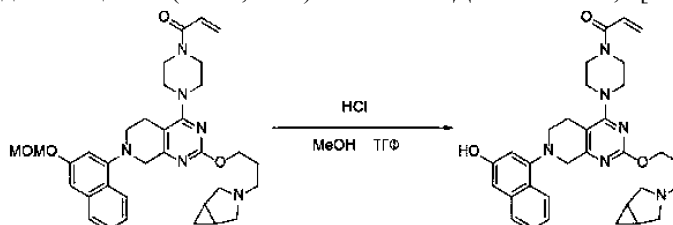


Стадия В: бензил 4-(2-(3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)-нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,13 ммоль), неочищенного 3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропан-1-ола (55 мг, 0,39 ммоль, 3 экв.), Cs_2CO_3 (213 мг, 0,65 ммоль, 5 экв.) и диоксана (0,5 мл) в 1,7 мл виале продували азотом. Виалу закрывали и перемешивали при 120°C в течение двух дней. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и остаток хроматографировали на силикагеле, Redisep 24г, используя от 4 до 10% MeOH +1% NH_4OH в качестве элюента с получением продукта. ЭСИ+ХИАД МС m/z 679,3 $[M+H]^+$.



Стадия С: 1-(4-(2-(3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: смесь бензил 4-(2-(3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)-нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (49 мг, 0,072 ммоль), палладий на

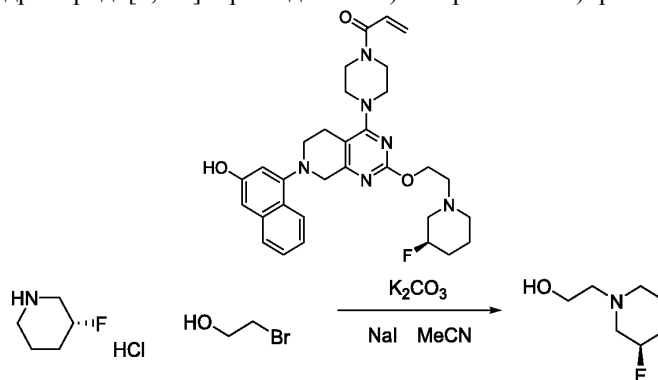
углероде (12 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), EtOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H₂ (резиновый шар) в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOH (3 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOH (2×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученное бесцветное твердое вещество растворяли в ДХМ (5 мл), охлаждали в бане лед-соль при перемешивании и добавляли триэтиламин (0,04 мл, 3 экв.) в одну порцию, затем добавляли акрилоилхлорид (16 мкл, 2 экв.). После 1 мин при -5°C в реакционную смесь добавляли NH₄OH (0,05 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (5 мл), фильтровали через ватный тампон и хроматографировали на силикагеле, Redisep 12 г, используя 6 до 10% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (30 мг, 69%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 599,3 [M+H]⁺.



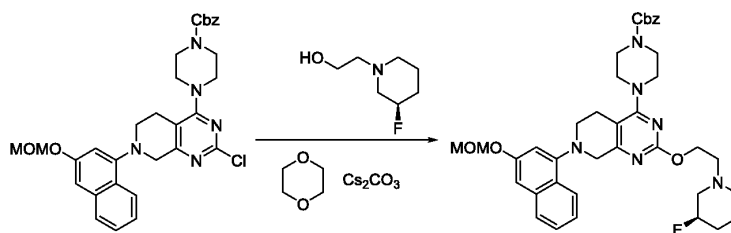
Стадия D: 1-(4-(2-(3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропокси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к перемешиваемому раствору 1-(4-(2-(3-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)афтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (30 мг, 0,050 ммоль) в смеси MeOH и ТГФ 1:1 (3 мл) добавляли 6М водн. HCl (0,3 мл, 36 экв.) и раствор нагревали при перемешивании при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (20 мл) и 0,5М Na₂CO₃ (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 12 г, используя 6% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (20,62 мг, 74%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,4 [M+H]⁺.

Пример 207

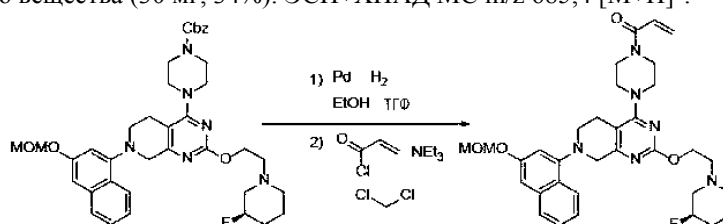
(R)-1-(4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этокси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



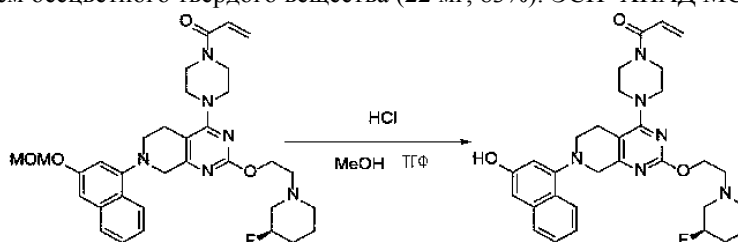
Стадия A: (R)-2-(3-фторпиперидин-1-ил)этан-1-ол. Смесь R-3-фторпиперидин гидрохлорида (209 мг, 1,50 ммоль), 2-бромэтан-1-ола (117 мкл, 1,65 ммоль, 1,1 экв.), K₂CO₃ (0,62 г, 4,5 ммоль, 3 экв.), йодида натрия (225 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) и ацетонитрила (2 мл) в 4 мл виале продували N₂. Вialsу закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Полученную суспензию разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл). Диэтилэфирный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и декантировали в грушевидную колбу, после чего добавляли трифторуксусную кислоту (115 мкл, 1 экв.) и смесь концентрировали до ~5 мл. Верхний диэтилэфирный слой декантировали, оставшуюся маслянистую жидкость сушили при пониженном давлении в течение ночи. Маслянистую жидкость разбавляли водой (0,5 мл) и диэтиловым эфиром (10 мл) при перемешивании с последующим добавлением 50% NaOH (0,2 мл, 2,5 ммоль, 2 экв.). Слои разделяли, органический раствор сушили над KOH, фильтровали и осторожно концентрировали в атмосфере азота получая неочищенный аминспирт в виде бесцветного масла (120 мг, 54%).



Стадия В: бензил (R)-4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этоксид)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,13 ммоль), неочищенного (R)-2-(3-фторпиперидин-1-ил)этан-1-ола (58 мг, 0,39 ммоль), Cs₂CO₃ (213 мг, 0,65 ммоль), и диоксана (0,5 мл) в 1,7 мл виале продували азотом. Виалу закрывали и перемешивали при 110°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (1 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOAc (2×2 мл) и объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 24 г, используя 6% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (30 мг, 34%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 685,4 [M+H]⁺.



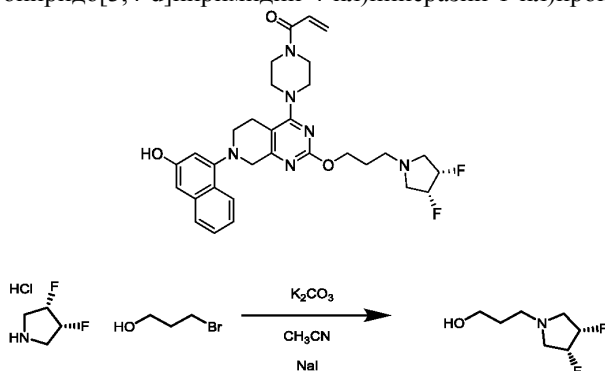
Стадия С: (R)-1-(4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этоксид)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: смесь бензил (R)-4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этоксид)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,044 ммоль), палладия на углеводе (10 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), EtOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H₂ (резиновый шар) в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOH (3 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали EtOH (2×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и охлаждали в бане лед-соль при перемешивании. Триэтиламин (0,02 мл, 3 экв.) затем добавляли в одну порцию, и затем добавляли акрилоил-хлорид (7 мкл, 2 экв.). После 1 мин при -10°C в реакционную смесь добавляли NH₄OH (0,03 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), фильтровали и хроматографировали на силикагеле, Redisep 12г, используя 6 до 10% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в ДХМ в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (22 мг, 83%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 605,3 [M+H]⁺.



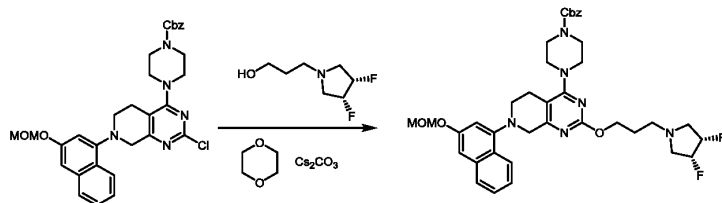
Стадия D: (R)-1-(4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этоксид)-7-(3-гидрокси-нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к перемешиваемому раствору (R)-1-(4-(2-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этоксид)-7-(3-(метоксиметокси)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (22 мг, 0,036 ммоль) в смеси MeOH и ТГФ 1:1 (3 мл) добавляли 6М водн. HCl (0,3 мл) и раствор нагревали при перемешивании при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (20 мл) и 0,5M Na₂CO₃ (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, Redisep 12 г, используя 6% MeOH в ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (16,86 мг, 83%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 561,2 [M+H]⁺.

Пример 208

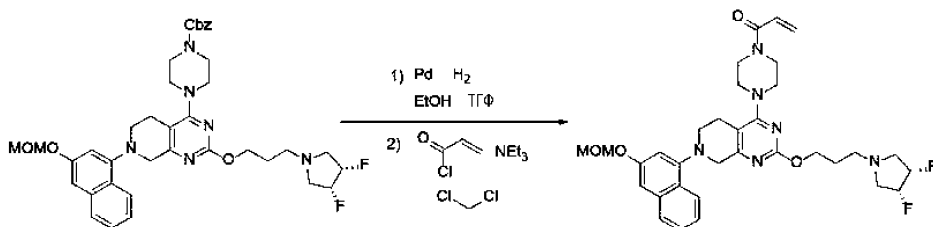
1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропан-1-ол. Смесь (3R,4S)-3,4-дифторпирролидин гидрохлорида (200 мг, 1,39 ммоль), 3-бромпропан-1-ола (126 мкл, 1,39 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (577 мг, 4,18 ммоль, 3 экв.), йодида натрия (209 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) и ацетонитрила (2 мл) в 7 мл виале продували N_2 . Виалу закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (15 мл). Диэтиловый эфирный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и декантировали в грушевидную колбу. Трифторуксусную кислоту (107 мкл, 1 экв.) затем добавляли и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (0,5 мл) и промывали диэтиловым эфиром (5 мл). К водному слою добавляли диэтиловый эфир (15 мл) с последующим добавлением 10M NaOH (0,2 мл, 5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Органический слой отделяли и сушили над твердым KOH, фильтровали через ватный тампон и концентрировали в атмосфере N_2 с получением бесцветного масла (80 мг, 35%), которое использовали неочищенным на следующей стадии.

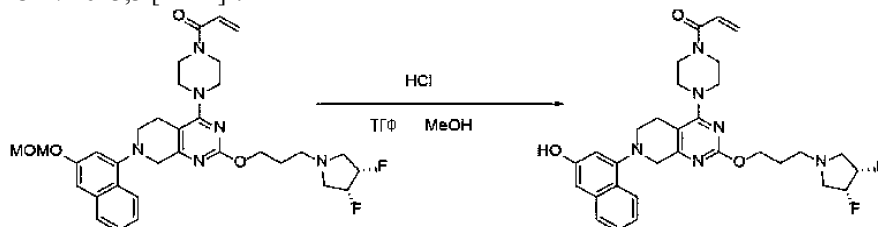


Стадия В: бензил 4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(2-хлор-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,13 ммоль), неочищенного 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этан-1-ола (65 мг, 0,39 ммоль), карбоната цезия (213 мг, 0,65 ммоль, 5 экв.) и диоксана (0,5 мл) в 1,7 мл виале продували азотом. Виалу закрывали и перемешивали при 110°C в течение двух дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 24 г, используя 3% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (46 мг, 50%). ЭСИ+ХИАД MS m/z 703,3 $[M+H]^+$.



Стадия С: 1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: смесь бензил 4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (46 мг, 0,065 ммоль), палладия на углеводе (15 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O), EtOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H_2 (резиновый шар) в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOH (3 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали

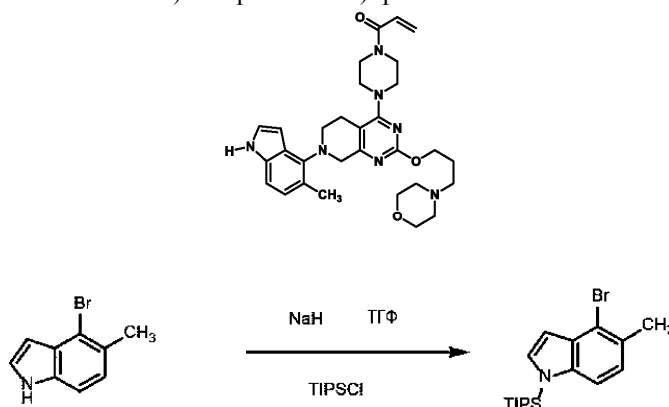
EtOH (2×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и охлаждали в бане лед-соль при перемешивании. Триэтиламин (0,02 мл) затем добавляли, и после него добавляли акрилоилхлорид (7 мкл, 2 экв.). После 1 мин при -10°C в реакционную смесь добавляли NH₄OH (0,03 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (3 мл), фильтровали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 12 г, используя 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (29 мг, 71%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 623,3 [M+H]⁺.



Стадия D: 1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-7-(3-гидроксиафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: к перемешиваемому раствору 1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-7-(3-(метоксиметокси)афтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (29 мг, 0,047 ммоль) в смеси MeOH и ТГФ 1:1 (2 мл) добавляли 6М водн. HCl (0,2 мл) и раствор нагревали при перемешивании при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (15 мл) и 0,5М Na₂CO₃ (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 12 г, используя 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (12,87 мг, 48%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 579,2 [M+H]⁺.

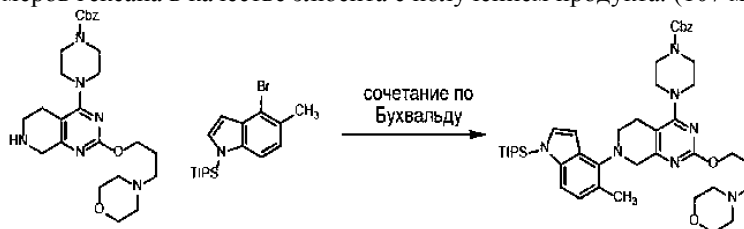
Пример 209

1-(4-(7-(5-метил-1Н-индол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



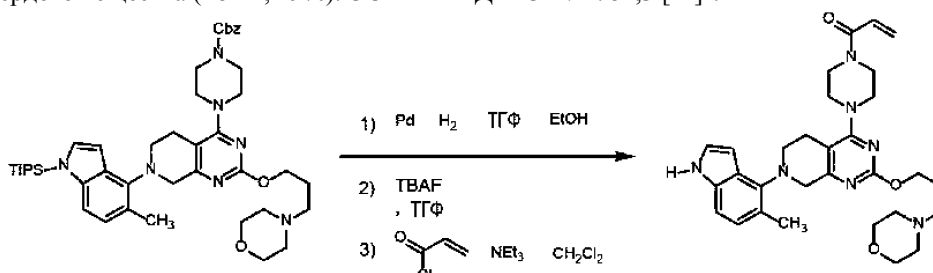
Стадия А: 4-бром-5-метил-1-(триизопропилсилил)-1Н-индол: раствор 4-бром-5-метил-1Н-индола (100 мг, 0,476 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) в атмосфере азота охлаждали при перемешивании в бане лед-соль. Гидрид натрия (23 мг 60% в масле, 0,57 мг, 1,2 экв.) добавляли и смесь перемешивали в течение 30 мин при -5°C, затем 1 ч при комнатной температуре (выделение газа прекращалось). Хлортриизопропилсилан (0,10 мл, 0,48 ммоль, 1 экв.) затем добавляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (15 мл) и вода (10 мл) и слои разделяли.

Органический слой промывали водой (5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле используя смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением продукта. (107 мг, 63%).



Стадия В: бензил 4-(7-(5-метил-1-(триизопропилсилил)-1Н-индол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: Перемешиваемую смесь трис(дипенилиденацетон)дипалладия (0) (17 мг, 0,019 ммоль) и (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-

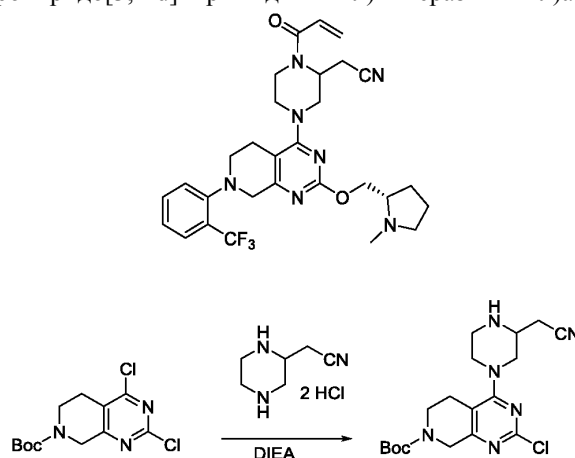
бинафтила (24 мг, 0,038 ммоль) в сухом дегазированном толуоле (0,5 мл) в атмосфере азота нагревали до 100°C в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли твердый трет-бутоксид натрия (37 мг, 0,38 ммоль), затем добавляли раствор 4-бром-5-метил-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (90 мг, 0,25 ммоль) и бензил 4-(2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (94 мг, 0,19 ммоль) в сухом дегазированном толуоле (0,5 мл). Реакционную колбу закрывали и нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 24 г, используя от 3 до 5% MeOH в дихлорметане в качестве элюента с получением светложелтого твердого вещества (28 мг, 19%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 782,3 [M]⁺.



Стадия С: 1-(4-(7-(5-метил-1H-индол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: смесь бензил 4-(7-(5-метил-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (46 мг, 0,065 ммоль), палладия на углеводе (35 мг, Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O) в EtOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) продували водородом и перемешивали в атмосфере H₂ (резиновый шар) в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли диоксаном (3 мл), фильтровали через слой целита и слой целита промывали диоксаном (2×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (1 мл) в атмосфере N₂, затем добавляли 1M тетра-н-бутиламмоний фторид в ТГФ (0,07 мл, 2 экв.) при перемешивании и раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром (15 мл) и водой (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (3 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в атмосфере азота. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (3 мл) и охлаждали в бане лед-соль-сухой лед (-20°C) при перемешивании. Триэтиламин (10 мкл, 2 экв.) затем добавляли с последующим добавлением акрилоилхлорида (2 мкл, 0,75 экв.). После 10 мин при -20°C в реакционную смесь добавляли NH₄OH (0,03 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле используя 5% MeOH/ДХМ + 0,1% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (3,69 мг, 19%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 546,3 [M+H]⁺.

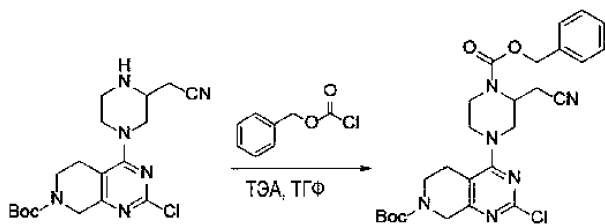
Пример 210

2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

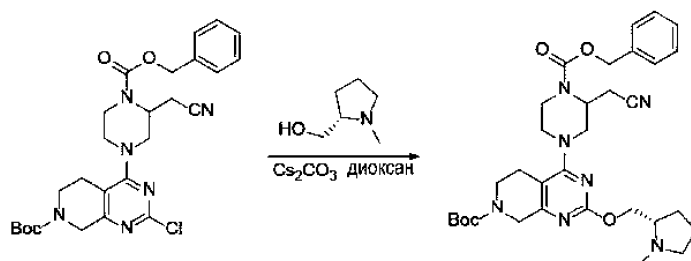


Стадия А: трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (8,00 г, 26,3 ммоль), основание Хунига (22,9 мл, 132 ммоль) и 2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрил дигидрохлорид (5,21 г, 26,3 ммоль) помещали в DMA (75 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Воду добавляли в реакционную смесь и смесь экстрагировали

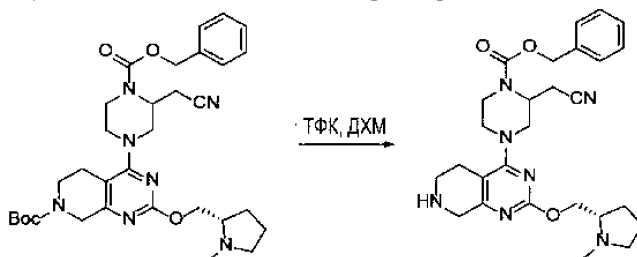
EtOAc (3×100 мл). Экстракты объединяли и промывали водой (3×50 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 393,3 $[M+H]^+$.



Стадия В: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (10,5 г, 26,7 ммоль) и ТЭА (5,6 мл, 40,1 ммоль) помещали в ТГФ (100 мл) и охлаждали до 0°C. Бензилкарбонхлорид (5,7 мл, 40,1 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Воду добавляли в реакционную смесь и смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл), экстракты объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (12,9 г, 24,5 ммоль, 92% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 527,1 $[M+H]^+$.

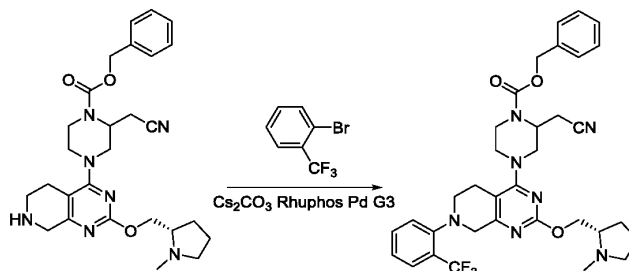


Стадия С: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: В герметично закрывающейся пробирке трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (1,50 г, 2,85 ммоль) растворяли в диоксане (1,42 мл, 2,85 ммоль) и обрабатывали перетертым карбонатом цезия (1,85 г, 5,69 ммоль) и (2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанолом (1,64 г, 14,2 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Смесь экстрагировали ДХМ (3×25 мл), и объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ мас./0,2% NH₄OH в качестве элюента) с получением трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (831 мг, 1,37 ммоль, 48% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,2 $[M+H]^+$.

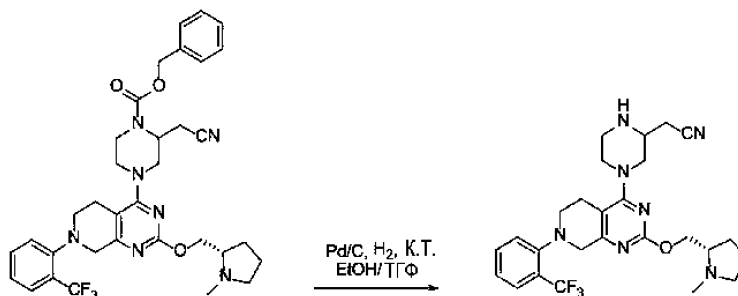


Стадия D: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (831 мг, 1,37 ммоль) помещали в ДХМ (15 мл) и ТФК (2114 мкл, 27,4 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (665 мг, 1,32 ммоль, 96% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной

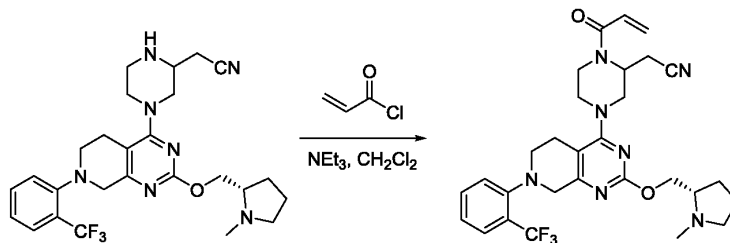
очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,2 $[M+H]^+$.



Стадия Е: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: в виалу добавляли карбонат цезия (103 мг, 0,316 ммоль), бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (80 мг, 0,158 ммоль), Rhuphos Pd G3 (13,2 мг, 0,016 ммоль), 1-бром-2-(трифторметил)бензол (53,4 мг, 0,237 ммоль) и 1,4-диоксан (1582 мкл, 0,158 ммоль) и виалу дегазировали Ag , герметично закрывали и затем нагревали до $70^{\circ}C$ в течение 24 ч. Воду и насыщенный водный раствор NH_4Cl добавляли в реакционную смесь и смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ мас./0,2% NH_4OH в качестве элюента) с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20,5 мг, 0,032 ммоль, 20% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 650,3 $[M+H]^+$.



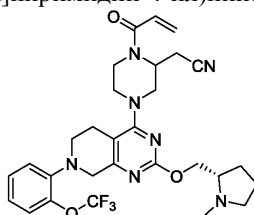
Стадия F: 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20,5 мг, 0,032 ммоль) в EtOH (316 мкл, 0,0316 ммоль) и ТГФ (316 мкл, 0,032 ммоль) добавляли палладий (16,8 мг, 0,008 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O) и затем в вакууме вводили атмосферу H_2 с последующим добавлением давления шара, смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли MeOH и фильтровали через стекловолонный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением желаемого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 516,2 $[M+H]^+$.



Стадия G: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (16,3 мг, 0,032 ммоль) и триэтиламин (13,2 мкл, 0,095 ммоль) помещали в CH_2Cl_2 (316 мкл, 0,032 ммоль) и охлаждали до $0^{\circ}C$. Добавляли акрилоилхлорид (632 мкл, 0,063 ммоль) (свежеприготовленный 0,1M раствор в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при $0^{\circ}C$. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-50% ACN:вода мас./ 0,1%ТФК) с получением желаемого продукта (18,9 мг, 0,027 ммоль, 87% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,3 $[M+H]^+$.

Пример 211

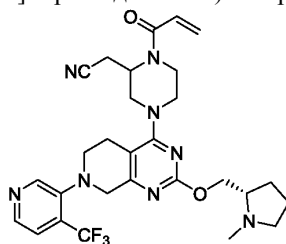
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметокси)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 1-бром-2-(трифторметокси)бензол вместо 1-бром-2-(трифторметил)бензола на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 586,3 $[M+H]^+$.

Пример 212

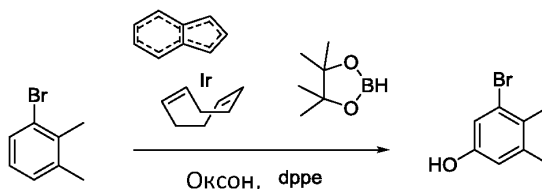
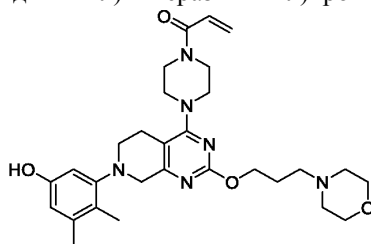
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, Стадии E-G используя 3-бром-4-(трифторметил)пиридине вместо 1-бром-2-(трифторметил)бензола на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 $[M+H]^+$.

Пример 213

1-(4-(7-(5-гидрокси-2,3-диметилфенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 3-бром-4,5-диметилфенол: в герметично закрывающейся пробирке DPPE (0,431 г, 1,08 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,73 г, 13,5 ммоль), (1,5-циклооктадиен)-эта5-инденил)иридий(I) (0,449 г, 1,08 ммоль) и 1-бром-2,3-диметилбензол (1,00 г, 5,40 ммоль) помещали в циклогексан (6 мл) и нагревали до 100°C в течение 50 ч. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в ацетоне (5 мл) и добавляли оксон (3,32 г, 5,40 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный NaHSO_3 и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, вода и концентрировали. Остаток фильтровали через шап силикагеля элюируя ДХМ с получением 3-бром-4,5-диметилфенола (238 мг, 1,18 ммоль, 22% выход).

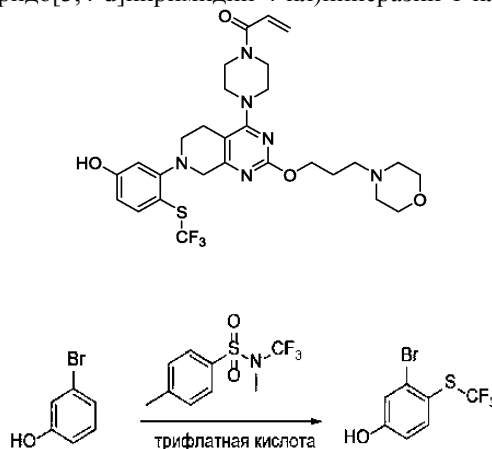
Стадия В: 1-бром-5-(метоксиметокси)-2,3-диметилбензол: получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения 3, заменяя 3-бром-4,5-диметилфенол на 2-бром-3-фторфенол.

Стадия С: 1-(4-(7-(5-гидрокси-2,3-диметилфенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он 2,2,2-трифторацетат: получали аналогично способу описанному для примера 1 стадии С-Е, заменяя промежуточное соединение 25 на бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат и 1-бром-5-(метоксиметокси)-2,3-диметилбензол на 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтаден на стадии С. ЭСИ+ХИАД

МС m/z 537,3 [M+H]⁺.

Пример 214

1-(4-(7-(5-гидрокси-2-((трифторметил)тио)фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



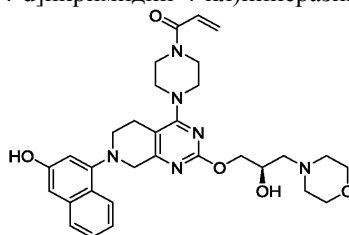
Стадия А: 3-бром-4-((трифторметил)тио)фенол: в герметично закрывающейся пробирке 3-бромфенол (575 мг, 3,32 ммоль) и N,4-диметил-N-(трифторметил)бензолсульфонамид (1010 мг, 3,99 ммоль) помещали в сухой DCE (6 мл). Медленно добавляли трифлатную кислоту (295 мкл, 3,32 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали до 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 3-бром-4-((трифторметил)тио)фенола (650 мг, 2,38 ммоль, 72% выход).

Стадия В: (2-бром-4-(метоксиметокси)фенил)(трифторметил)сульфан: получали в соответствии со способом получения промежуточного соединения 3, заменяя 3-бром-4-((трифторметил)тио)фенол на 2-бром-3-фторфенол.

Стадия С: 1-(4-(7-(5-гидрокси-2-((трифторметил)тио)фенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: Синтезировали аналогично способу описанному для примера 1 стадии С-Е, заменяя Промежуточное соединение 25 на бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат и (2-бром-4-(метоксиметокси)фенил)(трифторметил)сульфан на 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтален на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 609,2 [M+H]⁺.

Пример 215

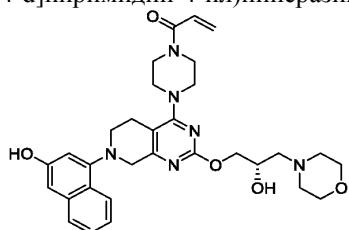
(R)-1-(4-(2-(2-гидрокси-3-морфолинпропокси)-7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью СФХ хирального разделения примера 123 используя Phenomenex OZ-H колонку (4,6 мм×250 мм, 5 мкм) и элюируя смесью 40-60% Me-ОН:ИПС:ДЭА (80:20:1) при 4 мл/мин. Собранный элюирующий первый пик являлся желаемым соединением, которому произвольно присвоили стереохимию. ЭСИ+ХИАД МС m/z 575,2 [M+H]⁺.

Пример 216

(S)-1-(4-(2-(2-гидрокси-3-морфолинпропокси)-7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

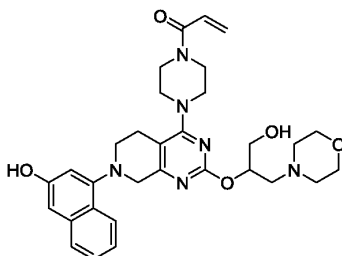


Указанное в заголовке соединение получали с помощью СФХ хирального разделения примера 123

используя Phenomenex OZ-H колонку (4,6 мм×250 мм, 5 мкм) и элюируя смесью 40-60% МеОН:ИПС:ДЭА (80:20:1) при 4 мл/мин. Собранный элюирующийся вторым пик являлся желаемым соединением, которому произвольно присвоили стереохимию. ЭСИ+ХИАД МС m/z 575,2 $[M+H]^+$.

Пример 217

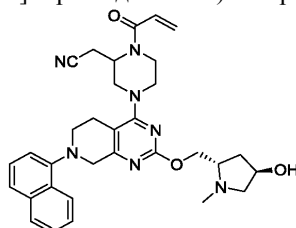
1-(4-(2-(((1-гидрокси-3-морфолинпропан-2-ил)окси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 8, используя 3-морфолинпропан-1,2-диол вместо (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ола на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 575,2 $[M+H]^+$.

Пример 218

2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-(2-(((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: в закручивающейся виае, раствор бензил 4-(2-хлор-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (2712 мкл, 0,27 ммоль) барботировали аргоном и (2S,4R)-4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (270 мг, 0,81 ммоль), Cs_2CO_3 (265 мг, 0,81 ммоль), Rhuphos Pd G3 (22,7 мг, 0,027 ммоль) последовательно добавляли в атмосфере аргона и продували аргоном в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли и концентрировали и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением бензил 4-(2-(((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (113 мг, 0,13 ммоль, 49% выход).

Стадия В: трет-бутил (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-(2-(((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (113 мг, 0,133 ммоль) в EtOH (1,3 мл, 0,133 ммоль) и ТГФ (1,3 мл, 0,133 ммоль) добавляли палладий (70,9 мг, 0,033 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O) и затем атмосферу H_2 вводили посредством вакуума с последующим добавлением давления шара. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли 1:1 МеОН и ТГФ и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С: трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат: трет-бутил (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (95 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламин (56 мкл, 0,40 ммоль) помещали в CH_2Cl_2 (1331 мкл, 0,13 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли акрилоилхлорид (2661 мкл, 0,27 ммоль) (свежеприготовленный 0,1М раствор в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Воду добавляли в реакционную смесь и смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

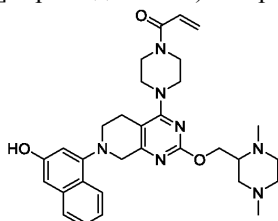
Стадия D: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. трет-Бутил (2S,4R)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат (92 мг, 0,12 ммоль) помещали в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФК (92 мкл, 1,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (80 мг, 0,12 ммоль), формальдегид (45,0 мкл, 0,60 ммоль) и Na(OAc)₃BH (50,8 мг, 0,24 ммоль) помещали в ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества, который использовали как есть.

Стадия F: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил 2,2,2-трифторацетат: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (81 мг, 0,119 ммоль) помещали в ДХМ (5 мл) и добавляли HCl (594 мкл, 2,38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-50% ACN:вода с 0,1% ТФК) с получением 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (38,9 мг, 0,057 ммоль, 48% выход). ЭСИ+ХИАД MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Пример 219

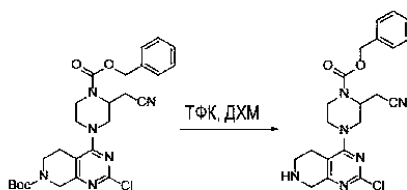
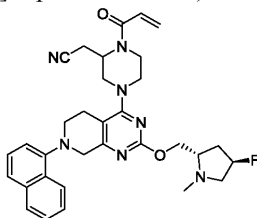
1-(4-(2-((1,4-диметилпиперазин-2-ил)метокси)-7-(3-гидрокси-нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 127, используя (1,4-диметил-2-пиперазинил)метанол вместо N-метил-L-пролинола на стадии D. ЭСИ+ХИАД MS m/z 558,3 [M+H]⁺.

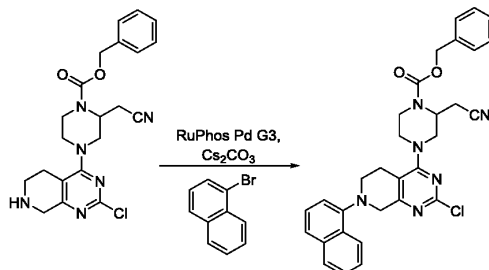
Пример 220

2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

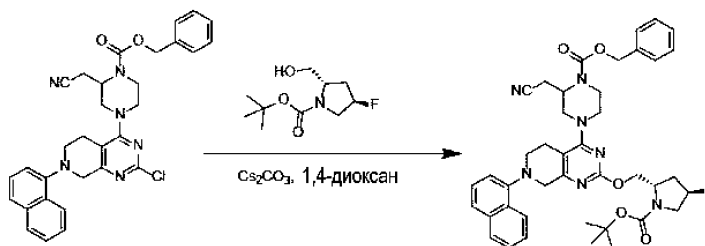


Стадия A: бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-

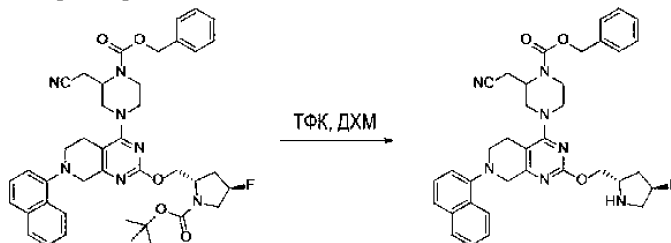
(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (4,00 г, 7,59 ммоль) в ДХМ (25,3 мл, 7,59 ммоль) добавляли трифторуксусная кислота (17,4 мл, 227,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали до получения густого масла. Медленно добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3×50 мл). Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желаемого продукта (3,24 г, 7,6 ммоль, 100% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,2 $[M]^+$.



Стадия В: бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: в круглодонную колбу добавляли карбонат цезия (8,01 г, 24,6 ммоль), бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (3,5 г, 8,2 ммоль), 1-бромнафтаден (4,6 мл, 32,8 ммоль) и RuPhos Pd G3 (1,0 г, 1,23 ммоль). После вакуумирования колбы, через септу в потоке аргона добавляли 1,4-диоксан (82,0 мл, 8,20 ммоль). Через смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду и экстрагировали этилацетатом и органические фракции концентрировали при пониженном давлении. Желтое твердое вещество растворяли в минимальном количестве ДХМ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25-60% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 3,6 ммоль, 44,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 553,2 $[M]^+$.

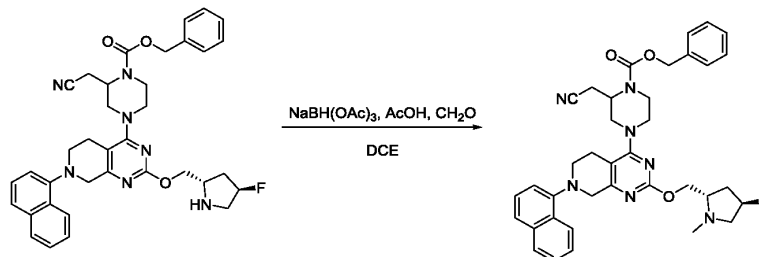


Стадия С: бензил 4-(2-(((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: в виале бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 0,22 ммоль) растворяли в диоксане (108 мкл, 0,217 ммоль) и обрабатывали карбонатом цезия (141 мг, 0,434 ммоль), и (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-2-гидрокси-метилпирролидином (47,6 мг, 0,217 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение 12ч. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-6% MeOH в ДХМ). ЭСИ+ХИАД МС m/z 736,3 $[M+H]^+$.

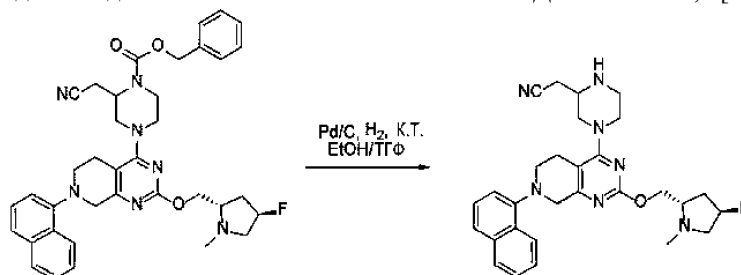


Стадия D: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 4-(2-(((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (125 мг, 0,170 ммоль) в ДХМ (170 мкл, 0,170 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (195 мкл, 2,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Органические слои промывали насыщенным вод-

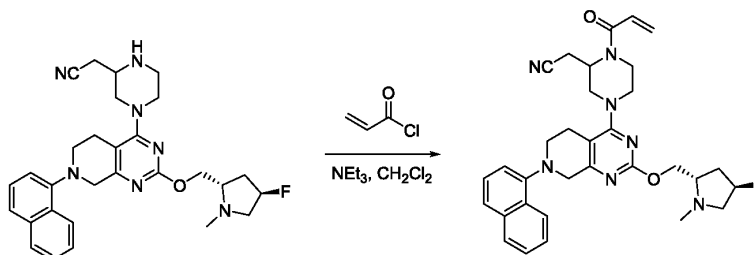
ным раствором гидрокарбоната натрия и водный слой обратно экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои концентрировали и остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 636,3 $[M+H]^+$.



Стадия E: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (105 мг, 0,1652 ммоль) в DCE (3303 мкл, 0,1652 ммоль) добавляли формальдегид (124,1 мкл, 1,652 ммоль) (37% в воде) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (175,0 мг, 0,8258 ммоль). Смесь перемешивали интенсивно при к.т. в течение 2,5 ч. Смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 650,3 $[M+H]^+$.



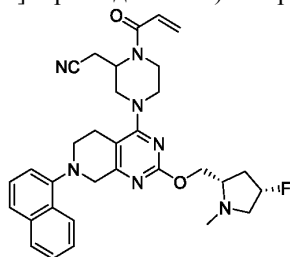
Стадия F: 2-(4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (85 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1308 мкл, 0,13 ммоль) и ТГФ (1308 мкл, 0,13 ммоль) добавляли палладий (70 мг, 0,033 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O) и затем атмосферу H₂ вводили посредством вакуума с последующим добавлением давления шара. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь затем разбавляли MeOH и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением 2-(4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила. ЭСИ+ХИАД МС m/z 516,3 $[M+H]^+$.



Стадия G: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (65 мг, 0,126 ммоль) в ДХМ (1261 мкл, 0,126 ммоль) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (2521 мкл, 0,252 ммоль) (свежеприготовленный 0,1М раствор в ДХМ) с последующим добавлением триэтиламина (35,1 мкл, 0,252 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-50% ACN:вода с 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения. ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,3 $[M+H]^+$.

Пример 221

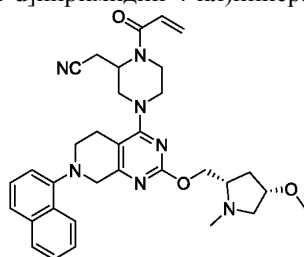
2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 220, стадия С-Г, используя трет-бутил (2S, 4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат вместо трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,3 [M+H]⁺.

Пример 222

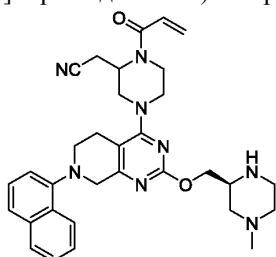
2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 220 (стадии С-Г), заменяя трет-бутил (2S,4S)-2-(гидроксиметил)-4-метокси-1-метилпирролидин-1-карбоксилат на (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-2-гидроксиметилпирролидин на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 582,3 [M+H]⁺.

Пример 223

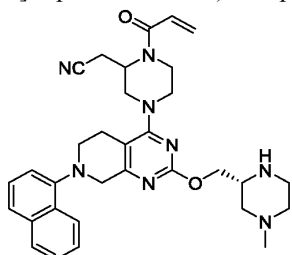
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилпиперазин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадии А-Г: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилпиперазин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 220 (стадии С-Г), заменяя трет-бутил (S)-2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат на (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-2-гидроксиметилпирролидин на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,3 [M+H]⁺.

Пример 224

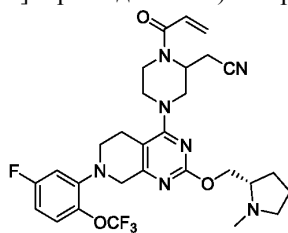
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилпиперазин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 220 (стадии С-Г), заменяя трет-бутил (R)-2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат на трет-бутил (S)-2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилат на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,3 [M+H]⁺.

Пример 225

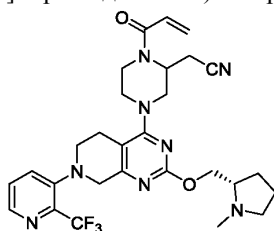
2-(1-акрилоил-4-(7-(5-фтор-2-(трифторметокси)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 Стадии E-G, заменяя 2-бром-4-фтор-1-(трифторметокси)бензол на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,3 $[M+H]^+$.

Пример 226

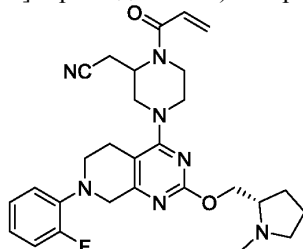
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 3-бром-2-(трифторметил)пиридине на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 $[M+H]^+$.

Пример 227

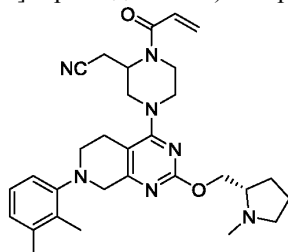
2-(1-акрилоил-4-(7-(2-фторфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 Стадии E-G, заменяя 1-бром-2-фторбензол на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 520,3 $[M+H]^+$.

Пример 228

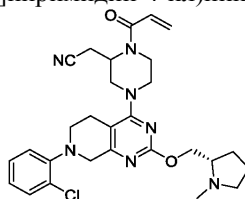
2-(1-акрилоил-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии E-G, заменяя 1-бром-2,3-диметилбензол на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 530,3 $[M+H]^+$.

Пример 229

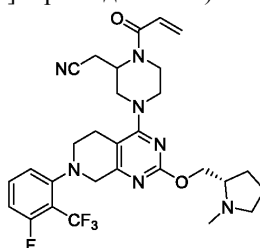
2-(1-акрилоил-4-(7-(2-хлорфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии E-G, заменяя 1-бром-2-хлорбензол на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 536,2 $[M]^+$.

Пример 230

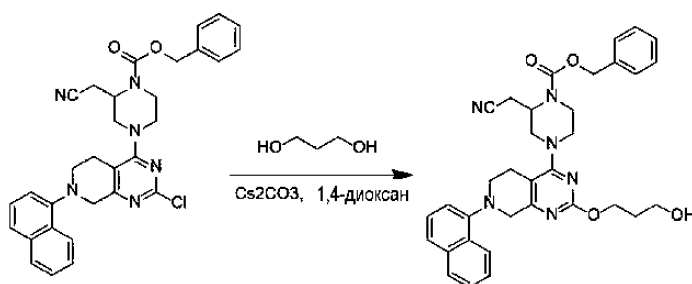
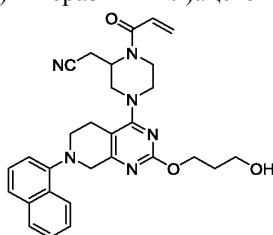
2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



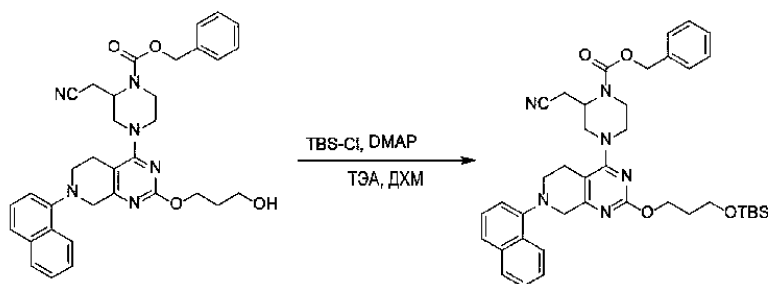
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии E-G, заменяя 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 $[M+H]^+$.

Пример 231

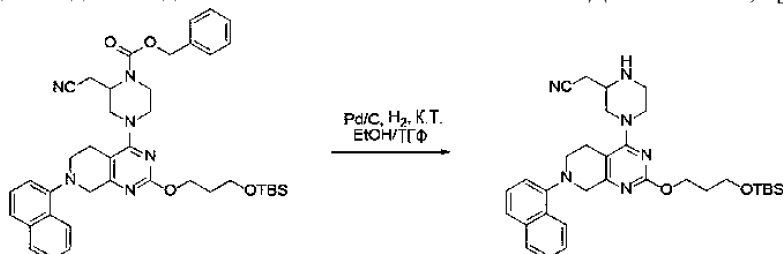
2-(1-акрилоил-4-(2-(3-гидроксипропокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



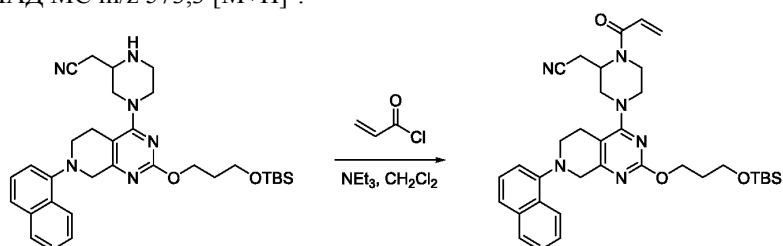
Стадия А: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(3-гидроксипропокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 220 стадия С, заменяя пропан-1,3-диол на (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-2-гидрокси-метилпирролидин. ЭСИ+ХИАД МС m/z 593,3 $[M+H]^+$.



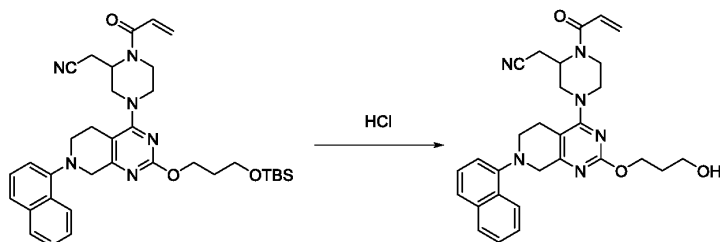
Стадия В: бензил 4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: в вialsу добавляли бензил 2-(цианометил)-4-(2-(3-гидроксипропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (77,6 мг, 0,131 ммоль), который растворяли в ДХМ (655 мкл, 0,131 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и затем триэтиламин (36,5 мкл, 0,262 ммоль) добавляли с последующим добавлением 4-(диметиламино)-пиридина (4,80 мг, 0,04 ммоль). Затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (29,6 мг, 0,196 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение ночи при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия (5 мл) и смесь дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 707,4 $[M+H]^+$.



Стадия С: 2-(4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил 4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (106 мг, 0,150 ммоль) в EtOH (1499 мкл, 0,150 ммоль) и ТГФ (1499 мкл, 0,150 ммоль) добавляли палладий (79,8 мг, 0,0375 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O) и затем атмосферу H₂ вводили посредством вакуума с последующим добавлением давления шара. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь затем разбавляли MeOH и фильтровали через стекловолонный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали до бесцветного твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 573,3 $[M+H]^+$.



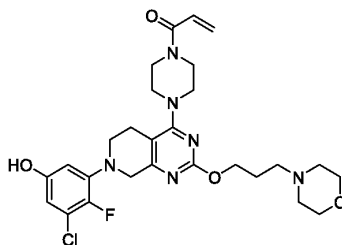
Стадия D: 2-(1-акрилоил-4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (75 мг, 0,131 ммоль) в ДХМ (1309 мкл, 0,131 ммоль) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (2619 мкл, 0,262 ммоль) (свежеприготовленный 0,1М раствор в ДХМ) с последующим добавлением триэтиламина (36,5 мкл, 0,262 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ+ХИАД МС m/z 627,4 $[M+H]^+$.



Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(3-гидроксипропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-(1-акрилоил-4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (90 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1436 мкл, 0,14 ммоль) добавляли хлористоводородную кислоту (4,0 М в 1,4-диоксане) (359 мкл, 1,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин после чего в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали 10% ИПС в CHCl_3 (3×15 мл). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-95% $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ с 0,1 ТФК). ЭСИ+ХИАД МС m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 232

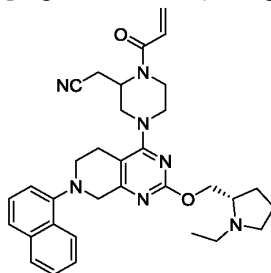
1-(4-(7-(3-хлор-2-фтор-5-гидроксифенил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 1 стадии C-F, заменяя промежуточное соединение 25 на бензил 4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат и 1-бром-3-хлор-2-фтор-5-(метоксиметокси)бензол на 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтаден на стадии C. ЭСИ+ХИАД МС m/z 561,2 $[\text{M}]^+$.

Пример 233

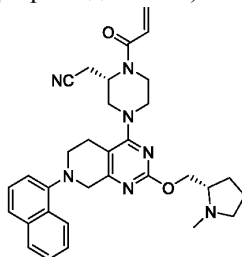
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

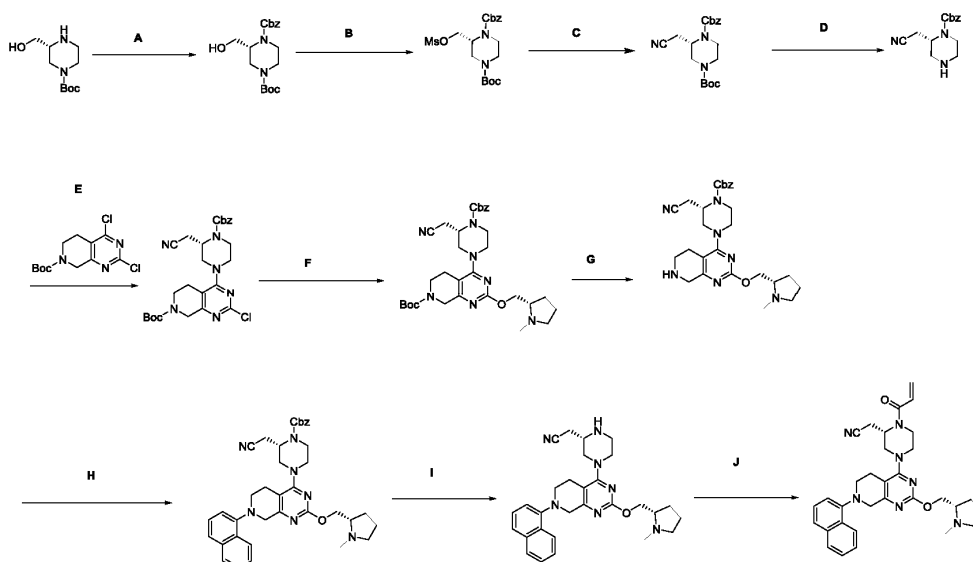


2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Данное соединение получали аналогично способу для примера 147, заменяя (S)-(1-этилпирролидин-2-ил)метанол на N-метил-L-пролинол на [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 234

2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил





Стадия А. 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: к перемешиваемому двухфазному раствору (R)-1-Бос-3-гидроксиметилпиперазина (5,00 г, 23,1 ммоль) и NaHCO_3 (5,83 г, 69,4 ммоль) в этилацетате (46,2 мл) и воде (46,2 мл) при 0°C добавляли бензилхлорформиат (4,95 мл, 34,7 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50,0 мл) и органический слой разделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом 10-50% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением указанного в заголовке соединения (7,62 г, 21,7 ммоль, 94,1%). ЭСИ МС m/z 251,1 $[\text{M-Бос}+\text{H}]^+$.

Стадия В. 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: к раствору 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,69 г, 4,83 ммоль) и триэтиламина (1,01 мл, 7,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (32,2 мл) при 0°C добавляли по каплям MsCl (0,561 мл, 7,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в делительную воронку, разбавляли этилацетатом, затем промывали последовательно 1н HCl , вода, NaHCO_3 (насыщ.), и насыщенным водным раствором хлорида натрия с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, -100%, неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.). ЭСИ МС m/z 329,1 $[\text{M-Бос}+\text{H}]^+$.

Стадия С. 1-бензил 4-(трет-бутил) (S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: раствор 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (2,10 г, 4,90 ммоль), цианид натрия (0,480 г, 9,80 ммоль) в DMA (49,0 мл) нагревали при 55°C в течение 1 дня. Прхождение реакции контролировали с помощью ВЭЖХ (15 мин способ). Смесь распределяли между EtOAc/насыщенный водный раствор хлорида натрия, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×), сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, 3,90 ммоль, 79,5%). Водные слои подщелачивали и отбрасывали в цианидные отходы. ЭСИ МС m/z 260,1 $[\text{M-Бос}+\text{H}]^+$.

Стадия D. Бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат гидрохлорид: 1-бензил 4-(трет-бутил) (S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (5,32 г, 14,8 ммоль) помещали в CH_2Cl_2 (25 мл) и добавляли HCl (4,0 н в диоксане, 18,5 мл, 74,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 99%). ЭСИ МС m/z 260,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия Е. трет-Бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: раствор бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,01 г, 3,89 ммоль), трет-бутил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (1,18 г, 3,89 ммоль) и DIEA (1,36 мл, 7,79 ммоль) в ДМСО (19,5 мл) нагревали при 50°C в течение 1 дня. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида натрия и органические фракции отделяли. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×), сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, 3,09 ммоль, 79,4%). ЭСИ МС m/z 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F. трет-Бутил 4-(((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: В 250 мл толстостенную круглодонную колбу с PTFE закручивающейся крышкой добавляли раствор трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (1,64 г, 3,11 ммоль) в диоксане (31,1 мл) и смесь продували аргоном. К

смеси последовательно добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (1,08 г, 9,34 ммоль), Cs_2CO_3 (3,04 г, 9,34 ммоль) и Ruphos-Pd Gen3 (0,260 г, 0,311 ммоль) в атмосфере аргона и смесь продували в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 дня. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и органические фракции промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×). Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-20% (MeOH + 2% NH_4OH) в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (1,42 г, 2,34 ммоль, 75,3%). ЭСИ МС m/z 606,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G. Бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат бистрифторацетатная соль: раствор трет-бутил 4-(((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (38 мг, 0,063 ммоль) в CH_2Cl_2 (627 мкл) и ТФК (242 мкл, 3,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали и использовали бис-ТФК соль непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (46 мг, 0,063 ммоль, 100%). ЭСИ МС m/z 506,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

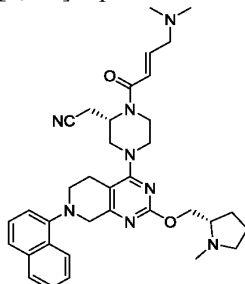
Стадия H. Бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: суспензию бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат бистрифторацетата (46 мг, 0,063 ммоль), 1-бромнафтагена (39,3 мг, 0,190 ммоль) и Cs_2CO_3 (61,9 мг, 0,190 ммоль) в диоксане (633 мкл) барботировали аргоном в течение 5 мин. К данной смеси добавляли Ruphos Pd Gen 3 (5,29 мг, 0,006 ммоль) и полученную суспензию продували в течение дополнительной 1 минуты аргоном. Вials закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 5% MeOH/1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ изократично с получением указанного в заголовке соединения (31,9 мг, 0,050 ммоль, 79,8%). ЭСИ МС m/z 632,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия I. 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (31 мг, 0,049 ммоль) в метаноле (981 мкл) и ТГФ (981 мкл) продували азотом, добавляли Pd/C (10,4 мг, 0,00491 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере H_2 под давлением шара в течение 1 дня. Реакционную смесь фильтровали через PTFE шприцевой фильтр (25 мм) и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (23,4 мг, 0,047 ммоль, 95,8%). ЭСИ МС m/z 498,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия J. 2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (23,4 мг, 0,047 ммоль) в CH_2Cl_2 (470 мкл) добавляли DIEA (41,1 мкл, 0,235 ммоль) затем акрилоилхлорид (12 мкл, 0,141 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 2 н K_2CO_3 и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 5% MeOH/1% NH_4OH в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (19,2 мг, 0,035 ммоль, 74,0%). ЭСИ МС m/z 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 235

2-(((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

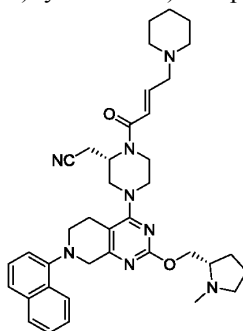


Стадия A. 2-(((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (25 мг, 0,0502 ммоль) из примера 234 стадия I, (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (13,0 мг, 0,100 ммоль), DIEA (43,9 мкл, 0,251

ммоль) в CH_2Cl_2 (502 мкл) добавляли НАТУ (28,7 мг, 0,0754 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной-С18 элюируя смесью 5-95% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% ТФК. Желаемые фракции распределяли между ЭА/2М K_2CO_3 . Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19,0 мг, 0,031 ммоль, 62,1%). ЭСИ МС m/z 609,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 236

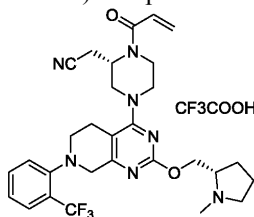
2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(E-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А. 2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(E-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил получали аналогично способу для примера 235, заменяя (2E)-4-(1-пиперидинил)-2-бутеновую кислоту HCl , с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,046 ммоль, 92,0%). ЭСИ МС m/z 649,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 237

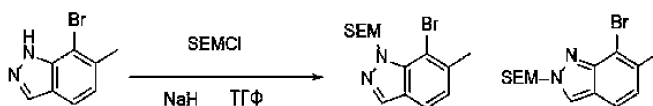
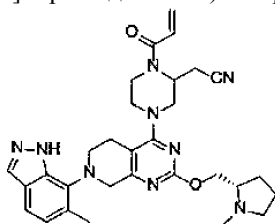
2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил 2,2,2-трифторацетат



Синтезировали аналогично способу для примера 234, заменяя 1-бром-2-(трифторметил)бензол на 1-бромнафтаген. ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 238

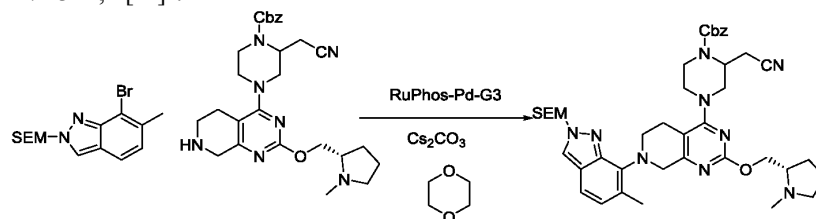
2-(1-акрилоил-4-(7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



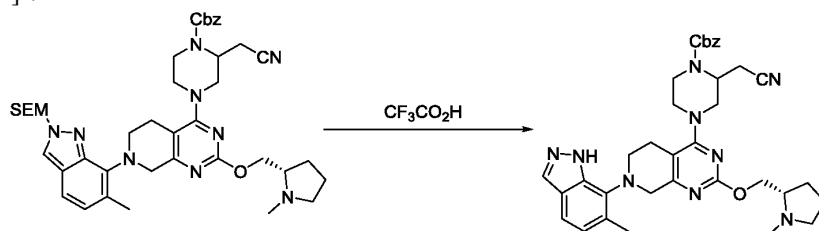
Стадия А: 7-бром-6-метил-2-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2H-индазол.

Раствор 7-бром-6-метил-1H-индазола (200 мг, 0,948 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл, 0,948 ммоль) охлаждали при перемешивании в ледяной бане. Гидрид натрия (45,5 мг, 1,14 ммоль) добавляли порциями к смеси и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (0,201 мл, 1,14 ммоль) затем добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия

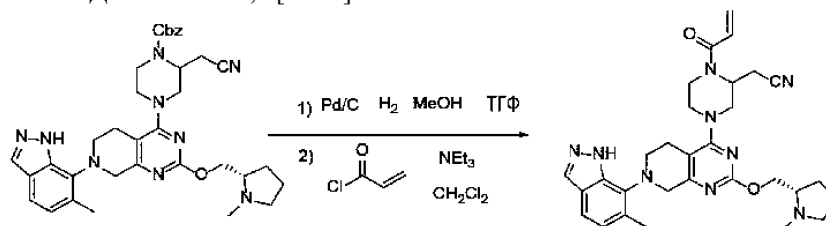
(10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле используя 20 до 40% EtOAc /смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением 7-бром-6-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола (46 мг, 14%) вместе с его изомером 7-бром-6-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазолом (214 мг, 66%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 341,1 $[\text{M}]^+$.



Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-(7-(6-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,099 ммоль), 7-бром-6-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола (46 мг, 0,13 ммоль), Cs_2CO_3 (97 мг, 0,30 ммоль), RuPhos Pd G3 (83 мг, 0,099 ммоль) и диоксана (1 мл) продували азотом и перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 24 г, используя 2 до 20% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (50 мг, 66%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 766,4 $[\text{M}]^+$.



Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил 2-(цианометил)-4-(7-(6-метил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (10 мг, 0,0131 ммоль) (10 мг, 0,0131 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл, 13,1 ммоль) и делто-коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в этилацетат (20 мл) и органические фазы осторожно промывали 2М Na_2CO_3 (10 мл, 20 ммоль), водой (2×3 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением слегка-желтого твердого вещества (8 мг, 96%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 636,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

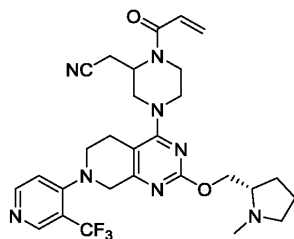


Стадия D: 2-(1-акрилоил-4-(7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: перемешиваемую смесь бензил 2-(цианометил)-4-(7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (16 мг, 0,02517 ммоль), метанола (1,5 мл, 0,02517 ммоль), тетрагидрофурана (1,815 мг, 0,02517 ммоль) и палладия на углеводе (10 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали ТГФ (3×3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении до объема ~0,5 мл, растворяли в ДХМ (5 мл), охлаждали до -30°C при перемешивании в $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}_2$ бане. Триэтиламин (0,02 мл, 5 экв.) затем добавляли с последующим добавлением акрилоилхлорида (0,006134 мл, 0,07550 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 мин при -30°C. В реакционную смесь добавляли NH_4OH (0,03 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между 1М NaHCO_3 (3 мл) и EtOAc (15 мл) и слои раз-

деляли. Органический слой промывали водой (3 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 12 г, используя от 10 до 20% MeOH/ДХМ +0,2% NH_4OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества (5,96 мг, 43%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 556,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 239

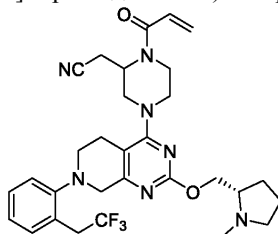
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 4-бром-3-(трифторметил)пиридин гидробромид вместо 1-бром-2-(трифторметил)бензола на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 240

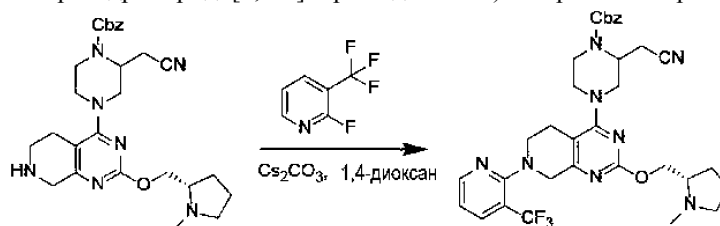
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



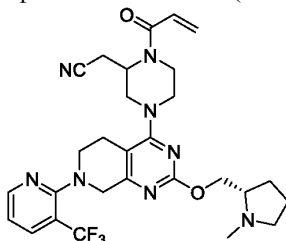
Синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 1-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)бензол вместо 1-бром-2-(трифторметил)бензола на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 584,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 241

бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия А: в виале, бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,198 ммоль) растворяли в диоксане (98,9 мкл, 0,198 ммоль) и обрабатывали карбонатом цезия (129 мг, 0,396 ммоль), и 2-фтор-3-(трифторметил)пиридином (163 мг, 0,989 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ).

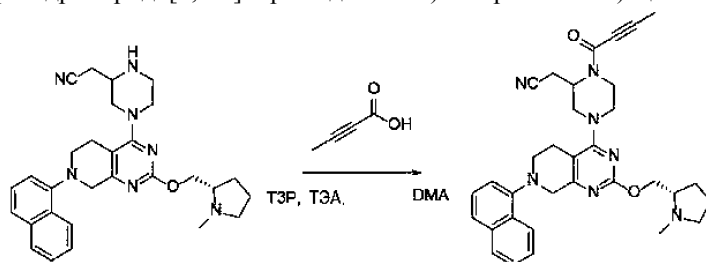


Стадия В: синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии F-G используя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат вместо бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 [M+H]⁺.

Пример 242

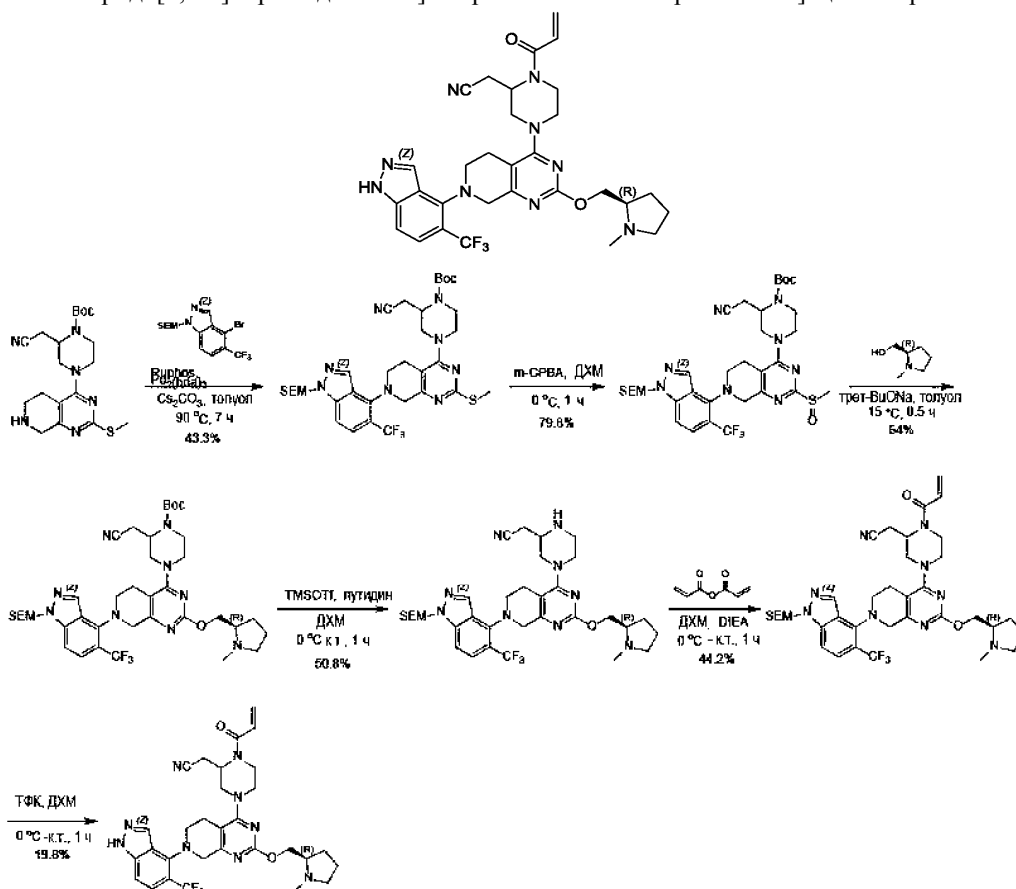
2-(1-(бут-2-иноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



При 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (603 мкл, 0,06 ммоль) добавляли 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,06 ммоль) и триэтиламин (12,2 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали и добавляли 2-бутиновую кислоту (6,08 мг, 0,07 ммоль) в одну порцию. Затем, циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (26,9 мкл, 0,09 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органические слои промывали насыщенным LiCl, NaCl и водой (10 мл каждая промывка). Слои сушили и концентрировали с получением твердого вещества, которое очищали с помощью обращенно-фазовой преп ВЭЖХ (5-95% ACN:H₂O, с 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 243

2-[4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,05 г, 2,60 ммоль), 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силана (1,13 г, 2,86 ммоль), RuPhos (484 мг, 1,04 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,11 г,

6,49 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (475 мг, 519 мкмоль) в атмосфере N_2 , суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА от 30:1 до 4:1) и затем обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ACN: 100%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 1,12 ммоль, 43,3% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 719,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (17 мл) добавляли $m\text{-CPBA}$ (240 мг, 1,18 ммоль, 85,0% чистота) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15 мл) при 0°C и разделяли, затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 80%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (730 мг, 944 мкмоль, 79,8% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 735,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 408 мкмоль) и [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (94,0 мг, 816 мкмоль) в толуоле (6 мл) добавляли трет-BuONa (58,8 мг, 612 мкмоль) при 15°C и перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли EtOAc (15 мл) и воду (5 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 54%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (216 мг, 261 мкмоль, 64,0% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 786,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 242 мкмоль) и 2,6-диметилпиридина (311 мг, 2,90 ммоль, 338 мкл) в ДХМ (4 мл) добавляли TMSOTf (645 мг, 2,90 ммоль, 524 мкл) при 0°C и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (1 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 40%). 2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (85 мг, 123 мкмоль, 50,8% выход, 99,0% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 686,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

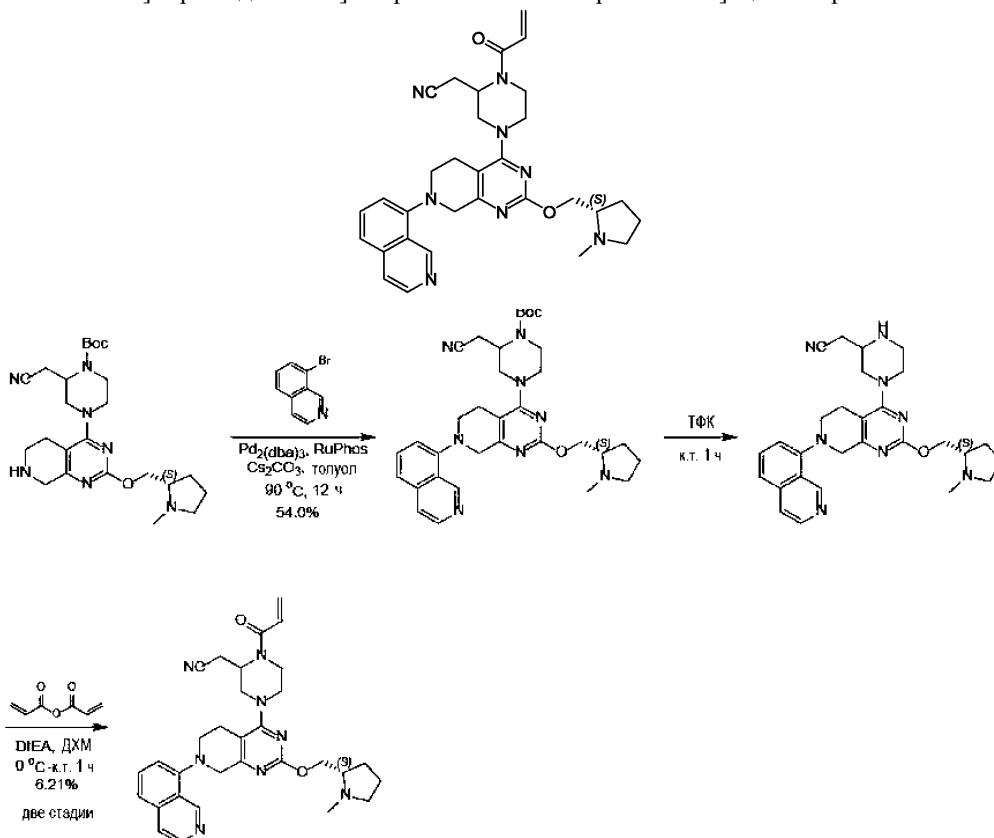
Стадия E: 2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (85,0 мг, 124 мкмоль), DIEA (96,1 мг, 744 мкмоль, 130 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (23,4 мг, 186 мкмоль) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (2 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 48%) с получением 2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (45 мг, 54,7 мкмоль, 44,2% выход, 90,0% чистота) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,16 (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,45- 6,36 (м, 1H), 5,84 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,44 - 4,28 (м, 3H), 4,21- 4,08 (м, 2H), 3,98 (уш. д., $J=12,0$ Гц, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 2H), 3,48 - 3,39 (м, 2H), 3,32 (уш. с, 1H), 3,10 (уш.с, 2H), 2,99 - 2,86 (м, 2H), 2,80 (уш. с, 2H), 2,73 - 2,58 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,28 (уш. с, 1H), 2,05 (уш. с, 1H), 1,77 (уш. с, 4H), 0,94 - 0,88 (м, 2H), -0,04 (с, 9H).

Стадия F: 2-[4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (45 мг, 60,8 мкмоль) в ДХМ (0,15 мл) добавляли ТФК (208 мг, 1,82 ммоль, 135 мкл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2 мл) до pH 8. Полученную смесь экстрагировали ДХМ: MeOH (10:1) (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - ACN]; В%: 10-40%, 10,5 мин) с получением 2-[4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (8,2 мг, 12,0 мкмоль, 19,8% выход, 96,2% чистота, формиат) в виде желтого масла. ЭСИ MS m/z 610,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 244

2-[4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



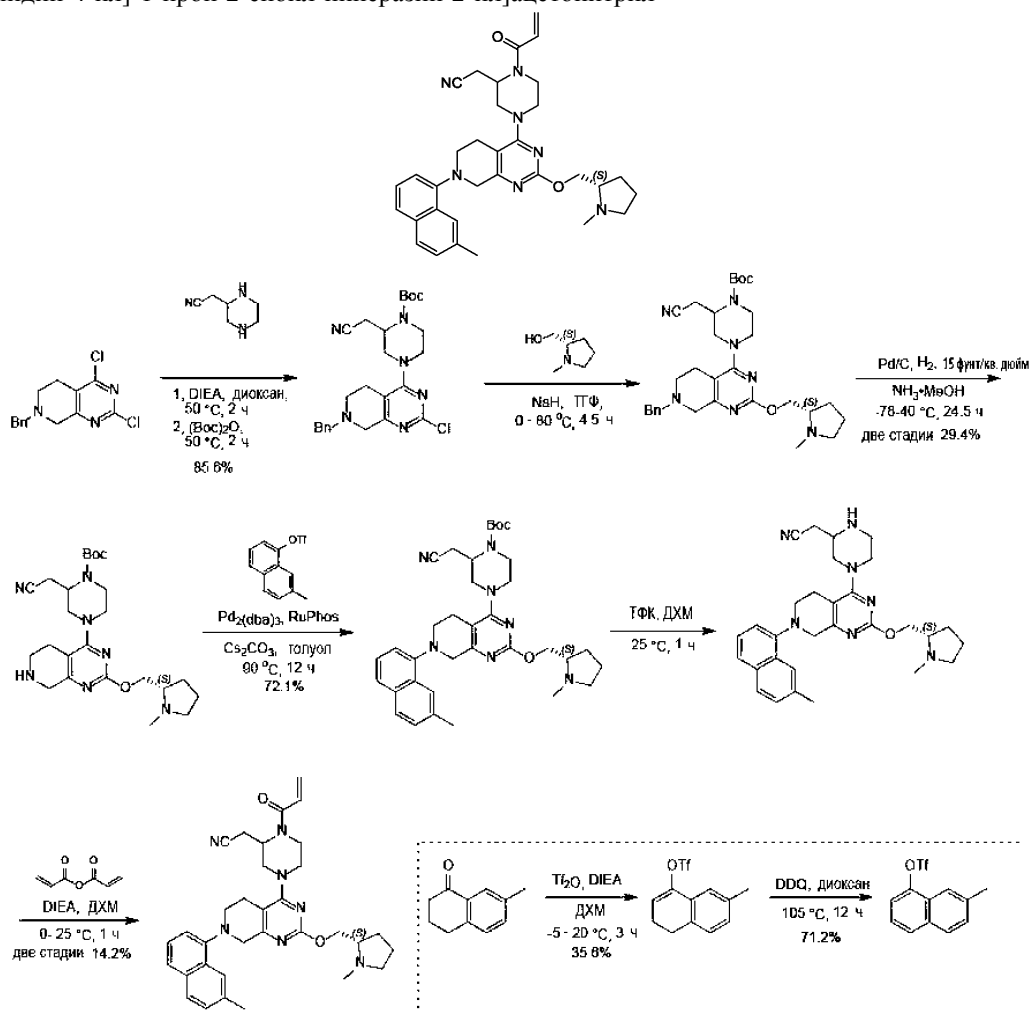
Стадия A: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 445 мкмоль), 8-бромизохинолина (185 мг, 891 мкмоль), RuPhos (41,6 мг, 89,1 мкмоль) и Cs_2CO_3 (435 мг, 1,34 ммоль) в толуоле (4,5 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40,8 мг, 44,5 мкмоль) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 20%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 240 мкмоль, 54,0% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 599,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 2-[4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: раствор трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 317 мкмоль) и ТФК (724 мг, 6,35 ммоль, 470 мкл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (230 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде коричневого масла.

Стадия С: 2-[4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (230 мг, 316 мкмоль, 2ТФК) и DIEA (409 мг, 3,17 ммоль, 551 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (47,9 мг, 380 мкмоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Воду (5 мл) добавляли к смеси. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - АСН]; В%: 1-20%, 10 мин) с получением 2-[4-[7-(8-изохинолил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (12,5 мг, 19,7 мкмоль, 6,23% выход, 94,5% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС *m/z* 553,2 [M+H]⁺.

Пример 245

2-[4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: (7-метил-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат: к раствору 7-метилтетралин-1-она (2,00 г, 12,5 ммоль) и DIPEA (4,84 г, 37,5 ммоль, 6,52 мл) в ДХМ (30 мл) добавляли Т₂О (5,28 г, 18,7 ммоль, 3,09 мл) по каплям при -5°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА от 1/0 до 100/1) с получением (7-метил-3,4-дигидронафтален-

1-ил)трифторметансульфоната (1,53 г, 4,45 ммоль, 35,6% выход, 85,0% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,17 (с, 1H), 7,11- 7,05 (м, 2H), 6,01 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,83 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,50 (дт, J=4,8, 8,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

Стадия В: (7-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат: смесь (7-метил-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифтор метансульфоната (1,40 г, 4,79 ммоль) и DDQ (2,17 г, 9,58 ммоль) в диоксане (28 мл) перемешивали при 105°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА от 1/0 до 100/1) с получением (7-метил-1-нафтил) трифторметансульфоната (1,10 г, 3,41 ммоль, 71,2% выход, 90,0% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,87 - 7,79 (м, 3H), 7,49 - 7,38 (м, 3H), 2,59 (с, 3H).

Стадия С: трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (10 г, 34,0 ммоль), 2-пиперазин-2-илацетонитрила (10,1 г, 51,0 ммоль, 2 HCl) и DIEA (17,6 г, 136 ммоль, 23,7 мл) в диоксане (100 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Вос₂O (14,8 г, 68,0 ммоль, 15,6 мл) добавляли и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом (500 мл). Отделенный органический слой промывали водой (1×300 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл). Осадок фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением серого твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/1 до 1/2). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое затем объединяли с твердым веществом на фильтре с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (15 г, 29,10 ммоль, 85,6% выход, 93,7% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 483,1 [M+H]⁺.

Стадия D: 4-[7-бензил-2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (1,19 г, 10,4 ммоль, 1,23 мл, 2,5 экв.) в ТГФ (30,0 мл) добавляли NaN (331 мг, 8,28 ммоль, 60% чистоты в минеральном масле, 2,00 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. трет-Бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 4,14 ммоль, 1,00 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,86 г, неочищенный) в виде черного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ MS m/z 562,3 [M+H]⁺.

Стадия E: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: NH₃ барботировали в метанол (70,0 мл) при -78°C в течение 30 мин. трет-Бутил 4-[7-бензил-2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, неочищенный) и Pd/C (0,20 г, 10% чистота) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,1%)/ацетонитрил]. pH желаемых фракций доводили до pH >7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (5,00 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 845 мкмоль, две стадии 29,4% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ MS m/z 472,2 [M+H]⁺.

Стадия F: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: раствор трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (185 мг, 392 мкмоль), (7-метил-1-нафтил)трифторметансульфоната (159 мг, 549 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (35,9 мг, 39,2 мкмоль), RuPhos (36,6 мг, 78,5 мкмоль) и Cs₂CO₃ (320 мг, 981 мкмоль) в толуоле (30 мл) дегазировали N₂, а затем нагревали до 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода(0,1% NH₃·H₂O)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-

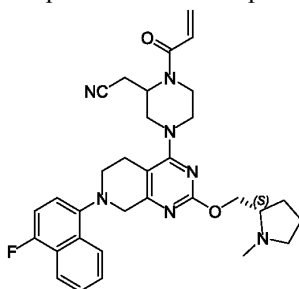
дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 283 мкмоль, 72,1% выход, 96,1% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 612,6 $[M+H]^+$.

Стадия G: 2-[4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: раствор трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 294 мкмоль) в ТФК (671 мг, 5,88 ммоль, 436 мкл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,37 г, неочищенный, ТФК соль) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия H: 2-[4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору 2-[4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (189 мг, неочищенный, ТФК) и DIEA (976 мг, 7,55 ммоль, 1,32 мл) в ДХМ (4 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (38,1 мг, 302 мкмоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - ACN]; В%: 15-45%, 10,5 мин) с получением 2-[4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (13,2 мг, 21,3 мкмоль, две стадии 14,2% выход, 98,4% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 566,5 $[M+H]^+$.

Пример 246

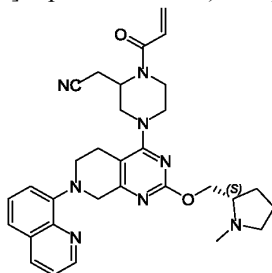
2-[4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил.



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, заменяя 1-бром-4-фторнафталина на 1-бромнафталин на стадии H. ЭСИ МС m/z 570,5 $[M+H]^+$.

Пример 247

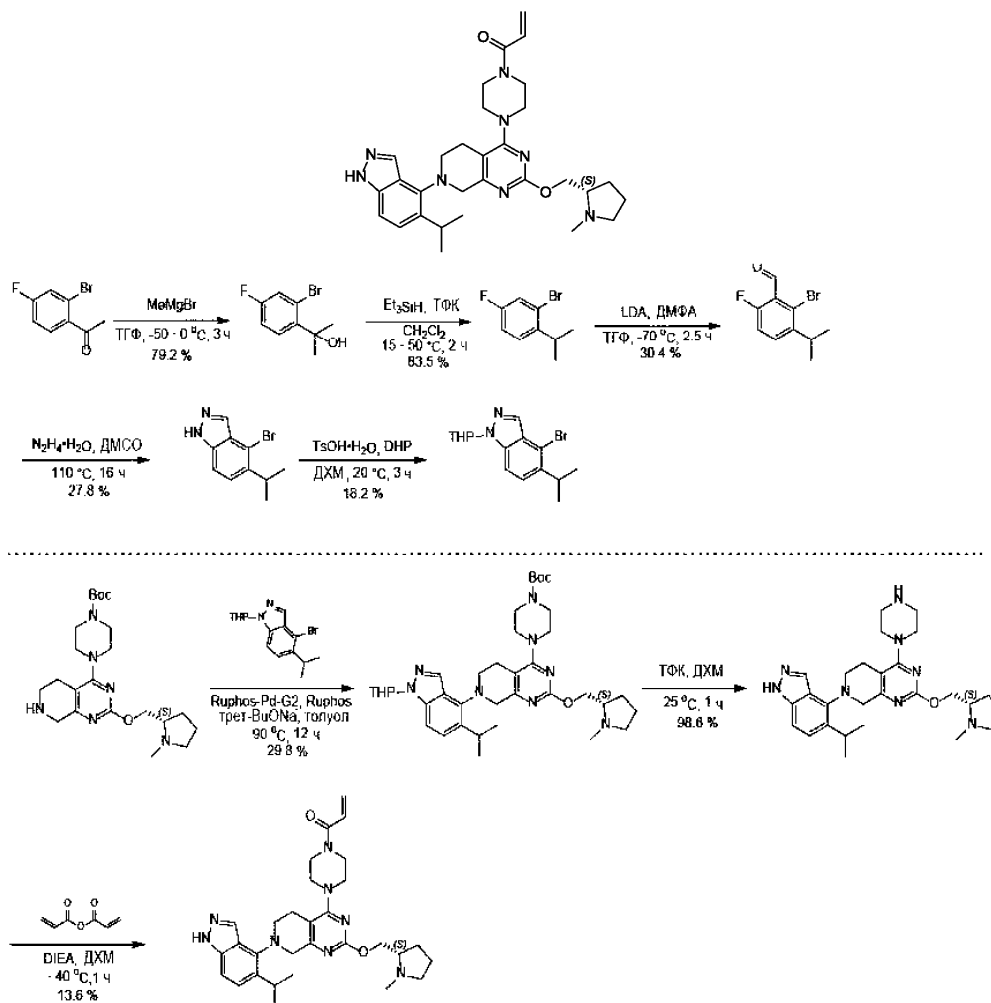
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(хинолин-8-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, заменяя 8-бромхинолин на 1-бромнафталин на стадии H. ЭСИ МС m/z 553,2 $[M+H]^+$.

Пример 248

(S)-1-(4-(7-(5-изопропил-1H-индазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 2-(2-бром-4-фтор-фенил)пропан-2-ол: к раствору 1-(2-бром-4-фтор-фенил)этанона (10 г, 46,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли MeMgBr (в диэтиловом эфире) (3 М, 46,08 мл) при -50°C . Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) при -50°C . Смесь нагревали до 15°C и затем разбавляли этилацетатом (500 мл). Отделенный органический слой промывали водой (1×500 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-бром-4-фтор-фенил)пропан-2-ола (10 г, 36,5 ммоль, 79,2% выход, 85% чистота) в виде бесцветного масла.

Стадия В: 2-бром-4-фтор-1-изопропил-бензол: к раствору 2-(2-бром-4-фтор-фенил)пропан-2-ола (9 г, 38,6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли Et₃SiH (8,98 г, 77,2 ммоль, 12,3 мл) и ТФК (65,1 г, 571 ммоль, 42,3 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч, а затем нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли этилацетатом (100 мл). pH водного слоя доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 100/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. 2-бром-4-фтор-1-изопропил-бензол (7 г, 32,2 ммоль, 83,5% выход) получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,36-7,27 (м, 2H), 7,09 - 7,02 (м, 1H), 3,46-3,31 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия С: 2-бром-6-фтор-3-изопропил-бензальдегид: к смеси 2-бром-4-фтор-1-изопропил-бензола (7 г, 32,2 ммоль в ТГФ (100 мл) добавляли LDA (2 М в толуоле, 24,2 мл) при -70°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, и затем добавляли ДМФА (7,07 г, 96,7 ммоль, 7,44 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли воду (100 мл) и экстрагировали

этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ\ЭА = от 1/0 до 10/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-6-фтор-3-изопропил-бензальдегида (2,4 г, 9,79 ммоль, 30,4% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 10,41 (с, 1H), 7,48 (дд, $J=5,6, 8,8$ Гц, 1H), 7,13(т, $J=9,2$, 1H), 3,57 - 3,46 (м, 1H), 1,26 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

Стадия D: 4-бром-5-изопропил-1H-индазол: к 2-бром-6-фтор-3-изопропил-бензальдегиду (2,4 г, 9,79 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15,4 г, 302 ммоль, 15 мл, 98% чистота) и смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением 4-бром-5-изопропил-1H-индазола (650 мг, 2,72 ммоль, 27,8% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 10,24 (уш. с, 1H), 8,08 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,56 (тд, $J=6,8, 13,6$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Стадия E: 4-бром-5-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: к раствору 3,4-дигидро-2H-пирана (457 мг, 5,44 ммоль, 497 мкл, 2 экв.) в дихлорметане (15 мл) добавляли $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (51,7 мг, 271 мкмоль) и 4-бром-5-изопропил-1H-индазол (650 мг, 2,72 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 4-бром-5-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (170 мг, 494 мкмоль, 18,2% выход, 94% чистота) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 323,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: трет-бутил 4-[7-(5-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь 4-бром-5-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (136 мг, 420 мкмоль), трет-бутил 4-[2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 323 мкмоль), RuPhos (15,1 мг, 32,4 мкмоль), RuPhos-Pd-G2 (25,1 мг, 32,4 мкмоль) и трет-BuONa (77,7 мг, 809 мкмоль) в толуоле (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = от 100/1 до 10/1) и желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[7-(5-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 96,5 мкмоль, 29,8% выход, 93% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 675,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

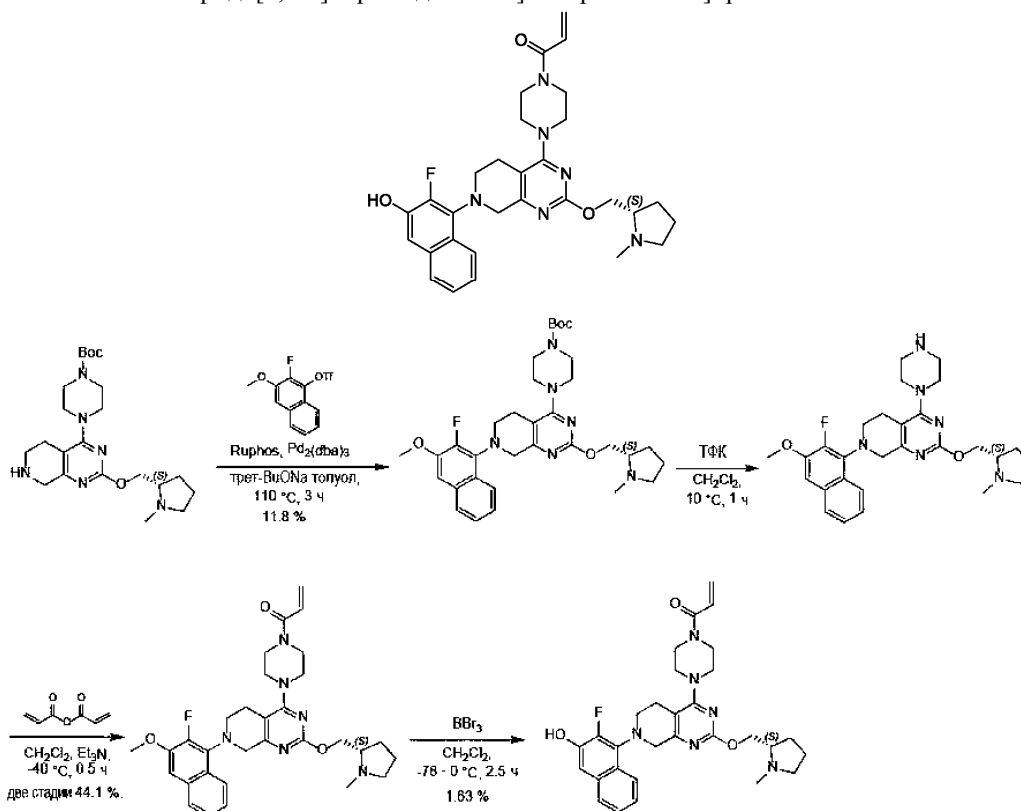
Стадия G: 7-(5-изопропил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин: к раствору трет-бутил 4-[7-(5-изопропил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 59,3 мкмоль) в дихлорметане (100 мкл) добавляли ТФК (101 мг, 889 мкмоль, 65,8 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(5-изопропил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (42 мг, 58,4 мкмоль, 98,6% выход, 2 ТФК) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ МС m/z 491,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия H: 1-[4-[7-(5-изопропил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к смеси 7-(5-изопропил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (42 мг, 58,4 мкмоль) и DIEA (75,5 мг, 584 мкмоль, 102 мкл) в дихлорметане (2 мл) добавляли раствор проп-2-еноил проп-2-еноат (7,37 мг, 58,4 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (1 мл) при -40°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (2 мл). Затем смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - ACN]; В%: 5-38%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-

(5-изопропил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (4,5 мг, 7,93 мкмоль, 13,6% выход, 96% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 545,2 $[M+H]^+$.

Пример 249

1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,16 ммоль), (2-фтор-3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (562 мг, 1,73 ммоль), RuPhos (108 мг, 231 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (106 мг, 116 мкмоль) и трет-BuONa (333 мг, 3,47 ммоль) в толуоле (7 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали и pH водного слоя доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , дихлорметан/метанол = 10/1) и смесь концентрировали с получением трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 274 мкмоль, 11,8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 607,0 $[M+H]^+$.

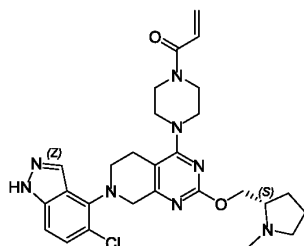
Стадия В: 7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин: смесь трет-бутил 4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 330 мкмоль) и ТФК (564 мг, 4,94 ммоль, 366 мкл) в дихлорметане (0,4 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (205 мг, неочищенный) в виде желтого масла которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭСИ МС m/z 507,0 $[M+H]^+$.

Стадия С: 1-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (0,20 г, неочищенный) и ТЭА (399 мг, 3,95 ммоль, 549 мкл) в дихлорметане (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (49,8 мг, 394 мкмоль) при -40°C, затем смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода

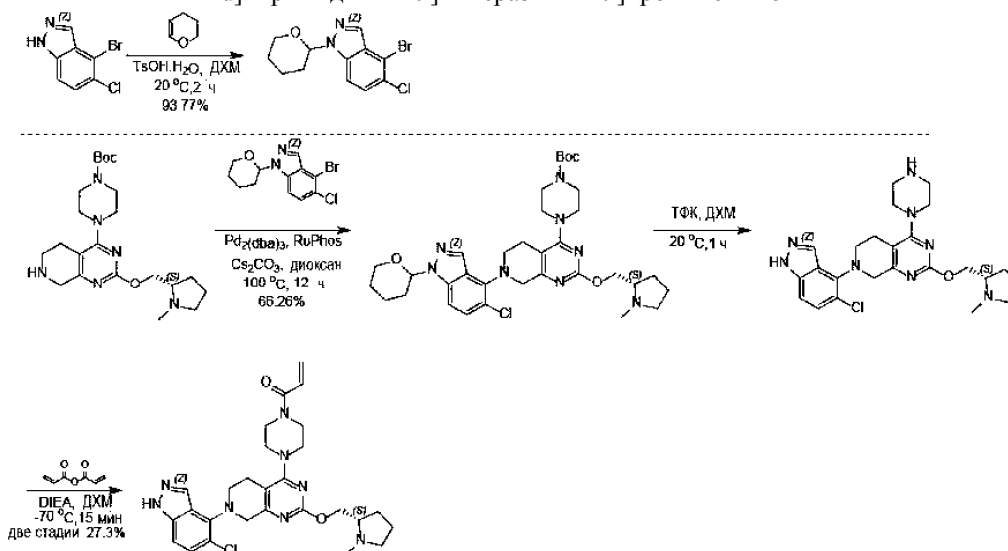
(0,1% ТФК)/ацетонитрил]. pH фракций содержащих соединение доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (10/1) (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (0,10 г, 174 мкмоль, 44,1% выход) в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 561,5 [M+H]⁺.

Стадия D: 1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 1-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (0,10 г, 174 мкмоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли BBr₃ (223 мг, 892 мкмоль, 85,9 мкл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч и при 0°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли дихлорметаном (3 мл) и водой и pH водного слоя доводили до pH > 7 добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия при -78-100°C. Водный слой затем экстрагировали дихлорметаном (3×5,00 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, дихлорметан/метанол = 10/1) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 30-60%, 3 мин) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 20-50%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 1-[4-[7-(2-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (1,59 мг, 2,91 мкмоль, 1,63% выход, 100% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 547,2 [M+H]⁺.

Пример 250



1-[4-[7-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: 4-бром-5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: к раствору 4-бром-5-хлор-1Н-индазола (100 мг, 432,0 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли TsOH H₂O (8,22 мг, 43,2 мкмоль) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (72,7 мг, 864 мкмоль, 79,0 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (20 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением 4-бром-5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (270 мг, 810 мкмоль, 93,8% выход) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 547,2 [M+H]⁺.

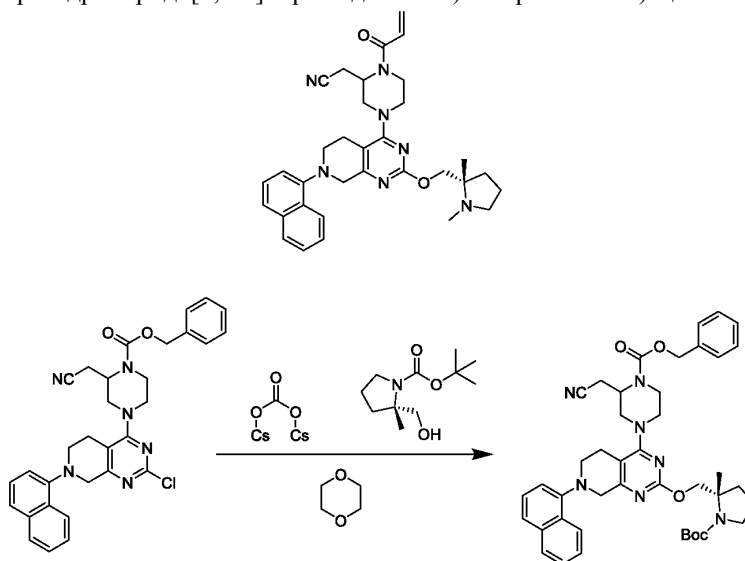
Стадия В: трет-бутил-4-[7-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (123 мг, 284,4 мкмоль), 4-бром-5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (135 мг, 427 мкмоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,0 мг, 28,4 мкмоль), RuPhos (20,0 мг, 42,9 мкмоль) и Cs_2CO_3 (278 мг, 853 мкмоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли воды (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/MeOH=10/1) с получением трет-бутил-4-[7-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130,0 мг, 188,4 мкмоль, 66,3% выход) в виде белого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 668,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 7-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин: к раствору трет-бутил 4-[7-(5-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 74,9 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1,95 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 7-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (40,0 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 483,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 1-[4-[7-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он: к раствору 7-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (40,0 мг, 2ТФК) и DIEA (50 мг, 387 мкмоль, 67,4 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли по каплям акриловый ангидрид (9,0 мг, 71,4 мкмоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -70°C в течение 15 мин. В реакционную смесь добавляли воды (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - ACN]; В%: 10-37%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 1-[4-[7-(5-хлор-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (11,9 мг, 20,8 мкмоль, две стадии 27,3%, 100% э.и.) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 537,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

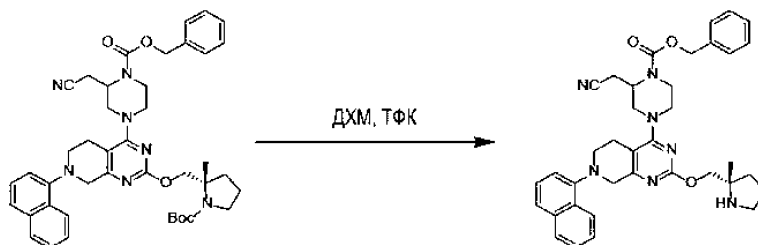
Пример 251

2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

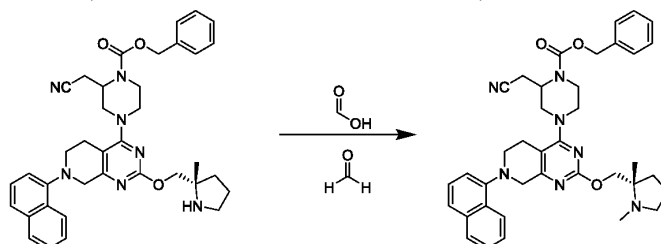


Стадия А: бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. В пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,362 ммоль) растворяли в диоксане (181 мкл, 0,362 ммоль) и обрабатывали карбонатом цезия (236 мг, 0,723 ммоль) и (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-

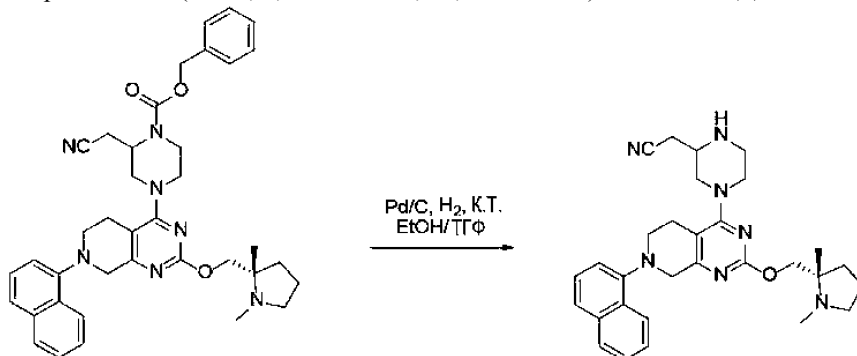
карбоксилатом (389 мг, 1,81 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на CombiFlash (0-10% ДХМ:MeOH). Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (264 мг, 0,361 ммоль, 99,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 732,4 $[M+H]^+$.



Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (264 мг, 0,361 ммоль) растворяли в дихлорметане (3607 мкл, 0,361 ммоль) и обрабатывали ТФК (556 мкл, 7,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Водный слой экстрагировали ДХМ (2X) и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 0,332 ммоль, 92,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,3 $[M+H]^+$.



Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 0,1662 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (94,05 мкл, 2,493 ммоль) и обрабатывали формальдегидом (1868 мкл, 24,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагировали ДХМ (2X), и органические фазы объединяли и сушили над Na_2SO_4 . Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на CombiFlash (0-10% ДХМ:MeOH). Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,1161 ммоль, 69,88% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 646,4 $[M+H]^+$.

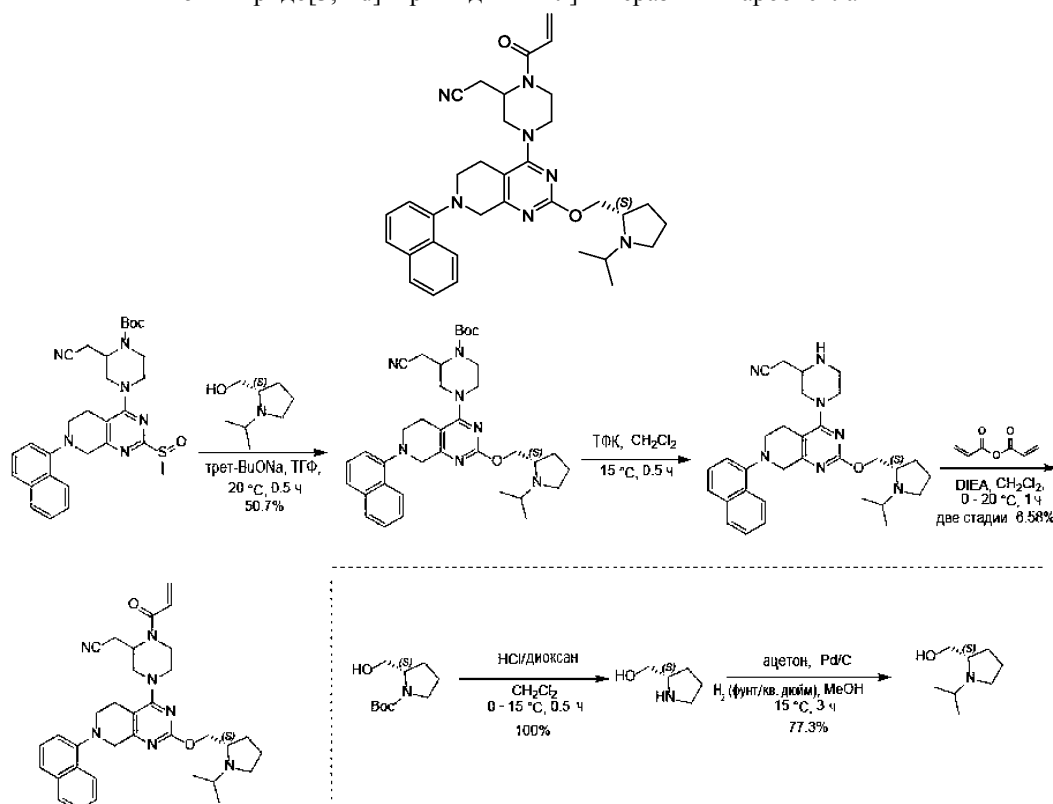


Стадия D: 2-(4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Раствор бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (117 мг, 0,181 ммоль) в EtOH (1812 мкл, 0,181 ммоль) и ТГФ (1812 мкл, 0,181 ммоль) продували N_2 в течение 5 мин. К этому раствору добавляли Палладий (96,4 мг, 0,0453 ммоль) (Degussa тип, 10% масс, 50% H_2O), и немедленно закрывали и продували N_2 в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 ч. ЖХ/МС показала чистый желаемый продукт. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (88 мг, 0,172 ммоль, 94,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К суспензии 2-(4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (88 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (1720 мкл, 0,17 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (14 мкл, 0,17 ммоль) с последующим добавлением Основание Хунига (60 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрат ресуспендировали в смеси 60:40 смесь ACN: H_2O и очищали на Gilson (преп ВЭЖХ) с использованием 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяли и свободное основание получали добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и органические фракции экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (14 мг, 0,025 ммоль, 14% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 $[M+H]^+$.

Пример 252

трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Стадия A: (S)-пирролидин-2-илметанол: к раствору (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил) пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 9,94 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 49,69 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 15°C в течение 30 мин, смесь концентрировали при пониженном давлении. (S)-пирролидин-2-илметанол (1,37 г, 9,96 ммоль, 100% выход, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия B: [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанол: смесь [(2S)-пирролидин-2-ил]метанола (750

мг, 7,41 ммоль, 724 мкл) и ацетона (4,31 г, 74,2 ммоль, 5,46 мл) в MeOH (20 мл) гидрировали в атмосфере H_2 (30 фунт/кв. дюйм) с Pd/C (100 мг, 7,41 ммоль, 10% чистота) при 15°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанол (0,821 г, 5,73 ммоль, 77,3% выход) получали в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 3,54 (дд, $J=4,0$, 10,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,35 (м, 1H), 2,99 - 2,86 (м, 3H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 1,94 - 1,82 (м, 1H), 1,82 - 1,66 (м, 3H), 1,15 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

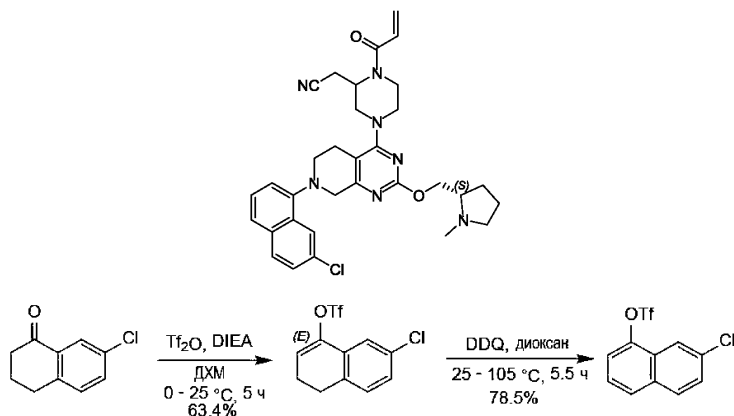
Стадия С: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат: к смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 549 мкмоль) и [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанола (157 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли трет-БуONa (158 мг, 1,65 ммоль). После перемешивания при 20°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь нейтрализовывали HCl (1 М) до pH 7 поддерживая температуру раствора на уровне 0°C, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (174 мг, 278 мкмоль, 50,7% выход, 100% чистота) получали в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 626,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропил пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (174 мг, 278 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 15°C в течение 0,5 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (178 мг, неочищенный, ТФК соль) получали в виде желтого масла. ЭСИ МС m/z 526,1 $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил: к смеси 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (178 мг, неочищенный, ТФК соль) и DIEA (360 мг, 2,78 ммоль, 485 мкл) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (28,1 мг, 223 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (5 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - ACN]; В%: 27-54%, 10 мин). 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (11,7 мг, 18,3 мкмоль, две стадии 6,58% выход, 97,9% чистота, формиат) получали в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ МС m/z 580,2 $[M+H]^+$.

Пример 253

2-(1-акрилоил-4-(7-(7-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: (7-хлор-3,4-дигидронафтаген-1-ил)трифтомметансульфонат: к смеси 7-хлортетралин-1-она (2 г, 11,1 ммоль, 1 экв.) и DIEA (4,29 г, 33,2 ммоль, 5,79 мл) в ДХМ (35 мл) добавляли Tf_2O (4,69 г, 16,6 ммоль, 2,74 мл) в одну порцию при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 5

ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 50/1). (7-хлор-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат (2,25 г, 7,02 ммоль, 63,4% выход, 97,6% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,10 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,88 - 2,80 (м, 2H), 2,53 (дт, $J=4,8, 8,0$ Гц, 2H).

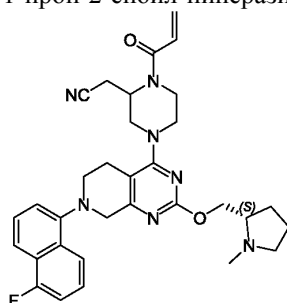
Стадия В: (7-хлор-1-нафтил)трифторметансульфонат: к смеси (7-хлор-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (1,57 г, 5,02 ммоль) в диоксане (35 мл) добавляли DDQ (2,28 г, 10,0 ммоль) в одну порцию в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем нагревали до 105°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления 1,4-диоксана. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 50/1). (7-хлор-1-нафтил)трифторметансульфонат (1,24 г, 3,94 ммоль, 78,5% выход, 98,7% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,05 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,87 - 7,83 (м, 2H), 7,57 - 7,47 (м, 3H).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя (7-хлор-1-нафтил)трифторметансульфонат на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 586,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 254

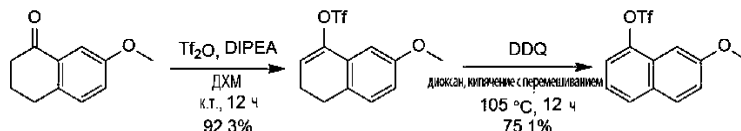
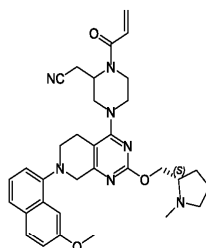
2-[4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии E-G, заменяя 1-бром-5-фторнафталена на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 570,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 255

2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: (7-метокси-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат: к раствору 7-метокситетралин-1-он (1 г, 5,67 ммоль) и DIEA (2,20 г, 17,0 ммоль, 2,97 мл) в ДХМ (15 мл) добавляли TF_2O (2,40 г, 8,51 ммоль, 1,40 мл) по каплям, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 100:1) с получением (7-метокси-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (1,7 г, 5,24 ммоль, 92,3% выход, 95,0% чистота) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,04 - 2,96 (м, 2H), 2,68 (т, $J=8,4$ Гц, 2H).

Стадия 2: (7-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат: смесь (7-метокси-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (1,7 г, 5,51 ммоль) и DDQ (2,50 г, 11,0 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали

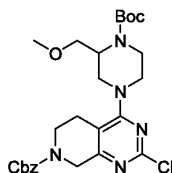
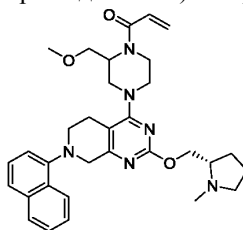
вали при 105°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc от 1:0 до 50:1) с получением (7-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (1,41 г, 4,14 ммоль, 75,1% выход, 90,0% чистота) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,84 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,24 - 7,21 (м, 2H), 7,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

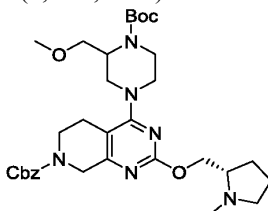
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии E-G, заменяя (7-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 582,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 256

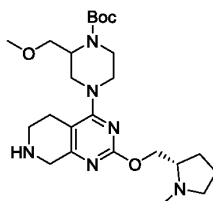
1-(2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия A: бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: раствор трет-бутил 2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,715 г, 3,10 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (3 мл) охлаждали в ледяной бане при перемешивании и твердый бензил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (1,00 г, 2,96 ммоль) добавляли небольшими порциями, с последующим добавлением DIPEA (0,57 мл, 3,25 ммоль, 1,1 экв.). Полученному раствору дали нагреться до к.т. в течение 1 ч, и затем распределили между водой (15 мл) и МТВЕ (50 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением в виде желтого твердого вещества (1,54 г, 98%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 532,3, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

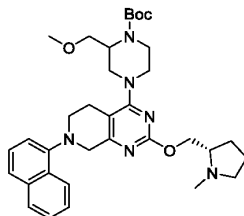


Стадия B: бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь неочищенного бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (500 мг, 0,940 ммоль), (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (216 мг, 1,88 ммоль), Cs_2CO_3 (612 мг, 1,88 ммоль) и диоксана (0,5 мл) продували азотом. Вialsу закрывали и перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 40г, элюируя смесью от 4 до 10% MeOH/ДХМ +0,2% NH_4OH с получением в виде желтого твердого вещества (197 мг, 34%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 611,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

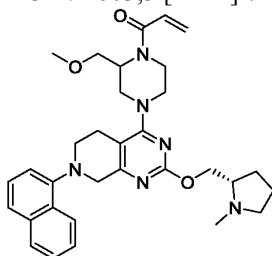


Стадия C: трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (197 мг, 0,323 ммоль), метанола (10 мл) и палладия на углеводе (10 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (шар) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл), промывали MeOH (3×3 мл), концентрировали при пониженном давлении, и сушили упариванием с толуолом в вакууме и в высоком вакууме с получением бесцветного твердого вещества (150 мг, 98%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 477,2 [M+H]⁺.



Стадия D: трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо-[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,315 ммоль), Cs₂CO₃ (308 мг, 0,944 ммоль), диоксана (1 мл), 1-йоднафтадена (0,0689 мл, 0,472 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1''-бифенил-2-ил)палладия(II) (26,3 мг, 0,0315 ммоль) (RuPhos-Pd-G3) продували азотом, колбу закрывали и перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (5 мл), органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 40г, используя от 4 до 10% MeOH +0,5% NH₄OH в качестве элюента с получением бесцветного твердого вещества, 131 мг. ЭСИ+ХИАД МС m/z 603,3 [M+H]⁺.

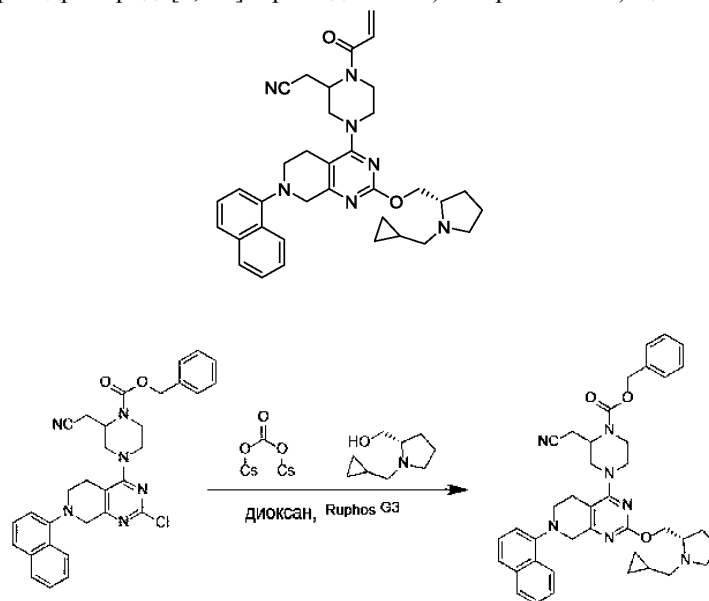


Стадия E: 1-(2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. трет-Бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,2157 ммоль) растворяли в 1М трифторуксусной кислоте в ДХМ, и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между 2М Na₂CO₃ (5 мл) и ДХМ (15 мл), и органический слой концентрировали при пониженном давлении.

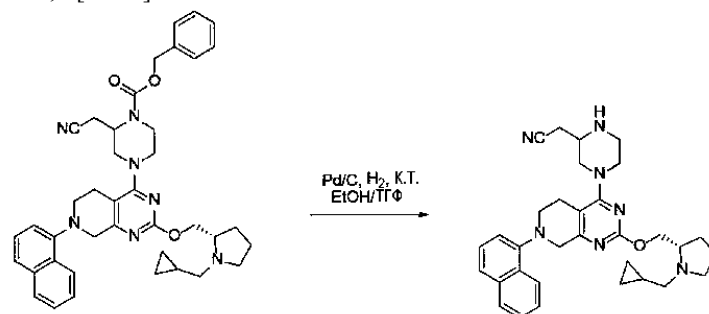
Твердый остаток растворяли в ДХМ (5 мл), охлаждали в бане лед-EtOH-CO₂ при перемешивании до -30°C и добавляли триэтиламин (0,09 мл, 0,64 ммоль), с последующим добавлением акрилоилхлорида (0,035 мл, 0,43 ммоль). Через 1 мин при -30°C реакционную смесь вливали в NH₄OH (0,05 мл) и концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), фильтровали через ватный тампон и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, Redisep 40г, элюируя смесью 5 до 10% MeOH/ДХМ +0,25% NH₄OH с получением бесцветного твердого вещества (19,6 мг, 16%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3, [M+H]⁺.

Пример 257

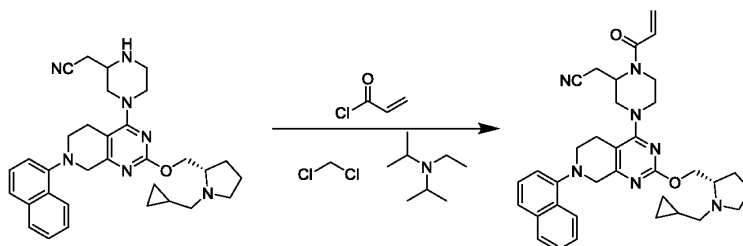
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: в виале с коническим дном, через раствор бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,362 ммоль) в диоксане (3616 мкл, 0,362 ммоль) барботировали аргон в течение 5 мин. (S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метанол (168 мг, 1,08 ммоль), Cs₂CO₃ (353 мг, 1,08 ммоль), Rhuphos Pd G3 (30,2 мг, 0,0362 ммоль) последовательно добавляли в атмосфере аргона и продували аргоном в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. ЖХ/МС показал завершение реакции. EtOAc добавляли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-20% ДХМ/MeOH + 2% NH₄OH. Все фракции, содержащие чистый желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,134 ммоль, 37,0% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 672,4 [M+H]⁺.



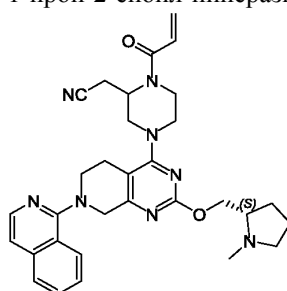
Стадия В: 2-(4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1340 мкл, 0,13 ммоль) и ТГФ (1340 мкл, 0,13 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К этому раствору добавляли Палладий (36 мг, 0,033 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), и немедленно закрывали и продували N₂ в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H₂ введенной посредством вакуума с последующим добавлением давления шара. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. ЖХ/МС показала желаемый продукт. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (71 мг, 0,13 ммоль, 99% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 538,3 [M+H]⁺.



Стадия С: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (71 мг, 0,132 ммоль) в дихлорметане (1320 мкл, 0,132 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли Акрилоилхлорид (10,7 мкл, 0,132 ммоль) с последующим добавлением основания Хунига (46,1 мкл, 0,264 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрат ресуспендировали в смеси 60:40 ACN:H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ) элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и свободное основание получали добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и органические фракции экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (15,7 мг, 0,0265 ммоль, 20,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 592,4 [M+H]⁺.

Пример 258

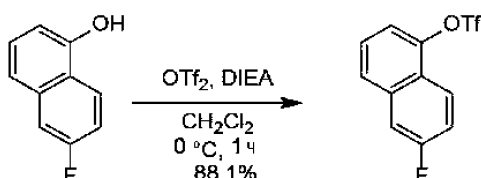
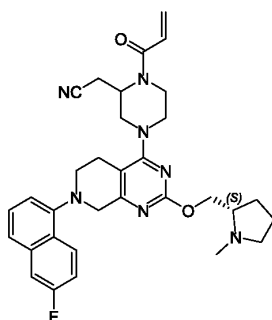
2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии Е-Г, заменяя 1-бромизохинолин на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии Е, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии Г. ЭСИ МС m/z 553,3 [M+H]⁺.

Пример 259

2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: (6-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат: к раствору 6-фторнафтаген-1-ол (0,10 г, 617

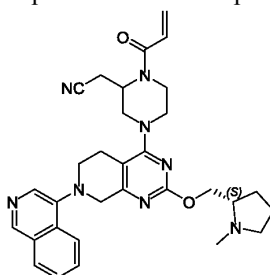
мкмоль) и DIEA (159 мг, 1,23 ммоль, 215 мкл) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (191 мг, 678 мкмоль, 112 мкл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (6-фтор-1-нафтил)трифторметансульфоната (0,17 г, 543 мкмоль, 88,1% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,10 (дд, J=5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 -7,50 (м, 2H), 7,48 - 7,40 (м, 2H).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, стадии E-G, заменяя 1(6-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 570,3 [M+H]⁺.

Пример 260

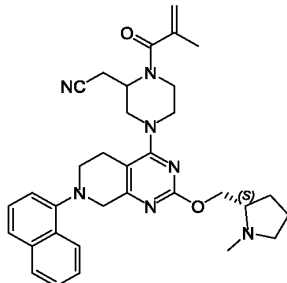
2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 4-бромизохинолине на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорида на стадии G. ЭСИ МС m/z 553,1 [M+H]⁺.

Пример 261

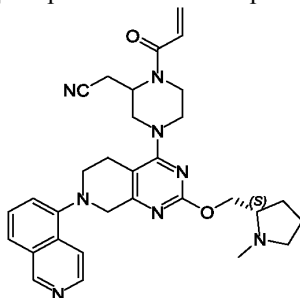
2-[1-(2-метилпроп-2-еноил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 1-бромнафталин на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя 2-метилпроп-2-еноилхлорид на акрилоилхлорида на стадии G. ЭСИ МС m/z 566,4 [M+H]⁺.

Пример 262

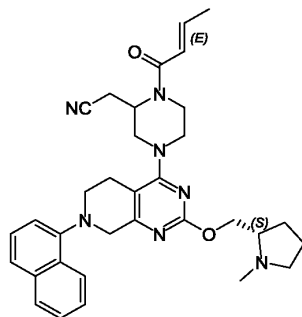
2-[4-[7-(5-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 5-бромизохинолин на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 553,4 [M+H]⁺.

Пример 263

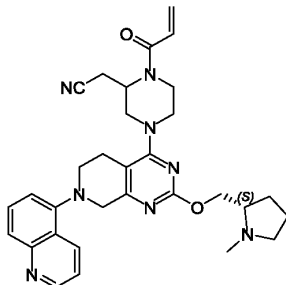
2-[1-[(E)-бут-2-еноил]-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 1-бромнафтаген на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E и (E)-бут-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 566,4 $[M+H]^+$.

Пример 264

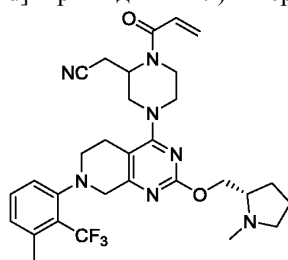
2-[4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 5-бромхинолин на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G. ЭСИ МС m/z 553,4 $[M+H]^+$.

Пример 265

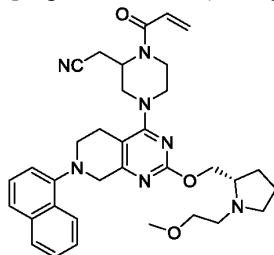
2-(1-акрилоил-4-(7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 1-бром-3-метил-2-(трифторметил)бензол вместо 1-бромнафтагена на стадии E ЭСИ+ХИАД МС m/z 584,3 $[M+H]^+$.

Пример 266

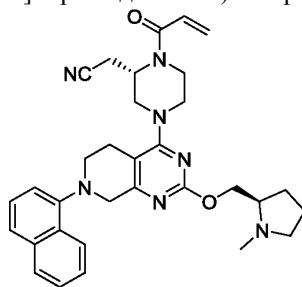
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, стадии F-J, используя (S)-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метанол вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 596,3 $[M+H]^+$.

Пример 267

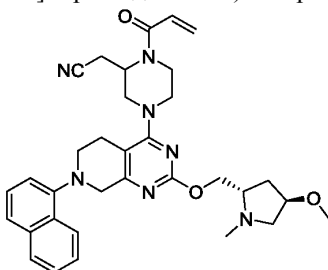
2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 234 используя (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,3 $[M+H]^+$.

Пример 268

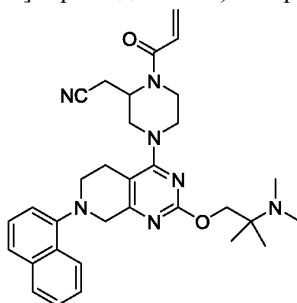
2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 220, (стадии C-G), используя трет-бутил (2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метокси-1-карбоксилат вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фтор-2-гидроксиметилпирролидина на стадии C. ЭСИ+ХИАД МС m/z 582,3 $[M+H]^+$.

Пример 269

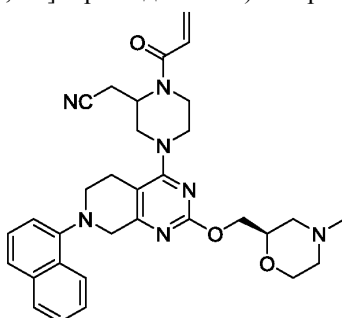
2-(1-акрилоил-4-(2-(2-(диметиламино)-2-метилпропокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, заменяя 2-диметиламино-2-метил-1-пропанол на (S)-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метанол на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 554,4 $[M+H]^+$.

Пример 270

2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

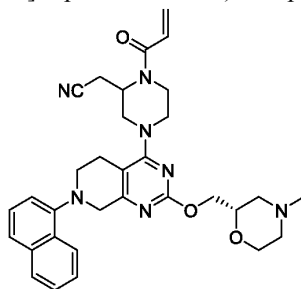


Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера

147, стадии F-J, используя (R)-N-Вос-2-гидроксиметилморфолин вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 $[M+H]^+$.

Пример 271

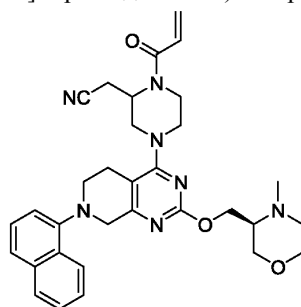
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, стадии F-J, используя (S)-N-Вос-2-гидроксиметилморфолин вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 $[M+H]^+$.

Пример 272

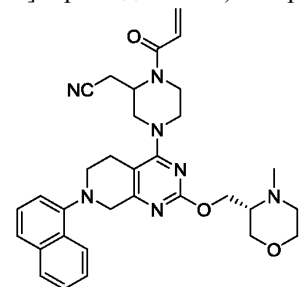
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, стадии F-J, используя трет-бутил (R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 $[M+H]^+$.

Пример 273

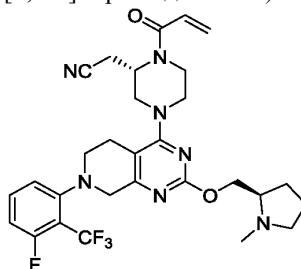
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 147, стадии F-J, используя трет-бутил (S)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 $[M+H]^+$.

Пример 274

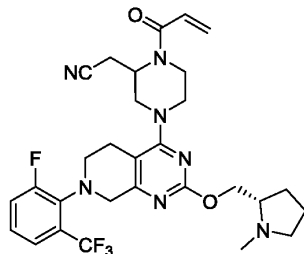
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 234, стадии G-J используя (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол вместо (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола на стадии F и 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол вместо 1-бромнафталина на стадии H ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 $[M+H]^+$.

Пример 275

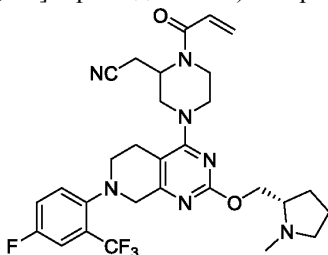
2-(1-акрилоил-4-(7-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 2-бром-1-фтор-3-(трифторметил)бензол вместо 1-бромнафталина на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 $[M+H]^+$.

Пример 276

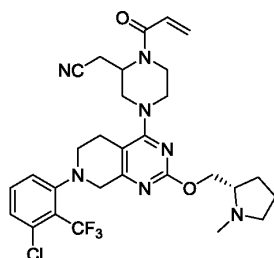
2-(1-акрилоил-4-(7-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 1-бром-4-фтор-2-(трифторметил)бензол вместо 1-бромнафталина на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 $[M+H]^+$.

Пример 277

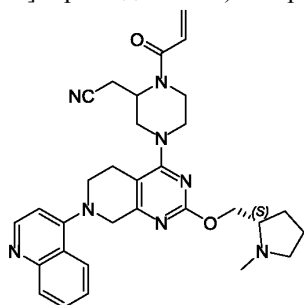
2-(1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично способу описанному для примера 210, стадии E-G используя 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол вместо 1-бромнафталина на стадии E и ТГФ вместо EtOH/ТГФ на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,3 $[M+H]^+$.

Пример 278

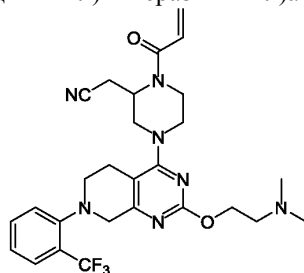
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(хинолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210 стадии E-G, заменяя 4-бромхиолин на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии E, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G.

Пример 279

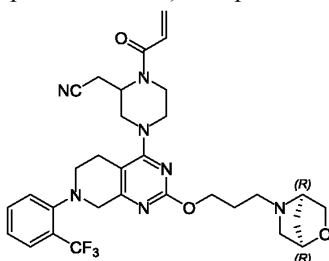
2-(1-акрилоил-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, заменяя N, N-диметил-этаноламин на (2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на стадии C, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G.

Пример 280

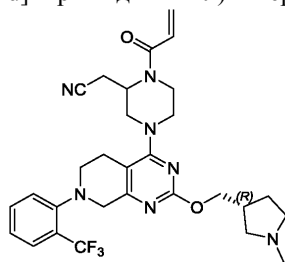
2-(4-(2-(3-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-акрилоилпиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, заменяя 3-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол на (2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на стадии C, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G.

Пример 281

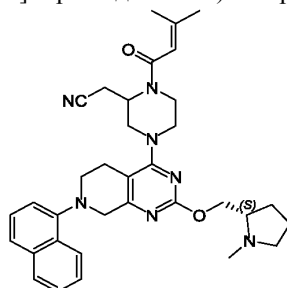
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, заменяя (R)-(1-метилпирролидин-3-ил)метанол на (2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на стадии C, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G.

Пример 282

2-(1-(3-метилбут-2-еноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

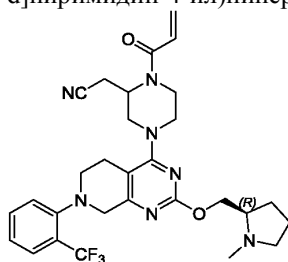


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, заменяя 1-

бромнафтален на 1-бром-2-(трифторметил)бензол на стадии Е и 3-метилбут-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид на стадии G.

Пример 283

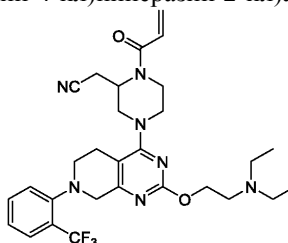
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, заменяя (2R)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на (2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на стадии С, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G.

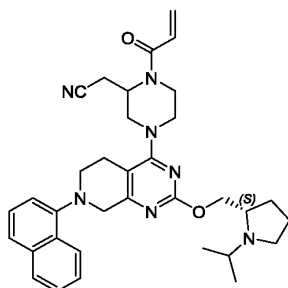
Пример 284

2-(1-акрилоил-4-(2-(2-(диэтиламино)этокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

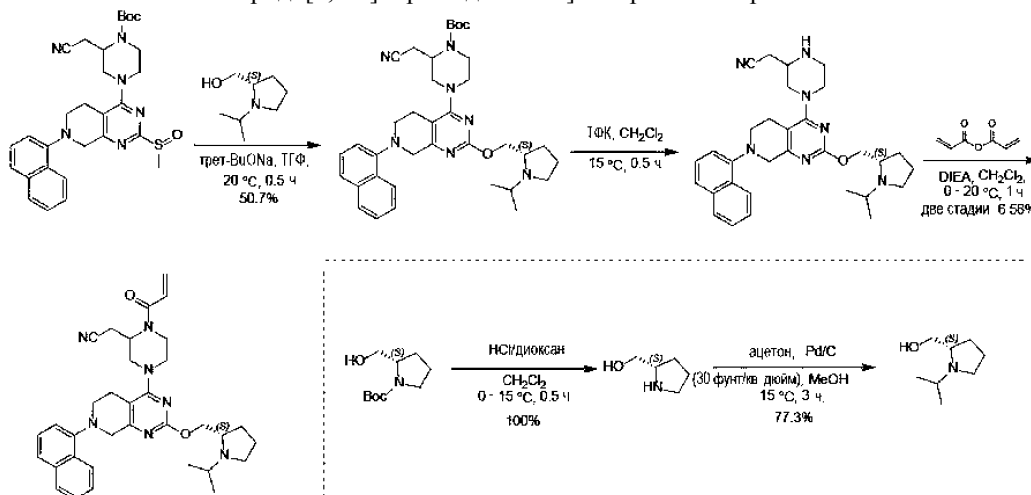


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 210, заменяя N, N-диэтил-этаноламин на (2S)-1-этил-2-пирролидинил]метанол на стадии С, а также заменяя проп-2-еноил проп-2-еноат на акрилоилхлорид на стадии G.

Пример 285



трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Стадия 1: (S)-пирролидин-2-илметанол. К раствору (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил) пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 9,94 ммоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (40 мл) добавляли HCl (4М в диоксане, 49,69 мл, 20 экв.)

при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 15°C в течение 30 мин, смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение (S)-пирролидин-2-илметанол (1,37 г, 9,96 ммоль, 100% выход, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанол. Смесь [(2S)-пирролидин-2-ил]метанола (750 мг, 7,41 ммоль, 724 мкл, 1 экв.) и ацетона (4,31 г, 74,2 ммоль, 5,46 мл, 10 экв.) в MeOH (20 мл) гидрогенировали в атмосфере H₂ (30 фунт/кв. дюйм) с Pd/C (100 мг, 7,41 ммоль, 10% чистота, 1 экв.) в качестве катализатора при 15°C в течение 3 ч.

Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанол (0,821 г, 5,73 ммоль, 77,3% выход) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 3,54 (дд, J=4,0, 10,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,35 (м, 1H), 2,99 - 2,86 (м, 3H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 1,94 - 1,82 (м, 1H), 1,82 - 1,66 (м, 3H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

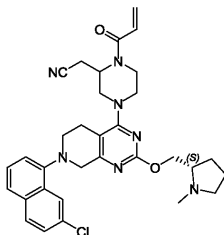
Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 549 мкмоль, 1 экв.) и [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанола (157 мг, 1,10 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли трет-BuONa (158 мг, 1,65 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при 20°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь нейтрализовывали HCl (1 моль/л) до pH 7 при 0°C, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (174 мг, 278 мкмоль, 50,7% выход, 100% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 626.

Стадия В: 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропил пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (174 мг, 278 мкмоль, 1 экв.) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,00 мл, 243 экв.) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при 15°C в течение 0,5 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (178 мг, неочищенный, ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 526.

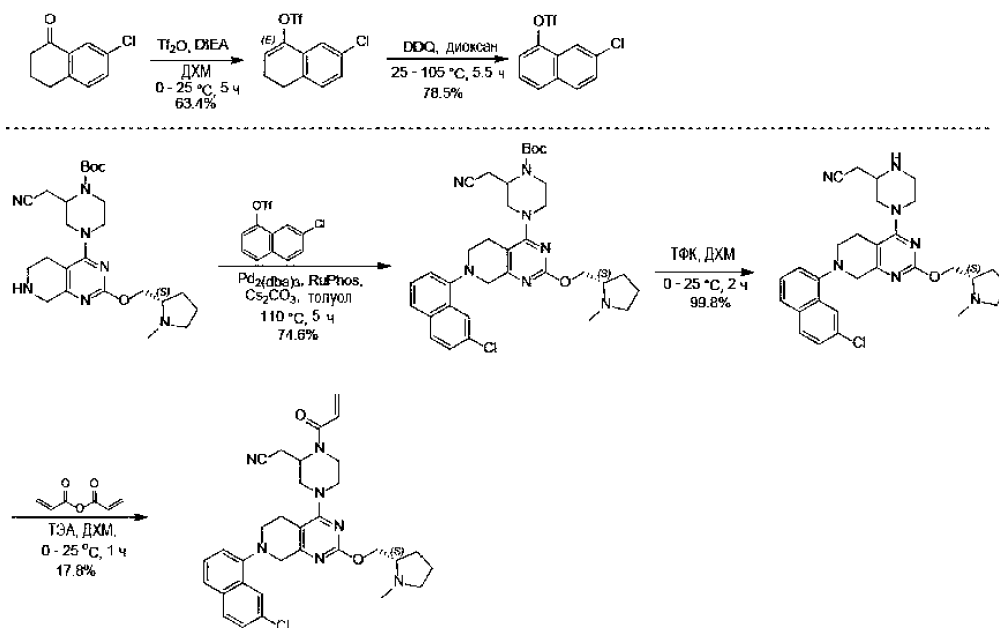
Стадия С: 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (178 мг, неочищенный, ТФК) и DIEA (360 мг, 2,78 ммоль, 485 мкл) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (28,1 мг, 223 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - ACN]; В%: 27-54%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (11,7 мг, 18,3 мкмоль, две стадии 6,58% выход, 97,9% чистота, формиат) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 580.

¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота-d₄) δ = 8,28 - 8,19 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 - 7,83 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,94 - 6,71 (м, 1H), 6,38 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 5,87 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,15 (уш. с, 1H), 4,92 - 4,54 (м, 4H), 4,42 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 4,34 (уш. с, 2H), 4,13 (уш. с, 2H), 3,95 (уш. с, 1H), 3,85- 3,21 (м, 7H), 3,20 - 2,84 (м, 3H), 2,42 - 2,25 (м, 1H), 2,24 - 2,07 (м, 3H), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,39 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 286



2-((1-((7-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-проп-2-еноил)-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: (7-хлор-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат. К смеси 7-хлортетралин-1-она (2 г, 11,1 ммоль, 1 экв.) и DIEA (4,29 г, 33,2 ммоль, 5,79 мл, 3 экв.) в ДХМ (35 мл) добавляли Ti_2O_3 (4,69 г, 16,6 ммоль, 2,74 мл, 1,5 экв.) в одну порцию при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 50/1). Соединение (7-хлор-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат (2,25 г, 7,02 ммоль, 63,4% выход, 97,6% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,32 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J =2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J =8,0 Гц, 1H), 6,10 (т, J =4,8 Гц, 1H), 2,88 - 2,80 (м, 2H), 2,53 (дт, J =4,8, 8,0 Гц, 2H).

Стадия 2: (7-хлор-1-нафтил)трифторметансульфонат. К смеси (7-хлор-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (1,57 г, 5,02 ммоль, 1 экв.) в диоксане (35 мл) добавляли DDQ (2,28 г, 10,0 ммоль, 2 экв.) в одну порцию в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем нагревали до 105°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления 1,4-диоксана. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 50/1). Соединение (7-хлор-1-нафтил)трифторметансульфонат (1,24 г, 3,94 ммоль, 78,5% выход, 98,7% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,05 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,87 - 7,83 (м, 2H), 7,57 - 7,47 (м, 3H).

Стадия А: трет-бутил 4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 424 мкмоль, 1 экв.) и (7-хлор-1-нафтил)трифторметансульфоната (264 мг, 848 мкмоль, 2 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (38,8 мг, 42,4 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (414 мг, 1,27 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15,0 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 , и экстрагировали этилацетатом (1×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил 4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 316 мкмоль, 74,6% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 632.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,20 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J =8,2 Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 7,18 (д, J =7,2 Гц, 1H), 4,63 (уш. с, 1H), 4,43 (уш. дд, J =4,8, 10,3 Гц, 1H), 4,29 - 4,16 (м, 3H), 4,09 - 3,89 (м, 2H), 3,42 (уш. с, 1H), 3,35-3,20 (м, 3H), 3,17 - 2,65 (м, 7H), 2,52 (с, 3H), 2,33 (уш. д, J =7,6 Гц, 1H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 4H).

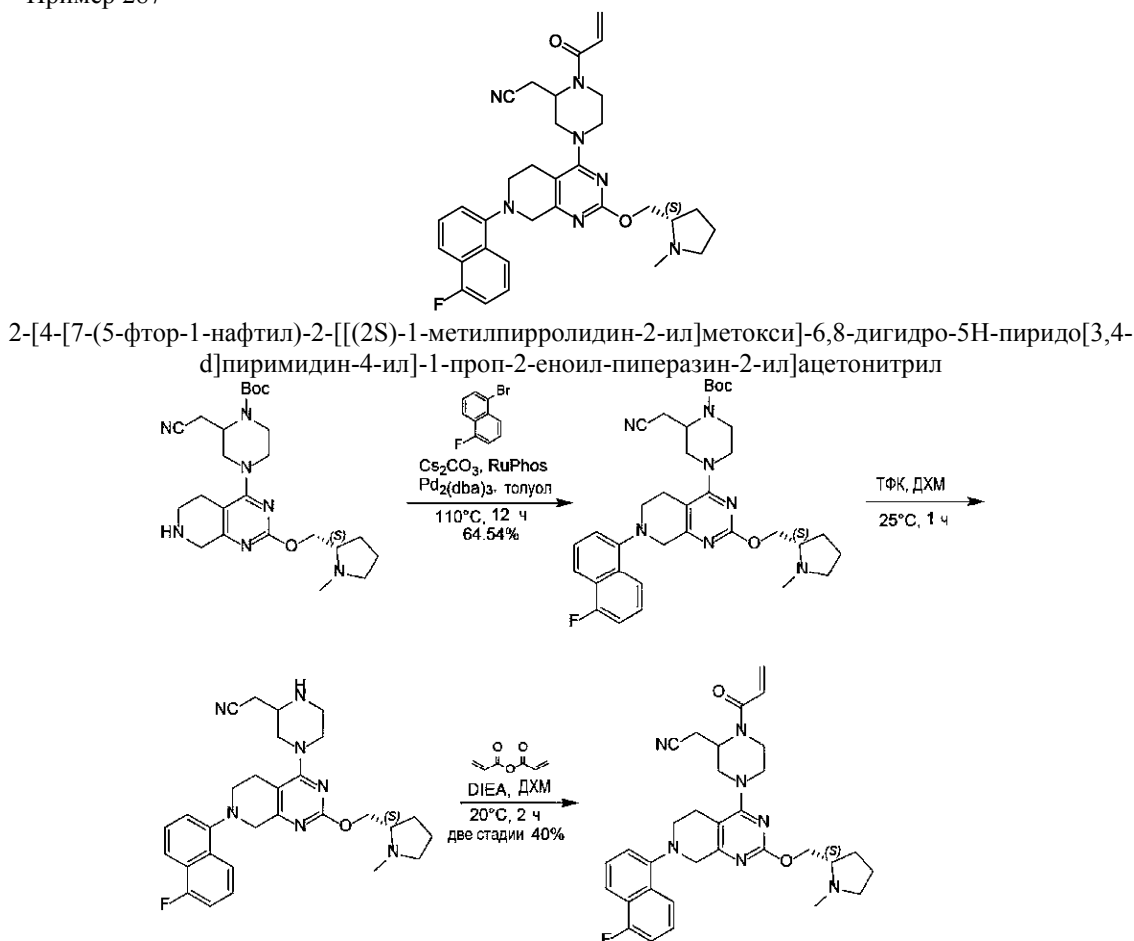
Стадия В: 2-[4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси трет-бутил 4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-

2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 316 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФК (541 мг, 4,75 ммоль, 351 мкл, 15 экв.) в одну порцию при 0°C в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (204 мг, 316 мкмоль, 99,8% выход, ТФК) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 532.

Стадия С: 2-[4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (204 мг, 316 мкмоль, 1 экв., ТФК) и ТЭА (160 мг, 1,58 ммоль, 220 мкл, 5 экв.) в ДХМ (1,5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-енат (39,8 мг, 316 мкмоль, 1 экв.) в одну порцию при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) при 0°C, затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл×1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150×30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 30-54%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[7-(7-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (36,0 мг, 56,1 мкмоль, 17,8% выход, 98,7% чистота, формиат) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 586.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,42 (уш. с, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (м, 2H), 7,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,61 (уш. с, 1H), 6,40 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,91-4,75 (м, 2H), 4,48 (тд, J=4,4, 12,0 Гц, 1H), 4,23 (уш. с, 3H), 4,07 (уш. д., J=11,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,58 (м, 2H), 3,56 - 3,08 (м, 6H), 3,08 - 2,92 (м, 2H), 2,89 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,85 - 2,70 (м, 2H), 2,28 кв.д., J=8,4, 12,5 Гц, 1H), 2,22 - 2,11 (м, 1H), 2,11 - 1,94 (м, 2H).

Пример 287



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 424 мкмоль, 1,30 экв.) и 1-бром-5-фтор-нафтадена (73,4 мг, 326 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (319 мг, 979 мкмоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (29,9 мг, 32,6 мкмоль, 0,10 экв.) и RuPhos (22,8 мг, 48,9 мкмоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления толуола. Остаток разбавляли H_2O (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (10,0 мл), и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода(0,100%)-муравьиная кислота/ацетонитрил]. Соединение трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (140 мг, 211 мкмоль, 64,5% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 616.

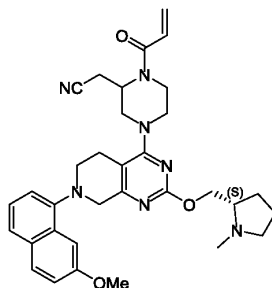
Стадия В: 2-[4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 211 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,00 мл, 128 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединение 2-[4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (300 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 517.

Стадия С: 2-[4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, ТФК) в ДХМ (3,0 мл) добавляли Et_3N (200 мг, 1,98 ммоль, 275 мкл) и проп-2-еноил проп-2-еноат (40,0 мг, 317 мкмоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч.

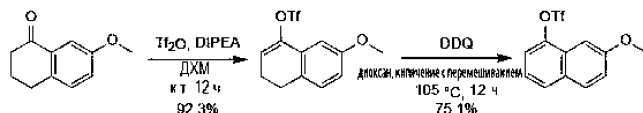
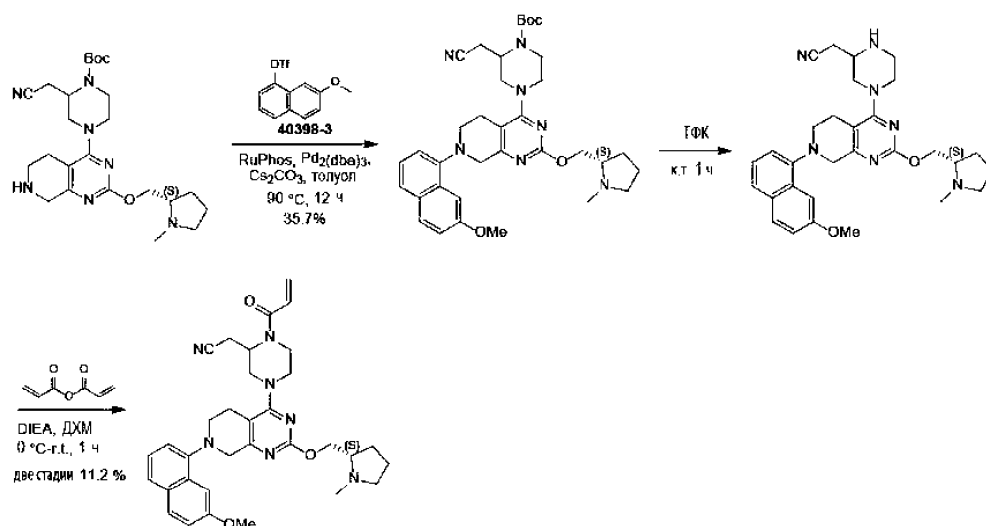
Реакционную смесь промывали водой (10,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (20,0 мл*3). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - АСН]; В%: 26-53%, 10 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[4-[7-(5-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (48,4 мг, 82,6 мкмоль, две стадии 40,0% выход, формиат) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 570.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) = 8,41 (с, 1Н), 7,91 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,38-7,32 (м, 1Н), 7,13-7,07 (м, 2Н), 6,54-6,52 (м, 1Н), 6,33 (м, 1Н), 5,76 (д, J=10,4 Гц, 1Н), 5,10-4,98 (уш, 4Н), 4,74-4,69 (м, 1Н), 4,41-4,36 (м, 1Н), 4,16 (м, 3Н), 3,99 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 3,61-3,60 (м, 1Н), 3,14-3,29 (м, 4Н), 3,11 (уш, 2Н), 2,92-2,85 (м, 1Н), 2,78 (с, 3Н), 2,74-2,67 (м, 2Н), 2,21-2,16 (м, 1Н), 2,09-2,04 (м, 1Н), 1,98-1,91 (м, 2Н).

Пример 288



2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: (7-метокси-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат. К раствору 7-метокситетралин-1-она (1 г, 5,67 ммоль, 1 экв.), DIEA (2,20 г, 17,0 ммоль, 2,97 мл, 3 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли TiF_2O (2,40 г, 8,51 ммоль, 1,40 мл, 1,5 экв.) по каплям, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 100:1) с получением (7-метокси-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (1,7 г, 5,24 ммоль, 92,3% выход, 95,0% чистота) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,06 (д, J =8,4 Гц, 1H), 6,75 (дд, J =2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J =2,4 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,04 - 2,96 (м, 2H), 2,68 (т, J =8,4 Гц, 2H).

Стадия 2: (7-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат. Смесь (7-метокси-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (1,7 г, 5,51 ммоль, 1 экв.) и DDQ (2,50 г, 11,0 ммоль, 2 экв.) в диоксане (30 мл) перемешивали при 105°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 50:1) с получением (7-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (1,41 г, 4,14 ммоль, 75,1% выход, 90,0% чистота) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,84 (д, J =9,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J =2,4 Гц, 1H), 7,24 - 7,21 (м, 2H), 7,15 (д, J =2,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 200 мг, 424 мкмоль, 1 экв.), (7-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (260 мг, 848 мкмоль, 2 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (414 мг, 1,27 ммоль, 3 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,8 мг, 42,4 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 12 ч. Воду (5 мл) добавляли к смеси. Полученную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 34%) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 151 мкмоль, 35,7% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 628.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,69 (д, J =9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J =2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J =2,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J =2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,52 - 4,30 (м, 3H), 4,20 (дд, J =3,2, 6,8, 10,4 Гц, 1H), 4,02 (уш. д., J =13,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,87 (уш. д., J =13,2 Гц, 1H), 3,76 - 3,68 (м, 1H), 3,55 - 3,43 (м, 1H), 3,25 (уш. дд, J =3,6, 13,6 Гц, 2H), 3,12 (уш. т, J =7,6 Гц, 1H), 3,05 - 2,94 (м, 1H), 2,92 - 2,77 (м, 3H), 2,76 - 2,65 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,35 - 2,26 (м, 1H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,92 - 1,74 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

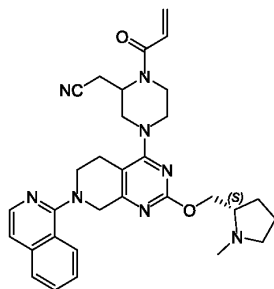
Стадия В: 2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-

пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 159 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (363 мг, 3,19 ммоль, 236 мкл, 20 экв.) перемешивали при 18°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде коричневого масла.

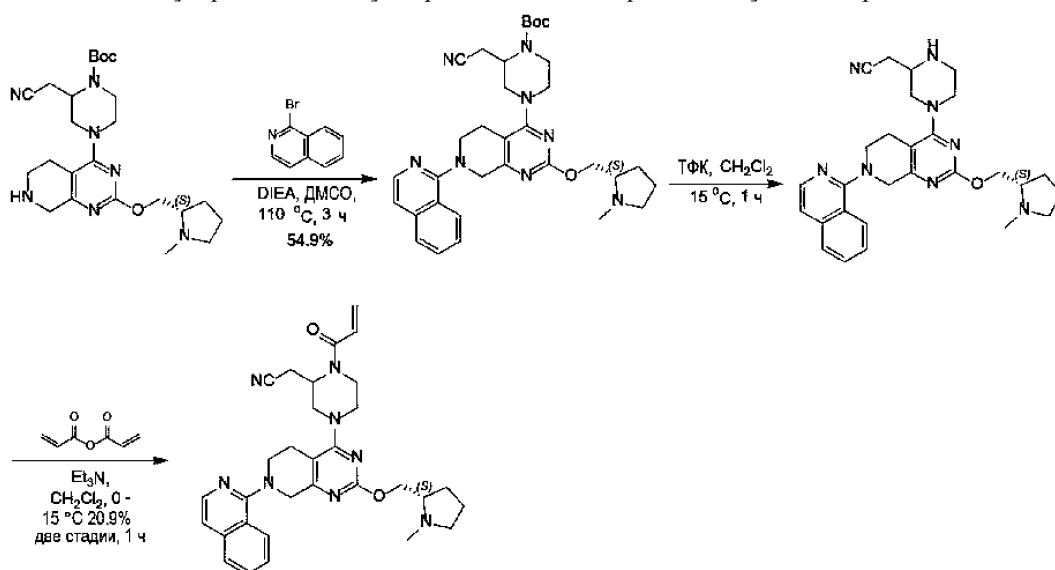
Стадия С: 2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 159 мкмоль, 1 экв., 2ТФК), DIEA (205 мг, 1,59 ммоль, 276 мкл, 10 экв.) в ДХМ (2,5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (24,0 мг, 190 мкмоль, 1,2 экв.) при 0°C и перемешивали при 18°C в течение 1 ч. Воду (5 мл) добавляли к смеси. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 45-75%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[7-(7-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (10,6 мг, 17,8 мкмоль, две стадии 11,2% выход, 97,6% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 582.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,57 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 6,43 - 6,36 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,09 (уш. с, 1H), 4,52 - 4,31 (м, 3H), 4,25 - 4,15 (м, 1H), 4,08 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,96 (уш. с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,72 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,54 (уш. д., J=5,6 Гц, 2H), 3,30 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,22 - 2,95 (м, 3H), 2,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,86 (уш. д., J=4,8 Гц, 2H), 2,79 - 2,65 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,36 - 2,26 (м, 1H), 2,16 - 2,02 (м, 1H), 1,91 - 1,67 (м, 4H).

Пример 289



2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(1-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 424 мкмоль, 1,00 экв.), 1-бромизохинолина (132 мг,

636 мкмоль, 1,50 экв.) и DIEA (109 мг, 848 мкмоль, 148 мкл, 2,00 экв.) в ДМСО (4,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч.

Смесь разбавляли водой (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и pH доводили до pH > 7 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (6,00 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 233 мкмоль, 54,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 599.

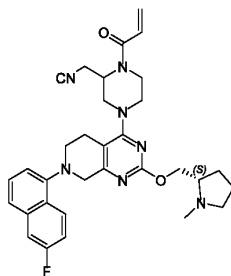
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,17 - 8,11 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,51 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,69 - 4,55 (м, 3H), 4,42 - 4,35 (м, 1H), 4,15 - 4,01 (м, 3H), 3,96 - 3,81 (м, 2H), 3,57 (ддд, J=4,0, 8,0, 16,8 Гц, 1H), 3,27 (дд, J=4,0, 13,6 Гц, 1H), 3,18 - 3,16 (м, 1H), 3,16 - 2,95 (м, 3H), 2,91 - 2,73 (м, 3H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,07 - 2,01 (м, 1H), 1,91 - 1,73 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 250,53 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (428 мг, 3,76 ммоль, 278 мкл, 15,0 экв.) в дихлорметане (0,40 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (153 мг, неочищенный, ТФК) в виде черного масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 499.

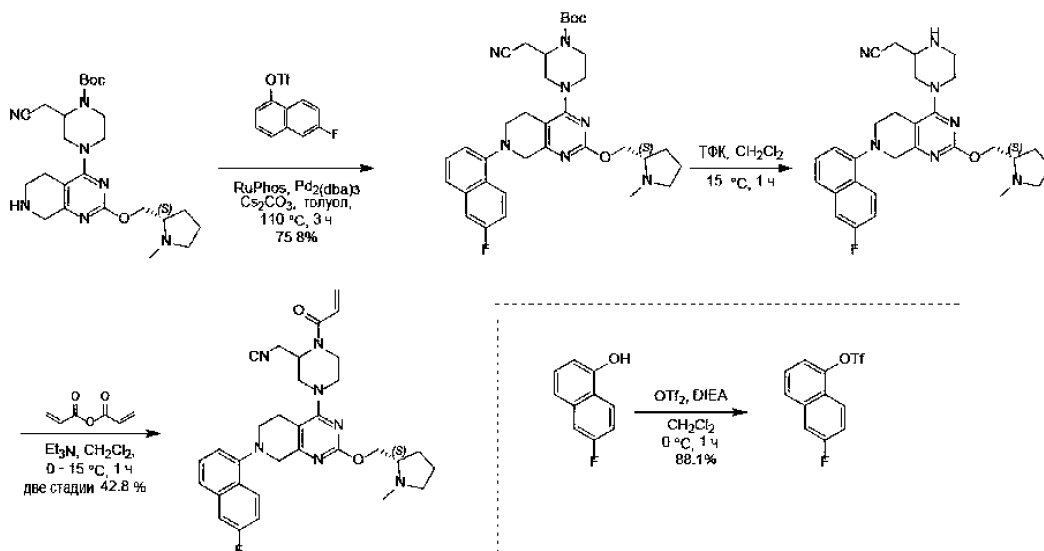
Стадия С: 2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (153 мг, неочищенный, ТФК) и ТЭА (253 мг, 2,50 ммоль, 348 мкл) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (31,5 мг, 250 мкмоль) при 0°C, затем перемешивали при 15°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (1,00 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ колонка: (Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%, МК) - АСН]; В%: 10-24%, 7 мин) и (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%, МК) - АСН]; В%: 10-24%, 7 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[7-(1-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (31,2 мг, 52,1 мкмоль, две стадии 20,9% выход, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 553.

¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 8,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 - 7,95 (м, 2H), 7,89 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,82 (уш. т, J=6,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,91 - 6,69 (м, 1H), 6,37 (уш. д., J=16,4 Гц, 1H), 5,87 (уш. д., J=9,2 Гц, 1H), 5,10 (уш. с, 2H), 4,78 (уш. с, 3H), 4,53 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 4,32 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 4,13 (уш. с, 3H), 3,90 (уш. с, 2H), 3,79 - 3,40 (м, 3H), 3,26 (уш. с, 3H), 3,12 (уш. с, 3H), 3,07 - 2,84 (м, 2H), 2,45 - 2,34 (м, 1H), 2,23 - 2,09 (м, 3H).

Пример 290



2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (6-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат. К раствору 6-фторнафтален-1-ола (0,10 г, 617 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (159 мг, 1,23 ммоль, 215 мкл, 2,00 экв.) в дихлорметане (3,00 мл) добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (191 мг, 678 мкмоль, 112 мкл, 1,10 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, смесь разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×5,00 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×5,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением (6-фтор-1-нафтил)трифторметансульфоната (0,17 г, 543 мкмоль, 88,1% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,10 (дд, J=5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 2H), 7,48 - 7,40 (м, 2H).

Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 424 мкмоль, 1,00 экв.), (6-фтор-1-нафтил)трифторметансульфоната (150 мг, 509 мкмоль, 1,20 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (38,8 мг, 42,4 мкмоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (415 мг, 1,27 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (2,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и доводили pH до pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (5,00 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл), органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 322 мкмоль, 75,8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 616.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22 (дд, J=5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,31 - 4,22 (м, 2H), 4,14 - 4,00 (м, 3H), 3,95 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,44 (уш. с, 1H), 3,35 - 3,25 (м, 2H), 3,23 - 2,90 (м, 4H), 2,86 - 2,63 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,33 - 2,24 (м, 1H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,89 - 1,74 (м, 3H), 1,53 (с, 9H).

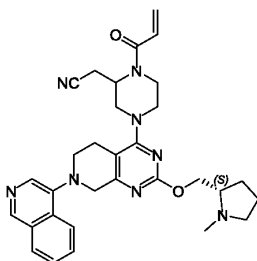
Стадия В: 2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 322 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (556 мг, 4,87 ммоль, 361 мкл, 15,0 экв.) в дихлорметане (0,40 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (205 мг, неочищенный, ТФК) в виде черного масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

Стадия С: 2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-

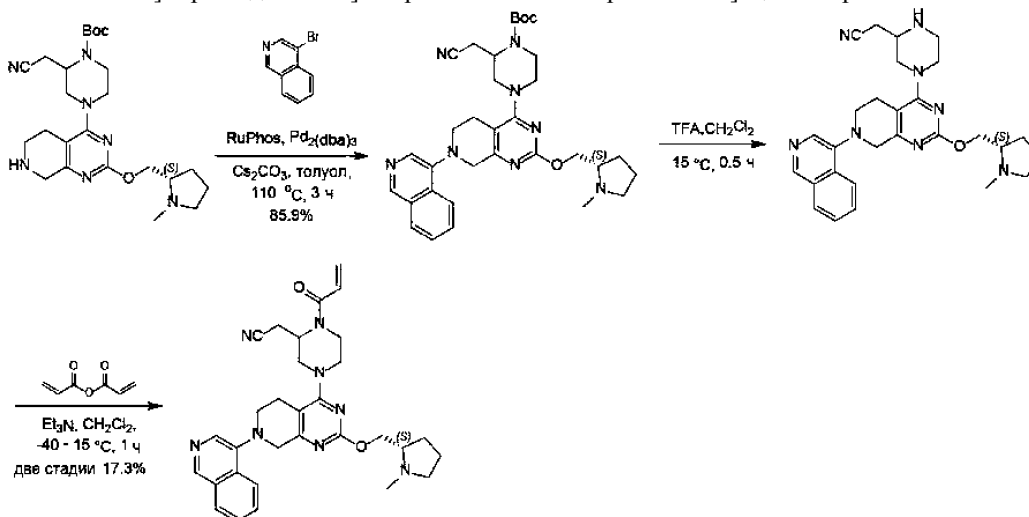
ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (205 мг, неочищенный, ТФК) и ТЭА (328 мг, 3,24 ммоль, 451 мкл) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (40,9 мг, 324 мкмоль) при 0°C, затем перемешивали при 15°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (1,00 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%, МК) - АСН]; В%: 17-44%, 9 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[7-(6-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (85,6 мг, 139 мкмоль, 42,8% выход, формиат) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 570.

¹Н ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 8,28 (дд, J=5,6, 9,2 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,55- 7,45 (м, 2Н), 7,31 (дт, J=2,4, 8,8 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,94 -6,68 (м, 1Н), 6,38 (уш. д., J=16,8 Гц, 1Н), 5,87 (уш. д., J=10,0 Гц, 1Н), 5,16 (уш. с, 1Н), 4,84 (уш. с, 2Н), 4,74 - 4,54 (м, 1Н), 4,42 (уш. д., J=12,8 Гц, 1Н), 4,33 (уш. с, 2Н), 4,25- 4,08 (м, 1Н), 3,92 (уш. с, 2Н), 3,81- 3,47 (м, 3Н), 3,46 - 3,16 (м, 4Н), 3,11 (уш. с, 3Н), 3,08 - 2,87 (м, 3Н), 2,46 - 2,32 (м, 1Н), 2,25- 2,11 (м, 3Н).

Пример 291



2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 318 мкмоль, 1,00 экв.), 4-бромизохинолина (99,3 мг, 477 мкмоль, 1,50 экв.), RuPhos (29,7 мг, 63,6 мкмоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (29,1 мг, 31,8 мкмоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (311 мг, 954 мкмоль, 3,00 экв.) в толуоле (5,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (6,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,1%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и pH доводили до pH > 7 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5,00 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,17 г, 273 мкмоль, 85,9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 599.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,03 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,14 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,73 (дт, J=1,2, 7,2 Гц, 1Н), 7,67 - 7,60 (м, 1Н), 4,63 (уш. с, 1Н), 4,44 - 4,31 (м, 3Н), 4,15- 4,03 (м,

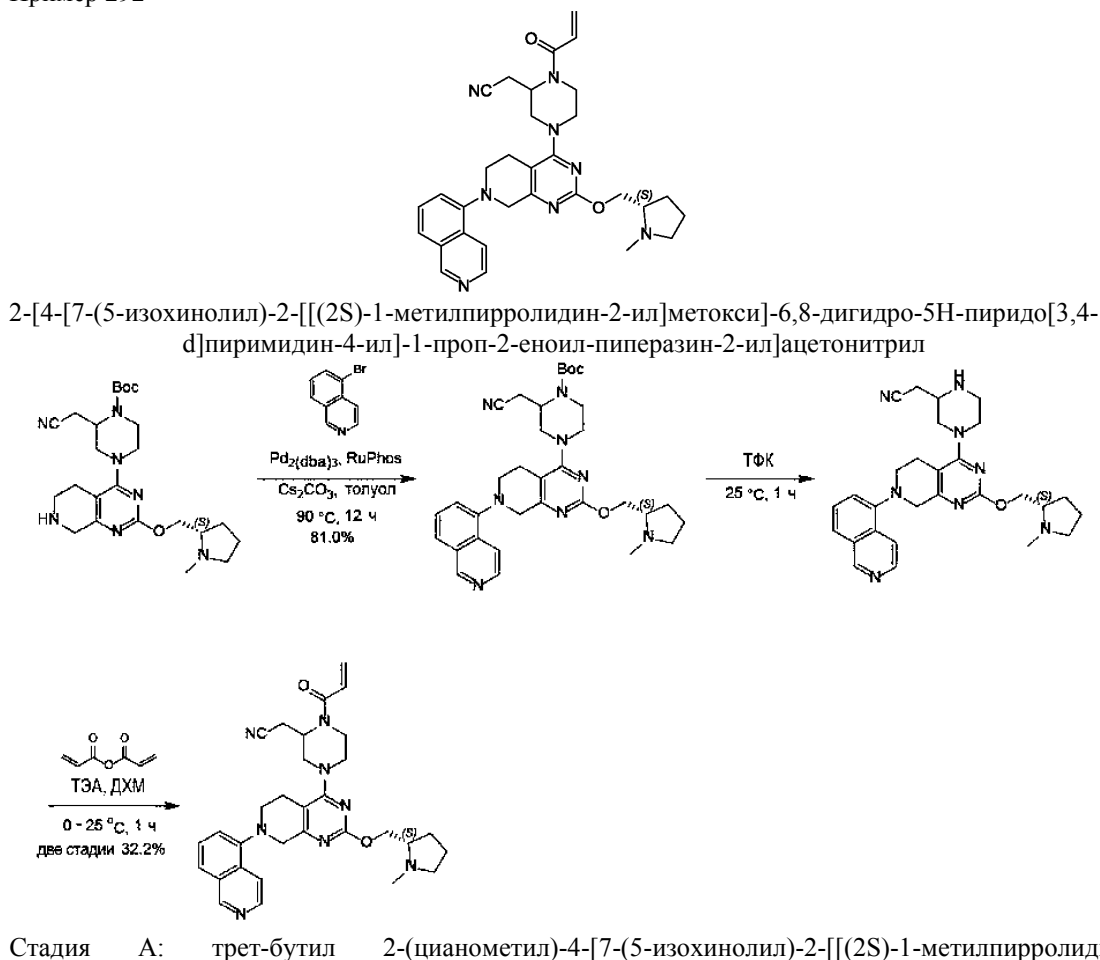
2H), 3,95 (уш. д., $J=12,8$ Гц, 1H), 3,59 - 3,49 (м, 1H), 3,40 (уш. д., $J=7,2$ Гц, 1H), 3,34 - 3,19 (м, 2H), 3,18 - 2,93 (м, 4H), 2,90 - 2,79 (м, 2H), 2,77 - 2,66 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,35- 2,24 (м, 1H), 2,10 - 2,02 (м, 1H), 1,92 - 1,79 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,15 г, 251 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (428 мг, 3,76 ммоль, 278 мкл, 15,0 экв.) в дихлорметане (0,30 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (153 мг, неочищенный, ТФК) в виде черного масла и его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 499.

Стадия С: 2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (153 мг, неочищенный, ТФК) и Et₃N (254 мг, 2,51 ммоль, 349 мкл) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (31,6 мг, 251 мкмоль) при -40°C. После перемешивания при 15°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/1) и преп-ВЭЖХ (колонок: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%, МК) - ACN]; В%: 12-36%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[7-(4-изохинолил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (28,3 г, 43,4 мкмоль, две стадии 17,3% выход, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 553.

¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 9,45 (с, 1H), 8,51- 8,36 (м, 3H), 8,17 (уш. т, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,03 - 7,97 (м, 1H), 6,92 - 6,67 (м, 1H), 6,37 (уш. д., $J=16,0$ Гц, 1H), 5,87 (уш. д., $J=10,0$ Гц, 1H), 5,14 (уш. с, 1H), 4,82 (уш. с, 2H), 4,66 - 4,48 (м, 3H), 4,40 (уш. д., $J=12,0$ Гц, 1H), 4,22 - 3,80 (м, 3H), 3,79 - 3,49 (м, 4H), 3,32 - 3,09 (м, 7H), 3,07 - 2,88 (м, 2H), 2,47 - 2,36 (м, 1H), 2,24 - 2,11 (м, 3H).

Пример 292



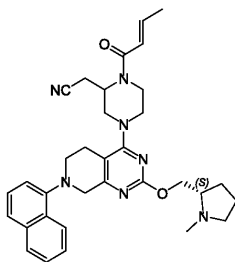
ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. трет-Бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 424 мкмоль, 1,00 экв.), 5-бромизохинолин (115 мг, 551 мкмоль, 1,30 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,20 экв.), Cs₂CO₃ (415 мг, 1,27 ммоль, 3,00 экв.) и Pd₂(dba)₃ (38,8 мг, 42,4 мкмоль, 0,10 экв.) в толуоле (6,00 мл) дегазировали и затем нагревали до 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (217 мг, 344 мкмоль, 81,0% выход, 94,8% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 599.

Стадия В: 2-[4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Раствор трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (217 мг, 362 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (620 мг, 5,44 ммоль, 403 мкл, 15,0 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (222 мг, неочищенный, ТФК) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 499.

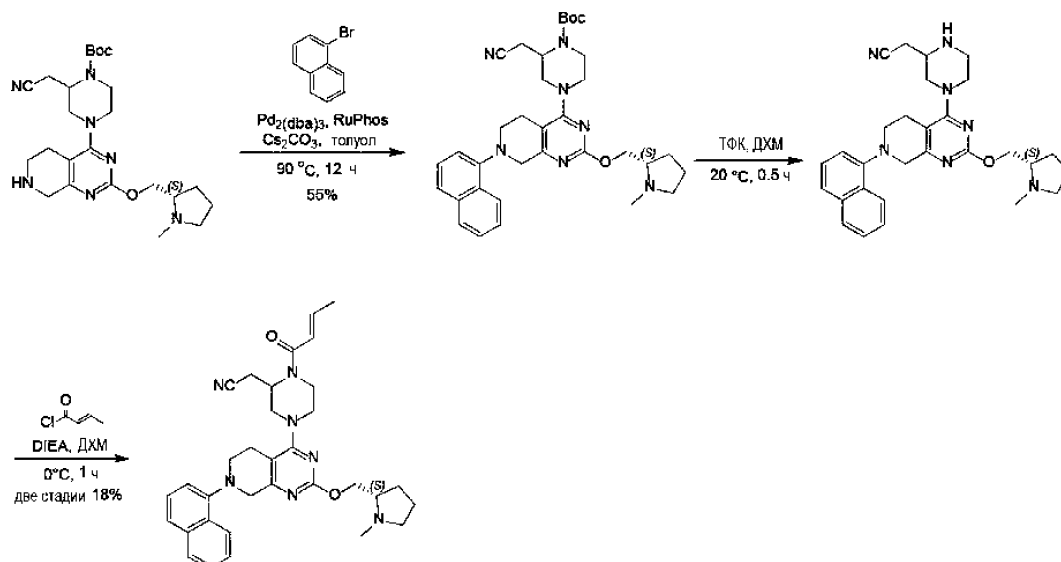
Стадия С: 2-[4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (222 мг, 362 мкмоль, ТФК) и ТЭА (367 мг, 3,62 ммоль, 504 мкл) в ДХМ (4,50 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (45,7 мг, 362 мкмоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - АСН]; В%: 4-20%, 8 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[7-(5-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (73,0 мг, 117 мкмоль, две стадии 32,2% выход, 95,6% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 553.

¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 9,71 (с, 1H), 8,69 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,53 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,97 - 6,68 (м, 1H), 6,38 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 5,87 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,15 (уш. с, 1H), 4,81 (уш. д., J=4,4 Гц, 2H), 4,67 - 4,51 (м, 1H), 4,49 - 4,31 (м, 3H), 4,28 - 4,04 (м, 1H), 3,91 (уш. с, 2H), 3,78 - 3,64 (м, 1H), 3,63 - 3,37 (м, 4H), 3,36 - 3,20 (м, 1H), 3,11 (уш. с, 5H), 3,08 - 2,86 (м, 2H), 2,46 - 2,33 (м, 1H), 2,24 - 2,10 (м, 3H).

Пример 293



2-[1-[(E)-бут-2-еноил]-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



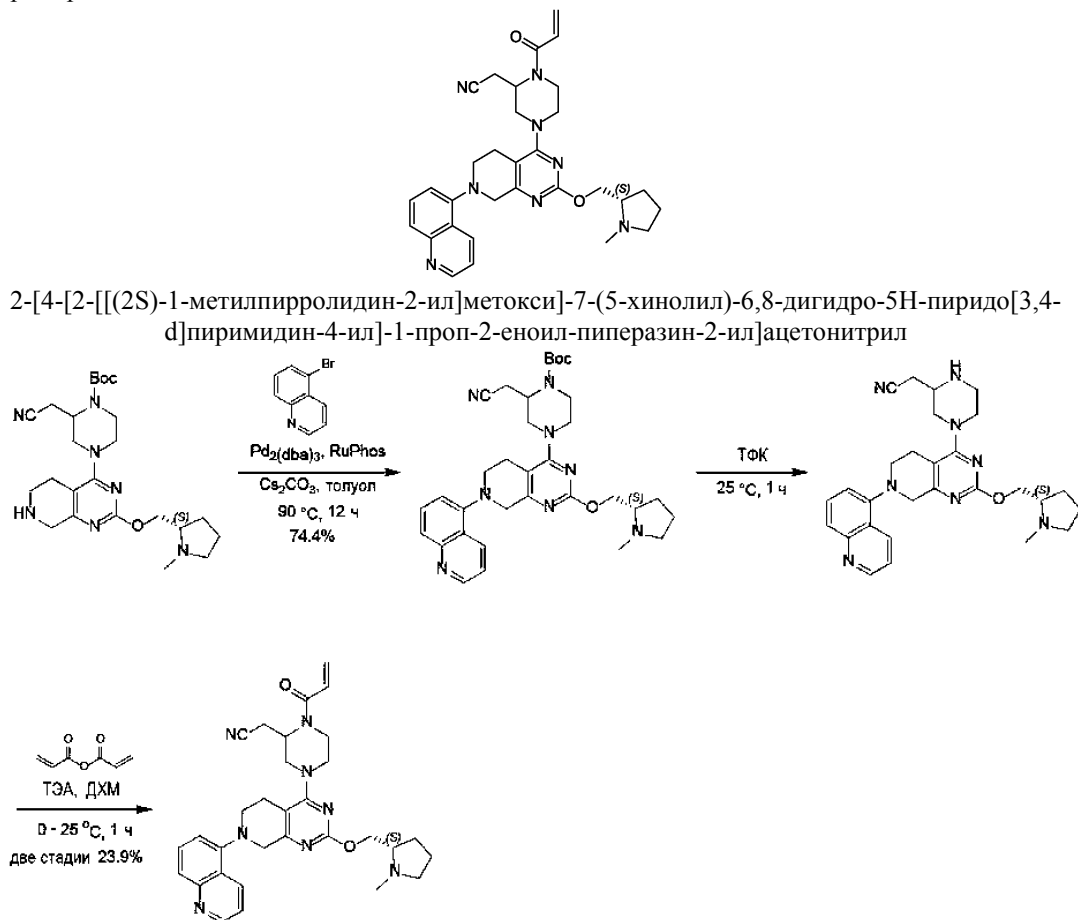
Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 212 мкмоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,4 мг, 21,2 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (14,8 мг, 31,8 мкмоль, 0,15 экв.) и Cs_2CO_3 (207 мг, 636 мкмоль, 3,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) по каплям добавляли 1-бромнафтален (65,9 мг, 318 мкмоль, 44,2 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь промывали водой (20,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-80% MeCN). Соединение трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (80,0 мг, 116 мкмоль, 54,6% выход) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 598.

Стадия В: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (80,0 мг, 134 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 мл, 202 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (110 мг, неочищенный, 2ТФК) получали в виде желтого масла использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 498.

Стадия С: 2-[1-[(Е)-бут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (110 мг, 152 мкмоль, 2ТФК) в ДХМ (2,00 мл) добавляли DIEA (100 мг, 774 мкмоль, 135 мкл) и (Е)-бут-2-еноилхлорид (35,0 мг, 335 мкмоль, 32,1 мкл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - АСН]; В%: 20-50%, 10 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[1-[(Е)-бут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (13,3 мг, 23,4 мкмоль, 99,7% чистота, формат) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 566.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) 8,37 (с, 1H), 8,14-8,13 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,22 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,05-4,91 (br, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,24-4,20 (м, 2H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,96 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,39-3,29 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 7H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 5H).

Пример 294



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. трет-Бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 424 мкмоль, 1,00 экв.), 5-бромхинолин (115 мг, 551 мкмоль, 1,30 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (415 мг, 1,27 ммоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,8 мг, 42,4 мкмоль, 0,10 экв.) в толуоле (6,00 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил] с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 315 мкмоль, 74,4% выход, 94,4% чистота) в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 599.

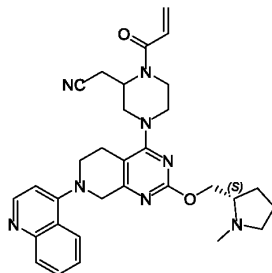
Стадия В: 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Раствор трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 334 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (571 мг, 5,01 ммоль, 371 мкл, 15,0 экв.) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (204 мг, неочищенный, ТФК) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 499.

Стадия С: 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (204 мг, 333 мкмоль, 1,00 экв., ТФК) и ТЭА (337 мг, 3,33 ммоль, 463 мкл) в ДХМ (4,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (42,0 мг, 333 мкмоль) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. После завершения реакции В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (ДХМ/MeOH 8/1) и преп-ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225%МК) - ACN]; В%: 7-34%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с полу-

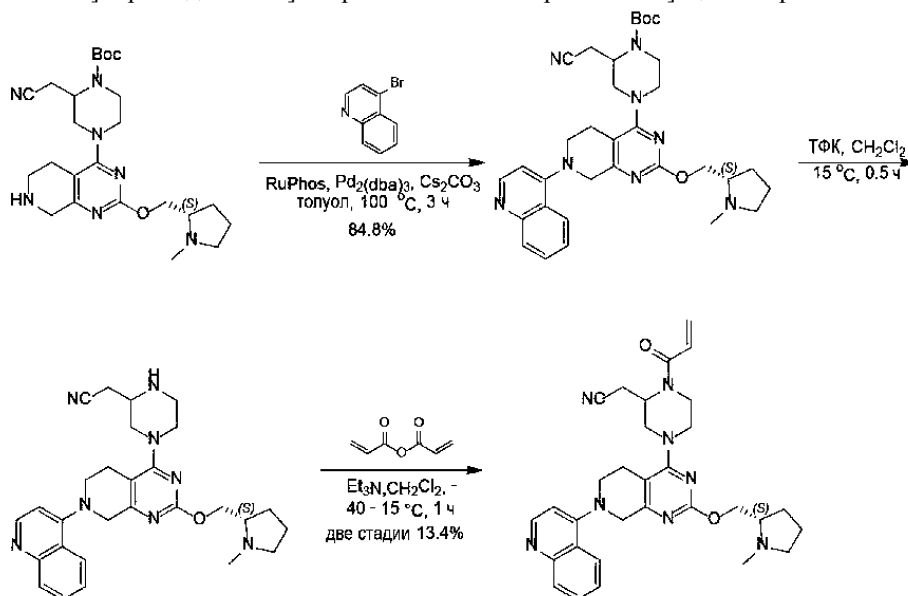
чением указанного в заголовке соединения 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (49,1 мг, 79,5 мкмоль, две стадии 23,9% выход, 96,9% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 553.

^1H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 9,22 (д, J=4,8 Гц, 1H), 9,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 - 7,90 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,98 - 6,71 (м, 1H), 6,37 (уш. д., J=17,2 Гц, 1H), 5,88 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,15 (уш. с, 1H), 4,81 (уш. с, 2H), 4,77 - 4,52 (м, 1H), 4,50 - 4,33 (м, 3H), 4,14 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,91 (уш. с, 2H), 3,79 - 3,66 (м, 1H), 3,65 - 3,32 (м, 4H), 3,12 (уш. с, 6H), 3,05 (уш. д., J=16,8 Гц, 2H), 2,46 - 2,34 (м, 1H), 2,23 - 2,09 (м, 3H).

Пример 295



2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: [2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 0,15 г, 318 мкмоль, 1,00 экв.), 4-бромхинолина (99,3 мг, 477 мкмоль, 1,50 экв.), RuPhos (29,7 мг, 63,6 мкмоль, 0,20 экв.), Pd(dba)₃ (29,1 мг, 31,8 мкмоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (311 мг, 954 мкмоль, 3,00 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100 °C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,1%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и pH доводили до pH > 7 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5,00 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,17 г, 269 мкмоль, 84,8% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 599.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,77 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,0, 16,0 Гц, 2H), 7,70 (дт, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 6,92 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 3H), 4,15 - 4,04 (м, 2H), 3,95 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,74 - 3,64 (м, 1H), 3,46 (уш. д., J=7,2 Гц, 1H), 3,37 - 3,21 (м, 2H), 3,18 - 2,93 (м, 4H), 2,93 - 2,79 (м, 2H), 2,72 (уш. дд, J=6,0, 16,8 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,36 - 2,26 (м, 1H), 2,13 -

2,06 (м, 1H), 1,93 - 1,79 (м, 3H), 1,53 (с, 9H).

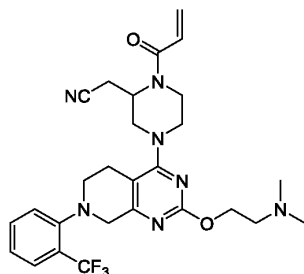
Стадия В: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (165 мг, 276 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (471 мг, 4,13 ммоль, 306 мкл, 15,0 экв.) в дихлорметане (0,30 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (168 мг, неочищенный, ТФК) в виде черного масла и его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 499.

Стадия С: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (168 мг, неочищенный, ТФК) и Et₃N (277 мг, 2,74 ммоль, 382 мкл) в дихлорметане (3,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (34,6 мг, 274,22 мкмоль) при -40°C. После перемешивания при 15°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/1) и преп-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%, МК) - АСН]; В%: 1-21%, 7 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-хинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 295, 23,4 мг, 39,6 мкмоль, две стадии 13,4% выход, 93,6% чистота, формиат) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 553.

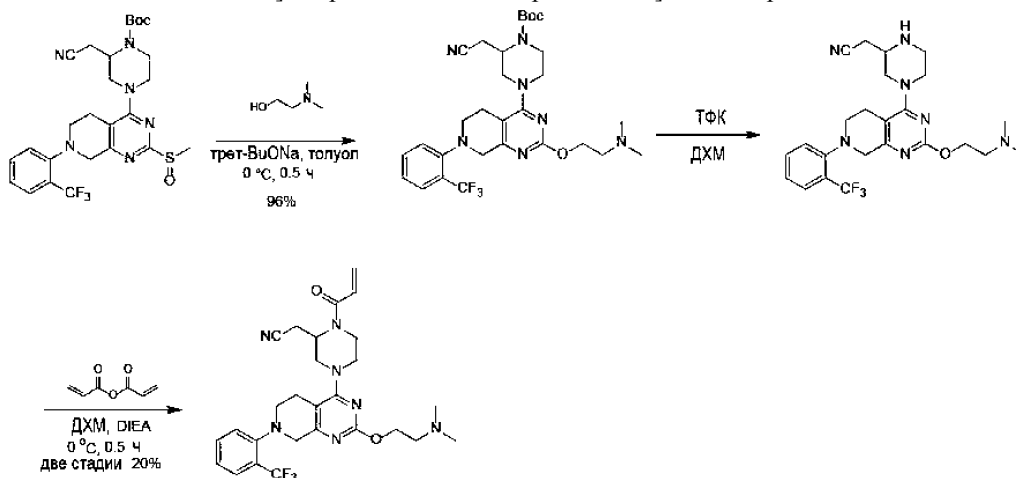
Условия СФХ: OD-3S_3_40_3 мл; колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в СО₂, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 8,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=1,2, 16,8 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=1,2, 10,8 Гц, 1H), 5,01 (уш. с, 1H), 4,85- 4,74 (м, 2H), 4,42 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 4,35- 4,19 (м, 3H), 4,16 -3,76 (м, 4H), 3,66 (уш. д., J=14,0 Гц, 2H), 3,51- 3,40 (м, 1H), 3,39 - 3,16 (м, 4H), 3,13 (с, 3H), 3,07 - 2,90 (м, 2H), 2,49 - 2,39 (м, 1H), 2,26 - 2,17 (м, 3H).

Пример 296



2-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-

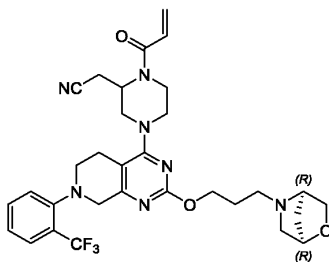
d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 266 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(диметиламино)этанола (47,4 мг, 531 мкмоль, 53,3 мкл, 2,0 экв.) в толуоле (1,0 мл) добавляли трет-BuONa (51,1 мг, 531 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0 - 40% MeCN). Желаемую фракцию собирали и pH доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH ~ 7, затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшуюся жидкость экстрагировали ЭА (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 254 мкмоль, 95,8% выход) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 590.

Стадия В: 2-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 254 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (29,0 мг, 254 мкмоль, 18,8 мкл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 490.

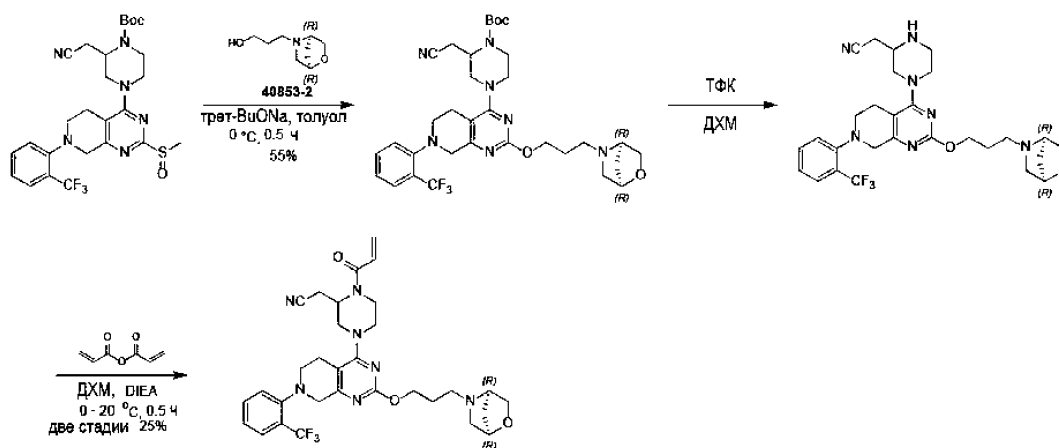
Стадия С: к раствору 2-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (125 мг, 255 мкмоль, 1,0 экв.) и DIEA (198 мг, 1,53 ммоль, 267 мкл, 6,0 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (32,2 мг, 255 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - ACN]; В%: 10-40%, 10 мин). Затем концентрировали и лиофилизировали. Продукт 2-[4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 296, 30,7 мг, 51,8 мкмоль, 20,3% выход, 99,5% чистота, формиат) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 544.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,45 (уш. с, 1H), 7,67 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,71- 6,49 (м, 1H), 6,47 - 6,29 (м, 1H), 5,82 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,07 - 4,97 (м, 1H), 4,54 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,12 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,98 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,40 - 3,30 (м, 2H), 3,22 - 3,09 (м, 4H), 3,05 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,92 (дд, J=8,0, 16,8 Гц, 1H), 2,86 - 2,81 (м, 1H), 2,79 -2,70 (м, 2H), 2,56 (с, 6H).

Пример 297



2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



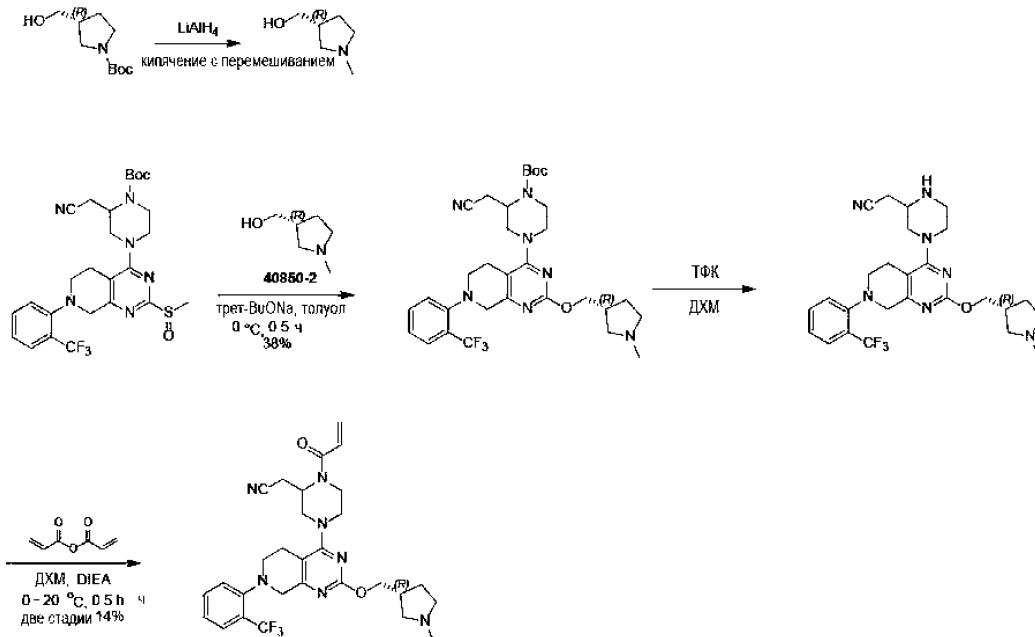
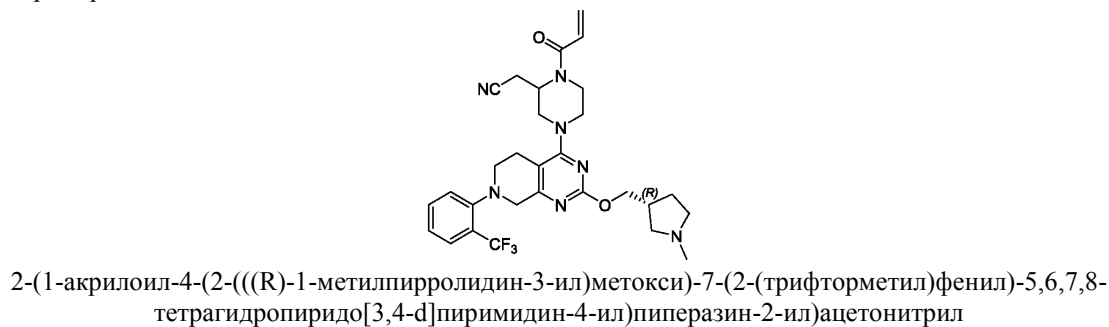
Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 354 мкмоль, 1,0 экв.) и 3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ола промежуточное соединение 18, 111 мг, 708 мкмоль, 2,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли трет-BuONa (68,1 мг, 708 мкмоль, 2,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10 мл), затем экстрагировали ЭА (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 60% MeCN в воде), pH полученного продукта доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH~8, затем концентрировали, экстрагировали ЭА (2×10,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 197 мкмоль, 55,7% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 658.

Стадия В: 2-[4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70,0 мг, 106 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 63,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 2-[4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (83,0 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 558.

Стадия С: 2-[4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (83,0 мг, 106 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) в ДХМ (1,0 мл) добавляли DIEA (81,9 мг, 634 мкмоль, 110 мкл, 6,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (13,3 мг, 106 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь вливали в MeOH (0,5 мл), и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ((инструмент: ACSWH-GX-G; колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; условия: вода (0,225%МК) - ACN; начало В:12; конец В:42; время градиента (мин): 10,5; 100%В время задержки (мин): 2; поток (мл/мин): 2), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Продукт 2-[4-[2-[3-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (Пример 297, 17,6 мг, 26,3 мкмоль, две стадии выход 24,9% выход, 98,1% чистота, формиат) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 612.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 - 6,52 (м, 1H), 6,40 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,16 - 5,02 (м, 1H), 4,58 - 4,51 (м, 1H), 4,38 (уш. т, J=5,8 Гц, 2H), 4,21 (уш. д., J=9,2 Гц, 1H), 4,18 - 4,06 (м, 4H), 3,99 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,74 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 3,42 - 3,29 (м, 2H), 3,27 - 3,04 (м, 6H), 3,04 - 2,61 (м, 6H), 2,28-2,07 (м, 3H), 2,04-1,92 (м, 1H).

Пример 298



Стадия А: [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанол. К раствору трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,94 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30,0 мл) добавляли Li-AlH_4 (754 мг, 19,9 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C . После добавления, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_4 (2,4 мл), затем экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (1,0 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,64 (дд, $J=4,8, 10,0$ Гц, 1H), 3,52 (дд, $J=5,6, 10,0$ Гц, 1H), 2,78 - 2,67 (м, 1H), 2,60 - 2,45 (м, 2H), 2,42 - 2,23 (м, 5H), 2,08 - 1,91 (м, 1H), 1,72 - 1,57 (м, 1H).

Стадия В: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 177 мкмоль, 1,0 экв.) и [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (61,2 мг, 531 мкмоль, 3,0 экв.) в толуоле (1,0 мл) добавляли трет-BuONa (34,0 мг, 354 мкмоль, 2,0 экв.) при 0°C , реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 50% MeCN в воде), трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (40,0 мг, 63,4 мкмоль, 35,8% выход, 97,6% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 616.

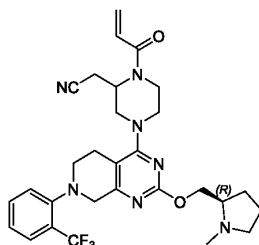
Стадия С: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40,0 мг, 64,9 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 500 мкл, 104 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 2-[4-[2-

[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (48,0 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 516.

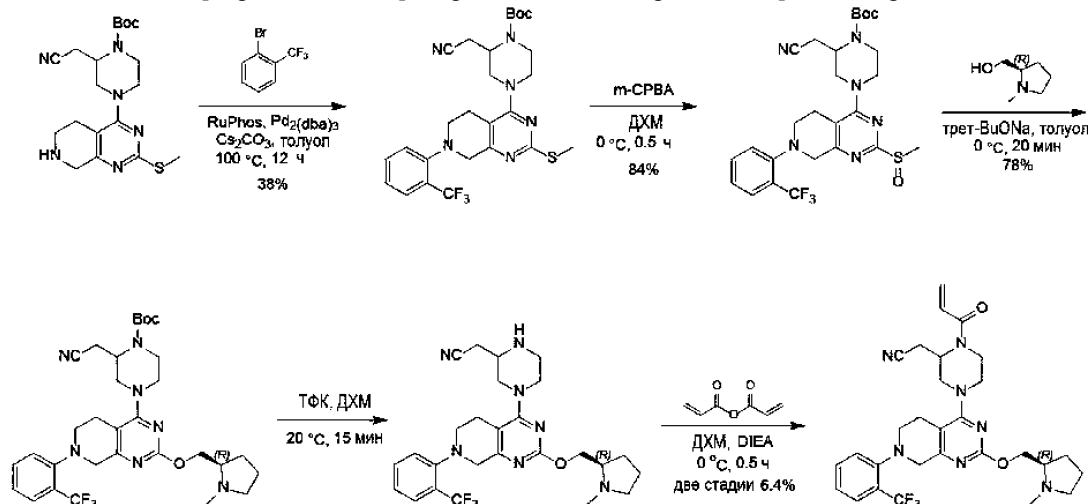
Стадия D: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (48,0 мг, 64,6 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) в ДХМ (1,0 мл) добавляли DIEA (25,0 мг, 194 мкмоль, 33,7 мкл, 3,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (8,14 мг, 64,6 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь вливали метанол (0,5 мл), и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ((инструмент: ACSWH-GX-M; колонка: Gemini 150*25 5 мкм; условия: вода (0,04% NH₃H₂O) - ACN; начало В: 60; конец В: 81; время градиента (мин): 10; 100%В время задержки (мин): 3; поток (мл/мин): 25), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали с получением 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (5,48 мг, 9,26 мкмоль, 14,4% выход, 96,3% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 570.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,54 - 6,44 (м, 1H), 6,32 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,75 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,12 - 4,92 (м, 1H), 4,13 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,07 - 3,97 (м, 3H), 3,92 - 3,84 (м, 1H), 3,62 - 3,42 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 3,16 - 2,95 (м, 3H), 2,89 - 2,49 (м, 7H), 2,47 - 2,35 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,05 - 1,92 (м, 1H), 1,57 - 1,46 (м, 2H).

Пример 299



2-[4-[2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия A: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,70 г, 9,15 ммоль, 1,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (1,26 г, 1,37 ммоль, 0,15 экв.), RuPhos (854 мг, 1,83 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (7,45 г, 22,9 ммоль, 2,50 экв.) в толуоле (74,0 мл) добавляли 1-бром-2-(трифторметил)бензол (4,12 г, 18,3 ммоль, 2,49 мл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-90% MeCN). Продукт трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,90 г, 3,46 ммоль, 37,8% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 2H), 7,22 - 7,11 (м, 1H), 4,67 - 4,55 (м, 1H), 4,03 (уш. д., J=13,6 Гц, 2H), 3,88 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,68 - 3,47 (м, 1H), 3,30 - 3,08 (м, 4H), 3,02 (дт, J=3,2, 12,4 Гц, 1H), 2,94 - 2,69 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 2,46 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15,0 мл) добавляли m-CPBA (593 мг, 2,75 ммоль, 1,12 экв., 80% чистота) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-90% MeCN) с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,16 г, 2,05 ммоль, 83,6% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:565.

Стадия С: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 354 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (81,6 мг, 708,4 мкмоль, 2,0 экв.) и трет-BuONa (68,1 мг, 708 мкмоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-80% MeCN). Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (170 мг, 275 мкмоль, 77,7% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:616.

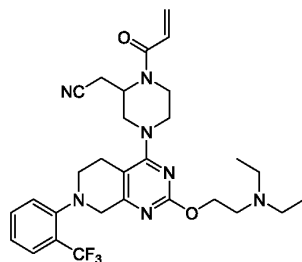
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 8,08 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 5,02 - 4,78 (м, 1H), 4,58 - 4,43 (м, 2H), 4,17 (уш. т, J=12,5 Гц, 1H), 4,08 - 3,86 (м, 5H), 3,64 - 3,51 (м, 1H), 3,23 (уш. дд, J=3,8, 13,8 Гц, 1H), 3,11 - 3,01 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,84 - 2,58 (м, 4H), 2,31 - 2,03 (м, 2H), 2,02 - 1,94 (м, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 1H).

Стадия D: 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 276 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл, 73,4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (240 мг, неочищенный, 2ТФК) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

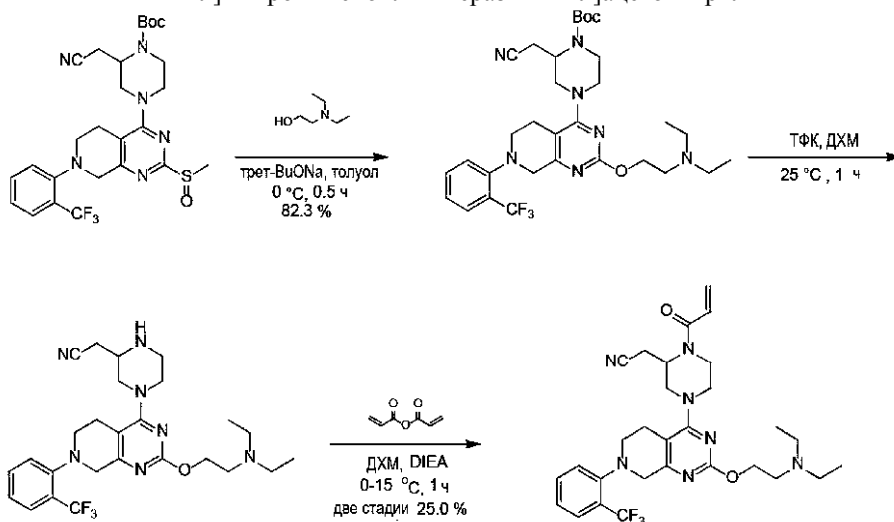
Стадия E: 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (240 мг, 2ТФК) в ДХМ (3,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (40,0 мг, 317 мкмоль) и DIEA (130 мг, 1,01 ммоль, 175 мкл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду (20,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 3 мин). Соединение 2-[4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 299, 10,2 мг, 16,8 мкмоль, 94,3% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,40 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,83 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,85 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,66 - 4,39 (м, 1H), 4,20 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,13 - 3,95 (м, 4H), 3,70 - 3,55 (м, 2H), 3,45-3,20 (м, 2H), 3,16 - 2,99 (м, 3H), 2,98 - 2,91 (м, 4H), 2,85- 2,70 (м, 4H), 2,33 - 2,14 (м, 2H), 2,10 - 2,01 (м, 2H).

Пример 300



2-[4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 354 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(диэтиламино)этанола (83,0 мг, 708 мкмоль, 93,9 мкл, 2,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли трет-BuONa (68,1 мг, 708 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-40% MeCN). Продукт трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 291 мкмоль, 82,3% выход) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 618.

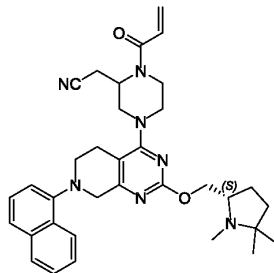
Стадия В: 2-(4-(2-(2-(диэтиламино)этоксид)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-(2-(2-(диэтиламино)этоксид)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 291 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (33,2 мг, 291 мкмоль, 21,6 мкл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли этилацетат (10,0 мл) и доводили pH насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH > 7. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×3) и органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт 2-(4-(2-(2-(диэтиламино)этоксид)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (150 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 518.

Стадия С: 2-[4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, неочищенный) в ДХМ (3,0 мл) добавляли DIEA (129 мг, 1,0 ммоль, 174 мкл) и проп-2-еноил проп-2-еноат (44,1 мг, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли метанола (10,0 мл) при 20°C. К реакционной смеси добавляли воду (10,0 мл), и экстрагировали ДХМ (10,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза:

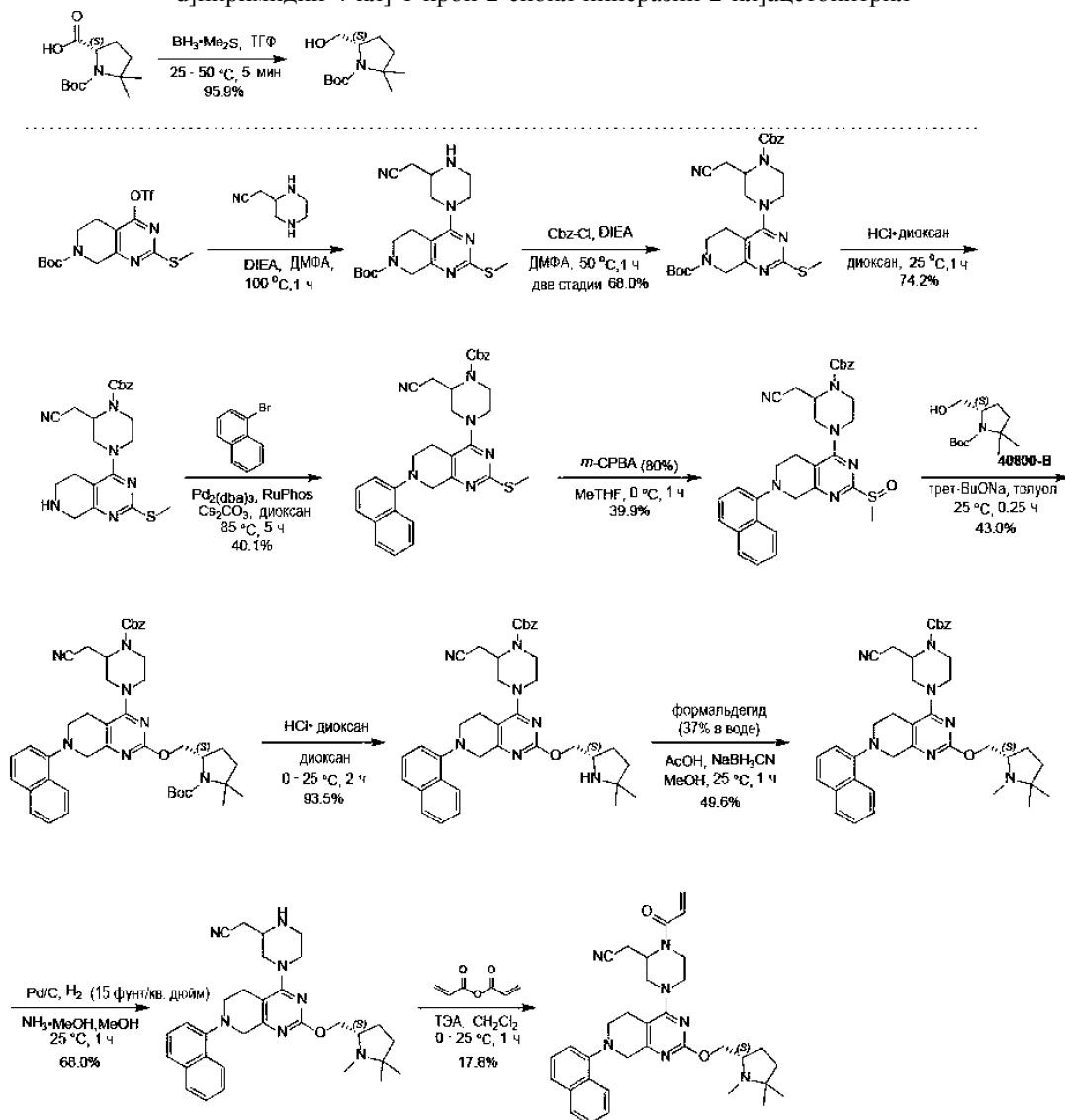
за: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) - ACN]; В%: 65-83%, 10 мин). Продукт 2-[4-[2-[2-(диэтиламино)этокс]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 300, 41,6 мг, 72,7 мкмоль, 100% чистота, две стадии выход 25,0%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 572.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 6,70 - 6,49 (м, 1H), 6,39 (дд, $J=1,2, 16,8$ Гц, 1H), 5,82 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,39 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,14 - 4,00 (м, 3H), 4,02 - 3,84 (м, 1H), 3,32 (уш. д., $J=12,0$ Гц, 1H), 3,24 - 3,16 (м, 1H), 3,15 - 3,04 (м, 2H), 2,96 - 2,88 (м, 4H), 2,87 - 2,70 (м, 1H), 2,68 - 2,61 (м, 4H), 1,89 (уш. с, 3H), 1,07 (т, $J=7,0$ Гц, 6H).

Пример 301



2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (5S)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат. К раствору (2S)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв.) в безводном ТГФ (7,00 мл) добавляли $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10 М, 493 мкл, 3,00 экв.) по каплям при 25°C. Ре-

акционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 мин. После завершения реакции и после охлаждения на ледяной бане, в реакционную смесь добавляли метанол (10 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (5S)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (360 мг, 1,57 ммоль, 95,9%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: трет-бутил 4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (20 г, 46,5 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (300 мл) добавляли DIEA (18,1 г, 139 ммоль, 24,3 мл, 3 экв.) и 2-пиперазин-2-илацетонитрил (10,2 г, 51,2 ммоль, 495 мкл, 1,10 экв., 2 HCl). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч в атмосфере N₂. трет-Бутил 4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (18,8 г, неочищенный) получали и использовали на следующей стадии без выделения и дополнительной очистки.

Стадия С: трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (18,8 г, неочищенный) в ДМФА (200 мл) добавляли DIEA (12,0 г, 92,9 ммоль, 16,2 мл) и бензилкарбонохлоридат (11,9 г, 69,7 ммоль, 9,91 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 3/1). трет-Бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (20 г, 31,6 ммоль, две стадии 68,0% выход, 85% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]:539.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 - 7,36 (м, 5H), 5,21- 5,15 (м, 2H), 4,73 - 4,55 (м, 2H), 4,39 (д, J=18,8 Гц, 1H), 3,97 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,90 - 3,69 (м, 2H), 3,41- 3,16 (м, 3H), 3,00 (дт, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,86 - 2,53 (м, 5H), 2,51 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

Стадия D: бензил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (11 г, 20,4 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 102 мл, 20 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в 300 мл этилацетата и 300 мл воды и быстро перемешивали. Затем добавляли насыщенный водный раствор Na₂CO₃ до pH~9. Органические фазы промывали водой (1×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, бензил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (8,2 г, 15,2 ммоль, 74,2% выход, 81% чистота) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]:439.

Стадия Е: бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5,07 г, 11,6 ммоль, 1,1 экв.), 1-бромнафталина (2,83 г, 13,7 ммоль, 1,90 мл, 1,3 экв.), Cs₂CO₃ (8,57 г, 26,3 ммоль, 2,50 экв.), Pd₂(dba)₃ (1,45 г, 1,58 ммоль, 0,15 экв.) и RuPhos (982 мг, 2,11 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (100 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 2/1). Бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (3,6 г, 4,65 ммоль, 40,1% выход, 73% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]:565.

Стадия F: бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфанил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (3,1 г, 5,49 ммоль, 1 экв.) в метилтетрагидрофуране (50 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли m-CPBA (1,18 г, 5,49 ммоль, 80% чистота, 1 экв.) в виде твердого вещества. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂, в реакционную смесь добавляли 10% водного раствора Na₂S₂O₃ (100 мл) при 0°C, а затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. рН желаемых фракций доводили до рН 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,3 г, 2,19 ммоль, 39,9% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:581.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22 - 8,13 (м, 1H), 7,92 - 7,83 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 2H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 - 7,32 (м, 5H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,54 - 4,36 (м, 2H), 4,34 - 4,17 (м, 2H), 4,12 - 4,04 (м, 1H), 3,58 - 3,17 (м, 5H), 3,01 (м, 2H), 2,93 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,90 - 2,79 (м, 1H), 2,77 - 2,65 (м, 1H).

Стадия G: к раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (430 мг, 741 мкмоль, 1,00 экв.) и трет-бутил (5S)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (340 мг, 1,48 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (8,00 мл) добавляли трет-BuONa (142 мг, 1,48 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,25 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил] с получением бензил 4-[2-[[[(2S)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 318 мкмоль, 43,0% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:746.

Стадия H: бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 4-[2-[[[(2S)-1-трет-бутоксикарбонил-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 268 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 4,00 мл, 59,7 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 251 мкмоль, 93,5% выход, 95,0% чистота, HCl) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия I: бензил 2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-5,5-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 264 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и формальдегида (107 мг, 1,32 ммоль, 98,2 мкл, 5,00 экв., 37% в воде) в MeOH (3,00 мл) добавляли CH₃COOH (31,7 мг, 528 мкмоль, 30,2 мкл, 2,00 экв.) и NaBH₃CN (66,3 мг, 1,06 ммоль, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли 1 M HCl (0,2 мл), разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3×6 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил] с получением бензил 2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (96,0 мг, 131 мкмоль, 49,6% выход, 90,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,23 - 8,17 (м, 1H), 7,89 - 7,83 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,46 - 7,42 (м, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 5H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,27 - 5,16 (м, 2H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,41 (дд, J=4,4, 10,4 Гц, 1H), 4,34 - 4,22 (м, 2H), 4,20 - 4,01 (м, 3H), 3,95 (уш. д., J=11,2 Гц, 1H), 3,40 - 3,21 (м, 3H), 3,13 - 2,91 (м, 2H), 2,91-2,69 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,13 - 1,96 (м, 1H), 1,75- 1,54 (м, 5H), 1,15 (с, 3H), 0,92 (с, 3H).

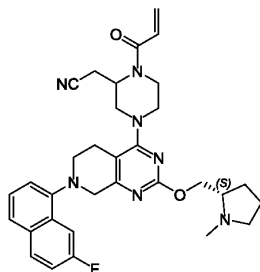
Стадия J: 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в MeOH (6,00 мл) в течение 3 мин при -40°C. Раствор бензил 2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,10 г, 152 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (6,00 мл) и Pd/C (0,05 г, 10% чистота) добавляли к раствору NH₃ в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (63,0 мг, 103 мкмоль, 68,0% выход, 86,0%

чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 526.

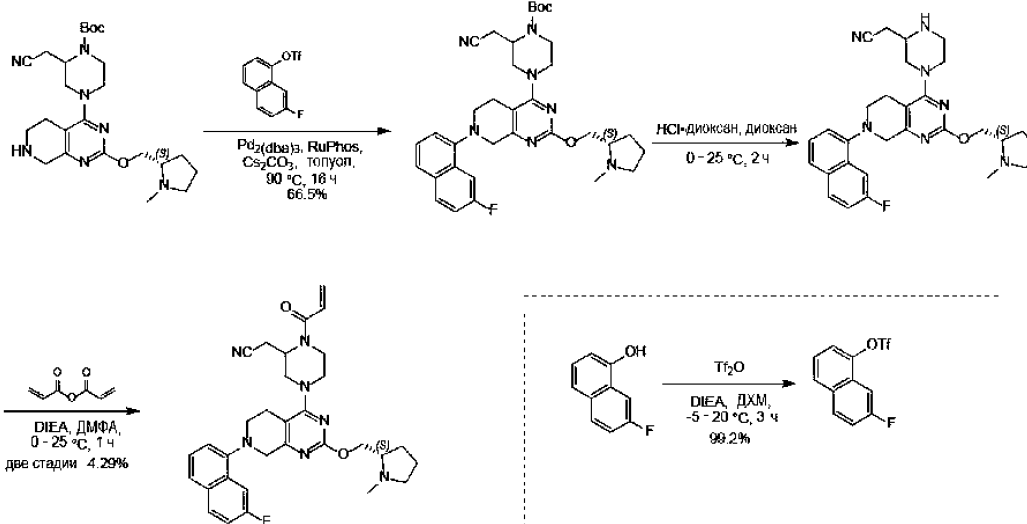
Стадия К: 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (75,0 мг, 143 мкмоль, 1,00 экв.) и ТЭА (72,2 мг, 713 мкмоль, 99,3 мкл, 5,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (18,0 мг, 143 мкмоль, 1,00 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (EtOAc/MeOH 9/1) и преп-ВЭЖХ(колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 60-90%, 12 мин) и лиофилизировали с получением 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,5,5-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (Пример 301, 14,7 мг, 25,3 мкмоль, 17,8% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:580.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,25- 8,17 (м, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55- 7,48 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,45- 6,36 (м, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,10 (уш. с, 1H), 4,44 (уш. с, 1H), 4,34 - 4,19 (м, 2H), 4,17 - 3,80 (м, 4H), 3,79 - 3,21 (м, 4H), 3,19 - 2,63(м, 6H), 2,34 (уш. с, 3H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,69 (уш. с, 3H), 1,16 (уш. с, 3H), 0,94 (с, 3H).

Пример 302



2-[4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-2-пиперидил]ацетонитрил



Введение: (7-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат. К раствору 7-фторнафтален-1-ола (250 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) и DIEA (598 мг, 4,63 ммоль, 806 мкл, 3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Tf₂O (652 мг, 2,31 ммоль, 382 мкл, 1,5 экв.) по каплям при -5°C.

Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После этого, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1). (7-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат (450 мг, 1,53 ммоль, 99,2% выход) получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,08 (дд, J=5,6, 9,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 - 7,39 (м, 4H).

Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил

2-(цианометил)-4-[2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (182 мг, 386 мкмоль, 1 экв.), (7-фтор-1-нафтил)трифторметансульфоната (227 мг, 772 мкмоль, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35,3 мг, 38,6 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (36,0 мг, 77,2 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (377 мг, 1,16 ммоль, 3 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли H_2O (30 мл), а затем смесь разбавляли этилацетатом (20 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 , и экстрагировали этилацетатом (1×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (158 мг, 257 мкмоль, 66,5% выход, 100% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 616.

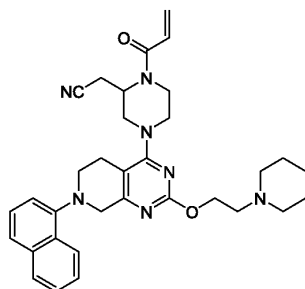
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,92 - 7,79 (м, 2H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,63 (уш. д., J=2,1 Гц, 1H), 4,40 (уш. дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,24 (уш. с, 2H), 4,20 - 4,00 (м, 4H), 3,95 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,37 (м, 1H), 3,36 - 3,16 (м, 3H), 3,15 - 2,63 (м, 6H), 2,50 (с, 3H), 2,36 - 2,22 (м, 1H), 2,12 - 2,05 (м, 1H), 1,92 - 1,70 (м, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 162 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли HCl -диоксан (4 М, 1,62 мл, 40 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После этого, смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (100 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

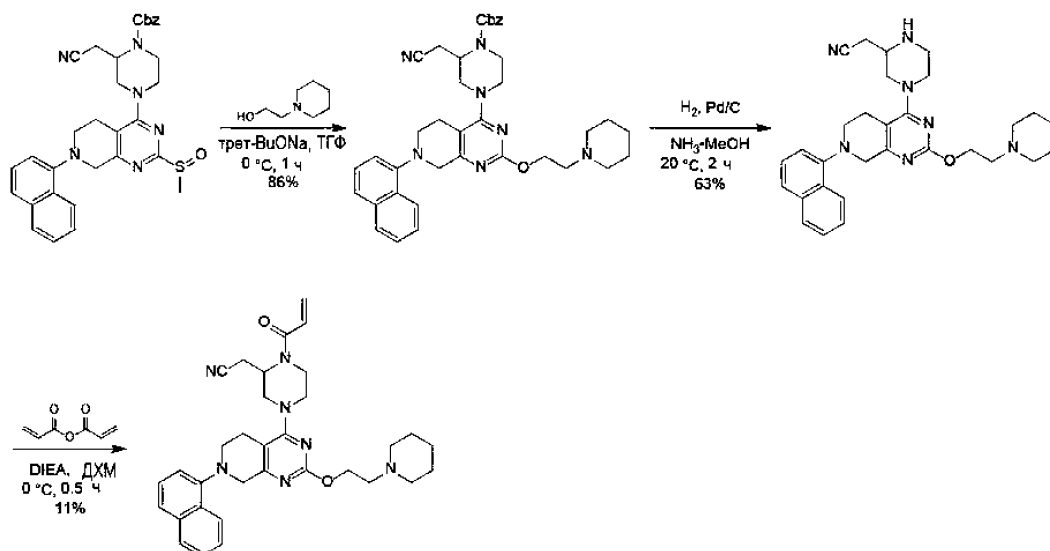
Стадия С: 2-[4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-2-пиперидил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, неочищенный, HCl) и DIEA (234 мг, 1,81 ммоль, 315 мкл) в ДМФА (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (18,3 мг, 145 мкмоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Этилацетат/MeOH = 50/1 до 1/1). Собранную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 12-42%, 10 мин) и (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин). 2-[4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-2-пиперидил]ацетонитрил (пример 302, 4,23 мг, 7,19 мкмоль, две стадии 4,29% выход, 96,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,93 - 7,77 (м, 2H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,59 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,23 - 4,52 (м, 1H), 4,40 (дд, J=4,8, 10,6 Гц, 1H), 4,24 (уш. с, 2H), 4,21 - 4,11 (м, 2H), 4,03 (уш. д., J=12,0 Гц, 2H), 3,86 - 3,04 (м, 6H), 3,03 - 2,58 (м, 5H), 2,49 (с, 3H), 2,37 - 2,23 (м, 1H), 2,16 - 1,98 (м, 1H), 1,91 - 1,69 (м, 3H).

Пример 303



2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-(1-пиперидил)этанола (89,0 мг, 689 мкмоль, 91,5 мкл, 2,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли трет-BuONa (66,2 мг, 689 мкмоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Затем к смеси добавляли бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 344 мкмоль, 1,0 экв.), смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА=10:1-ЭА:МеОН=20:1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 296 мкмоль, 86% выход, 95,7% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 646.

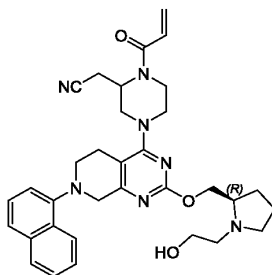
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в МеОН (10,0 мл) при -78 °С в течение 30 мин. Затем бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 279 мкмоль, 1,0 экв.) и Pd/C (100 мг, 10,0% чистота) добавляли к вышеуказанной жидкости в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 Фунт/кв. дюйм) при 20 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0 - 40% МеCN) с получением 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90,0 мг, 176 мкмоль, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 512.

Стадия С: 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90,0 мг, 176 мкмоль, 1,0 экв.) и DIEA (136 мг, 1,06 ммоль, 184 мкл, 6,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (22,2 мг, 176 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли МеОН (20,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН];

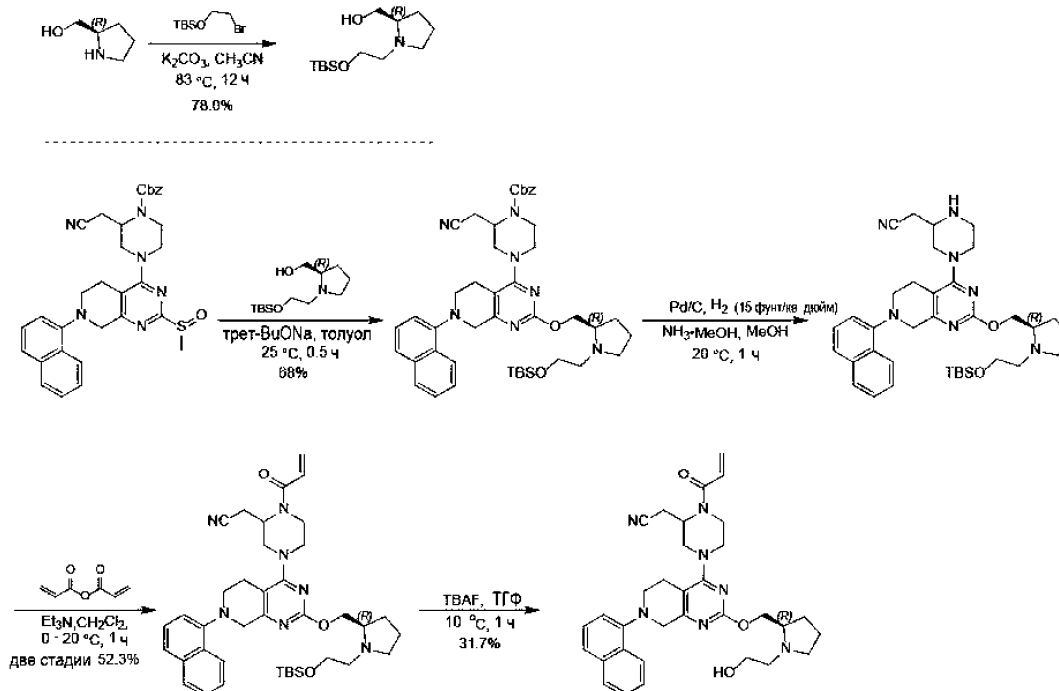
В%: 60-90%, 12 мин) с получением 2-[4-[7-(1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 303, 11,2 мг, 19,7 мкмоль, 11% выход, 99,5% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 566.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,24 - 8,19 (м, 1Н), 7,89 - 7,84 (м, 1Н), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,55-7,47 (м, 2Н), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,70 - 6,53 (м, 1Н), 6,41 (дд, J=1,2, 16,8 Гц, 1Н), 5,84 (уш. д., J=10,4 Гц, 1Н), 5,19 - 5,01 (м, 1Н), 4,47 (уш. т, J=6,0 Гц, 2Н), 4,33 - 4,21 (м, 2Н), 4,12 (уш. д., J=14,0 Гц, 1Н), 4,06 - 3,98 (м, 1Н), 3,55- 3,45 (м, 1Н), 3,43 - 3,24 (м, 2Н), 3,22 - 3,09 (м, 1Н), 3,04 - 2,72 (м, 6Н), 2,68 - 2,42 (м, 4Н), 1,61- 1,56 (м, 6Н), 1,50 - 1,40 (м, 2Н).

Пример 304



2-[4-[2-[[2-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



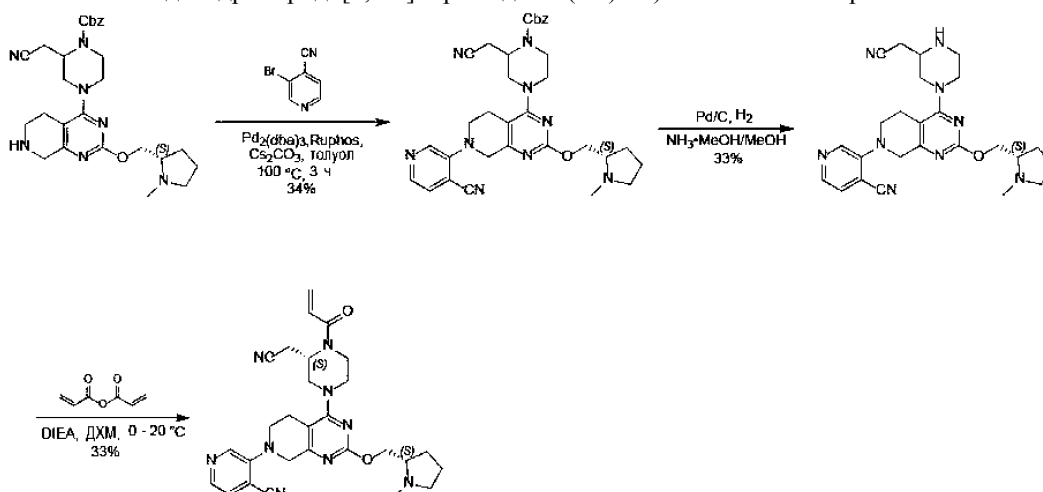
[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанол.

Смесь [(2R)-пирролидин-2-ил]метанола (0,70 г, 6,92 ммоль, 673 мкл, 1,00 экв.), 2-бромэтокси-трет-бутил-диметил-силана (1,66 г, 6,92 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (4,78 г, 34,6 ммоль, 5,00 экв.) в ацетонитриле (70,0 мл) кипятили с перемешиванием при 83°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом. Органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол = от 50/1 до 1/1). Соединение [(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанол (1,40 г, 5,40 ммоль, 78,0% выход, 100% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,68 (дд, J =5,2, 6,4 Гц, 2H), 3,57 (дд, J =3,6, 10,8 Гц, 1H), 3,42 - 3,25 (м, 1H), 3,23 - 2,96 (м, 2H), 2,95- 2,82 (м, 1H), 2,72 - 2,61 (м, 1H), 2,48 (тд, J =5,2, 12,8 Гц, 1H), 2,40 - 2,27 (м, 1H), 1,90 - 1,77 (м, 1H), 1,77 - 1,62 (м, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия А: бензил 4-[2-[[2-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 861 мкмоль, 1 экв.) и [(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанола (447 мг, 1,72 ммоль, 2 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (248 мг, 2,58 ммоль, 3 экв.) в одну порцию при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь подкисляли раствором 1 М HCl до pH 8 и смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (10 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол от 100/1 до 10/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 4-[2-[[2-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (480 мг, 582 мкмоль, 68% выход, 94,1% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 776.

3-4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-ил)изоникотинонитрил



Стадия А: бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-циано-3-пиридил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 791 мкмоль, 1,0 экв.) и 3-бромпиридине-4-карбонитрила (289 мг, 1,58 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (516 мг, 1,58 ммоль, 2,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (72,4 мг, 79,1 мкмоль, 0,1 экв.) и RuPhos (73,8 мг, 158 мкмоль, 0,2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь добавляли воду (15 мл), затем экстрагировали ЭА (2×15,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной Al₂O₃, от петролейный эфир/этилацетат=5/1 до петролейный эфир/этилацетат/Метанол=5/1/0,1) с получением бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-циано-3-пиридил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 266 мкмоль, 34% выход, 80,9% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 608.

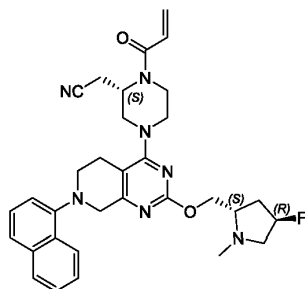
Стадия В: 3-4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]пиридине-4-карбонитрил. К раствору бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-циано-3-пиридил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 226 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли NH₃·MeOH (49,4 г, 49,4 мкмоль, 5,0 мл) и Pd/C (150 мг, 10% чистота), суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 Фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 30% MeCN в воде), pH полученного продукта доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH~8, затем концентрировали досуха, к твердому веществу затем добавляли ДХМ (10,0 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая 3-4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]пиридине-4-карбонитрил (35,0 мг, 73,9 мкмоль, 33% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 474.

Стадия С: 3-4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]пиридине-4-карбонитрил. К смеси 3-4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]пиридине-4-карбонитрила (35,0 мг, 73,9 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли DIEA (28,7 мг, 222 мкмоль, 3,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (9,32 мг, 73,9 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь вливали в MeOH (0,5 мл), и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ((инструмент: ACSWH-GX-M; колонка: Gemini 150*25 5 мкм; условия: вода (0,04% NH₃·H₂O) - ACN; начало В:32; конец В:56; время градиента (мин): 10; 100%В время задержки (мин):3; поток (мл/мин): 100), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Продукт 3-4-[3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]пиридине-4-карбонитрил (пример 305, 13,0 мг, 24,5 мкмоль, 33% выход, 99,3% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 528.

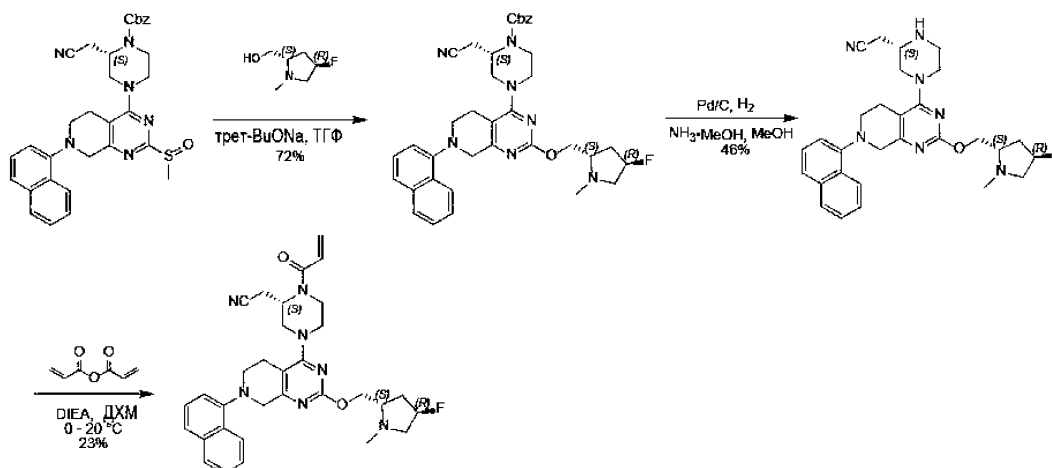
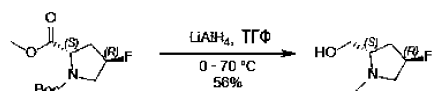
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,52 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,69 - 6,53 (м, 1H), 6,42 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,85 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 5,19 - 5,01 (м, 1H), 4,48 - 4,36 (м,

3H), 4,27 - 4,08 (м, 2H), 4,07 - 3,81 (м, 3H), 3,78 - 3,33 (м, 3H), 3,23 - 2,99 (м, 3H), 2,97 - 2,83 (м, 2H), 2,81-2,61 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,40 - 2,27 (м, 1H), 2,16 - 1,99 (м, 1H), 1,95- 1,76 (м, 3H).

Пример 306



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,0 г, 20,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) добавляли LiAlH_4 (1,53 г, 40,4 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C. После этого реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 , реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_4 (4,5 мл), затем фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основной Al_2O_3 , от петролейный эфир/этилацетат=5/1 до петролейный эфир/этилацетат/метанол=3/1/0,1) с получением [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (1,5 г, 11,3 ммоль, 56% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,24 - 4,97 (м, 1H), 3,73 (дд, $J=3,2, 11,2$ Гц, 1H), 3,61- 3,40 (м, 2H), 2,86 - 2,74 (м, 1H), 2,69 (дд, $J=0,8, 2,8, 12,0$ Гц, 1H), 2,61 (дд, $J=2,4, 12,0$ Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,18 - 1,98 (м, 2H).

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 800 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) и [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (367 мг, 2,76 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (15,0 мл) добавляли трет-BuONa (265 мг, 2,76 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл), затем экстрагировали ЭА (2×15 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от петролейный эфир/этилацетат=5/1 до петролейный эфир/этилацетат/метанол=3/1/0,1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (720 мг, 997 мкмоль, 72% выход, 90,0% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества.

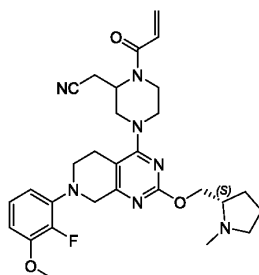
ва. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 650.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (670 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15,0 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (1,03 ммоль, 15,0 мл, 1,0 экв.) и Pd/C (400 мг, 10% чистота), суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 Фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали, получая 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (260 мг, 478 мкмоль, 46% выход, 94,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

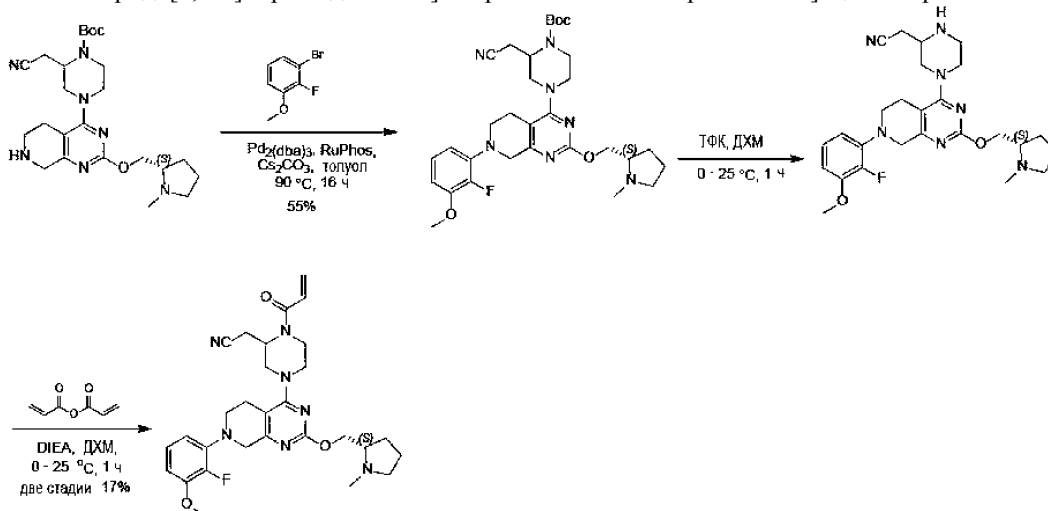
Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (260 мг, 504 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли DIEA (196 мг, 1,51 ммоль, 263 мкл, 3,0 экв.) и проп-2-еноил (63,6 мг, 504 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь вливали MeOH (5 мл), и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ((инструмент: ACSWH-GX-H; колонка: Gemini 150*25 5 мкм; условия: вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN; начало В:42; конец В:72; время градиента(мин): 12; 100%В время задержки (мин): 1,8; поток (мл/мин): 25), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Продукт 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 306, 65,6 мг, 115 мкмоль, 23% выход, 99,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 - 8,17 (м, 1H), 7,92 - 7,84 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 2H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,68 - 6,56 (м, 1H), 6,42 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,86 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,30 - 4,99 (м, 2H), 4,45 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,35 - 4,21 (м, 3H), 4,15 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 4,03 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,70 - 2,72 (м, 11H), 2,68 - 2,56 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,41 - 2,27 (м, 1H), 2,10 - 1,90 (м, 1H).

Пример 307



2-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 300 мг, 636 мкмоль, 1,00 экв.), 1-бром-2-фтор-3-метокси-бензола (261 мг, 1,27 ммоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (117 мг, 127 мкмоль, 0,20 экв.), RuPhos (89,1 мг, 191 мкмоль, 0,30 экв.) и Cs_2CO_3 (622 мг, 1,91 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли H_2O (200 мл) и этилацетат (250 мл). Отделенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (210 мг, 353 мкмоль, 55,4% выход, 100% чистота) получали в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 596.

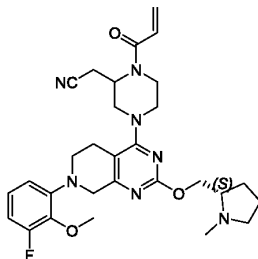
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,00 (дт, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,74 - 6,56 (м, 2H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 1H), 4,28 - 4,10 (м, 3H), 4,01 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,56 - 3,40 (м, 1H), 3,25 (уш. дд, J=3,6, 13,6 Гц, 2H), 3,12 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,98 (дт, J=2,8, 12,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,63 (м, 5H), 2,50 (с, 3H), 2,35- 2,26 (м, 1H), 2,21- 2,06 (м, 3H), 1,90 - 1,68 (м, 3H), 1,60 - 1,42 (м, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 168 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1,63 г, 14,3 ммоль, 1,06 мл, 85,0 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (210 мг, неочищенный, ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 496.

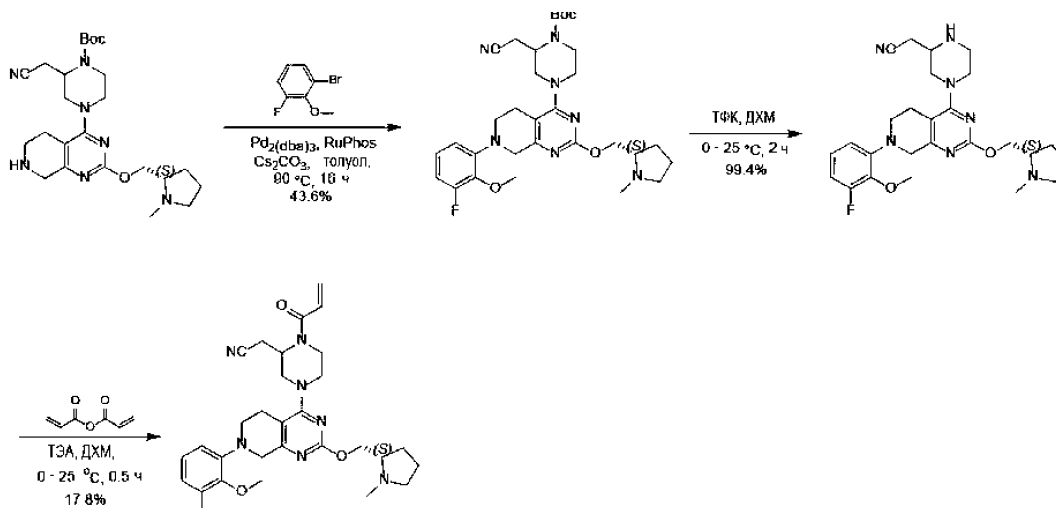
Стадия С: 2-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (102 мг, неочищенный ТФК) и DIEA (216 мг, 1,67 ммоль, 291 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (16,9 мг, 134 мкмоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (5 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-68%, 12 мин). 2-[4-[7-(2-фтор-3-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 307, 7,47 мг, 13,6 мкмоль, две стадии 17% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 550.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,07 - 6,95 (м, 1H), 6,74 - 6,51 (м, 3H), 6,45-6,34 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,6 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,38 (дд, J=4,8, 10,5 Гц, 1H), 4,31- 4,12 (м, 3H), 4,07 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 4,03 - 3,82 (м, 5H), 3,68 - 3,44 (м, 2H), 3,39 - 3,21 (м, 2H), 3,10 (уш. т, J=7,8 Гц, 2H), 2,95- 2,61 (м, 5H), 2,48 (с, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 1H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,92 - 1,62 (м, 3H).

Пример 308



2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(3-фтор-2-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 300 мг, 636 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-3-фтор-2-метокси-бензола (261 мг, 1,27 ммоль, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (117 мг, 127 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (89,1 мг, 191 мкмоль, 0,3 экв.) и Cs_2CO_3 (622 мг, 1,91 ммоль, 3 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли H_2O (200 мл) и этилацетат (250 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (1×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(3-фтор-2-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (170 мг, 277 мкмоль, 43,6% выход, 97,1% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 596.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 6,96 (дт, J =6,0, 8,0 Гц, 1H), 6,83 - 6,69 (м, 1H), 6,83 - 6,68 (м, 1H), 4,60 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J =4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,31- 4,14 (м, 3H), 4,04 (уш. д., J =13,6 Гц, 2H), 3,94 (д, J =0,8 Гц, 4H), 3,62 - 3,47 (м, 1H), 3,26 (уш. дд, J =4,0, 13,6 Гц, 2H), 3,12 (уш. т, J =7,6 Гц, 1H), 2,99 (дт, J =2,8, 12,0 Гц, 1H), 2,88 - 2,64 (м, 5H), 2,50 (с, 3H), 2,36 - 2,24 (м, 1H), 2,22 - 2,07 (м, 2H), 1,94 - 1,64 (м, 3H), 1,56 - 1,46 (м, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(3-фтор-2-метокси- фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(3-фтор-2- метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 285 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2,50 мл) добавляли ТФК (651 мг, 5,71 ммоль, 423 мкл, 20 экв.) в одну порцию при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания при 25 °С в течение 2 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-[4-[7-(3-фтор-2-метокси- фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (173 мг, 284 мкмоль, 99,4% выход, ТФК) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 496.

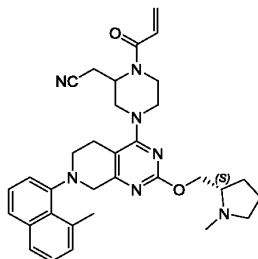
Стадия С: 2-[4-[7-(3-фтор-2- метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[7-(3-фтор-2-метокси-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (173 мг, 284 мкмоль, 1 экв., ТФК) и проп-2-еноил проп-2-еноата (35,8 мг, 284 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТЭА (144 мг, 1,42 ммоль, 198 мкл, 5 экв.) в одну порцию при 0 °С в атмосфере N_2 . После перемешивания при 25 °С в течение 0,5 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (1,5 мл) при 0 °С, а затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , от петролейный эфир/этилацетат = 100/1 до $\text{MeOH}/\text{ЭА}$ = 1/2). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25

мм×10 мкм;

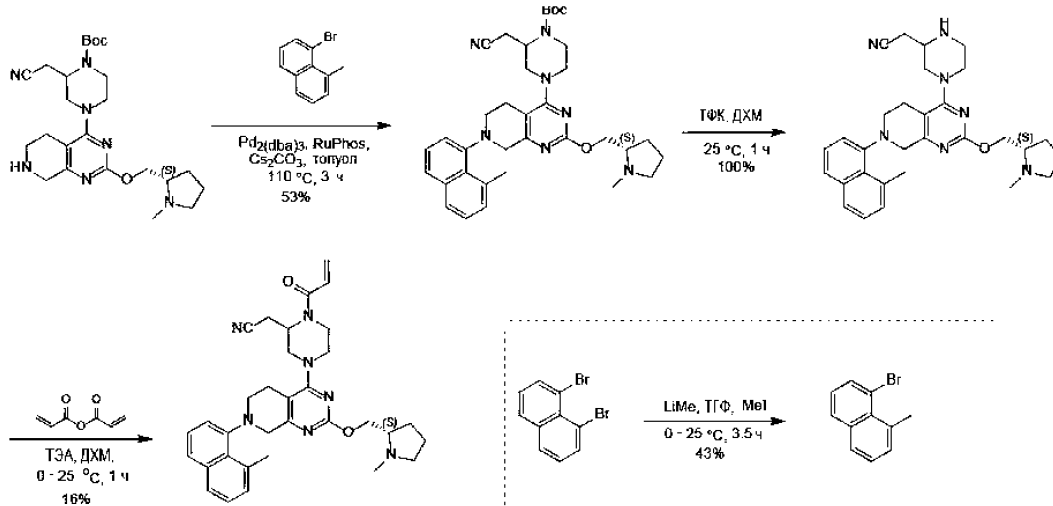
подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 48-78%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[7-(3-фтор-2- метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 308, 28,2 мг, 50,4 мкмоль, 17,8% выход, 98,1% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 550.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,97 (дт, J=6,0, 8,4 Гц, 1H), 6,83 - 6,76 (м, 1H), 6,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 6,40 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,56 (уш. с, 1H), 4,39 (уш. дд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,18 (м, 2H), 4,18 - 4,06 (м, 2H), 4,04 - 3,96 (м, 1H), 3,95 (д, J=0,8 Гц, 3H), 3,73 - 3,46 (м, 2H), 3,38 - 3,22 (м, 2H), 3,16 - 2,99 (м, 2H), 2,96 - 2,59 (м, 5H), 2,50 (с, 3H), 2,36 - 2,22 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 1H), 1,94 - 1,68 (м, 3H).

Пример 309



2-(1-акрилоил-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Введение: 1-бром-8-метил-нафтаген. К раствору 1,8-дибромнафтагена (1 г, 3,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире, 2,62 мл, 1,2 экв.) при 0°C по каплям. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C, метилйодид (3,38 г, 23,8 ммоль, 1,48 мл, 6,81 экв.) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-70%, 28 мин; 40% мин). 1-бром-8-метил-нафтаген (340 мг, 1,49 ммоль, 43% выход, 97% чистота) получали в виде желтого твердого вещества после лиофилизации.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,59 (м, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 2H), 7,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H).

Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 1-бром-8-метил-нафтагена (122 мг, 551 мкмоль, 1,3 экв.), трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 200 мг, 424 мкмоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (345 мг, 1,06 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (77,7 мг, 84,8 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и их pH доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 224 мкмоль, 53% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 612.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,60 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,0, 16,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 2H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,40 (уш. с, 1H), 4,30 - 4,16 (м, 2H), 4,10 - 3,71 (м, 4H), 3,58-3,45 (м, 1H), 3,43-3,25 (м, 1H), 3,23 - 3,04 (м, 4H), 3,03 - 2,85 (м, 5H), 2,83 - 2,55 (м, 4H), 2,49 (уш. с, 3H), 2,40 - 2,20 (м, 1H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,92 - 1,71 (м, 2H), 1,55- 1,44 (м, 9H).

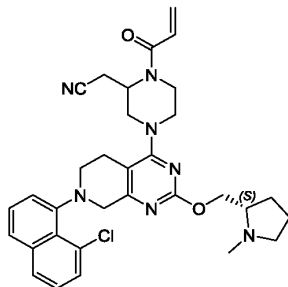
Стадия В: 2-[4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 179 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мкл) добавляли ТФК (307 мг, 2,70 ммоль, 199 мкл, 15 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (112 мг, 179 мкмоль, 100% выход, ТФК) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

Стадия С: 2-[4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (112 мг, 179 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЭА (181 мг, 1,79 ммоль, 249 мкл, 10 экв.) при 0°C. И затем проп-2-еноил проп-2-еноат (18,1 мг, 143 мкмоль, 0,8 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/3) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 55-85%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 309, 16,2 мг, 28,4 мкмоль, 16% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 566.

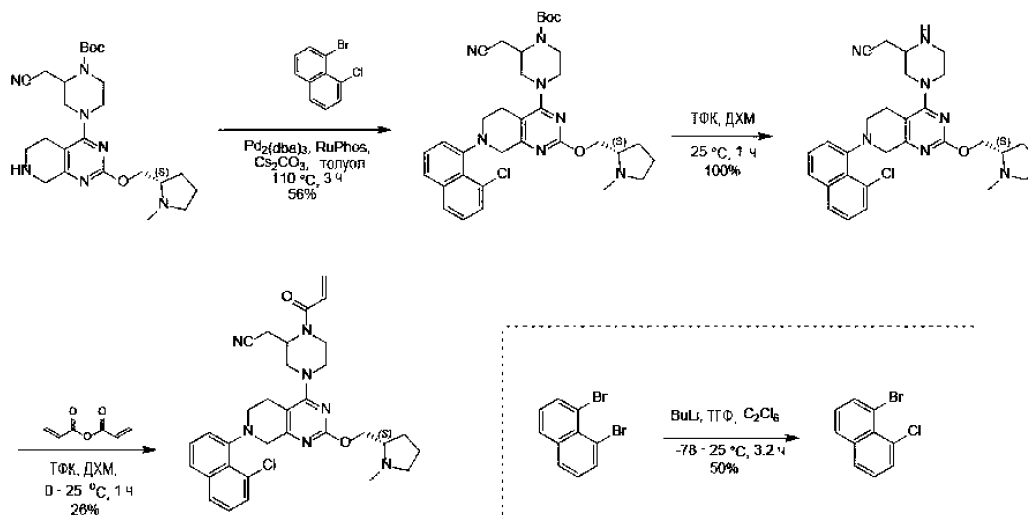
Условия СФХ: "OJ-3S_5_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: этанол (0,05% ДЭА) в СО₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (м, 1H), 7,34 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 6,68-6,52 (м, J=9,9 Гц, 1H), 6,46 - 6,35 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,41-4,33 (м, 1H), 4,32 - 4,21 (м, 1H), 4,20 - 4,04 (м, 3H), 4,03 - 3,82 (м, 2H), 3,85-3,67 (м, 1H), 3,61-3,33 (м, 2H), 3,24 - 2,99 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,87 - 2,77 (м, 1H), 2,71- 2,59 (м, 2H), 2,47 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,34 - 2,20 (м, 1H), 2,13-1,98 (м, 1H), 1,85- 1,74 (м, 3H).

Пример 310



2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Введение: 1-бром-8-хлорнафтален. К раствору перхлорэтана (1,66 г, 6,99 ммоль, 792 мкл, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 4,20 мл, 1,5 экв.) при -78°C по каплям. После перемешивания в течение дополнительных 10 мин при -78°C , добавляли 1,8-дибромнафтален (2 г, 6,99 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250 $\times$ 50 мм $\times$ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 41 ACN-71 ACN%, 30 мин; 50% мин). Желаемые фракции собирали и их pH доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-8-хлорнафталена (850 мг, 3,52 ммоль, 50% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,92 (дд, J =1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J =0,8, 8,0, 12,4 Гц, 2H), 7,67 (дд, J =1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,38 (т, J =8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (т, J =8,0 Гц, 1H).

Стадия А: трет-бутил 4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 1-бром-8-хлор-нафталена (133 мг, 551 мкмоль, 1,3 экв.), трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[2-(*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 424 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (345 мг, 1,06 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (39,6 мг, 84,8 мкмоль, 0,2 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77,7 мг, 84,8 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и их pH доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил 4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 237 мкмоль, 56% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 632.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,76 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 7,34 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,51 - 4,33 (м, 2H), 4,22 - 4,15 (м, 1H), 4,10 - 3,77 (м, 4H), 3,57 (уш. с, 1H), 3,41-3,01 (м, 6H), 3,01 - 2,86 (м, 1H), 2,85 - 2,63 (м, 3H), 2,62 - 2,43 (м, 4H), 2,31 (уш. с, 1H), 2,13 - 2,06 (м, 1H), 1,78 (уш. с, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 237 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мкл) добавляли ТФК (405 мг, 3,56 ммоль, 263 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-

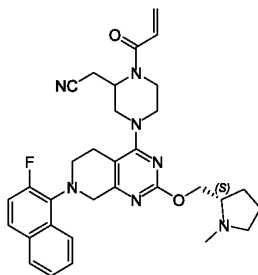
ил]ацетонитрила (153 мг, 236 мкмоль, 100% выход, ТФК) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 532.

Стадия С: 2-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (153 мг, 237 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЭА (239 мг, 2,37 ммоль, 329 мкл, 10 экв.) при 0°C. После добавления, проп-2-еноил проп-2-еноат (23,9 мг, 189 мкмоль, 0,8 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1 мл) и разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-82%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 310, 37 мг, 61,2 мкмоль, 26% выход, 97% чистота) получали после лиофилизации в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 586.

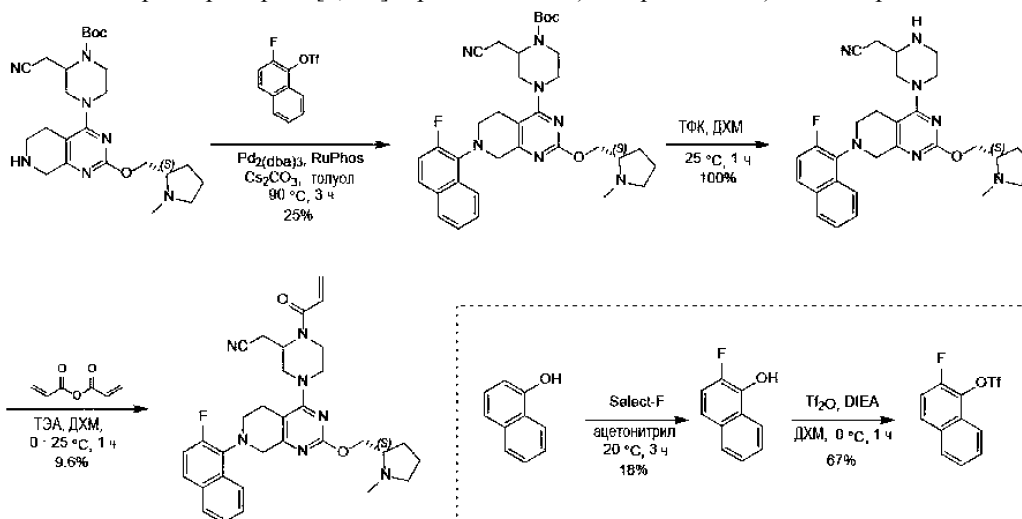
Условия СФХ: "AD-3S_4_40_3 мл; колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% изо-пропанол (0,05% ДЭА) в CO_2 , скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,45- 6,35 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,84 - 4,25 (м, 3H), 4,22 - 3,72 (м, 5H), 3,71-3,53 (м, 1H), 3,50-3,34 (м, 1H), 3,32 - 2,96 (м, 5H), 2,91- 2,76 (м, 1H), 2,70 - 2,52 (м, 2H), 2,48 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,33 - 2,20 (м, 1H), 2,13 - 1,96 (м, 1H), 1,86 - 1,72 (м, 3H).

Пример 311



2-(1-акрилоил-4-(7-(2-фторнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия 1: 2-фторнафтален-1-ол. К раствору нафтален-1-ола (2 г, 13,9 ммоль, 5,00 мл, 1 экв.) в CH_3CN (50 мл) добавляли Select-F (4,91 г, 13,9 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ/ЭА = 3/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 40-70%, 10 мин). pH фракций содержащих продукт, доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Соединение 2-фторнафтален-1-ол (400 мг, 2,44 ммоль, 18% выход, 99% чистота) получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,21 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J =7,2 Гц, 1H), 7,47(т, J =7,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J =5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J =9,6 Гц, 1H), 5,58 (уш. с, 1H).

Стадия 2: (2-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат. К раствору 2-фторнафтален-1-ола (400 мг, 2,47 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Tf_2O (765 мг, 2,71 ммоль, 448 мкл, 1,1 экв.) и DIEA (637 мг, 4,93 ммоль, 859 мкл, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 3/1). Соединение (2-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат (500 мг, 1,65 ммоль, 67% выход, 97% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,07 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,95- 7,85 (м, 2H), 7,70 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (м, 1H), 7,41 (т, J =9,2 Гц, 1H).

Стадия А: трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь (2-фтор-1-нафтил)трифторметансульфоната (243 мг, 827 мкмоль, 1,3 экв.), трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 636 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (518 мг, 1,59 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (59,4 мг, 127 мкмоль, 0,2 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 мг, 127 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и их pH доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 155 мкмоль, 25% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 616.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,33 (уш. с, 1H), 7,84 (д, J =7,76 Гц, 1H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,57 - 7,41 (м, 2H), 7,25-7,21 (м, 1H), 4,63 (уш. с, 1H), 4,47 - 4,16 (м, 4H), 4,13 - 3,82 (м, 4H), 3,61- 3,25 (м, 3H), 3,20 - 2,90 (м, 4H), 2,81- 2,56 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,38 -2,19 (м, 1H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,53 (с, 9H).

Стадия В: 2-[4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 162 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мкл) добавляли ТФК (278 мг, 2,44 ммоль, 180 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (102 мг, 162 мкмоль, 100% выход, ТФК) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 516.

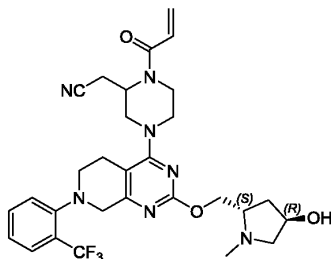
Стадия С: 2-[4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (102 мг, 197 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЭА (200 мг, 1,98 ммоль, 275 мкл, 10 экв.) при 0°C. После добавления, проп-2-еноил проп-2-еноат (19,9 мг, 158 мкмоль, 0,8 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1 мл) и разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-82%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[7-(2-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 311, 11 мг, 18,9 мкмоль, 9,6% выход, 98% чистота) получали после лиофилизации в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 570.

Условия СФХ: "OD-3S_3_40_3 мл; колонка: Chiralcel OD-3 100 $\times$ 4,6 мм В.Д., 3 мкм подвижная фаза:

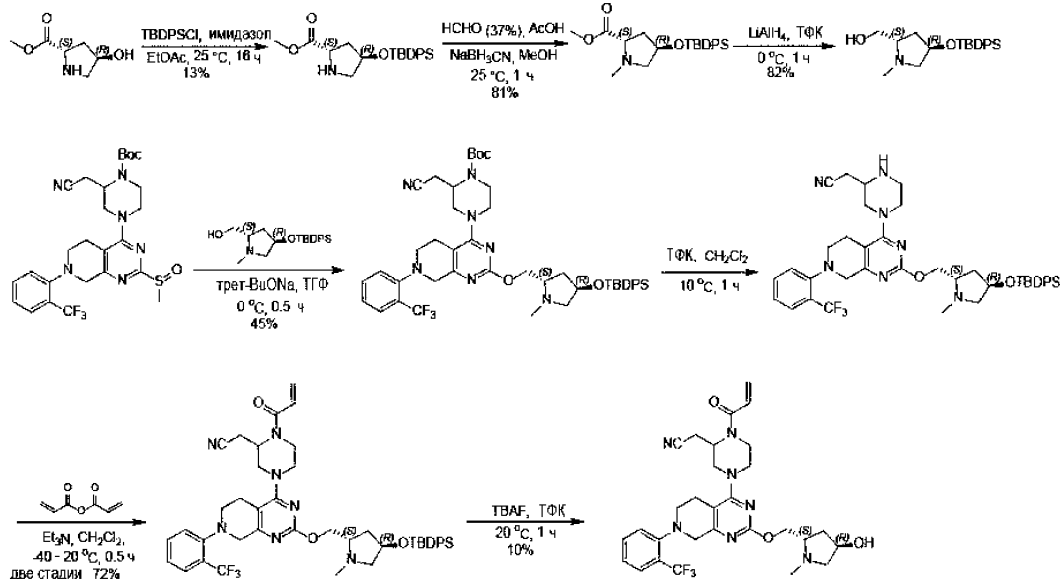
40% метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 скорость потока: 3 мл/мин длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,34 (уш. с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=4,4$, 8,8 Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,65-6,50 (м, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,40 (дд, $J=1,2$, 16,8 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 5,11 (уш. с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,43 - 3,85 (м, 7H), 3,81- 3,30 (м, 3H), 3,24 - 2,95 (м, 3H), 2,94 - 2,56 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 2,36 - 2,20 (м, 1H), 2,13 - 1,97 (м, 1H), 1,93 - 1,75 (м, 3H).

Пример 312



2-[4-[2-[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: метил (2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипирролидин-2-карбоксилат. К раствору метил (2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (10 г, 55,1 ммоль, 1 экв., HCl) в этилацетате (10 мл) добавляли имидазол (7,50 г, 110 ммоль, 2 экв.) и TBDPSCl (16,7 г, 60,6 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Осадок отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси этилацетат (200 мл) и вода (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 1/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипирролидин-2-карбоксилата (2,9 г, 7,41 ммоль, 13% выход, 98% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 384.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,64 (дт, $J=1,2$, 7,2 Гц, 4H), 7,47 - 7,35 (м, 6H), 4,40 (тд, $J=2,4$, 4,8 Гц, 1H), 4,07 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,03 - 2,96 (м, 1H), 2,96 - 2,89 (м, 1H), 2,17 - 2,07 (м, 1H), 1,84 - 1,77 (м, 1H), 1,07 (с, 9H).

Стадия В: метил (2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-карбоксилат. К раствору метил (2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипирролидин-2-карбоксилата (2,7 г, 7,04 ммоль, 1 экв.) и формальдегида (37% водн., 2,86 г, 35,2 ммоль, 2,62 мл, 5 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли CH_3COOH (423 мг, 7,04 ммоль, 403 мкл, 1 экв.) и NaBH_3CN (1,77 г, 28,2 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (2×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 3/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (2,4 г, 5,71 ммоль, 81% выход,

94,6% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 398.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,63 (дд, J=1,2, 4,0, 7,6 Гц, 4H), 7,46 - 7,32 (м, 6H), 4,47 - 4,39 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,32 (т, J=8,4 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,43 - 2,40 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,23 - 2,00 (м, 2H), 1,07 (с, 9H).

Стадия С: [(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору метил (2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метил-пирролидин-2-карбоксилата (2,20 г, 5,53 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли LiAlH₄ (840 мг, 22,1 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В смесь добавляли воду (1,00 мл), раствор гидроксида натрия (15,0%, 2,00 мл) и водой (3,00 мл). Осадок отфильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/10) с получением [(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (1,70 г, 4,55 ммоль, 82% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 370.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,68 - 7,61 (м, 4H), 7,46 - 7,35 (м, 6H), 4,35-4,26 (м, 1H), 3,62 (дд, J=3,2, 10,8 Гц, 1H), 3,34 (дд, J=2,0, 10,8 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=5,6, 10,0 Гц, 1H), 2,78 - 2,70 (м, 1H), 2,43 (дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,02 - 1,93 (м, 1H), 1,92 - 1,84 (м, 1H), 1,06 (с, 9H).

Стадия D: трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 531 мкмоль, 1,00 экв.) и [(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (295 мг, 797 мкмоль, 1,50 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли трет-BuONa (102 мг, 1,06 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, pH смеси доводили до = 7 раствором HCl (1,00 M, 0,40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,22 г, 238 мкмоль, 45% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 870.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,68 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,61 (м, 4H), 7,57 (уш. т., J=7,2 Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 7H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,45-4,28 (м, 2H), 4,09 - 3,95 (м, 4H), 3,87 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,28 - 3,15 (м, 4H), 3,10 (дд, J=3,6, 7,2, 12,0 Гц, 2H), 3,02 - 2,93 (м, 1H), 2,88 - 2,67 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,45-2,34 (м, 2H), 2,14 - 2,07 (м, 1H), 1,94 - 1,80 (м, 1H), 1,52 (с, 9H), 1,06 (с, 9H).

Стадия E: 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,08 г, 91,9 мкмоль, 1,00 экв.) и ТФК (157 мг, 1,38 ммоль, 102 мкл, 15,0 экв.) в дихлорметане (150 мкл) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (81,3 мг, неочищенный, ТФК) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 770.

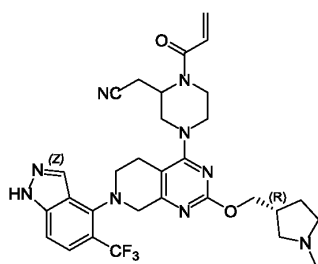
Стадия F: 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,08 г, неочищенный, ТФК) и Et₃N (91,6 мг, 905 мкмоль, 125,96 мкл) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (11,4 мг, 90,5 мкмоль) при -40°C. После перемешивания при 20°C в течение 0,5 ч, в реакционную смесь добавляли воду (0,20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/10). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,06 г, 65,5 мкмоль, две стадии 72% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M/2+1]: 412.

Стадия G: 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь 2-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,05 г, 60,7 мкмоль, 1,00 экв.) и TBAF (1,00 M, 607 мкл, 10,0 экв.) в ТГФ

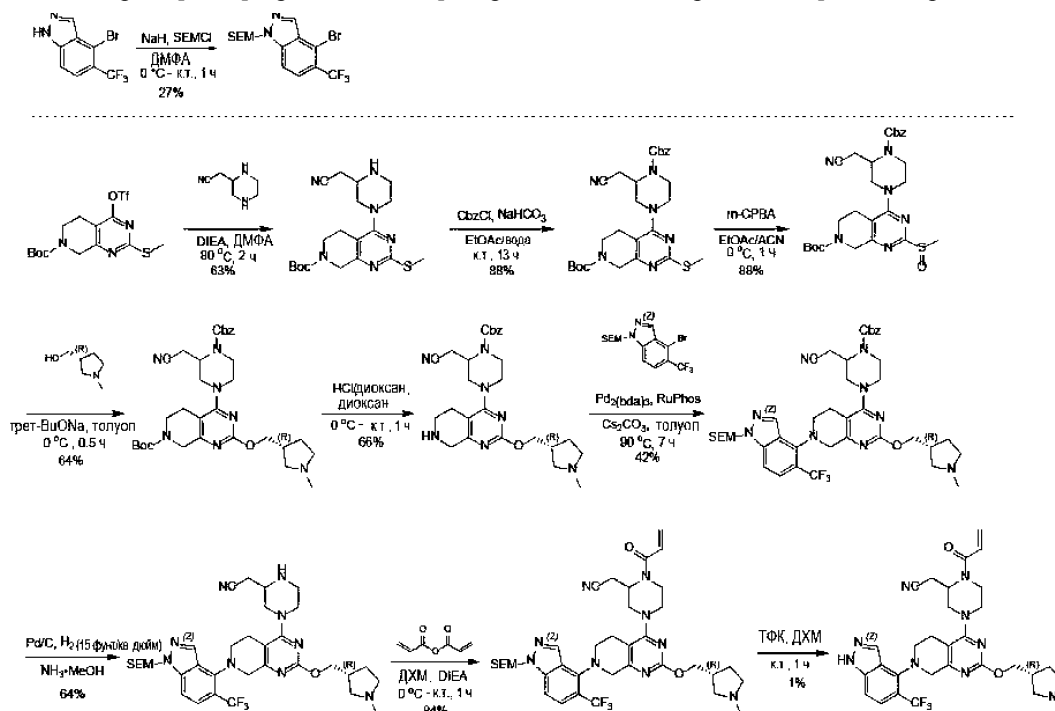
(0,50 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , этилацетат/метанол = 3/1) и обращенно-фазовой колоночной хроматографии [вода (МК, 0,10%)/ацетонитрил], затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, колонка: Boston pH-lex 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,10%, ТФК) - АСН]; В%: 31-61%, 10 мин и колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 42-72%, 12 мин. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[2-[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 312, 3,70 мг, 6,30 мкмоль, 10% выход, 99,7% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 586.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=1,6, 16,4 Гц, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,06 (уш. с, 1H), 4,49 - 4,42 (м, 1H), 4,37 (ддд, J=3,2, 4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,25- 4,17 (м, 1H), 4,15- 4,06 (м, 3H), 3,97 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 3,60 (уш. с, 1H), 3,43 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 3,33 (уш. с, 1H), 3,23 - 3,16 (м, 1H), 3,15- 3,06 (м, 2H), 3,04 - 2,89 (м, 3H), 2,88 - 2,66 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,33 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 2,13 - 1,93 (м, 2H).

Пример 313



2-[4-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силан. К раствору 4-бром-5-(трифторметил)-1Н-индазола (1 г, 3,77 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (45 мл) добавляли NaH (181 мг, 4,53 ммоль, 60,0% чистота, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, раствор SEM-Cl (818 мг, 4,91 ммоль, 868 мкл, 1,3 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл), разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 100:1) с получением 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силана (430 мг, 1,03 ммоль, 27,4% выход, 95,0% чистота) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,18 (с, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,59 - 3,49 (м, 2H), 0,93 - 0,86 (м, 2H), -0,01 - -0,08 (м, 9H).

Стадия В: трет-бутил 4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (3,59 г, 8,36 ммоль, 1 экв.), 2-пиперазин-2-илацетонитрила промежуточное соединение 62, 1,99 г, 10,0 ммоль, 1,2 экв., 2HCl) в ДМФА (30 мл) добавляли DIEA (2,16 г, 16,7 ммоль, 2,91 мл, 2 экв.), затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (80 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (5×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 40%) с получением трет-бутил 4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (2,37 г, 5,27 ммоль, 63,1% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 405.

Стадия С: трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (2,37 г, 5,86 ммоль, 1 экв.), NaHCO₃ (1,48 г, 17,6 ммоль, 684 мкл, 3 экв.) в EtOAc (30 мл) и Воде (15 мл) добавляли CbzCl (2,00 г, 11,7 ммоль, 1,67 мл, 2 экв.) по каплям, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 13 ч. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc=20:1-0:1) с получением трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (2,91 г, 5,13 ммоль, 87,6% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 539.

Стадия D: трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (2,91 г, 5,40 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (60 мл) и ACN (20 мл) добавляли m-CPBA (1,10 г, 5,40 ммоль, 85,0% чистота, 1 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный Na₂S₂O₃ (30 мл) при 0°C, затем экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₂, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% NH₃·H₂O) = 62%) с получением трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (2,65 г, 4,73 ммоль, 87,6% выход, 99,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 555.

Стадия Е: трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[3(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (2,2 г, 3,97 ммоль, 1 экв.), [[3(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (914 мг, 7,93 ммоль, 2 экв.) в толуоле (44 мл) добавляли трет-BuONa (572 мг, 5,95 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (15 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 45%) с получением трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[3(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (1,64 г, 2,52 ммоль, 63,5% выход, 93,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 605.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,44 - 7,31 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 4,71 - 4,54 (м, 2H), 4,35 (уш. д., J=19,2 Гц, 1H), 4,24 - 4,16 (м, 2H), 4,11 - 3,92 (м, 2H), 3,79 (уш. д., J=12,4 Гц, 2H), 3,28 (уш. д., J=12,8 Гц, 3H), 2,98 (дт, J=3,2, 12,4 Гц, 1H), 2,87 - 2,44 (м, 8H), 2,36 (с, 3H), 2,12 - 2,06 (м, 1H), 1,87 (уш. с, 2H), 1,49 (с, 9H).

Стадия F: бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[3(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[3(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (1,64 г, 2,71 ммоль, 1 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 30 мл, 44,32 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 35,5%) с получением бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,95 г, 1,78 ммоль, 65,9% выход, 95,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 506.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,32 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,25- 4,07 (м, 3H), 4,01- 3,91 (м, 3H), 3,83 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 3,38 - 3,18 (м, 2H), 3,16 - 3,07 (м, 1H), 3,03 - 2,92 (м, 2H), 2,81 (уш. с, 1H), 2,75- 2,65 (м, 3H), 2,60 (уш. д., J=5,6 Гц, 3H), 2,55- 2,45 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,14 - 1,97 (м, 1H), 1,68 - 1,54 (м, 2H).

Стадия G: бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (510 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.), 2-[[4-бром-5-(трифторметил)индазол-1-ил]метокси]этил-триметил-силана (399 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.), RuPhos (188 мг, 403 мкмоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (986 мг, 3,03 ммоль, 3 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (185 мг, 202 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N₂, суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (2×15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 55%) с получением бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (365 мг, 423 мкмоль, 41,9% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 820.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,15 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 5H), 5,76 (с, 2H), 5,24 - 5,16 (м, 2H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,42 - 4,27 (м, 2H), 4,21 (уш. д., J=6,8 Гц, 2H), 4,06 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 3,90 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,61- 3,54 (м, 2H), 3,50 - 3,38 (м, 2H), 3,31 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,10 - 2,99 (м, 1H), 2,86 (уш. с, 2H), 2,81- 2,66 (м, 4H), 2,65- 2,57 (м, 1H), 2,56 - 2,44 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,12 - 2,06 (м, 1H), 2,04 - 1,96 (м, 1H), 1,69 - 1,56 (м, 1H), 0,95- 0,87 (м, 2H), -0,03 - -0,10 (м, 9H).

Стадия H: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в MeOH (6 мл) в течение 5 мин. К раствору добавляли бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (310 мг, 378 мкмоль, 1 экв.), и Pd/C (150 мг, 10,0% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 28°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (165 мг, 240 мкмоль, 63,6% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 686.

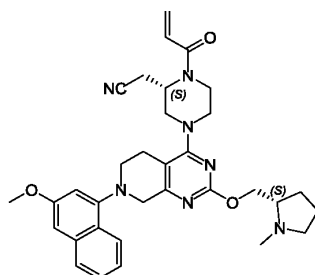
Стадия I: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (190 мг, 277 мкмоль, 1 экв.), DIEA (107 мг, 831 мкмоль, 145 мкл, 3 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (41,9 мг, 332 мкмоль, 1,2 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 28°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (1 мл) и экстрагировали ДХМ (3×4 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (230 мг, 233 мкмоль, 84,2% выход, 75,0% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 740.

Стадия J: 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (220 мг, 297 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1,70 г,

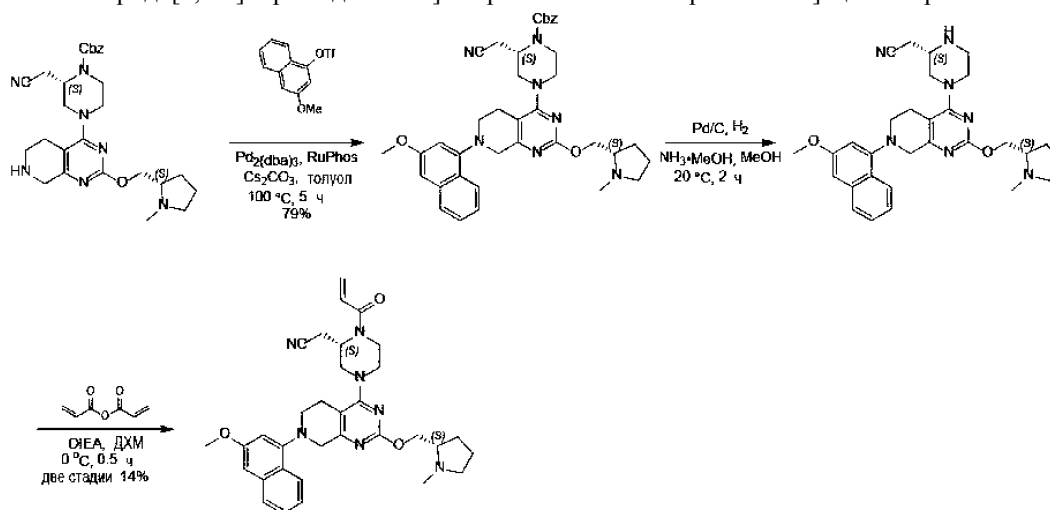
14,9 ммоль, 1,10 мл, 50 экв.), смесь перемешивали при 28°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (12 мл) до pH 8. Полученную смесь экстрагировали ДХМ: MeOH (10:1) (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc: MeOH=100:1-10:1), затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 44-74%, 12 мин) с получением 2-[4-[2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-7-[5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 313, 1,23 мг, 2,01 мкмоль, 6,74e-1% выход, 99,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 610.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,38 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,84 (уш. с, 1H), 6,31 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 5,86 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,13 (уш. с, 1H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,37 - 4,20 (м, 5H), 4,14 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,64 (уш. с, 1H), 3,50 (уш. д., J=4,8 Гц, 2H), 3,41 - 3,34 (м, 1H), 3,29 - 3,16 (м, 2H), 3,03 (уш. д., J=6,4 Гц, 1H), 2,94 (уш. с, 2H), 2,88 - 2,80 (м, 1H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,69 (уш. т, J=6,8 Гц, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,17 - 2,06 (м, 1H), 1,75 - 1,64 (м, 1H).

Пример 314



2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 900 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (245 мг, 267 мкмоль, 0,15 экв.), RuPhos (166 мг, 356 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (1,16 г, 3,56 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли (3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфонат промежуточное соединение 30, 1,09 г, 3,56 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (20,0 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ:ЭА = 10:1 - ЭА:MeOH = 10:1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,42 ммоль, 79% выход, 93,8% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,32 (м, 7H), 6,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,27 - 5,15 (м, 2H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,51 - 4,33 (м, 1H), 4,30 - 4,03 (м, 5H), 3,94 - 3,87 (м, 3H), 3,53 - 3,40 (м, 1H), 3,32 (уш. д., J=12,4 Гц, 3H), 3,16 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 3,06 (дт, J=3,6, 12,6 Гц, 1H), 2,97 - 2,72 (м, 6H), 2,52 (с, 3H), 2,39 - 2,28 (м, 1H), 2,15 - 2,06 (м, 1H), 1,93 -

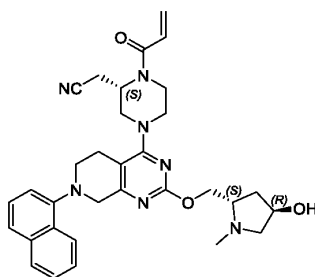
1,74 (м, 3H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH_3 барботировали в MeOH (50,0 мл) при -60°C в течение 30 мин. Затем бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (1,0 г, 10% чистота) добавляли к вышеуказанной жидкости в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 Фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (600 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 528.

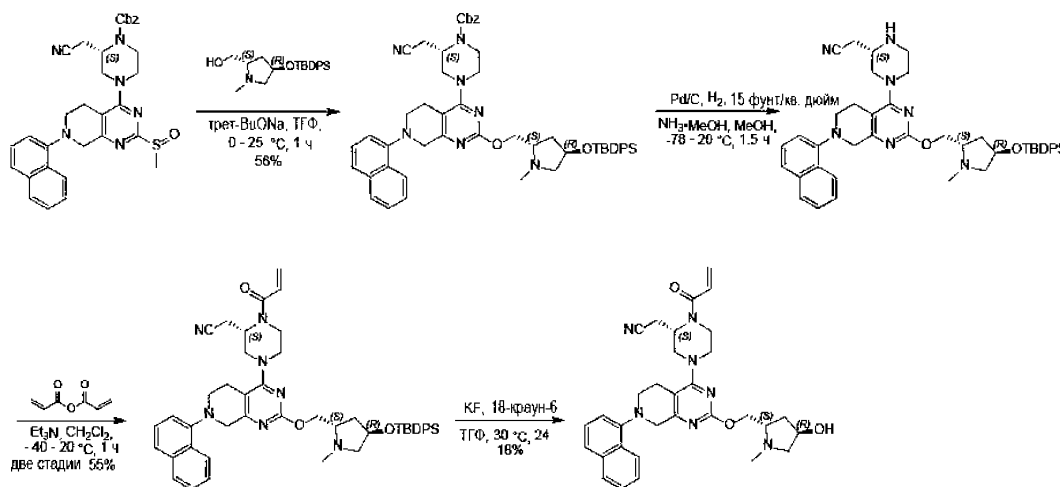
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (600 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (882 мг, 6,82 ммоль, 1,19 мл, 6,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (143 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (100 мг) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-80%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 314, 90,5 мг, 155 мкмоль, 14,0% выход, 99,5% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 582.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,68 - 6,53 (м, 1H), 6,41 (дд, $J=1,6$, 16,8 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 5,19 - 4,50 (м, 1H), 4,40 (дд, $J=4,8$, 10,4 Гц, 1H), 4,31 - 4,08 (м, 4H), 4,07 - 3,85 (м, 5H), 3,79 - 3,41 (м, 2H), 3,41 - 3,22 (м, 2H), 3,20 - 3,04 (м, 2H), 3,02 - 2,75 (м, 4H), 2,72 - 2,65 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,33 - 2,24 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,90-1,71 (м, 3H).

Пример 315



2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-4-[2-[[2-(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)сил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 0,90 г, 1,55 ммоль, 1,00 экв.) и [(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)сил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (687

мг, 1,86 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли трет-BuONa (298 мг, 3,10 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, смесь разбавляли этилацетатом (50,0 мл), промывали водой (30,0 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/10) с получением бензил (2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,90 г, 873 мкмоль, 56% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М/2+1]: 443.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,24 - 8,18 (м, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,71-7,57 (м, 5H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,45- 7,35 (м, 12H), 7,14 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,43 - 4,36 (м, 1H), 4,33 (уш. дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,26 (уш. с, 2H), 4,16 -4,03 (м, 3H), 3,93 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,47 (уш. с, 1H), 3,30 (уш. д., J=10,4 Гц, 3H), 3,17 (уш. дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 3,11- 2,96 (м, 3H), 2,84 (уш. с, 2H), 2,78 - 2,70 (м, 1H), 2,48 -2,37 (м, 4H), 2,11 (ддд, J=4,8, 8,4, 12,8 Гц, 1H), 1,96 - 1,82 (м, 1H), 1,06 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в метанол (50 мл) при -60°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли бензил (2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,90 г, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,10 г, 10,0% чистота). После перемешивания при 20°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм, смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (763 мг, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 752.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,76 г, неочищенный) и Et₃N (511 мг, 5,05 ммоль, 703 мкл) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (127 мг, 1,01 ммоль) при -40°C. После перемешивания при 20°C в течение 1 ч, в смесь добавляли насыщенный гидрокарбонат натрия (0,20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/10) с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,50 г, 552 мкмоль, две стадии 55% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 806.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,25- 8,17 (м, 1H), 7,90 - 7,82 (м, 1H), 7,68 - 7,58 (м, 5H), 7,50 (тд, J=2,4, 5,2 Гц, 2H), 7,46 - 7,35 (м, 7H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 - 6,51 (м, 1H), 6,46 - 6,31 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,43 - 4,31 (м, 2H), 4,27 (уш. с, 2H), 4,16 - 4,00 (м, 4H), 3,67 - 3,55 (м, 1H), 3,46 (уш. с, 1H), 3,31 (уш. дд, J=8,4, 14,4 Гц, 2H), 3,17 (уш. дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 3,11- 2,73 (м, 6H), 2,47 (с, 3H), 2,42 (уш. дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,11 (т, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 1,96 - 1,84 (м, 1H), 1,06 (с, 9H).

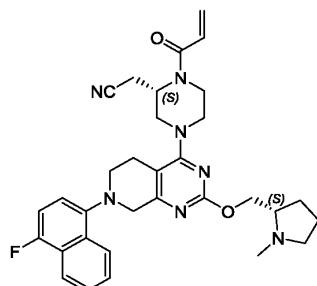
Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,40 г, 496 мкмоль, 1,00 экв.), KF (57,7 мг, 992 мкмоль, 23,3 мкл, 2,00 экв.) и 18-краун-6 (262 мг, 992 мкмоль, 2,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) перемешивали при 30°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции доводили до pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (1×2,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 37-67%, 12 мин). Желаемые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 315, 51,5 мг, 90,7 мкмоль, 18% выход, 96,3% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 568.

СФХ: "AS-3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralpak AS - 3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05%, ДЭА) в СО₂ от 5 до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

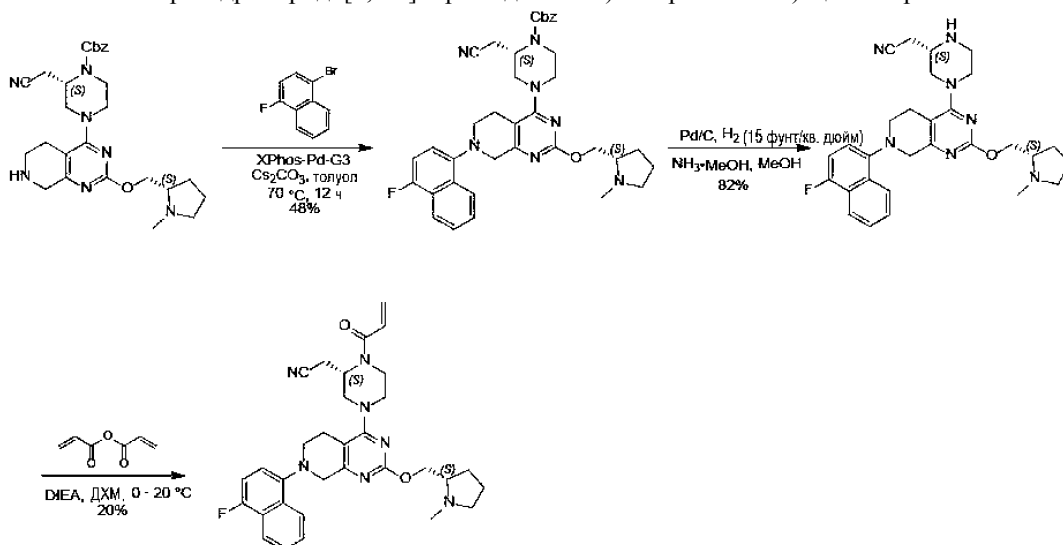
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,26 - 8,17 (м, 1H), 7,91- 7,83 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H),

7,55- 7,48 (м, 2H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,47 - 6,36 (м, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,11 (уш. с, 1H), 4,52 - 4,43 (м, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,20 (м, 3H), 4,15 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 4,02 (уш. д., J=12,0 Гц, 2H), 3,61 (уш. с, 1H), 3,53 - 3,41 (м, 2H), 3,34 (уш. с, 2H), 3,12 (уш. с, 1H), 3,05- 2,89 (м, 3H), 2,88 - 2,66 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,34 (дд, J=5,6, 10,0 Гц, 1H), 2,16 - 1,94 (м, 2H).

Пример 316



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(4-фторнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 1,0 г, 1,98 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-4-фтор-нафталина (2,23 г, 9,89 ммоль, 5,0 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,93 г, 5,93 ммоль, 3,0 экв.), XPhos-Pd-G3 (335 мг, 396 мкмоль, 0,2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (20,0 мл), экстрагировали ЭА (2×20,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от петролейный эфир/этилацетат=3/1 до этилацетат: метанол=20:1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (680 мг, 957 мкмоль, 48% выход, 91,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 650.

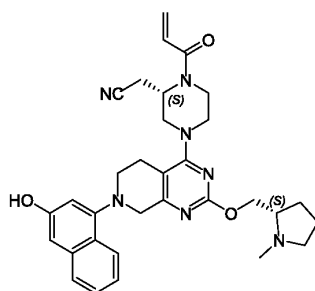
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (650 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли NH₃-MeOH (1,0 ммоль, 15,0 мл, 1,0 экв.) и Pd/C (500 мг, 10% чистота), суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 Фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали, получая 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (460 мг, 824 мкмоль, 82% выход, 92,4% чистота) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(4-

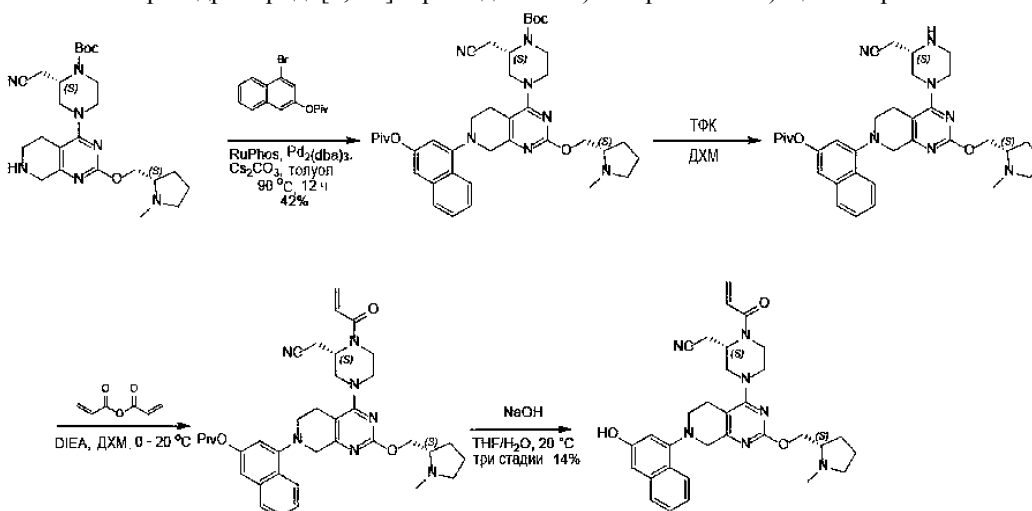
фтор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (460 мг, 892 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (461 мг, 3,57 ммоль, 622 мкл, 4,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (113 мг, 892 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь вливали в MeOH (5,0 мл), и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ ((Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 53-83%, 12 мин), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[[2-(S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 316, 100 мг, 175 мкмоль, 20% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 - 8,22 (м, 1H), 8,17 - 8,10 (м, 1H), 7,63 - 7,55 (м, 2H), 7,14 - 7,05 (м, 2H), 6,70 - 6,55 (м, 1H), 6,42 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,86 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,20 - 4,48 (м, 1H), 4,41 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,33 - 4,10 (м, 4H), 4,09 - 3,92 (м, 2H), 3,78 - 3,20 (м, 4H), 3,19 - 3,07 (м, 2H), 3,05 - 2,64 (м, 5H), 2,50 (с, 3H), 2,36 - 2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,02 (м, 1H), 1,92 - 1,73 (м, 3H).

Пример 317



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-гидрокси-нафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 880 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) и (4-бром-2-нафтил)2,2-диметилпропаноата промежуточное соединение 54, 745 мг, 2,43 ммоль, 1,3 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,22 г, 3,73 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos (174 мг, 373 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (171 мг, 187 мкмоль, 0,1 экв.), смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли воду (30 мл), затем экстрагировали ЭА (2×20 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3/1 до этилацетат: Метанол=20/1) с получением трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (750 мг, 774 мкмоль, 41% выход, 72,9% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 698.

Стадия В: [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (750 мг, 774

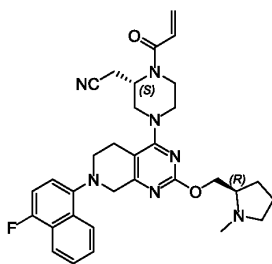
мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,0 мл, 87,3 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (550 мг, неочищенный, ТФК) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 598.

Стадия С: [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат. К смеси [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (550 мг, 773 мкмоль, 1,0 экв., ТФК) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (469 мг, 4,64 ммоль, 645 мкл, 6,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (97,5 мг, 773 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в MeOH (5,0 мл), и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от петролейный эфир/этилацетат=3/1 до этилацетат/Метанол=10/1) с получением [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (270 мг, 323 мкмоль, 42% выход, 78,2% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 652.

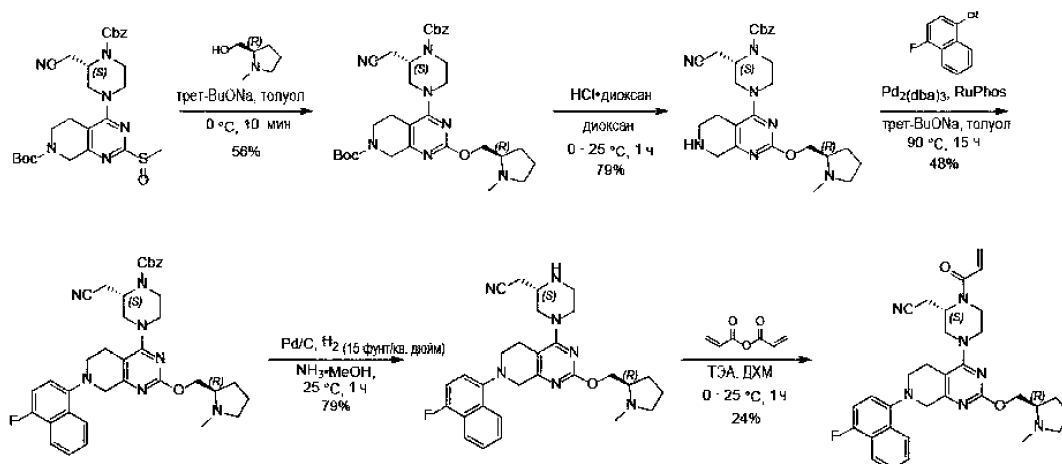
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси [4-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (270 мг, 323 мкмоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,0 мл) добавляли раствор NaOH (38,8 мг, 969 мкмоль, 3,0 экв.) в H₂O (2,0 мл), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10 мл), затем экстрагировали ЭА (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna Фенил-Гексил 150_30_5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 35-62%, 3 мин), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 317, 26,6 мг, 46,3 мкмоль, 14% выход, 98,8% чистота) получали в виде твердого вещества розового цвета. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 568.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01- 7,93 (м, 1H), 7,64 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (уш. т, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,66 - 6,50 (м, 2H), 6,39 (уш. д., J=16,4 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,04 - 4,89 (уш. с, 1H), 4,64 - 4,49 (м, 1H), 4,32 - 4,21 (м, 1H), 4,11 (уш. с, 2H), 4,00 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 3,94 - 3,71 (м, 2H), 3,47 - 3,08 (м, 4H), 2,93 - 2,61 (м, 10H), 2,47 - 2,33 (м, 1H), 2,25- 2,06 (м, 1H), 2,00 - 1,89 (м, 3H).

Пример 318



2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата промежуточное соединение 64, 500 мг, 901 мкмоль, 1,00 экв.) и [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (208 мг, 1,80 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли трет-BuONa (173 мг, 1,80 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После завершения реакции смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. pH фракций, содержащих продукт, доводили до pH 7 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (340 мг, 505 мкмоль, 56% выход, 90,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,45- 7,32 (м, 5H), 5,28 - 5,12 (м, 2H), 4,70 - 4,55 (м, 2H), 4,42 - 4,29 (м, 2H), 4,15- 3,93 (м, 3H), 3,90 - 3,75 (м, 2H), 3,43 - 3,16 (м, 3H), 3,09 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,98 (дт, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,54 (м, 5H), 2,47 (с, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 2,05- 1,96 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H), 1,49 (с, 9H).

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил) пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (340 мг, 561 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 4,00 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. pH фракций, содержащих продукт, доводили до pH 8 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали смесью растворителей (ДХМ/изо-PrOH 2/1,2×9 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (255 мг, 444 мкмоль, 79% выход, 88,0% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 506.

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (210 мг, 366 мкмоль, 1,00 экв.), 1-бром-4-фтор-нафталин (247 мг, 1,10 ммоль, 3,00 экв.), RuPhos (68,2 мг, 146 мкмоль, 0,40 экв.), трет-BuONa (87,8 мг, 914 мкмоль, 2,50 экв.) и Pd₂(dba)₃ (66,9 мг, 73,1 мкмоль, 0,20 экв.) в толуоле (2,00 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Фракции, содержащие продукт, нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 175 мкмоль, 48% выход, 95,0% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,23 (дд, J=2,0, 4,4 Гц, 1H), 8,16 - 8,08 (м, 1H), 7,60 - 7,52 (м, 2H), 7,44 - 7,33 (м, 5H), 7,14 - 7,02 (м, 2H), 5,28 - 5,16 (м, 2H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,14 (м, 4H), 4,07 (уш. с, 1H), 3,95 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,54 - 3,15 (м, 4H), 3,14 - 3,03 (м, 2H), 3,00 - 2,61 (м, 5H), 2,48 (с, 3H), 2,35- 2,23 (м, 1H), 1,97 - 2,05 (м, 1H), 1,92 - 1,83 (м, 3H).

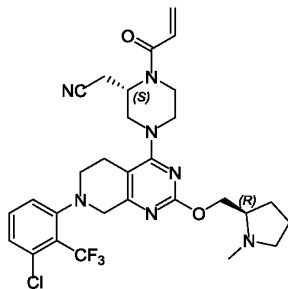
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в MeOH (5,00 мл) в течение 3 мин при -40°C. К раствору добавляли раствор бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 185 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) и Pd/C (60,0 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (80,0 мг, 147 мкмоль, 79% выход, 94,6% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80,0 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) и ТЭА (78,5 мг, 776 мкмоль, 108 мкл, 5,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (19,6 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции В реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (EtOAc/MeOH 7/1) и преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-82%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 318, 21,0 мг, 36,7 мкмоль, 24% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

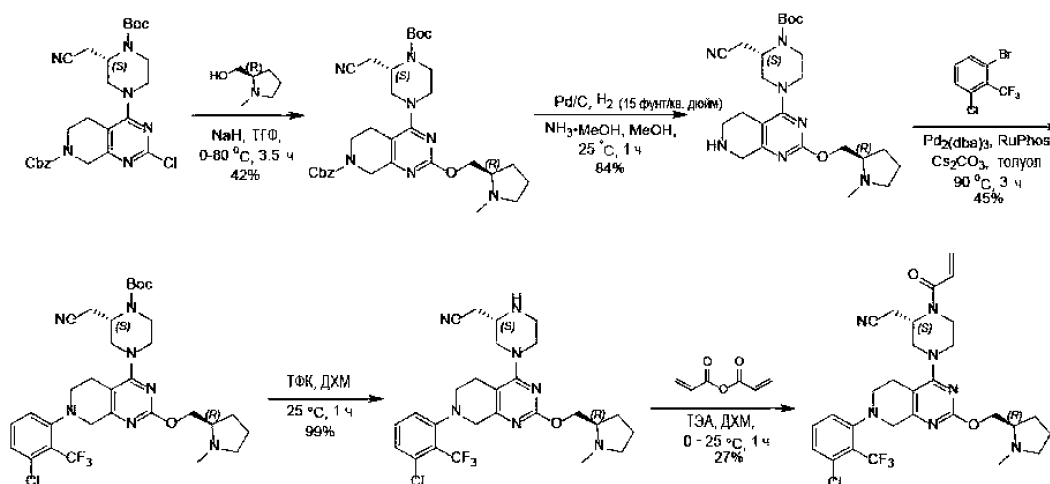
Условия СФХ: OD-3S_3_40_3 мл; колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,33 - 8,22 (м, 1H), 8,16 - 8,08 (м, 1H), 7,62 - 7,52 (м, 2H), 7,14 - 7,02 (м, 2H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,46 - 6,36 (м, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,10 (уш. с, 1H), 4,87 - 4,33 (м, 2H), 4,30 - 4,10 (м, 4H), 4,09 - 3,78 (м, 2H), 3,77 - 3,23 (м, 2H), 3,22 - 2,53 (м, 8H), 2,48 (с, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,92 - 1,76 (м, 3H).

Пример 319



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (1,31 г, 11,4 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (304 мг, 7,59 ммоль, 60% чистоты в минеральном масле, 2 экв.) при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (2 г, 3,79 ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси и смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и их pH доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (1 г, 1,60 ммоль, 42% выход, 97% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 606.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,31 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 4,75- 4,64 (м, 1H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,44 (д, J=18,8 Гц, 1H), 4,35 (уш. с, 1H), 4,21- 4,11 (м, 1H), 4,07 -3,64 (м, 4H), 3,43 (уш. с, 1H), 3,30-3,15 (м, 2H), 3,10 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 3,03 - 2,91 (м, 1H), 2,83 - 2,55 (м, 5H), 2,53 - 2,42 (м, 3H), 2,35- 2,22 (м, 1H), 2,11- 2,01 (м, 1H), 1,88 - 1,74 (м, 3H), 1,51 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. NH₃ барботировали в MeOH (100 мл) при -60 °С в течение 30 мин. К раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (900 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) в вышеуказанной смеси добавляли сухой Pd/C (500 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. pH фракций содержащих продукт, доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. трет-Бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (650 мг, 1,24 ммоль, 84% выход, 90% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 472.

Стадия С: трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензола (1,32 г, 5,09 ммоль, 4 экв.), трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (1,04 г, 3,18 ммоль, 2,5 экв.), Pd₂(dba)₃ (233 мг, 254 мкмоль, 0,2 экв.) и RuPhos (118 мг, 254 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/MeOH = от 100/1 до 10:1) и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. pH фракций содержащих продукт, доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. трет-Бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (370 мг, 569 мкмоль, 45% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 650.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,40 (уш. с, 1H), 4,24 - 4,14 (м, 1H), 4,13 - 3,98 (м, 4H), 3,95- 3,80 (м, 1H), 3,39 - 2,95 (м, 6H), 2,93 - 2,62 (м, 5H), 2,52 (уш. с, 3H), 2,32 (уш. с, 1H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

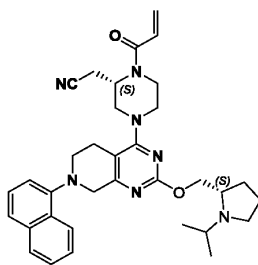
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (370 мг, 569 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (700 мкл) добавляли ТФК (973 мг, 8,54 ммоль, 632 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (377 мг, 567 мкмоль, 99% выход, ТФК) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 550.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (377 мг, 567 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (574 мг, 5,68 ммоль, 790 мкл, 10 экв.) при 0°C. После добавления, проп-2-еноил проп-2-еноат (57,3 мг, 454 мкмоль, 0,8 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1 мл). Затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , ЭА/MeOH = от 100/1 до 10:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; B%: 50-80%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 319, 95 мг, 154 мкмоль, 27% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 604.

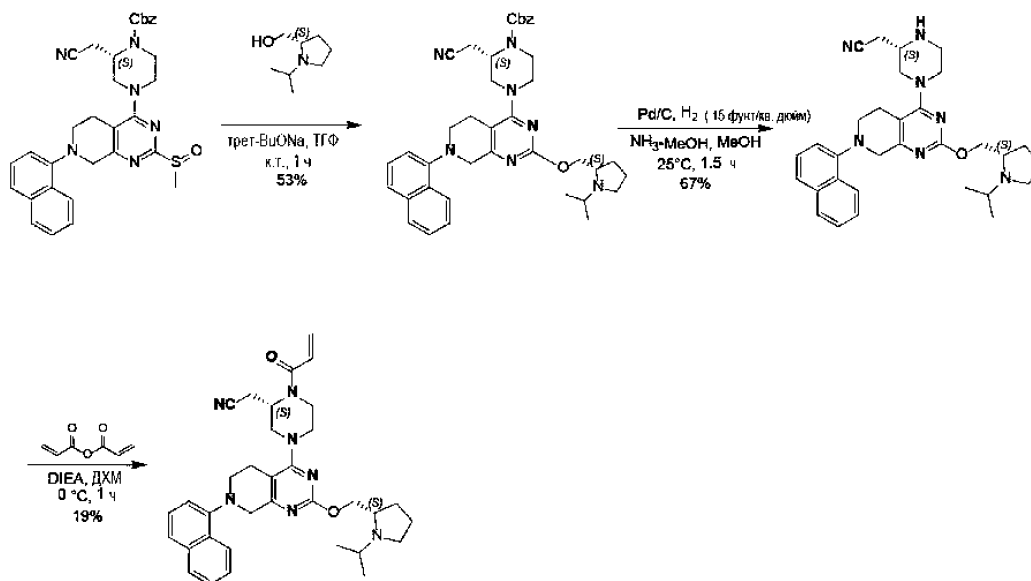
Условия СФХ: "OD-3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OD - 3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,71- 6,51 (м, 1H), 6,45- 6,34 (м, 1H), 5,83 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,25-4,52 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,22 - 4,04 (м, 4H), 3,96 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,74 - 3,02 (м, 5H), 2,99 - 2,61 (м, 6H), 2,48 (с, 3H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,14 - 1,97 (м, 1H), 1,92 -1,79 (м, 3H).

Пример 320



2-[(2S)-4-[2-[[2(S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 300 мг, 517 мкмоль, 1,0 экв.), [(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метанола (148 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (15,0 мл) добавляли трет-BuONa (99,3 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C, реакционную смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель промывали водой (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN). pH фракций с продуктом доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH~8, а затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл) и объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Соединение бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 272 мкмоль, 53% выход, 99,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 660.

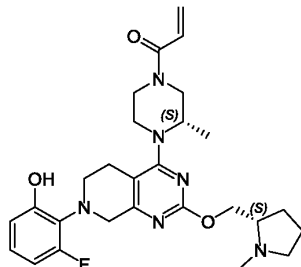
Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в метанол (20,0 мл) при -60°C в течение 30 мин. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 197 мкмоль, 1,0 экв.) и Pd/C (80,0 мг, 197 мкмоль, 10% чистота, 1,0 экв.) добавляли к вышеуказанной смеси, затем смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере H₂. После завершения реакции неочищенную смесь фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали метанолом (30,0 мл) и фильтрат сушили в высоком вакууме. Соединение 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (75,0 мг, 132 мкмоль, 67% выход, 92,6% чистота) получали в виде серого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 526.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 190 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли DIEA (73,8 мг, 571 мкмоль, 99,4 мкл, 3,0 экв.) и по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (36,0 мг, 285 мкмоль, 1,50 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna Фенил-Гексил 150_30_5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 52-82%, 3 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-изопропилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 320, 21,3 мг, 36,1 мкмоль, 19% выход, 98,1% чистота).

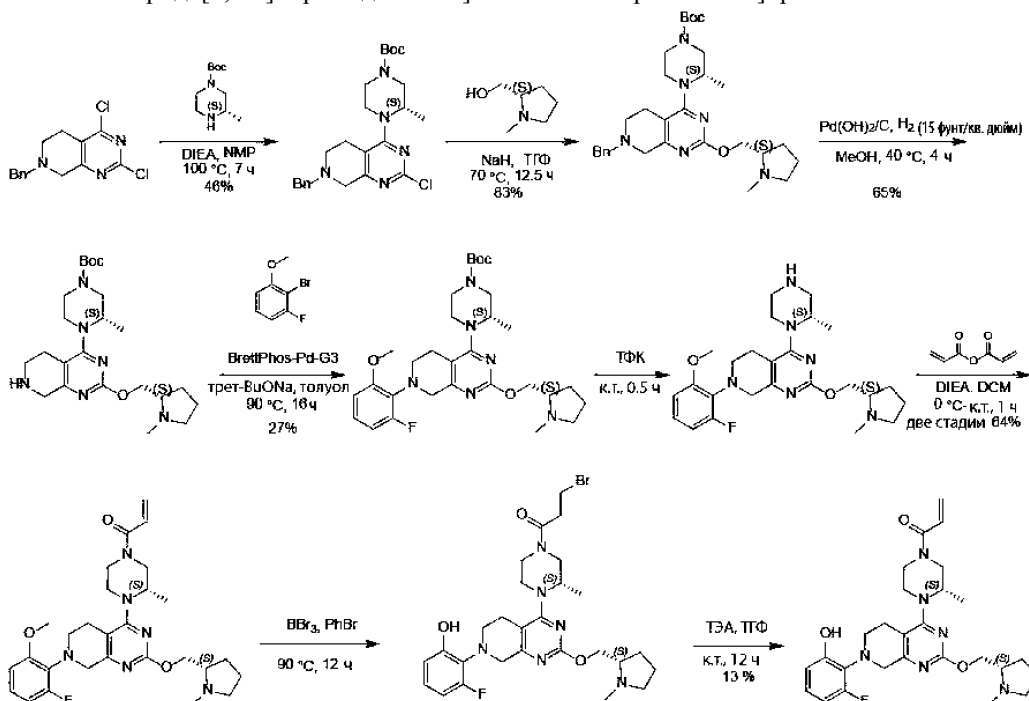
та) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 580.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,24 - 8,21 (м, 1H), 7,89 - 7,87 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,50 (м, 2H), 7,45 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,65-6,57 (м, 1H), 6,42 (дд, J=1,8, 16,8 Гц, 1H), 5,86 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,16 - 4,51 (м, 1H), 4,35-4,22 (м, 3H), 4,15-3,95 (м, 4H), 3,68 - 3,47 (м, 1H), 3,42 - 2,77 (м, 11H), 2,58 - 2,52 (м, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 3H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,10 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 321



1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил (3S)-4-[7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат. Раствор 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (2 г, 6,80 ммоль, 1 экв.), трет-бутил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 7,48 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (1,76 г, 13,6 ммоль, 2,37 мл, 2 экв.) в NMP (40 мл) перемешивали при 100 °C в течение 7 ч. К смеси добавляли воду (80 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли (ПЭ: EtOAc=3:1, 20 мл) и фильтровали, и осадок на фильтре промывали (ПЭ: EtOAc=3:1, 40 мл). Соединение трет-бутил (3S)-4-[7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат (1,44 г, 3,14 ммоль, 46,2% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 458.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,39 - 7,28 (м, 5H), 4,29 - 4,20 (м, 1H), 4,16 - 3,81 (м, 2H), 3,76 (уш. с, 1H), 3,73 (уш. с, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,61 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,37 - 3,28 (м, 1H), 3,11 (уш. с, 2H), 2,73 - 2,58 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия В: трет-бутил (3S)-4-[7-бензил-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (830 мг, 7,21 ммоль, 855 мкл, 2,5 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли NaH (230 мг, 5,76 ммоль, 60% чистота, 2 экв.) при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем трет-бутил (3S)-4-[7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат (1,32 г, 2,88

ммоль, 1 экв.) добавляли к смеси. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч в пробирке в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 40%) с получением трет-бутил (3S)-4-[7-бензил-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (1,35 г, 2,39 ммоль, 82,9% выход, 95% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 537.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 - 7,27 (м, 5H), 4,37 (уш. дд J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,22 - 4,14 (м, 2H), 4,07 - 3,73 (м, 2H), 3,71 - 3,64 (м, 3H), 3,63 - 3,49 (м, 2H), 3,34 - 3,24 (м, 1H), 3,21 - 2,92 (м, 3H), 2,79 - 2,64 (м, 2H), 2,63 - 2,56 (м, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 2,12 - 2,05 (м, 1H), 1,92 - 1,69 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия С: трет-бутил (3S)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (3S)-4-[7-бензил-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (1,43 г, 2,66 ммоль, 1 экв.) в MeOH (28 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (500 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 40%) с получением трет-бутил (3S)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (810 мг, 1,72 ммоль, 64,7% выход, 95,0% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 447.

Стадия D: трет-бутил (3S)-4-[7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (3S)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-фтор-3-метокси-бензола (459 мг, 2,24 ммоль, 2 экв.) и трет-BuONa (323 мг, 3,36 ммоль, 3 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли BrettPhos-Pd-G3 (304 мг, 336 мкмоль, 0,3 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 16 ч. Вода (10 мл) добавляли к смеси. Полученную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от ПЭ: EtOAc 2:1-0:1 до EtOAc: MeOH 1:0~5:1), затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,225% МК) - ACN]; В%: 32-57%, 30; 80% мин) с получением трет-бутил (3S)-4-[7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 300 мкмоль, 26,8% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 571.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,02 (дт, J=6,4, 8,4 Гц, 1H), 6,75- 6,65 (м, 2H), 4,36 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,24 - 4,17 (м, 1H), 4,12 - 4,09 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,74 - 3,65 (м, 1H), 3,38 - 3,27 (м, 3H), 3,24 - 2,94 (м, 3H), 2,67 (уш. д., J=4,4 Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,08 (уш. д., J=3,2 Гц, 1H), 2,04 - 1,98 (м, 1H), 1,87 - 1,69 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 1,25-1,21 (м, 3H).

Стадия E: 7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-4-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин. Раствор трет-бутил (3S)-4-[7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 368 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (839 мг, 7,36 ммоль, 545 мкл, 20 экв.) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-4-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин (260 мг, неочищенный, 2ТФК) получали в виде желтого масла.

Стадия F: 1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-4-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (260 мг, неочищенный, 2ТФК), DIEA (481 мг, 3,72 ммоль, 648 мкл) в ДХМ (5 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (46,9 мг, 372 мкмоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (1 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 33%) с получением 1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-

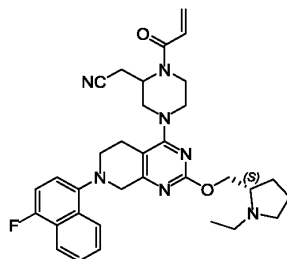
метил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (130 мг, 235 мкмоль, 63,2% выход, 95,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 525.

Стадия G: 3-бром-1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пропан-1-он. К раствору 1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-метокси-фенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (80 мг, 152 мкмоль, 1 экв.) в PhBr (2 мл) добавляли BBr₃ (764 мг, 3,05 ммоль, 294 мкл, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный NaHCO₃ (2 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл), 3-бром-1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пропан-1-он (90 мг, неочищенный) получали в виде коричневого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

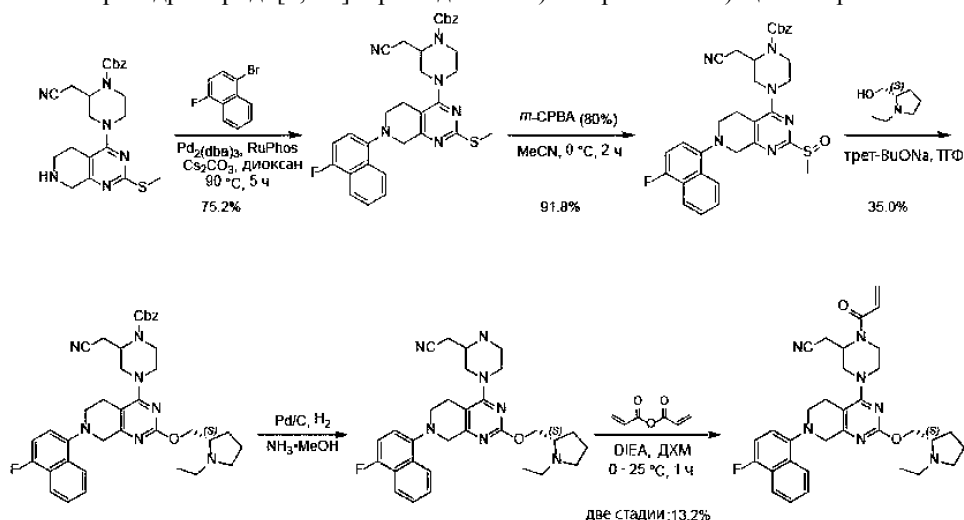
Стадия H: 1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 3-бром-1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]пропан-1-она (90 мг, 152 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли ТЭА (154 мг, 1,52 ммоль, 212 мкл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (ДХМ: MeOH= 10:1) затем преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 48-78%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 1-[(3S)-4-[7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (пример 321, 10,6 мг, 20,1 мкмоль, 13% выход, 96,9% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 511.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,17 - 6,97 (м, 1H), 6,93 - 6,76 (м, 1H), 6,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=8,8, 11,2 Гц, 1H), 6,29 (уш. дд, J=4,8, 16,4 Гц, 1H), 5,82 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,27 (м, 4H), 4,20 - 4,04 (м, 3H), 4,03 - 3,87 (м, 1H), 3,68 - 3,39 (м, 2H), 3,30 (уш. с, 2H), 3,25 - 3,05 (м, 2H), 2,82 (уш. с, 2H), 2,75 (тд, J=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,36 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 2,13 - 2,08 (м, 1H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 1,77 - 1,67 (м, 1H), 1,28 (уш. д., J=5,2 Гц, 3H).

Пример 322



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(4-фторнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия A: бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-метилсульфанил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. бензил 2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-

5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 4,56 ммоль, 1,00 экв.), 1-бром-4-фтор-нафтаген (1,54 г, 6,84 ммоль, 1,50 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (418 мг, 456 мкмоль, 0,100 экв.), RuPhos (426 мг, 912 мкмоль, 0,20 экв.) и карбонат цезия (4,46 г, 13,7 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (40,0 мл) дегазировали, а затем нагревали до 110°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли воды (20,0 мл) при 20°C, затем разбавляли этилацетатом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 3,43 ммоль, 75,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,24 (дт, J =1,6, 4,8 Гц, 1Н), 8,16 - 8,08 (м, 1Н), 7,64 - 7,53 (м, 2Н), 7,47 - 7,34 (м, 5Н), 7,15- 7,03 (м, 2Н), 5,22 (с, 2Н), 4,72 (уш. с, 1Н), 4,29 - 4,17 (м, 2Н), 4,12 - 4,04 (м, 1Н), 3,95 (уш. д., J =12,0 Гц, 1Н), 3,51- 3,19 (м, 3Н), 3,14 - 2,68 (м, 5Н), 2,54 (с, 3Н).

Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,06 г, 1,82 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (33,0 мл) добавляли m-CPBA (332 мг, 1,64 ммоль, 85,0% чистота, 0,90 экв.) в одну порцию при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (20,0 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3), объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), концентрировали с получением бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,67 ммоль, 91,8% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [M+1]: 599,1.

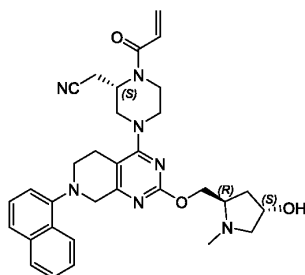
Стадия С: бензил-2-(цианометил)-4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил 2-(цианометил)-4-[7-(4-фтор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 835,16 мкмоль, 1,00 экв.) и [(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метанола (216 мг, 1,67 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (120 мг, 1,25 ммоль, 1,50 экв.) в одну порцию при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) при 0°C, а затем разбавляли этилацетатом (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (ТФК условия) с получением бензил-2-(цианометил)-4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 292 мкмоль, 35,0% выход, 97,0% чистота) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 664,5.

Стадия D: 2-[4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH_3 (г) барботировали в метанол (2 мл) в течение 5 мин при 0°C, затем добавляли к раствору бензил 2-(цианометил)-4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 301 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (2,00 мл), и затем добавляли Pd/C (100 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 1 ч. Фильтровали и концентрировали с получением 2-[4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, неочищенный) в виде твердого вещества черного цвета, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [M+1]: 530,5.

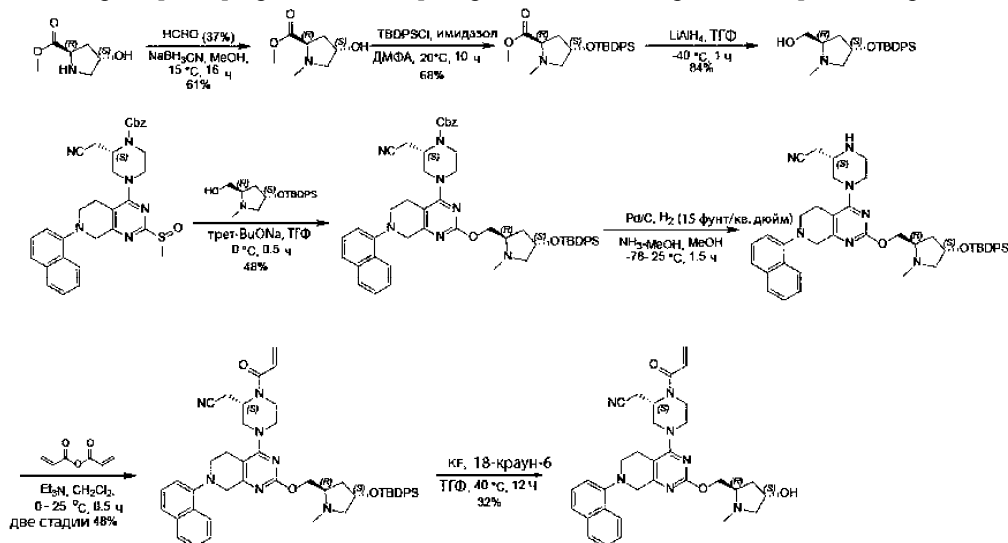
Стадия E: 2-[4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 189 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (73,2 мг, 566 мкмоль, 98,7 мкл, 3,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (47,6 мг, 378 мкмоль, 2,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, метанол (1,00 мл) добавляли реакционную смесь и затем растворитель удаляли с получением остатка, который очищали с помощью преп-ТСХ (SiO_2 , ДХМ: MeOH = 10:1, добавляли каплю NH_4OH) с получением неочищенного продукта. Затем остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением указанного в заголовке соединения 2-[4-[2-[[2(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(4-фтор-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (14,9 мг, 25,0 мкмоль, 13,2% выход, 97,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 584,5.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) = 8,25 (дд, $J=2,4$, 4,8 Гц, 1H), 8,19 - 8,08 (м, 1H), 7,63 - 7,54 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,61 (уш. с, 1H), 6,47 - 6,38 (м, 1H), 5,86 (уш. д., $J=10,2$ Гц, 1H), 5,12 (уш. с, 1H), 4,38 (дд, $J=4,4$, 10,6 Гц, 1H), 4,24 (уш. с, 2H), 4,20 - 4,10 (м, 2H), 4,04 (уш. д., $J=12,0$ Гц, 2H), 3,76 - 2,67 (м, 12H), 2,52 - 2,37 (м, 1H), 2,32 - 2,21 (м, 1H), 2,09 - 1,97 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H), 1,16 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 323



2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: метил (2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-карбоксилат. К раствору метил (2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (3 г, 20,7 ммоль, 1 экв., HCl) и формальдегид (8,39 г, 103 ммоль, 7,69 мл, 37% чистота, 5 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли АСОН (1,24 г, 20,7 ммоль, 1,18 мл, 1 экв.) при 15°C. После перемешивания в течение 30 мин, добавляли NaBH_3CN (3,25 г, 51,7 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (50 мл), а затем экстрагировали смесью дихлорметан/метанол 10/1 (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Метил (2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-карбоксилат (2 г, 12,6 ммоль, 61% выход) получали в виде желтого масла.

Стадия В: метил (2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)сил]окси-1-метилпирролидин-2-карбоксилат. К раствору метил (2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (1,70 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10,0 мл) добавляли имидазол (1,67 г, 24,6 ммоль, 2,30 экв.) и трет-бутилхлордифенилсилан (3,52 г, 12,8 ммоль, 3,29 мл, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (20,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , метанол/этилацетат = 1/10) с получением метил (2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)сил]окси-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (3,00 г, 7,24 ммоль, 68% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 398.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,63 (дд, $J=1,6$, 3,6, 7,6 Гц, 4H), 7,46 - 7,35 (м, 6H), 4,47 - 4,40 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,32 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,25 (дд, $J=6,0$, 10,0 Гц, 1H), 2,42 (уш. д., $J=5,2$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,18 - 2,01 (м, 2H), 1,07 (с, 9H).

Стадия С: [(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)сил]окси-1-метил-пирролидин-2-ил]метанол. К раствору метил (2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)сил]окси-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (1,50 г, 3,77 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли LiAlH_4 (573 мг, 15,1 ммоль, 4,00 экв.) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляли воду (0,50 мл), раствором NaOH (15,0%, 1,00 мл), водой (1,50 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (40,0 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , метанол/этилацетат 1/10) с получением [(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метил-пирролидин-2-ил]метанола (1,20 г, 3,18 ммоль, 84% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 370.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,67 - 7,62 (м, 4H), 7,46 - 7,36 (м, 6H), 4,37 - 4,24 (м, 1H), 3,63 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 1H), 3,35 (дд, J=2,0, 10,8 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,76 (уш. т, J=8,0 Гц, 1H), 2,44 (дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,04 - 1,85 (м, 2H), 1,06 (с, 9H).

Стадия D: бензил (2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метил-пирролидин-2-ил]метанола (305 мг, 827 мкмоль, 1,20 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляли трет-BuONa (132 мг, 1,38 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C с последующим добавлением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 0,40 г, 689 мкмоль, 1,00 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, смесь разбавляли этилацетатом (30,0 мл), промывали водой (1×20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением бензил (2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,35 г, 328 мкмоль, 48% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M/2+1]: 444.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,24 - 8,18 (м, 1H), 7,90 - 7,84 (м, 1H), 7,69 - 7,59 (м, 5H), 7,52 - 7,48 (м, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 12H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,42 - 4,36 (м, 1H), 4,32 (уш. дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,26 (уш. д., J=6,8 Гц, 2H), 4,17 - 4,06 (м, 3H), 3,98 - 3,88 (м, 1H), 3,47 (уш. с, 1H), 3,29 (уш. д., J=10,8 Гц, 3H), 3,16 (уш. дд, J=6,0, 9,6 Гц, 1H), 3,11 - 2,95 (м, 3H), 2,91 - 2,73 (м, 3H), 2,47 - 2,36 (м, 4H), 2,11 (ддд, J=4,8, 8,4, 13,2 Гц, 1H), 1,95 - 1,82 (м, 1H), 1,06 (с, 9H).

Стадия E: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH_3 барботировали в метанол (40,0 мл) при -78°C в течение 0,5 ч. Бензил (2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,32 г, 361 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,10 г, 10,0% чистота) добавляли к смеси. После перемешивания при 25°C в атмосфере H_2 при 15 фунт/кв. дюйм в течение 1 ч, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,27 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M/2+1]: 377.

Стадия F: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,27 г, неочищенный) и ТЭА (182 мг, 1,80 ммоль, 250 мкл) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (45,3 мг, 359 мкмоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 0,5 ч, в реакционную смесь добавляли метанол (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , петролейный эфир/этилацетат = 1/3) с получением 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,16 г, 171 мкмоль, две стадии 48% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 806.

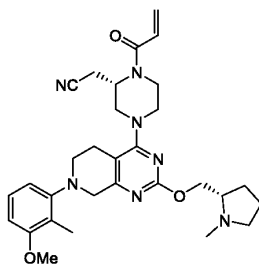
Стадия G: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,16 г, 198 мкмоль, 1,00 экв.), KF (46,1 мг, 794 мкмоль, 18,6 мкл, 4,00 экв.) и 18-краун-6 (210 мг, 794 мкмоль, 4,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемую фракцию собирали и доводили ее pH до pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (2,00 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-66%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-

ил]ацетонитрила (пример 323, 36,3 мг, 63,9 мкмоль, 32% выход, 98,1% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 568.

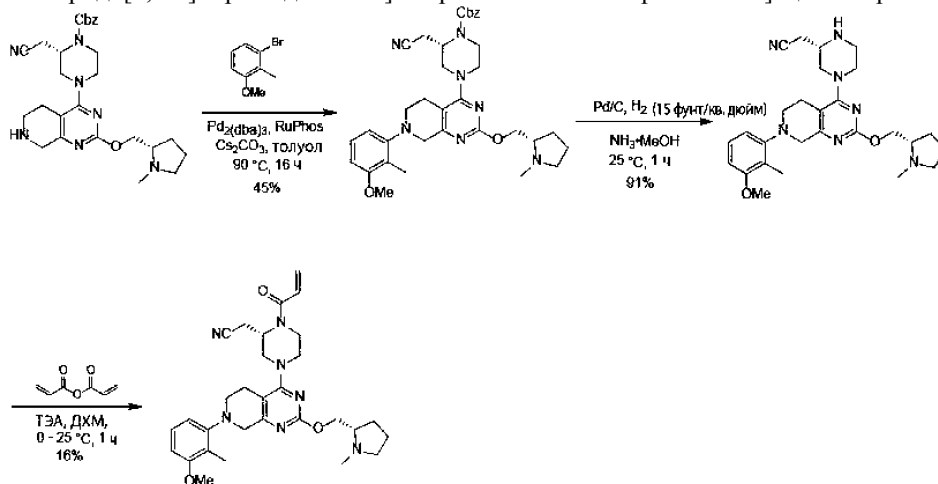
СФХ: "OJ-3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,25- 8,18 (м, 1H), 7,91- 7,83 (м, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55- 7,48 (м, 2H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,46 - 6,35 (м, 1H), 5,84 (уш. д., J=9,6 Гц, 1H), 5,20 - 4,53 (м, 1H), 4,47 (quin, J=5,6 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,19 (м, 3H), 4,14 (уш. д., J=13,2 Гц, 1H), 4,02 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,63 (уш. с, 1H), 3,46 (уш. дд, J=6,0, 9,6 Гц, 2H), 3,36 (уш. с, 2H), 3,12 (уш. с, 1H), 3,07 - 2,90 (м, 3H), 2,90 - 2,67 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (дд, J=5,2, 9,6 Гц, 1H), 2,14 - 2,04 (м, 1H), 2,04 - 1,96 (м, 1H).

Пример 324



2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточного соединения 65, 300 мг, 593 мкмоль, 1,00 экв.), 1-бром-3-метокси-2-метил-бензола (239 мг, 1,19 ммоль, 2 экв.), Cs₂CO₃ (580 мг, 1,78 ммоль, 3 экв.), Pd₂(dba)₃ (109 мг, 119 мкмоль, 0,2 экв.) и RuPhos (83,1 мг, 178 мкмоль, 0,3 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли H₂O (1×200 мл) и этилацетат (1×250 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали до pH 7 насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (170 мг, 270 мкмоль, 45% выход, 99,2% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 626.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,33 (м, 5H), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,80 (уш. дд, J=6,8, 11,6 Гц, 1H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,45 (уш. дд, J=4,4, 12,0 Гц, 1H), 4,21- 4,08 (м, 3H), 4,05 (с, 2H), 3,94 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,67 - 3,56 (м, 1H), 3,32 (уш. д., J=11,2 Гц, 3H), 3,24 - 3,01 (м, 3H), 2,95- 2,67 (м, 8H), 2,32 - 2,10 (м, 5H), 2,00 (уш. с, 1H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь бензил (2S)-2-

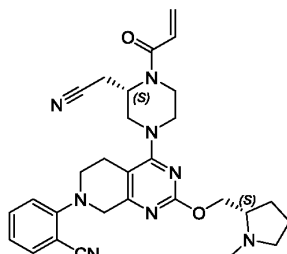
(цианометил)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 416 мкмоль, 1,00 экв.), Pd/C (130 мг, 10% чистота) и NH₃ в MeOH (50 мл) дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ при давлении 15 фунт/кв. дюйм. После этого, катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[[2-(S)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (200 мг, 376 мкмоль, 91% выход, 92,4% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 492.

Стадия С: 2-[[2-(S)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[[2-(S)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.) и ТЭА (206 мг, 2,03 ммоль, 283 мкл, 5,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (41,0 мг, 325 мкмоль, 0,800 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол = 20/1 до 3/1). Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 48-78%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[[2-(S)-4-[7-(3-метокси-2-метил-фенил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 324, 35,2 мг, 63,6 мкмоль, 16% выход, 98,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 546.

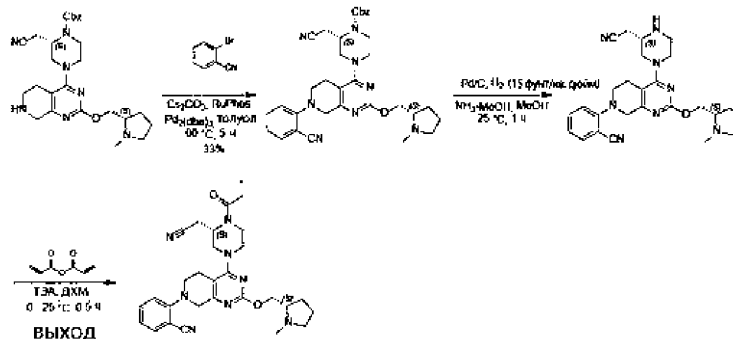
Условия СФХ: "OD-3S_3_40_3 мл; колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в CO₂; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,17 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,0, 1H) 6,68 (д, J=8,4, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,46 - 6,34 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,0 Гц, 1H), 5,10 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,02 - 3,92 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,59 (уш. с, 1H), 3,31 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,22 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,17 - 3,02 (м, 3H), 3,02 - 2,62 (м, 6H), 2,49 (с, 3H), 2,36 - 2,25 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,91-1,70 (м, 2H).

Пример 325



2-((1-акрилоил-4-(7-(7-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



на двух стадиях 25%

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2-цианофенил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 320 мг, 633 мкмоль, 1 экв.) и 2-бромбензонитрила (230 мг, 1,27 ммоль, 2 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (619 мг, 1,90 ммоль, 3 экв.), RuPhos (59,1 мг, 127 мкмоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (58,0 мг, 63,3 мкмоль, 0,1 экв.) в одну

порцию. Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, затем нагревали до $90^\circ C$ и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл $\times$ 1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2-цианофенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (139 мг, 210 мкмоль, 33% выход, 91,5% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 607.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,62 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 5H), 7,09 - 7,00 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,38 (уш. дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,19 - 4,01 (м, 3H), 3,92 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,78 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,44 - 3,21 (м, 3H), 3,15 - 2,95 (м, 3H), 2,85 - 2,61 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,12 - 2,00 (м, 1H), 1,92 - 1,72 (м, 3H).

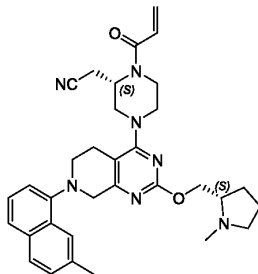
Стадия В: 2-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]бензонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2-цианофенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 264 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (12 мл) добавляли $NH_3 \cdot MeOH$ (20 мл) и Pd/C (20 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при $25^\circ C$ в течение 1 ч.

Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]бензонитрил (119 мг, неочищенный) получали в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 473,

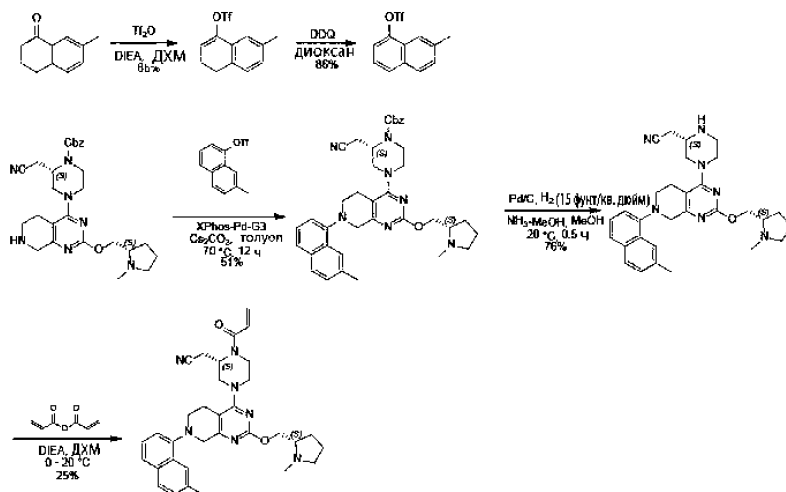
Стадия С: 2-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]бензонитрил. К смеси 2-[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]бензонитрила (119 мг, неочищенный) и проп-2-еноил проп-2-еноата (31,8 мг, 252 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (127 мг, 1,26 ммоль, 175 мкл) порциями при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до $25^\circ C$ и перемешивали в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенного $NaHCO_3$ (5 мл) при $0^\circ C$, а затем экстрагировали ДХМ (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл $\times$ 1), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 43-73%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-проп-2-еноил-пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]бензонитрил (пример 325, 35,1 мг, 65,1 мкмоль, две стадии 25% выход, 97,5% чистота) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 527.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 - 7,00 (м, 2H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,45 - 6,34 (м, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,09 (уш. с, 1H), 4,38 (дд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,21 - 4,08 (м, 2H), 3,99 (уш. д., J=12,0 Гц, 2H), 3,86 - 3,52 (м, 2H), 3,39 (уш. с, 2H), 3,18 - 2,99 (м, 3H), 2,97 - 2,59 (м, 5H), 2,49 (с, 3H), 2,37 - 2,21 (м, 1H), 2,17 - 1,98 (м, 1H), 1,94 - 1,79 (м, 2H).

Пример 326



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(7-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: метил-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфонат. К раствору 7-метилтетралин-1-она (2,5 г, 15,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли DIEA (6,05 г, 46,8 ммоль, 8,15 мл, 3,0 экв.) и TiF_2O (6,60 г, 23,4 ммоль, 3,86 мл, 1,5 экв.) порциями при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0 - 20°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции в реакционную смесь медленно добавляли ледяную воду (40 мл); органический слой отделяли, и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1:0) с получением (7-метил-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (4,0 г, 13,7 ммоль, 88% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,18 (с, 1H), 7,12 - 7,06 (м, 2H), 6,02 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,85 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,54 - 2,45 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).

Стадия В: (7-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат. К раствору (7-метил-3,4-дигидронафтален-1-ил)трифторметансульфоната (4,0 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (80,0 мл) добавляли DDQ (6,21 г, 27,4 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1:0). Продукт (7-метил-1-нафтил)трифторметансульфонат (3,4 г, 11,7 ммоль, 86% выход) получали в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,89 - 7,81 (м, 3H), 7,49 - 7,40 (м, 3H), 2,60 (с, 3H).

Стадия С: бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 1,20 г, 2,37 ммоль, 1,0 экв.) и (7-метил-1-нафтил)трифторметансульфоната (1,03 г, 3,56 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,55 г, 4,75 ммоль, 2,0 экв.), и Xphos-Pd-G3 (301 мг, 356 мкмоль, 0,15 экв.), смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (20,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×15,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от петролейный эфир/этилацетат=3/1 до этилацетат: метанол=20:1). Продукт бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (820 мг, 1,22 ммоль, 51% выход, 95,9% чистота) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 646.

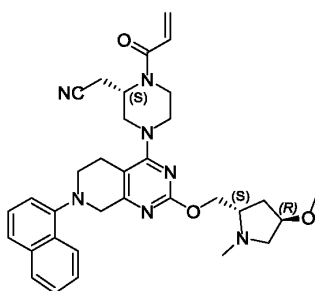
Стадия D: 2-[[2-(2S)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (790 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15,0 мл) добавляли $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (1,22 ммоль, 15,0 мл, 1,0 экв.) и Pd/C (500 мг, 10% чистота), суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 Фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и осадок на фильтре промывали ДХМ (2×20 мл), фильтрат концентрировали. Продукт 2-[[2-(2S)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (490 мг, 934 мкмоль, 76% выход, 97,5% чистота) получали в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 512.

Стадия E: 2-[[2-(2S)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[[2-(2S)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-

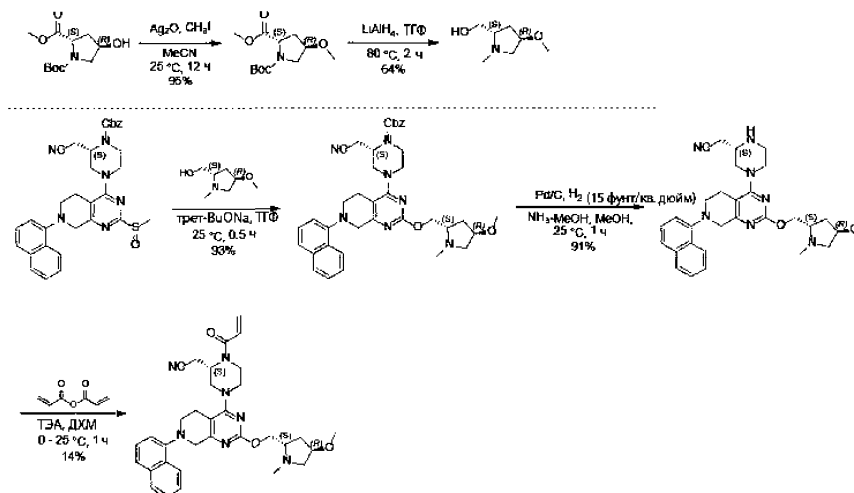
ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (490 мг, 958 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) добавляли DIEA (495 мг, 3,83 ммоль, 667 мкл, 4,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (121 мг, 958 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь вливали в MeOH (5,0 мл), и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Base Al₂O₃, этилацетат/метанол=20/1), затем фракции, содержащие неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ ((колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 57-87%, 12 мин), фракции содержащие продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(7-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 326, 133 мг, 235 мкмоль, 25% выход, 99,6% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 566.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,32 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 - 6,49 (м, 1H), 6,42 (дд, J=1,2, 16,8 Гц, 1H), 5,85 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,20 - 4,52 (м, 1H), 4,42 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,36 - 4,24 (м, 2H), 4,22 - 4,10 (м, 2H), 4,06 - 3,95 (м, 2H), 3,76 - 3,22 (м, 4H), 3,21 - 3,07 (м, 2H), 3,04 - 2,63 (м, 5H), 2,56 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,35 - 2,26 (м, 1H), 2,14 - 2,02 (м, 1H), 1,92 - 1,75 (м, 3H).

Пример 327



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия 1: 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору 1-трет-бутил 2-метил(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (9 г, 36,7 ммоль, 1 экв.) в CH₃CN (150 мл) добавляли Ag₂O (25,5 г, 110 ммоль, 3 экв.) и CH₃I (54,3 г, 383 ммоль, 23,8 мл, 10,4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 20/1 до 3:1). Соединение 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (9 г, 34,7 ммоль, 95% выход) получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,94 - 3,79 (м, 1H), 3,66 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 1H), 3,44 - 3,34 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,92 - 2,53 (м, 2H), 2,40 - 2,25 (м, 4H), 2,12 - 1,99 (м, 1H), 1,89 - 1,79 (м, 1H).

Стадия 2: [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору 1-трет-бутил 2-метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (5 г, 19,28 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли LiAlH₄ (2,20 г, 57,8 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (6 мл). Затем реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Соединение [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (1,8 г, 12,4 ммоль, 64% выход) получали в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,43 - 4,23 (м, 1H), 3,45- 3,90 (м, 1H), 3,78 - 3,69 (м, 3H), 3,68 - 3,43 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,43 - 2,24 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,52 - 1,33 (м, 9H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (600 мг, 4,13 ммоль, 3 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-BuONa (397 мг, 4,13 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (20 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/MeOH= от 200/1 до 20:1). Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (910 мг, 1,28 ммоль, 93% выход, 93% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 662.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил.

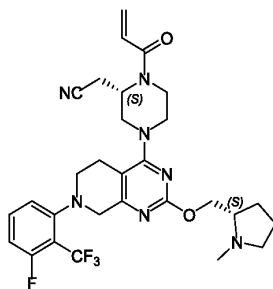
NH₃ барботировали в MeOH (80 мл) при -60°C в течение 10 мин. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли вышеуказанный NH₃·MeOH (20 мл) и сухой Pd/C (500 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (620 мг, 1,18 ммоль, 91% выход) получали в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 528.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (620 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТЭА (1,19 г, 11,7 ммоль, 1,64 мл, 10 экв.) при 0°C. После добавления, по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (118 мг, 940 мкмоль, 0,8 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл). Затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, ЭА/MeOH= от 100/1 до 10:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (101 мг, 167 мкмоль, 14% выход, 96,6% чистота) получали в виде белого твердого вещества с помощью лиофилизации. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 582.

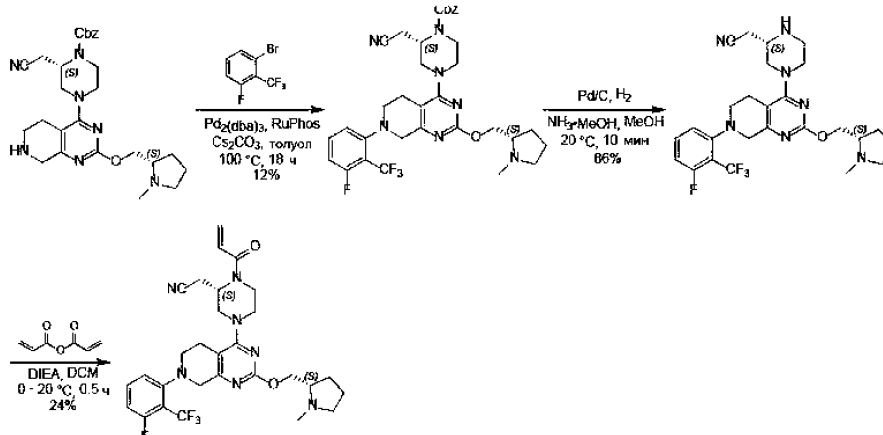
Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,26 - 8,17 (м, 1H), 7,91- 7,82 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55- 7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,41 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,21- 4,53 (м, 1H), 4,42 (дд, J=4,4, 10,4 Гц, 1H), 4,34 - 4,17 (м, 3H), 4,13 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 4,04 - 3,93 (м, 2H), 3,70 -3,42 (м, 3H), 3,31 (с, 5H), 3,22 - 2,69 (м, 7H), 2,48 (с, 3H), 2,33 (дд, J=5,6, 9,6 Гц, 1H), 2,14 -2,04 (м, 1H), 2,02 - 1,91 (м, 1H).

Пример 328



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



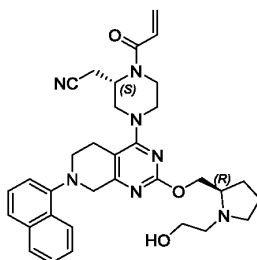
Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,98 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола (2,88 г, 11,9 ммоль, 6,0 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,29 г, 3,96 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos (185 мг, 396 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (272 мг, 297 мкмоль, 0,15 экв.), смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (30,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×20,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до этилацетат:метанол = 20:1). Затем полученный продукт снова очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в MeCN), полученный продукт доводили твердым NaHCO₃ до pH~7, смесь экстрагировали этилацетатом (2×15,0 мл), и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (160 мг, 236 мкмоль, 12% выход, 98% чистота) получали в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 668.

Стадия В: 2-[[2-(S)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (460 мг, 689 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10% чистота) и NH₃·MeOH (10 мл), суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 10 мин. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали, получая 2-[[2-(S)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (320 мг, 591 мкмоль, 86% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 534.

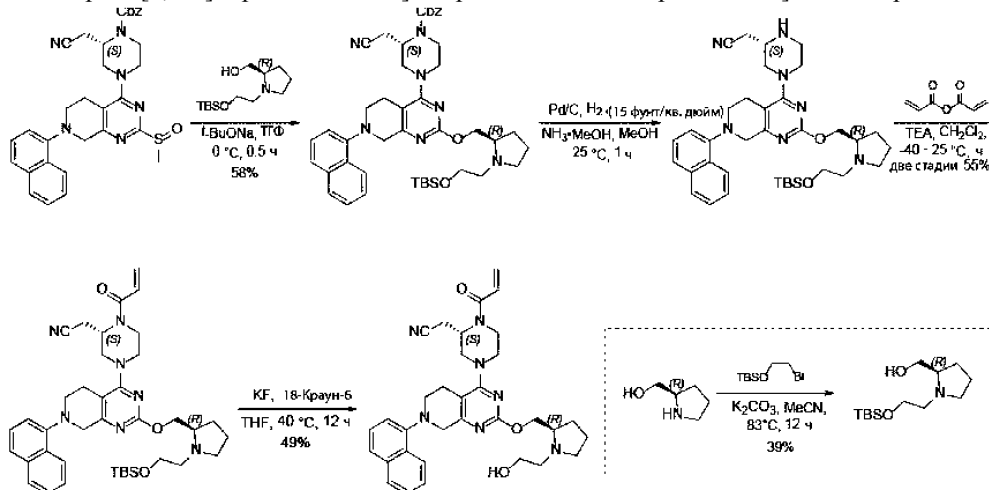
Стадия С: 2-[[2-(S)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[[2-(S)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (320 мг, 599 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) добавляли DIEA (310 мг, 2,40 ммоль, 418 мкл, 4,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (75,6 мг, 599 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в MeOH (5,0 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, этилацетат/метанол = 20/1), затем полученный продукт концентрировали и снова очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 51-81%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[[2-(S)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (86,8 мг, 145 мкмоль, 24% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 588.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,55- 7,45 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 - 6,91 (м, 1H), 6,68 - 6,53 (м, 1H), 6,41 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,85 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,11- 4,52 (м, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 1H), 4,14 - 4,07 (м, 3H), 3,98 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,52 (м, 1H), 3,42 - 3,25 (м, 2H), 3,23 - 2,58 (м, 9H), 2,49 (с, 3H), 2,35- 2,25 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 3H).

Пример 329



2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: [(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанол. Смесь [(2R)-пирролидин-2-ил]метанола (0,50 г, 4,94 ммоль, 481 мкл, 1,00 экв.), 2-бромэтокси-трет-бутил-диметил-силана (1,18 г, 4,94 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (3,42 г, 24,7 ммоль, 5,00 экв.) в ацетонитриле (30,0 мл) перемешивали при 83 °C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол = 10/1) с получением [(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанола (0,50 г, 1,93 ммоль, 39% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 3,70 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,60 (дд, J =3,6, 10,8 Гц, 1H), 3,36 (дд, J =3,6, 10,8 Гц, 1H), 3,20 (тд, J =4,4, 9,2 Гц, 1H), 2,89 (тд, J =6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,74 - 2,65 (м, 1H), 2,50 (тд, J =5,2, 12,8 Гц, 1H), 2,42 - 2,32 (м, 1H), 1,92 - 1,81 (м, 1H), 1,78 - 1,66 (м, 3H), 0,90 (д, J =0,8 Гц, 9H), 0,07 (д, J =0,4 Гц, 6H).

Стадия А: бензил (2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанола (344 мг, 1,33 ммоль, 1,10 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли трет-BuONa (232 мг, 2,41 ммоль, 2,00 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат промежуточное соединение 64, 0,70 г, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 0,5 ч, смесь разбавляли этилацетатом (10,0 мл), промывали водой (1×10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , этилацетат/петroleumный эфир = 3/1), получая бензил (2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,60 г, 704 мкмоль, 58% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 776.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,23 - 8,18 (м, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,61 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,46 - 7,34 (м, 6H), 7,14 (д, J =7,2 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,34 (уш. дд, J =4,2, 10,6 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 2H), 4,17 - 3,89 (м, 4H), 3,75 (т, J =6,8 Гц, 2H), 3,49 (уш. д., J =8,4 Гц, 1H), 3,38 - 3,13 (м, 4H), 3,10 - 2,90 (м, 4H), 2,89 - 2,70 (м, 3H), 2,63 - 2,52 (м, 1H), 2,41 - 2,31 (м, 1H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,87 - 1,73 (м, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,05 (д, J =1,2 Гц, 6H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH_3 барботировали в метаноле (50,0 мл) при -78 °C в течение 10 мин. Бензил (2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,60 г, 773 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,1 г,

10% чистота) добавляли в вышеуказанный раствор. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч в атмосфере H_2 при 15 фунт/кв. дюйм, катализатор отфильтровывали и осадок на фильтре промывали ТГФ (10,0 мл). Филтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (0,50 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М/2+1]: 321.

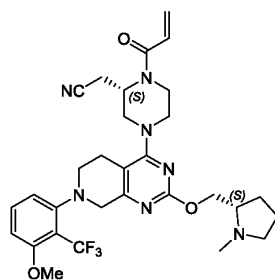
Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,50 г, неочищенный) и ТЭА (394 мг, 3,89 ммоль, 542 мкл) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (98,2 мг, 779 мкмоль) при -40°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , метанол/этилацетат = 10/1) с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,35 г, 427 мкмоль, две стадии 55% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 696.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,35 г, 503 мкмоль, 1,00 экв.), KF (146 мг, 2,51 ммоль, 58,9 мкл, 5,00 экв.) и 18-КРАУН-6 (665 мг, 2,51 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)/ацетонитрил] и преп-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 329, 146 мг, 245 мкмоль, 49% выход, 97,7% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 582.

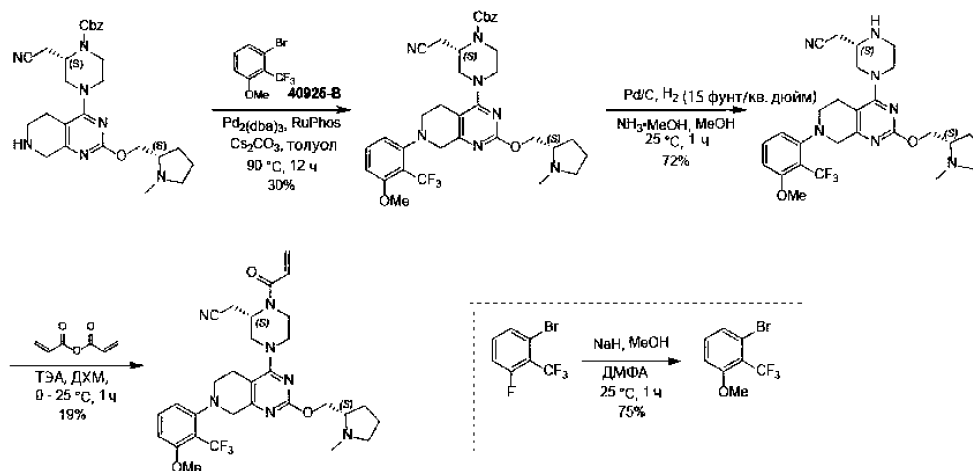
Условия СФХ: "Колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,29 - 8,18 (м, 1H), 7,95 - 7,82 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,46 - 6,31 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,19 - 4,47 (м, 1H), 4,38 - 4,22 (м, 3H), 4,21 - 4,09 (м, 2H), 4,02 (уш. д., J=11,2 Гц, 2H), 3,71 - 3,57 (м, 2H), 3,53 - 3,27 (м, 3H), 3,22 - 2,76 (м, 9H), 2,62 (тд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,41 - 2,28 (м, 1H), 2,11 - 1,95 (м, 1H), 1,89 - 1,77 (м, 3H).

Пример 330



2-[(2S)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: 1-бром-3-метокси-2-(трифторметил)бензол. К раствору MeOH (264 мг, 8,23 ммоль, 333 мкл, 2,00 экв.) в ДМФА (25,0 мл) добавляли NaH (329 мг, 8,23 ммоль, 60% чистоты в минеральном масле, 2,00 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 30 мин, после чего добавляли 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (1,00 г, 4,12 ммоль, 1,00 экв.). Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 1/0 до 100/1) с получением 1-бром-3-метокси-2-(трифторметил)бензола (880 мг, 3,11 ммоль, 75% выход, 90,0% чистота) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,34 - 7,27 (м, 2H), 6,99 (уш. д., J=7,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

Стадия А: (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат промежуточное соединение 65, 550 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.), 1-бром-3-метокси-2-(трифторметил)бензол (416 мг, 1,63 ммоль, 1,50 экв.), RuPhos (152 мг, 326 мкмоль, 0,30 экв.), Cs₂CO₃ (1,06 г, 3,26 ммоль, 3,00 экв.) и Pd₂(dba)₃ (149 мг, 163 мкмоль, 0,15 экв.) в толуоле (30,0 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Собранные желаемые фракции нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 321 мкмоль, 30% выход, 94,9% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 680.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 338 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (4,00 мл) добавляли NH₃/MeOH (7 M, 4,00 мл), Pd/C (70,0 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая 2-[(2S)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (150 мг, 242 мкмоль, 72% выход, 88,1% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 546.

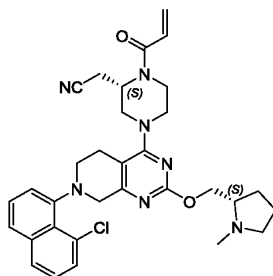
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 242 мкмоль, 1,00 экв.) и ТЭА (122 мг, 1,21 ммоль, 168 мкл, 5,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (30,5 мг, 242 мкмоль, 1,00 экв.) при 0°C. Смесь

перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли МеОН (0,1 мл) и воду (2 мл). Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (EtOAc/MeOH 7/1), а затем преп-ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин) и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-4-[7-[3-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 330, 28,2 мг, 45,6 мкмоль, 19% выход, 96,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 600.

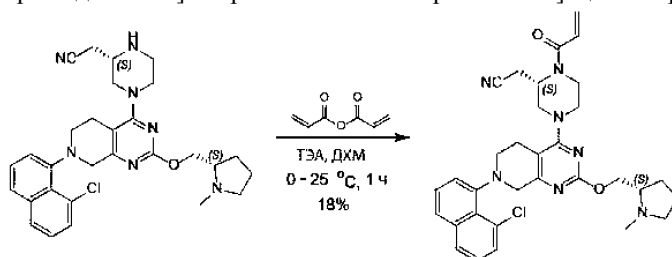
Условия СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в СО₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,42 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,59 (уш. с, 1Н), 6,46 - 6,34 (м, 1Н), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1Н), 5,09 (уш. с, 1Н), 4,37 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1Н), 4,21 - 4,02 (м, 4Н), 4,01 - 3,77 (м, 5Н), 3,75-3,21 (м, 3Н), 3,20 - 2,98 (м, 3Н), 2,97 - 2,56 (м, 5Н), 2,48 (с, 3Н), 2,35- 2,23 (м, 1Н), 2,12 - 1,98 (м, 1Н), 1,91-1,72 (м, 3Н).

Пример 331



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил

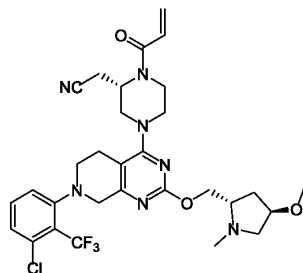


Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (700 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв., 2 HCl) и ТЭА (1,76 г, 17,4 ммоль, 2,42 мл, 15,0 экв.) в безводном ДХМ (17,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (146 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли МеОН (1 мл) и воду (10 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 2/1 до 0/1), а затем преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-82%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 331, 122 мг, 205 мкмоль, 18% выход, 98,5% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 586.

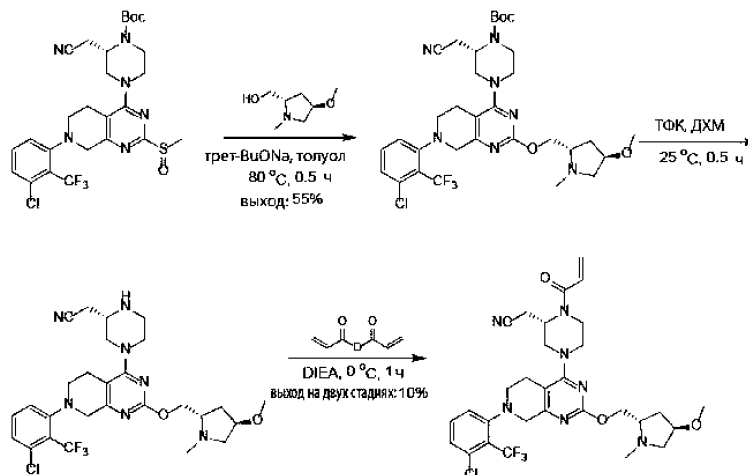
Условия СФХ: колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% изо-пропанол (0,05% ДЭА) в СО₂; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (уш. д., J=8,4 Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,45 (тд, J=7,6, 13,2 Гц, 1Н), 7,37 - 7,31 (м, 1Н), 7,27 - 7,17 (м, 1Н), 6,59 (уш. с, 1Н), 6,45- 6,33 (м, 1Н), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1Н), 5,08 (уш. с, 1Н), 4,49 - 4,30 (м, 2Н), 4,22 - 3,66 (м, 5Н), 3,63 - 3,32 (м, 2Н), 3,32 - 2,97 (м, 5Н), 2,91- 2,52 (м, 4Н), 2,48 (д, J=2,4 Гц, 3Н), 2,36 - 2,21 (м, 1Н), 2,12 - 1,96 (м, 1Н), 1,86 - 1,70 (м, 3Н).

Пример 332



2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 751 мкмоль, 1,0 экв.) и [[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (218 мг, 1,50 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли трет-BuONa (144 мг, 1,50 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли H₂O (10,0 мл) при 20°C и реакционную смесь экстрагировали ЭА (20,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до ЭА/MeOH = 10/1). Продукт трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,30 г, 413 мкмоль, 55% выход, 93,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 680.

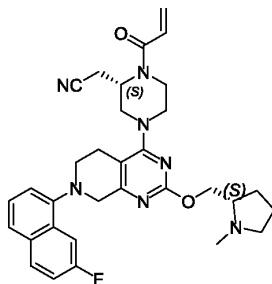
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 397 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 экв., 68,1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Продукт 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (300 мг, неочищенный, 2ТФК) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 580.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2-(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, 371 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) в ДХМ (3,0 мл) добавляли DIEA (480 мг, 3,71 ммоль, 647 мкл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (10,0 мл) при 20°C, и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин). Остаток концентрировали при понижен-

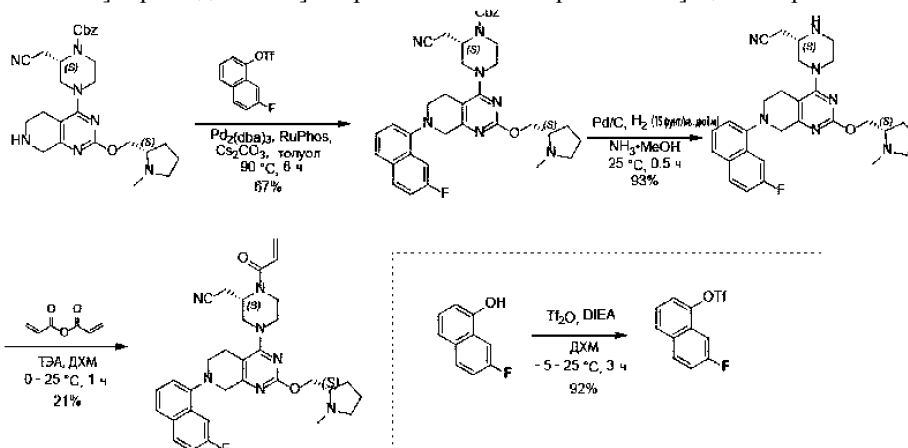
ном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (27,6 мг, 43,5 мкмоль, две стадии 10% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 634.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,44 - 7,37 (м, 1H), 7,32 - 7,40 (м, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57 (уш., д., $J=14,1$ Гц, 1H), 6,44 - 6,37 (м, 1H), 5,84 (уш., д., $J=10,8$ Гц, 1H), 5,1 (уш, с, 1H), 4,45- 4,35 (м, 1H), 4,19 (уш, дд, $J=5,9, 10,9$ Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,00 - 3,90 (м, 2H), 3,75- 3,4 (м, 2H), 3,40- 3,00 (м, 8H), 3,00 - 2,65 (м, 5H), 2,45 (с, 3H), 2,38 - 2,28 (м, 1H), 2,15- 2,00 (м, 1H), 2,00 - 1,90 (м, 1H).

Пример 333



2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (7-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат. К раствору 7-фторнафтален-1-ола (980 мг, 6,04 ммоль, 1 экв.) и DIEA (2,34 г, 18,1 ммоль, 3,16 мл, 3 экв.) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли TiF_6 (2,56 г, 9,07 ммоль, 1,50 мл, 1,5 экв.) при -5°C . Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1). Соединение (7-фтор-1-нафтил)трифторметансульфонат (1,63 г, 5,54 ммоль, 92% выход) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,92 (дд, $J=5,6, 9,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=2,4, 9,9$ Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 1H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточного соединения 65, 330 мг, 463 мкмоль, 1 экв.), (7-фтор-1-нафтил)трифторметансульфоната (273 мг, 927 мкмоль, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84,9 мг, 92,7 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (64,9 мг, 139 мкмоль, 0,3 экв.) и Cs_2CO_3 (453 мг, 1,39 ммоль, 3 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли H_2O (1×200 мл) и этилацетат (1×250 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали до pH 7 насыщенным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали этилацетатом (1×200 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 308 мкмоль, 100% чистота, 67% выход) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 650.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,80 - 7,70 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 6H), 7,24 - 7,16 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,19 - 5,09 (м, 2H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,51 (дд, J=6,0, 11,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=5,6, 11,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,11 - 3,99 (м, 2H), 3,90 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,38 - 3,11 (м, 5H), 3,08 - 2,95 (м, 2H), 2,93 - 2,71 (м, 3H), 2,70 - 2,62 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,53 - 2,42 (м, 1H), 2,15 - 2,02 (м, 1H), 1,96 - 1,75 (м, 3H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (810 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.), Pd/C (400 мг, 10% чистота) и NH₃ в MeOH (7 М, 150 мл) дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере H₂ при давлении 15 фунт/кв. дюйм. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (600 мг, 1,16 ммоль, 93% выход, 99,4% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

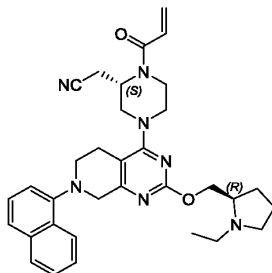
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,89 - 7,79 (м, 2H), 7,61 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 7,19 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=5,6, 10,9 Гц, 1H), 4,30 - 4,19 (м, 3H), 4,05 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,88 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,37 - 3,21 (м, 4H), 3,19 - 3,09 (м, 2H), 3,06 - 2,84 (м, 5H), 2,61 - 2,53 (м, 5H), 2,47 - 2,36 (м, 1H), 2,19 - 2,08 (м, 1H), 1,97 - 1,76 (м, 3H).

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (600 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (589 мг, 5,82 ммоль, 810 мкл, 5 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (117 мг, 931 мкмоль, 0,8 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (10 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, этилацетат/метанол = от 20/1 до 3/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 333, 139 мг, 244 мкмоль, 21% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

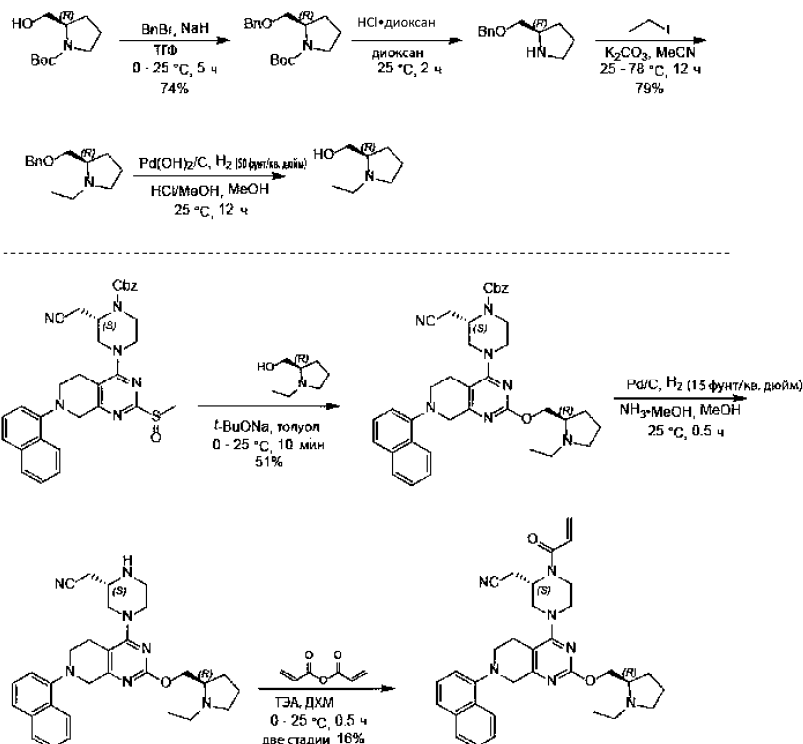
Условия СФХ: "Колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,92 - 7,80 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 7,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,62 (уш. с, 1H), 6,47 - 6,37 (м, 1H), 5,85 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,27 - 4,52 (м, 1H), 4,41 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,25 (уш. с, 2H), 4,22 - 4,10 (м, 2H), 4,09 - 3,87 (м, 2H), 3,77 - 3,25 (м, 2H), 3,24 - 3,06 (м, 3H), 3,05-2,59 (м, 6H), 2,50 (с, 3H), 2,38 - 2,23 (м, 1H), 2,15 - 2,00 (м, 1H), 1,99 - 1,81 (м, 3H).

Пример 334



2-((1S)-1-((2S)-4-((7S)-7-(7-хлорнафтален-1-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2R)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору NaNH (1,11 г, 27,8 ммоль, 60% чистота, 1,2 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли раствор трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (4,67 г, 23,2 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. BnBr (5,95 г, 34,8 ммоль, 4,13 мл, 1,5 экв.) по каплям добавляли при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) при 0°C, а затем разбавляли этилацетатом (2×100 мл). Органические слои промывали водой (1×150 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 2/1). Соединение трет-бутил (2R)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (5,03 г, 17,3 ммоль, 74% выход) получали в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,37 - 7,14 (м, 5H), 4,47 (уш. с, 2H), 4,07 - 3,77 (м, 1H), 3,67 - 3,07 (м, 4H), 2,08 - 1,68 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).

Стадия В: (2R)-2-(бензилоксиметил)пирролидин. К смеси трет-бутил (2R)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (4 г, 13,7 ммоль, 1 экв.) в диоксане (80 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 120 мл, 35 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение (2R)-2-(бензилоксиметил)пирролидин (3,13 г, неочищенный, HCl) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,76 (уш. с, 1H), 9,11 (уш. с, 1H), 7,43 - 7,23 (м, 5H), 4,55 (с, 2H), 3,75- 3,61 (м, 3H), 3,13 (уш. д., J=4,4 Гц, 2H), 2,07 - 1,76 (м, 3H), 1,66 - 1,56 (м, 1H).

Стадия С: (2R)-2-(бензилоксиметил)-1-этилпирролидин. К смеси (2R)-2-(бензилоксиметил)пирролидина (3 г, неочищенный, HCl) и йодэтана (2,05 г, 13,2 ммоль, 1,05 мл) в CH₃CN (65 мл) порциями добавляли K₂CO₃ (1,82 г, 13,2 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем нагревали до 78°C и перемешивали в течение 11 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до этилацетат/метанол = 5/1). Соединение (2R)-2-(бензилоксиметил)-1-этил-пирролидин (2,41 г, 10,4 ммоль, две стадии 79% выход, 95% чистота) получали в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,30 - 7,18 (м, 5H), 4,47 (с, 2H), 3,46 (дд, J=4,8, 9,2 Гц, 1H), 3,30 (дд, J=6,4, 9,2 Гц, 1H), 3,10 (ддд, J=2,4, 6,8, 8,8 Гц, 1H), 2,88 (кв.д., J=7,6, 12,4 Гц, 1H), 2,62 - 2,49 (м, 1H), 2,24 (кв.д., J=7,2, 12,4 Гц, 1H), 2,14 - 2,03 (м, 1H), 1,92 - 1,80 (м, 1H), 1,78 - 1,51 (м, 3H), 1,04 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия D: [(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору (2R)-2-(бензилоксиметил)-1-этил-

пирролидина (2 г, 9,12 ммоль, 1 экв.) в MeOH (60 мл) добавляли HCl/MeOH (4 М, 30 мл, 13,2 экв.) до доведения pH до 3 ~ 4, а затем добавляли Pd(OH)₂/C (300 мг, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение [(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метанол (1,68 г, неочищенный, HCl) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 3,88 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 3,75- 3,45 (м, 4H), 3,21- 3,08 (м, 2H), 2,30 - 1,82 (м, 4H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

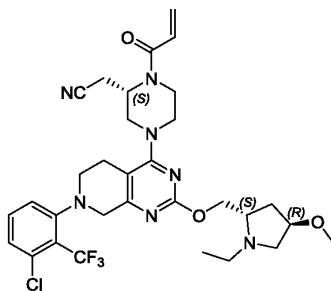
Стадия E: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. [(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метанол (334 мг, 2,01 ммоль, 1,95 экв., HCl) растворяли в насыщенном растворе карбоната натрия (5 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 600 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) и указанному выше остатку в толуоле (35 мл) порциями добавляли трет-BuONa (298 мг, 3,10 ммоль, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и доводили pH до 8-9 2М HCl при 0°C, затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 526 мкмоль, 51% выход, 97,1% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

Стадия F: 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (305 мг, 472 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) и NH₃·MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (240 мг, неочищенный) получали в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

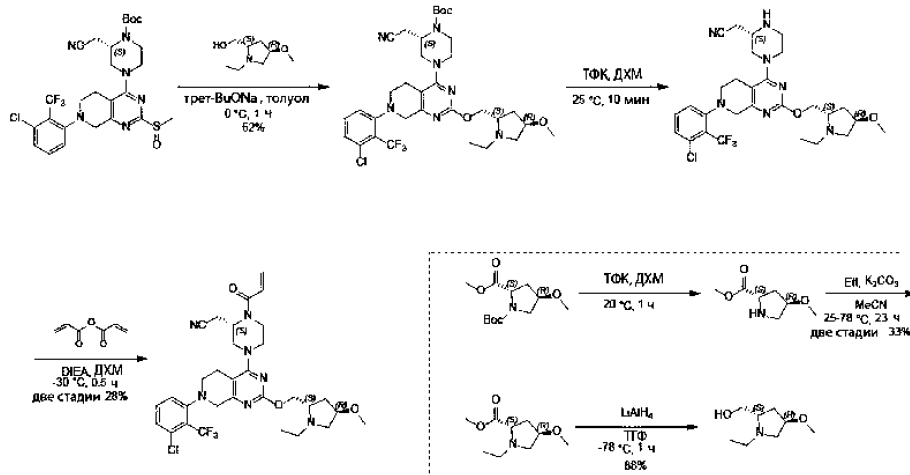
Стадия G: 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (240 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (237 мг, 2,35 ммоль, 326 мкл), затем порциями добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (59,2 мг, 469 мкмоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2 мл) при 0°C, а затем экстрагировали ДХМ мл (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петroleйный эфир/этилацетат = от 50/1 до этилацетат/метанол = 5/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 59-89%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 334, 44,2 мг, 75,2 мкмоль, две стадии 16% выход, 96,4% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 566.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,24 - 8,18 (м, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,47 - 6,35 (м, 1H), 5,84 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,11 (уш. с, 1H), 4,39 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 4,35- 4,21 (м, 2H), 4,19 - 4,09 (м, 2H), 4,02 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,47 (уш. с, 2H), 3,34 (уш. с, 2H), 3,26 - 3,07 (м, 3H), 3,05- 2,63 (м, 5H), 2,44 (уш. дд, J=6,8, 12,0 Гц, 1H), 2,26 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 2,12 - 1,94 (м, 1H), 1,80 (уш. д., J=4,0 Гц, 4H), 1,15 (уш. т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 335



2-[(2S,4R)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилат. К раствору О1-трет-бутил-О2-метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,00 г, 19,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТФК (7,70 г, 67,5 ммоль, 5,0 мл, 3,50 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Продукт метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилат (3,0 г, неочищенный, ТФК) получали в виде желтого масла.

Стадия 2: метил (2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-карбоксилат. К раствору метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (3,0 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв., ТФК) и K₂CO₃ (4,55 г, 32,9 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (30,0 мл) добавляли порциями йодэтан (1,71 г, 11,0 ммоль, 878 мкл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и нагревали до 78°C, затем перемешивали при 78°C в течение 11 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА=10:1- ЭА:MeOH=10:1) с получением метил (2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-карбоксилата (1,20 г, 6,41 ммоль, две стадии 33% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,04 - 3,95 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,55- 3,33 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,83 - 2,70 (м, 1H), 2,53 - 2,35 (м, 2H), 2,14 (дд, J=5,6, 8,0 Гц, 2H), 1,09 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3: [(2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-ил]метанол. К раствору метил (2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-карбоксилат (1,20 г, 6,41 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли LiAlH₄ (730 мг, 19,2 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (0,30 мл) и фильтровали, промывали ТГФ (10,0 мл). Маточную жидкость концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА=10:1- ЭА:MeOH=5:1) с получением [(2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-ил]метанола (600 мг, 3,77 ммоль, 59% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,92 - 3,83 (м, 1H), 3,66 (дд, J=3,2, 10,8 Гц, 1H), 3,49 - 3,35 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,89 - 2,76 (м, 2H), 2,40 - 2,27 (м, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 1H), 1,93 - 1,82 (м, 1H), 1,08 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S,4R)-1-этил-4-метоксипирролидин-2-ил]метанола (266 мг, 1,67 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (5,0 мл) добавляли трет-BuONa (241 мг, 2,50 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной жидкости добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 835 мкмоль, 1,0 экв.). После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции к смеси добавляли воду (10,0 мл) и экстраги-

ровали этилацетатом (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ:ЭА=20:1 ЭА:MeOH=10:1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (440 мг, 513 мкмоль, 62% выход, 81% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 694.

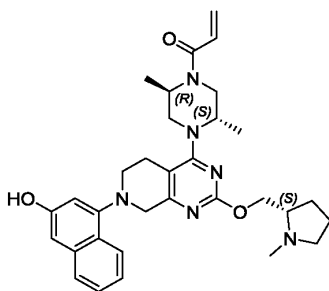
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,63 (уш. с, 1H), 4,42 (уш. дд, J=4,4, 10,8 Гц, 1H), 4,18 - 4,06 (м, 4H), 4,06 - 3,96 (м, 2H), 4,06 - 3,96 (м, 1H), 3,92 - 3,86 (м, 1H), 3,36 - 3,20 (м, 6H), 3,18 - 2,96 (м, 4H), 2,94 - 2,66 (м, 4H), 2,58 - 2,39 (м, 1H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,14 - 2,07 (м, 1H), 2,02 - 1,91 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 1,13 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (390 мг, 455 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,0 мл, 29,7 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, неочищенный, 2 ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 594.

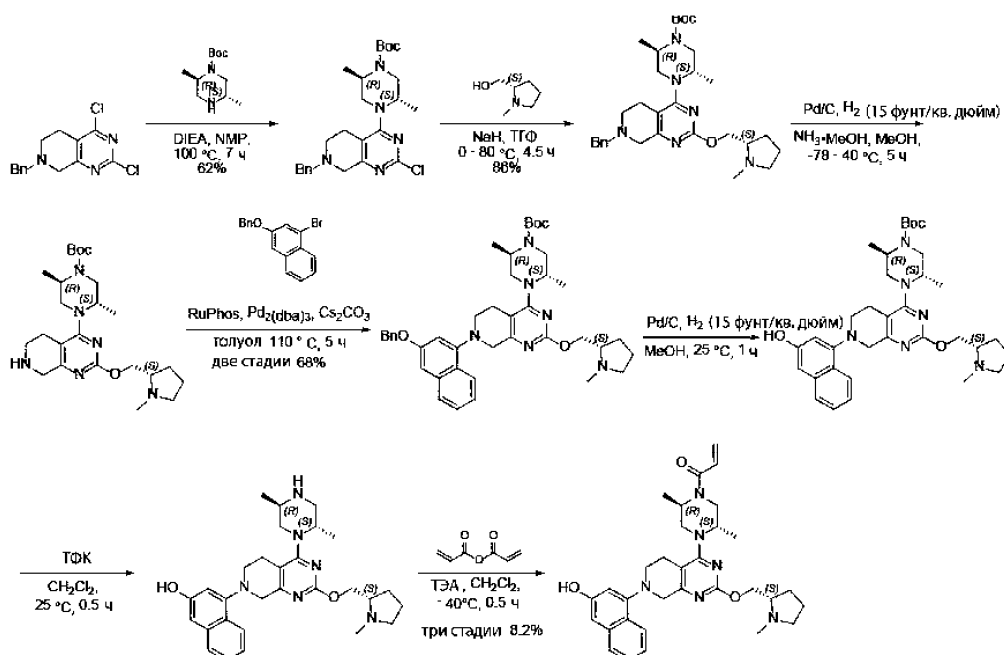
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (400 мг, 487 мкмоль, 1,0 экв., 2 ТФК) в ДХМ (2,0 мл) добавляли DIEA (629 мг, 4,87 ммоль, 847 мкл, 10,0 экв.) при -30°C. Затем проп-2-еноил проп-2-еноат (92,0 мг, 730 мкмоль, 1,50 экв.) добавляли к вышеуказанной жидкости при -30°C и смесь перемешивали при -30°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (0,50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение очищали препаративной ВЭЖХ (колошка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин) с получением 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-1-этил-4-метокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 335, 120 мг, 182 мкмоль, две стадии 28% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 648.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 - 6,55 (м, 1H), 6,42 (дд, J=1,6, 16,4 Гц 1H), 5,85 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,20 - 4,51 (м, 1H), 4,42 (дд, J=4,4, 10,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,04 (м, 4H), 4,04 - 3,72 (м, 3H), 3,70 - 3,41 (м, 2H), 3,39 - 3,22 (м, 5H), 3,20 - 2,79 (м, 7H), 2,76 (уш. с, 1H), 2,50 - 2,40 (м, 1H), 2,33 (дд, J=5,2, 10,0 Гц, 1H), 2,15 - 2,05 (м, 1H), 2,03 - 1,90 (м, 1H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 336



1-[(2R,5S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-ол



Стадия А: трет-бутил (2R,5S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилат. Раствор 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (2,70 г, 9,18 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,77 г, 8,26 ммоль, 0,90 экв.) и DIEA (2,37 г, 18,4 ммоль, 3,20 мл, 2,00 экв.) в NMP (30,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (2,80 г, 5,69 ммоль, 62% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 472.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 - 7,29 (м, 5H), 4,45- 4,19 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 4H), 3,54 - 3,43 (м, 3H), 3,41- 3,36 (м, 1H), 2,81- 2,67 (м, 2H), 2,64 - 2,49 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия В: трет-бутил (2R,5S)-4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (854 мг, 7,41 ммоль, 880 мкл, 2,50 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли NaH (237 мг, 5,93 ммоль, 60,0% чистота, 2,00 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, добавляли трет-бутил (2R,5S)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилат (1,40 г, 2,97 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×40,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 1/ 10) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (1,55 г, 2,56 ммоль, 86% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 551.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,39 - 7,28 (м, 5H), 4,31 (уш. дд, J=4,8, 10,4 Гц, 2H), 4,16 - 4,08 (м, 1H), 3,72 - 3,62 (м, 4H), 3,61- 3,56 (м, 1H), 3,52 - 3,43 (м, 2H), 3,38 (уш. с, 1H), 3,08 (уш. т, J=8,0 Гц, 1H), 2,81- 2,48 (м, 6H), 2,45 (с, 3H), 2,33 - 2,20 (м, 1H), 2,04 -1,95 (м, 1H), 1,78 - 1,65 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,17 (уш. д., J=6,4 Гц, 6H).

Стадия С: трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметил-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. NH₃ барботировали в метаноле (150 мл) при -78°C в течение 15 мин. В смесь добавляли трет-бутил (2R,5S)-4-[7-бензил-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилат (2,80 г, 5,08 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,50 г, 10,0% чистота). После перемешивания при 40°C в течение 5 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм, смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметил-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,20 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 461.

Стадия D: трет-бутил (2R,5S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметил-4-[2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, неочищенный), 3-бензилокси-1-бром-нафтадена (1,02 г, 3,26 ммоль, 1,50 экв.), RuPhos (203 мг, 434 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (199 мг, 217 мкмоль) и Cs₂CO₃ (2,12 г, 6,51 ммоль) в толуоле (30,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40,0 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемую фракцию собирали и доводили pH > 7 насыщенным гидрокарбонатом натрия (5,00 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2R,5S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (1,06 г, 1,47 ммоль, две стадии 68% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M/2+1]: 347.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 - 7,71 (м, 1H), 7,52 - 7,40 (м, 5H), 7,39 - 7,33 (м, 2H), 6,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,48 - 4,42 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,25 (м, 1H), 4,20 (уш. д., J=5,6 Гц, 1H), 4,16 - 4,09 (м, 1H), 3,76 (уш. с, 1H), 3,70 - 3,61 (м, 1H), 3,60 - 3,52 (м, 1H), 3,45 (уш. с, 2H), 3,24 (уш. с, 1H), 3,10 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,93 (уш. с, 1H), 2,80 - 2,61 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,33 - 2,25 (м, 1H), 2,12 - 2,03 (м, 1H), 1,91 - 1,76 (м, 4H), 1,50 (с, 9H), 1,27 - 1,22 (м, 6H).

Стадия E: трет-бутил (2R,5S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь трет-бутил (2R,5S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (0,90 г, 1,30 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,10 г, 10,0% чистота) в метаноле (40,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2R,5S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (0,72 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 603.

Стадия F: 4-[4-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтаден-2-ол. Смесь трет-бутил (2R,5S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (0,70 г, неочищенный) и ТФК (1,99 г, 17,42 ммоль, 1,29 мл) в дихлорметане (1,20 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтаден-2-ола (849 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 503.

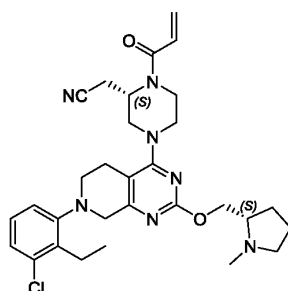
Стадия G: 1-[(2R,5S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 4-[4-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]нафтаден-2-ола (0,84 г, неочищенный, 2ТФК) и ТЭА (1,16 г, 11,5 ммоль, 1,60 мл) в дихлорметане (3,00 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (102 мг, 805 мкмоль) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 0,5 ч, в смесь добавляли воду (0,10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)-ацетонитрил] и преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna Фенил-Гексил 150305 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄CO₃) - ACN]; В%: 45-75%, 3 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 1-[(2R,5S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2,5-диметил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (пример 336, 55,8 мг, 94,1 мкмоль, три стадии 8,2% выход, 93,9% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 557.

СФХ: "Колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в СО₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

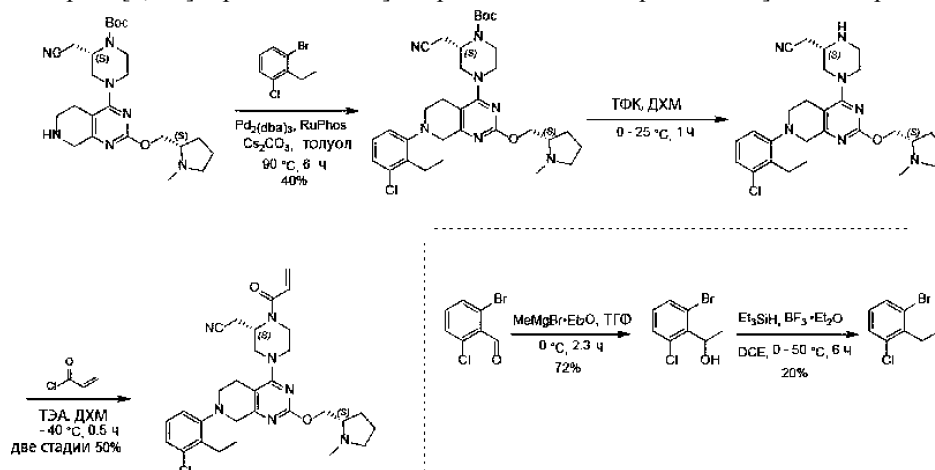
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,97 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 1H), 7,26 (дт, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,65 (уш. с, 1H), 6,61 - 6,43 (м, 1H), 6,39 - 6,26 (м, 1H), 5,73 (уш. т, J=8,8 Гц, 1H), 4,83 (уш. с, 1H), 4,55 (уш. д., J=5,6 Гц, 1H), 4,43 - 4,04 (м, 4H), 3,91 (уш. д., J=17,2 Гц, 1H), 3,77 - 3,26 (м, 5H), 3,19 (уш. т, J=8,0 Гц, 1H), 3,06 - 2,68 (м, 3H), 2,63 (уш. с, 3H), 2,57 (уш.

д., J=13,2 Гц, 1H), 2,41- 2,33 (м, 1H), 2,15- 1,83 (м, 4H), 1,11- 0,96 (м, 6H).

Пример 337



2-[(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: 1-(2-бром-6-хлор-фенил)этанол. В высушенную пламенем 100 мл круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и в атмосфере N₂, добавляли 2-бром-6-хлор-бензальдегид (10,0 г, 45,6 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (100 мл). Смесь охлаждали до 0 °С, а затем по каплям добавляли MeMgBr (3 М в Et₂O, 22,8 мл, 1,5 экв.) в течение 20 мин. Полученную суспензию перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли по каплям насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл). Смесь охлаждали, выливали в делительную воронку на 100 мл, содержащую воду (150 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1). Соединение 1-(2-бром-6-хлор-фенил)этанол (8,00 г, 32,6 ммоль, 72% выход, 96% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M-17]: 219.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,46 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,07 - 6,96 (м, 1H), 5,68 - 5,44 (м, 1H), 3,24 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 1,61 (д, J=4,4 Гц, 3H).

Стадия 2: 1-бром-3-хлор-2-этил-бензол. К смеси 1-(2-бром-6-хлор-фенил)этанол (8,00 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) в DCE (150 мл) порциями добавляли BF₃·Et₂O (14,5 г, 102 ммоль, 12,6 мл, 3 экв.) и Et₃SiH (19,8 г, 170 ммоль, 27,1 мл, 5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным NaHCO₃ (2×75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×75 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 65-95%, 30 мин; 60% мин). Соединение 1-бром-3-хлор-2-этил-бензол (1,50 г, 6,83 ммоль, 20% выход, 100% чистота) получали в виде желтого масла.

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 300 мг, 636 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-3-хлор-2-этил-бензола (279 мг, 1,27 ммоль, 2 экв.), Pd₂(dba)₃ (117 мг, 127 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (89,1 мг, 191 мкмоль, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (622 мг, 1,91 ммоль, 3 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 6 ч в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли H₂O (1×200 мл) и этилацетат (1×250 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помо-

щью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (1×200 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил 2(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (155 мг, 0,254 ммоль, 100% чистота, 40% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 610.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,20 - 7,16 (м, 1H), 7,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 - 7,03 (м, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=5,2, 10,6 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 1H), 4,09 - 3,95 (м, 4H), 3,91 (уш. д., J=13,2 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=3,6, 13,7 Гц, 1H), 3,22 - 2,96 (м, 5H), 2,90 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 2,84 - 2,63 (м, 5H), 2,48 (с, 3H), 2,35- 2,23 (м, 1H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,83 - 1,70 (м, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,22 (т, J=7,4 Гц, 3H).

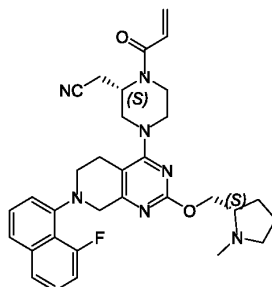
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил 2(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (310 мг, 508 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (600 мкл) добавляли ТФК (869 мг, 7,62 ммоль, 564 мкл, 15 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После этого, смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (850 мг, неочищенный, 2 ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 510.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (850 мг, неочищенный, 2 ТФК) и проп-2-еноилхлорида (59,8 мг, 660 мкмоль, 53,8 мкл) в ДХМ (8 мл) порциями добавляли ТЭА (514 мг, 5,08 ммоль, 707 мкл). Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 ; этилацетат/метанол = от 20/1 до 3/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - АСН]; В%: 65-95%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-хлор-2-этил-фенил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 337, 142 мг, 252 мкмоль, две стадии 50% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 564.

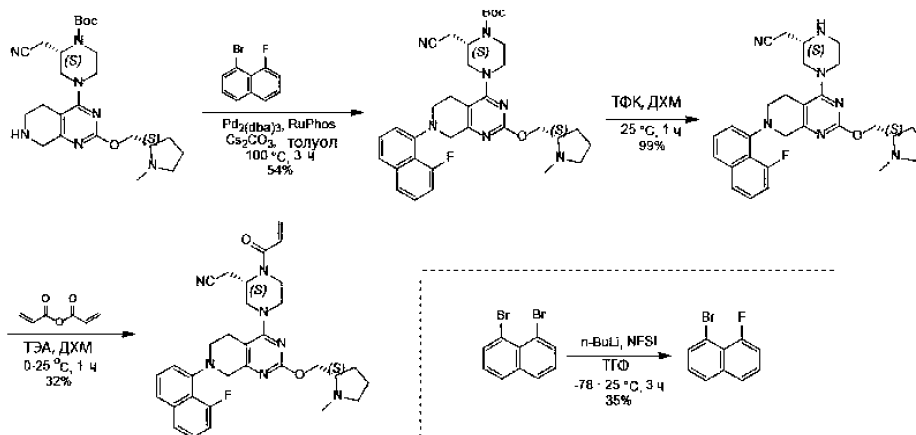
Условия СФХ: "Колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7,21 (с, 3H), 6,78 (дд, J=10,4, 16,8 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=2,0, 16,8 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=2,0, 10,6 Гц, 1H), 4,84 (уш. с, 1H), 4,28 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,23 - 4,07 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 4H), 3,39 (уш. с, 1H), 3,27 (уш. дд, J=3,6, 13,6 Гц, 1H), 3,20 - 3,05 (м, 3H), 2,99 - 2,93 (м, 2H), 2,93 - 2,76 (м, 4H), 2,61- 2,52 (м, 2H), 2,40 -2,31 (м, 3H), 2,22 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 2,00 - 1,87 (м, 1H), 1,77 - 1,54 (м, 3H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 338



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-фторнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Введение: 1-бром-8-фтор-нафтален. К раствору 1,8-дибромнафталина (2 г, 6,99 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 4,20 мл, 1,5 экв.) при -78°C . После перемешивания в течение 10 мин при -78°C , по каплям добавляли раствор *N*-(бензолсульфонил)-*N*-фторбензолсульфонамида (4,41 г, 13,9 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 50-75%, 25 мин). Смесь доводили до pH 7 добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 1-бром-8-фтор-нафтален (560 мг, 2,46 ммоль, 35% выход, 99% чистота) получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,81 (д, J =7,2 Гц, 2H), 7,66 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 7,31 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,23 (тд, J =0,8, 5,2 Гц, 1H).

Стадия А: трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 1-бром-8-фтор-нафталина (310 мг, 1,38 ммоль, 1,3 экв.), трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 500 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (863 мг, 2,65 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (98,9 мг, 212 мкмоль, 0,2 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (194 мг, 212 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (370 мг, 570 мкмоль, 54% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 616.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,64 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,56 (уш. д., J =8,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,20 - 7,08 (м, 3H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,47 - 4,27 (м, 2H), 4,23 - 4,14 (м, 2H), 4,11 - 3,82 (м, 3H), 3,81 - 3,65 (м, 1H), 3,44 - 3,23 (м, 2H), 3,19 - 3,07 (м, 2H), 3,02 - 2,79 (м, 3H), 2,77 - 2,66 (м, 2H), 2,56 (уш. с, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,06 (м, 1H), 1,82 - 1,72 (м, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (370 мг, 600 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (600 мкл) добавляли ТФК (1,03 г, 9,01 ммоль, 667 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2*S*)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (378 мг, 600 мкмоль, 99% выход, ТФК) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 516.

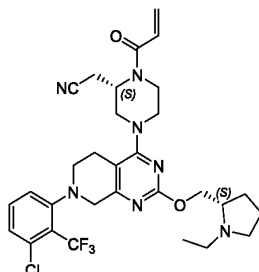
Стадия С: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[2-(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-

5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2*S*)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (261 мг, 506 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (512 мг, 5,07 ммоль, 705 мкл, 10 экв.) при 0°C. После добавления, по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (51,1 мг, 405 мкмоль, 0,8 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 48-78%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2*S*)-4-[7-(8-фтор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 338, 93,5 мг, 163 мкмоль, 32% выход, 99,4% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

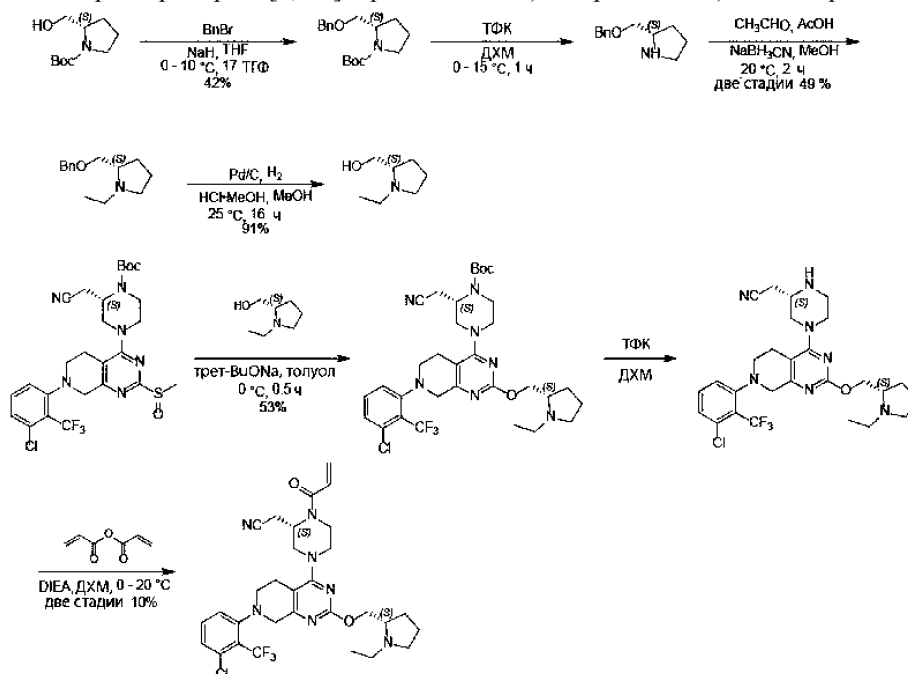
Условия СФХ: "OD-3_MeOH (ДЭА)_40_3 мл -35Т; колонка: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в СО₂; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,47 - 7,35 (м, 2Н), 7,19-7,09 (м, 2Н), 6,60 (уш. с, 1Н), 6,40 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1Н), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1Н), 5,30 - 4,48 (м, 1Н), 4,46 - 4,28 (м, 2Н), 4,27 - 3,85 (м, 5Н), 3,73 (уш. с, 1Н), 3,56 - 2,54 (м, 10Н), 2,49 (с, 3Н), 2,37 - 2,21 (м, 1Н), 2,12 - 1,97 (м, 1Н), 1,95- 1,79 (м, 3Н).

Пример 339



2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((*S*)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2*S*)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат. К раствору NaH (1,19 г, 49,6 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли раствор трет-бутил (2*S*)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (5,00 г, 24,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50,0 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. По каплям добавляли бромметилбензол (6,38 г, 37,3 ммоль, 4,43 мл, 1,50 экв.) к вышеуказанной смеси при 0°C и смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20,0 мл) и разбавляли этилацетатом (50,0 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0

мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 10:1 - 3:1) с получением трет-бутил (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (6,60 г, 10,4 ммоль, 42% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,44 - 7,26 (м, 5H), 4,53 (с, 2H), 4,00 - 3,85 (м, 1H), 3,61- 3,39 (м, 2H), 3,38 - 3,33 (м, 2H), 2,04 - 1,77 (м, 4H), 1,50 - 1,36 (м, 9H).

Стадия В: (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин. К раствору трет-бутил (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (6,60 г, 22,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (23,0 мл) по каплям добавляли ТФК (34,7 г, 304 ммоль, 22,5 мл, 13,4 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидина (10,0 г, неочищенный, ТФК) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 192.

Стадия С: (2S)-2-(бензилоксиметил)-1-этилпирролидин. К раствору (2S)-2-(бензилоксиметил)пирролидина (2,0 г, 6,55 ммоль, 1,0 экв., ТФК) и ацетальдегида (1,44 г, 32,8 ммоль, 1,84 мл, 5,0 экв.) в MeOH (30,0 мл) добавляли CH_3COOH (787 мг, 13,1 ммоль, 749 мкл, 2,0 экв.) и NaBH_3CN (1,65 г, 26,2 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакции pH доводили до 3 с помощью 1 М водной HCl (15,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Смесь экстрагировали смесью растворителей (ПЭ/ЭА = 10:1, 2×60,0 мл). Водную фазу доводили до pH ~ 9 насыщенным водным Na_2CO_3 (10,0 мл) и экстрагировали смесью растворителей (ЭА/MeOH = 10:1, 4×60,0 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% ТФК условие) с получением (2S)-2-(бензилоксиметил)-1-этилпирролидина (707 мг, 3,18 ммоль, 49% выход, 99,0% чистота) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,36 - 7,31 (м, 4H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 4,58 - 4,54 (с, 2H), 3,52 (д, J=4,8, 9,2 Гц, 1H), 3,37 (д, J=6,4, 9,2 Гц, 1H), 3,20 - 3,12 (м, 1H), 3,01-2,89 (м, 1H), 2,66 - 2,58 (м, 1H), 2,35- 2,25 (м, 1H), 2,21 - 2,05 (м, 1H), 2,03 - 1,87 (м, 1H), 1,83 - 1,62 (м, 3H), 1,11 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия D: [(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору (2S)-2-(бензилоксиметил)-1-этилпирролидина (860 мг, 3,92 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляли HCl-MeOH (4 М, 0,80 мл) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (300 мг, 20% чистота). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали. Продукт [(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метанол (460 мг, 3,56 ммоль, 91% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 130.

Стадия E: трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 668 мкмоль, 1,0 экв.) и [(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метанола (173 мг, 1,34 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (8,0 мл) добавляли трет-BuONa (128 мг, 1,34 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (30,0 мл), затем экстрагировали ЭА (2×20,0 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 5/1 до этилацетат/метанол=20/1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 353 мкмоль, 53% выход, 97,6% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 664.

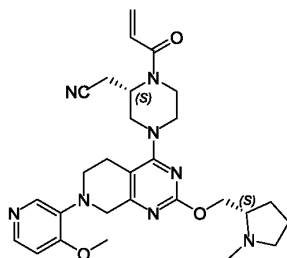
Стадия F: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 361 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 мл, 74,8 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (280 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 564.

Стадия G: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (280 мг, 496 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) в ДХМ (5,0 мл) добавляли DIEA (642 мг, 4,96 ммоль, 865 мкл, 10,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (62,6 мг, 496 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завер-

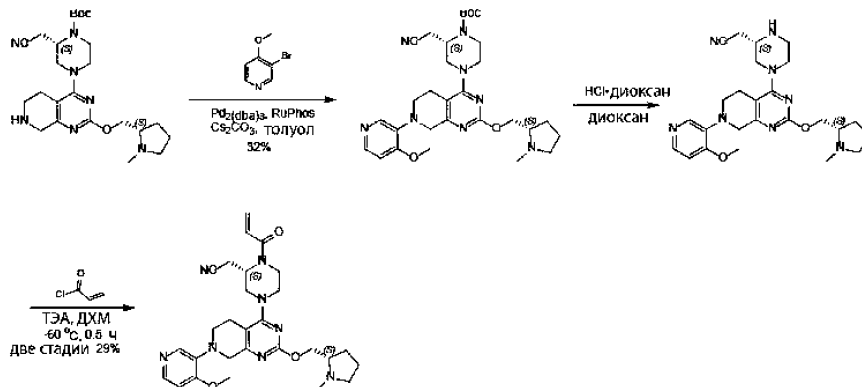
шения реакции реакцию смесь вливали в MeOH (5,0 мл), и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Base Al₂O₃, этилацетат/метанол=20/1), затем неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ ((колошка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-этилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 339, 31,9 мг, 50,2 мкмоль, 10% выход, 97,2% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 618.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 - 7,29 (м, 1H), 7,23 - 7,18 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 - 6,46 (м, 1H), 6,32 (дд, J=0,8, 16,4 Гц, 1H), 5,76 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,11- 4,37 (м, 1H), 4,28 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,09 - 3,96 (м, 4H), 3,89 (уш. д., J=12,4 Гц, 2H), 3,69 - 3,41 (м, 1H), 3,33 - 2,51 (м, 12H), 2,38 - 2,28 (м, 1H), 2,20 - 2,11 (м, 1H), 2,00 - 1,80 (м, 3H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 340



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(4-метоксипиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-(((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-(((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (580 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.), 3-бром-4-метокси-пиридина (694 мг, 3,69 ммоль, 3,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (113 мг, 123 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (115 мг, 246 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (1,20 г, 3,69 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (25,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении и промывали водой (20,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-ВЭЖХ в обращенной фазой [C18, 0,1% МК в воде, 0-70% MeCN]. Полученный продукт доводили насыщенным водным NaHCO₃ до pH~8, затем концентрировали, водные фазы экстрагировали этилацетатом (2×50,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-(((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (230 мг, 397 мкмоль, 32% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 579.

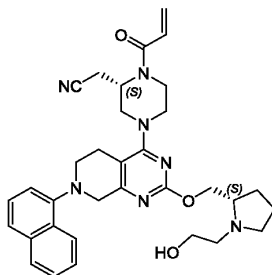
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-(((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-(((2S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 605 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4М HCl/диоксан (5,0 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали, затем экстрагировали ДХМ (10,0 мл), органический

слой промывали насыщенным водным NaHCO_3 (2×10,0 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (260 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 479.

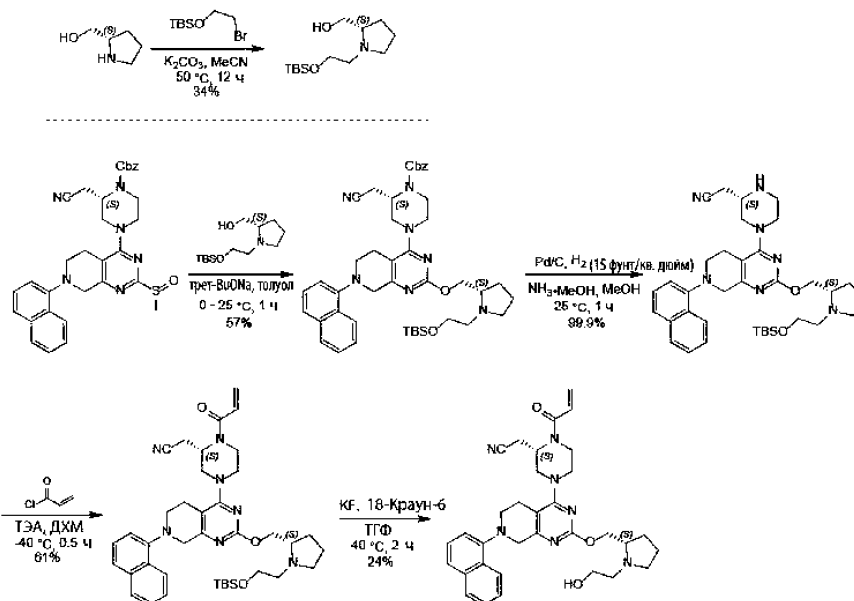
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (260 мг, 543 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТЭА (220 мг, 2,17 ммоль, 302 мкл, 4,0 экв.) и проп-2-еноилхлорид (63,9 мг, 706 мкмоль, 57,6 мкл, 1,3 экв.) при -60°C , реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в MeOH (2,0 мл), и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al_2O_3 , петролейный эфир:этилацетат= от 3:1 до этилацетат/метанол=20/1), затем неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) - ACN]; В%: 30-54%, 10 мин), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(4-метокси-3-пиридил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 340, 83,6 мг, 155 мкмоль, 29% выход, 98,8% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 533.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,82 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=1,2, 16,8 Гц, 1H), 6,44 - 6,33 (м, 1H), 5,82 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,21 - 4,52 (м, 1H), 4,37 (дд, J=4,8 Гц, 10,4 Гц, 1H), 4,33 - 4,26 (м, 1H), 4,24 - 4,13 (м, 2H), 4,06 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 4,02 - 3,88 (м, 5H), 3,72 - 3,37 (м, 2H), 3,36 - 3,23 (м, 2H), 3,16 - 3,02 (м, 2H), 2,98 - 2,88 (м, 1H), 2,87 - 2,72 (м, 3H), 2,70 - 2,60 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,33 - 2,27 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,91-1,69 (м, 3H).

Пример 341



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



[[2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]пирролидин-2-ил]метанол. К смеси [(2S)-пирролидин-2-ил]метанола (500 мг, 4,94 ммоль, 481 мкл, 1 экв.) и 2-бромэтокси-трет-бутил-диметил-силана (1,30 г, 5,44 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (30 мл) порциями добавляли K_2CO_3 (3,42 г, 24,7 ммоль, 5 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помо-

щью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , этилацетат/метанол = от 100/1 до 5/1). Соединение [(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанол (437 мг, 1,68 ммоль, 34,0% выход) получали в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,71 (дд, J=5,2, 6,4 Гц, 2H), 3,63 - 3,58 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,2, 10,8 Гц, 1H), 3,21 (тд, J=4,8, 10,0 Гц, 1H), 2,90 (тд, J=6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,74 - 2,67 (м, 1H), 2,52 (тд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 2,41- 2,31 (м, 1H), 1,97 - 1,80 (м, 1H), 1,79 - 1,55 (м, 3H), 0,92 - 0,87 (м, 9H), 0,11- 0,00 (м, 6H).

Стадия А: бензил (2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси [(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанола (447 мг, 1,72 ммоль, 2 экв.) в толуоле (35 мл) порциями добавляли трет-BuONa (248 мг, 2,58 ммоль, 3 экв.), затем к раствору добавляли бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат промежуточное соединение 66, 500 мг, 861 мкмоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом 20 мл и pH доводили до 8-9 с помощью 2М HCl при 0°C, затем экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/2). Соединение бензил (2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 494 мкмоль, 57,4% выход, 95,8% чистота) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 776.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (380 мг, 490 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (230 мг, 490 мкмоль, 10% чистота, 1,00 экв.) и NH_3 -MeOH (25 мл). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (314 мг, 489 мкмоль, 99,9% выход) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 642.

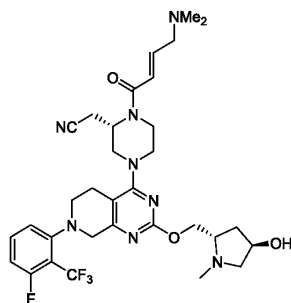
Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (314 мг, 489 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (148 мг, 1,47 ммоль, 204 мкл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (57,6 мг, 636 мкмоль, 51,9 мкл, 1,3 экв.) порциями при -40°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 3 мл при -40°C, а затем экстрагировали ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/3). Соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (210 мг, 300 мкмоль, 61,4% выход, 99,5% чистота) получали в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 696.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-(2-гидроксиэтил) пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (205 мг, 295 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) порциями добавляли KF (171 мг, 2,95 ммоль, 69,0 мкл, 10 экв.) и 18-краун-6 (779 мг, 2,95 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; V%: 45-75%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-(2-гидроксиэтил) пирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 341, 43,4 мг, 71,6 мкмоль, 24,3% выход, 95,9% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 582.

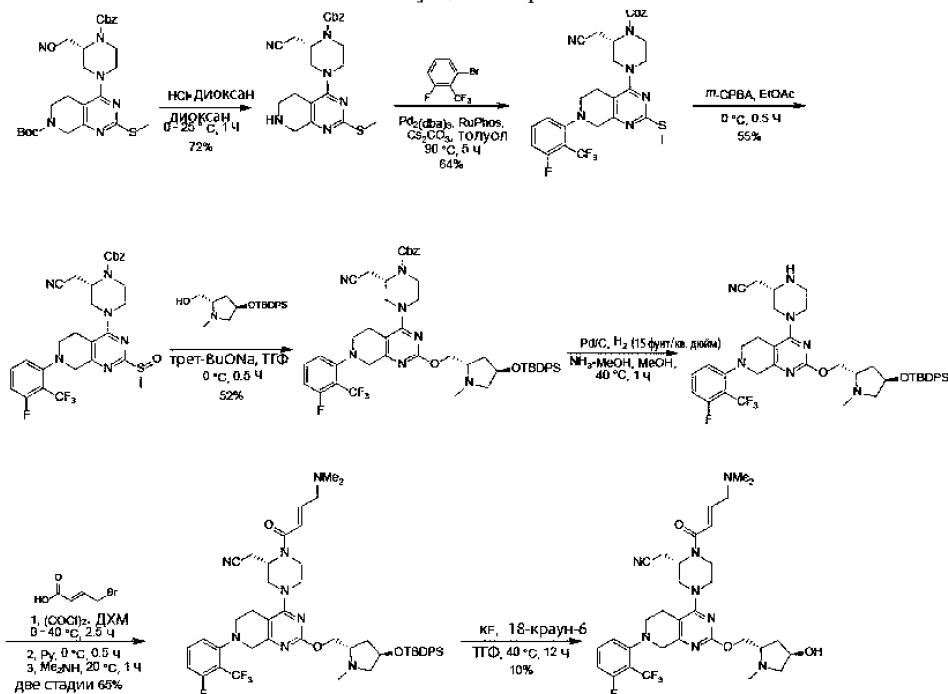
СФХ: "OJ-3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,24 - 8,18 (м, 1H), 7,89 - 7,83 (м, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,44 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 6,40 (дд, $J=1,6, 16,8$ Гц, 1H), 5,84 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 5,11 (уш. с, 1H), 4,36 - 4,22 (м, 3H), 4,16 (дд, $J=6,8, 10,4$ Гц, 2H), 4,01 (уш. д., $J=11,6$ Гц, 1H), 3,72 - 3,55 (м, 3H), 3,53 - 3,26 (м, 3H), 3,24 - 2,68 (м, ЮН), 2,62 (тд, $J=4,0, 12,5$ Гц, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 1H), 2,07 - 1,96 (м, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 3H).

Пример 342



2-[(2S)-1-[(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (3,00 г, 5,57 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (30,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4,00 М, 30,0 мл, 21,6 экв.) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (4,00 мл), доводили pH > 8 насыщенным гидрокарбонатом натрия (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 10/1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,10 г, 4,02 ммоль, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 439.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,46 - 7,30 (м, 5H), 5,25- 5,14 (м, 2H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,14 - 4,05 (м, 1H), 4,04 - 3,90 (м, 3H), 3,84 (уш. д., $J=12,4$ Гц, 1H), 3,26 (уш. д., $J=11,6$ Гц, 2H), 3,12 (тд, $J=5,2, 12,4$ Гц, 1H), 3,05- 2,91 (м, 2H), 2,79 (уш. с, 1H), 2,74 - 2,56 (м, 3H), 2,49 (с, 3H).

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 4,56 ммоль, 1,00 экв.), 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола (1,66 г, 6,84 ммоль, 1,50 экв.), Pd₂(dba)₃ (418 мг, 456 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (426 мг, 912 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (2,97 г, 9,12 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (30,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4,00 М, 30,0 мл, 21,6 экв.) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (4,00 мл), доводили pH > 8 насыщенным гидрокарбонатом натрия (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, метанол/этилацетат = 10/1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,10 г, 4,02 ммоль, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 439.

экв.) в толуоле (30,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×40,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и доводили pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,00 г, 2,90 ммоль, 64% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 601.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,53 - 7,44 (м, 1H), 7,43 - 7,29 (м, 5H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 - 6,91 (м, 1H), 5,26 - 5,13 (м, 2H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,16 - 4,10 (м, 3H), 4,04 (уш. д., J=13,2 Гц, 1H), 3,87 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,39 - 3,22 (м, 3H), 3,19 - 3,09 (м, 1H), 3,04 (дт, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,83 (уш. с, 2H), 2,76 - 2,67 (м, 2H), 2,51 (с, 3H).

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,90 г, 3,16 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (50,0 мл) добавляли m-CPBA (610 мг, 3,01 ммоль, 85% чистота, 0,95 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, смесь разбавляли водой (30,0 мл), доводили pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×40,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петroleйный эфир/этилацетат = 1/3) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 1,73 ммоль, 55% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 617.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,55 - 7,47 (м, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 5H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 - 6,94 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,31 - 4,09 (м, 4H), 4,02 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,46 (уш. д., J=13,2 Гц, 1H), 3,40 - 3,09 (м, 4H), 2,90 (уш. д., J=2,8 Гц, 6H), 2,74 - 2,64 (м, 1H).

Стадия D: бензил (2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (145 мг, 392 мкмоль, 1,10 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляли трет-BuONa (68,6 мг, 714 мкмоль, 2,00 экв.) при 0°C. Затем к смеси добавляли бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,22 г, 357 мкмоль, 1,00 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, смесь разбавляли этилацетатом (10,0 мл) и вода (10,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петroleйный эфир/этилацетат = 1/3) с получением бензил (2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,18 г, 185 мкмоль, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M/2+1]: 462.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в метанол (30,0 мл) при -78°C в течение 15 мин. К смеси добавляли бензил (2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,18 г, 195 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,10 г, 10% чистота). После перемешивания при 40°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм, катализатор отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,13 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M/2+1]: 395.

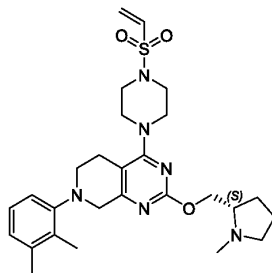
Стадия F: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (0,50 г, 3,03 ммоль, 1,00 экв.) и оксалилдихлорида (3,85 г, 30,31 ммоль, 2,65 мл, 10,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и при 40°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пони-

женном давлении. Вышеуказанный остаток (93,0 мг, неочищенный) добавляли в смесь 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80,0 мг, неочищенный) и Ру (80,3 мг, 1,02 ммоль, 82,0 мкл) в дихлорметане (0,50 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, добавляли N-метилметана мин (69,4 мг, 508 мкмоль, 77,9 мкл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)]. Желаемые фракции доводили до pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (1×5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,06 г, 48,05 мкмоль, две стадии 65% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 899.

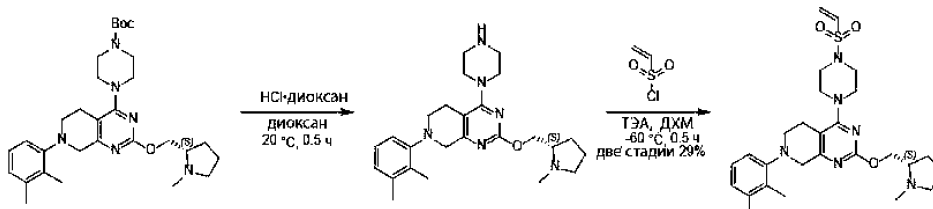
Стадия G: 2-[(2S)-1-[(Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,06 г, 66,7 мкмоль, 1,00 экв.), KF (38,8 мг, 667 мкмоль, 15,6 мкл, 10,0 экв.) и 18-краун-6 (176 мг, 667 мкмоль, 10,0 экв.) в ТГФ (0,10 мл) перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%/ацетонитрил)] и преп-ВЭЖХ колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-60%, 12 мин. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-[(Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]-4-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 342, 4,60 мг, 6,91 мкмоль, 10% выход, 99,2% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 661.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,52 - 7,44 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 - 6,90 (м, 2H), 6,46 (уш. д., J=15,2 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,50 - 4,42 (м, 1H), 4,36 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=5,6, 10,8 Гц, 1H), 4,16 - 4,06 (м, 3H), 3,96 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,60 (уш. с, 1H), 3,43 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 3,39 - 3,23 (м, 2H), 3,20 - 3,05 (м, 4H), 3,05 - 2,79 (м, 4H), 2,78 - 2,62 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,35 - 2,26 (м, 7H), 2,12 - 1,92 (м, 2H).

Пример 343



(S)-7-(2,3-диметилфенил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(4-(винилсульфонил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин



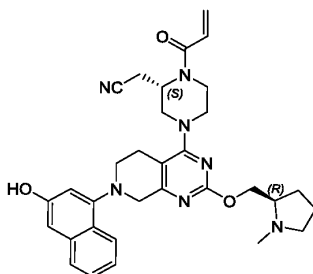
Стадия A: 7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин. К раствору трет-бутил 4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 652 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли 4М HCl/диоксан (5,0 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, затем добавляли ДХМ (10,0 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×10,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (280 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использо-

вали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 437.

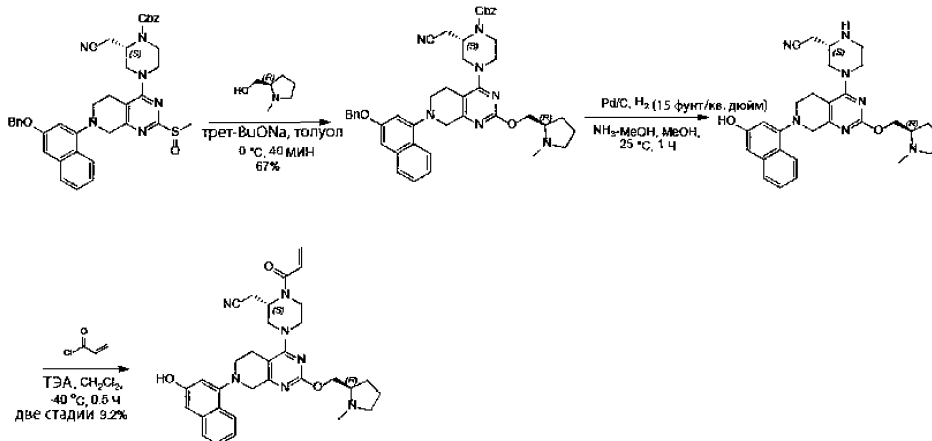
Стадия В: 7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-винилсульфонил-пиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин. К смеси 7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (280 мг, 641 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТЭА (195 мг, 1,92 ммоль, 268 мкл, 3,0 экв.) и этенсульфонилхлорид (122 мг, 962 мкмоль, 1,5 экв.) при -60°C, реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в MeOH (1,0 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al_2O_3 , петролейный эфир:этилацетат=3:1~этилацетат/метанол=20/1), затем неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 62-92%, 12 мин), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-винилсульфонилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин (пример 343, 98,2 мг, 185 мкмоль, 29% выход, 99,3% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 527.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,12 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,00 - 6,94 (м, 2H), 6,47 (дд, J=10,0 Гц, 16,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J=16,8 Гц, 1H), 6,11 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,62 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,30 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,19 - 3,05 (м, 3H), 2,80 - 2,62 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,32 - 2,25 (м, 7H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,92 - 1,72 (м, 3H).

Пример 344



2-[[[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил]]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-4-[7-[3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (101 мг, 874 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли трет-BuONa (140 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.) при 0°C в течение 10 мин. Затем к смеси по каплям добавляли раствор бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 500 мг, 728 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь разбавляли H_2O (1×7 мл) и этилацетатом (1×25 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 ; петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1). Соединение бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (390 мг, 489 мкмоль, 67% выход, 92,6% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 738.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,2 Гц,

2H), 7,46 - 7,34 (м, 10H), 7,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,24 - 5,15 (м, 4H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,7 Гц, 1H), 4,33 - 4,22 (м, 2H), 4,20 - 4,11 (м, 3H), 3,93 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,56 - 3,19 (м, 4H), 3,14 - 2,61 (м, 7H), 2,48 (с, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,11 - 2,06 (м, 1H), 1,84 - 1,69 (м, 3H).

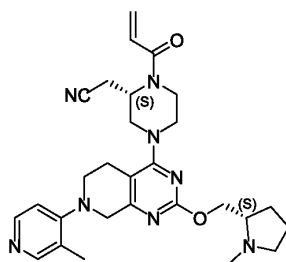
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в MeOH (100 мл) при -60°C в течение 20 мин. К раствору бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 488 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10% чистота) и вышеуказанный раствор (NH₃·MeOH, 25 мл) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (230 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 514.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (230 мг, неочищенный) и ТЭА (453 мг, 4,48 ммоль, 623 мкл) в ДХМ (8 мл) порциями добавляли проп-2-еноилхлорид (40,5 мг, 448 мкмоль, 36,5 мкл) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃; этилацетат/метанол = от 20/1 до 3/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-68%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 344, 25,6 мг, 44,8 мкмоль, две стадии 9,2% выход, 99,5% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 568.

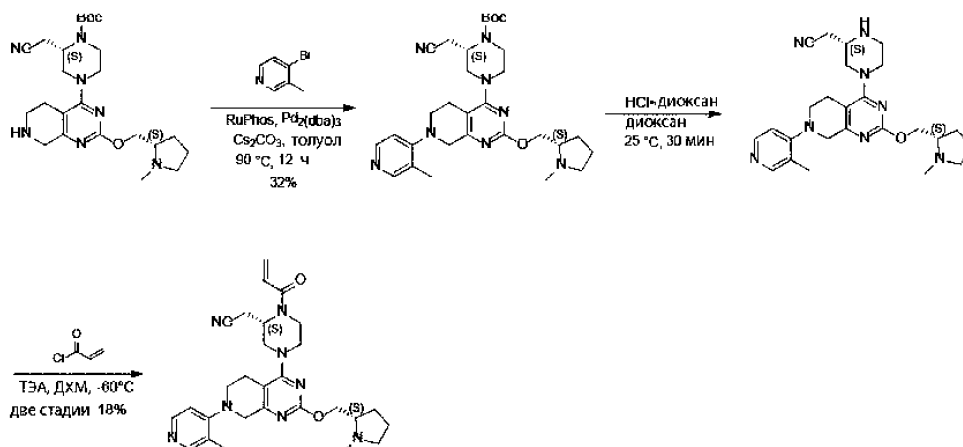
Условия СФХ: "AS-3_MeOH (ДЭА) _5_40_3 мл-35Т; колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,90 - 6,68 (м, 2H), 6,38 (уш. д., J=17,6 Гц, 1H), 5,87 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,17 (уш. с, 1H), 4,82 (уш. с, 2H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,45 - 4,25 (м, 3H), 4,21 - 3,61 (м, 4H), 3,60 - 3,19 (м, 5H), 3,17 - 2,83 (м, 7H), 2,45 - 2,31 (м, 1H), 2,23 - 2,10 (м, 3H).

Пример 345



2-[(2S)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



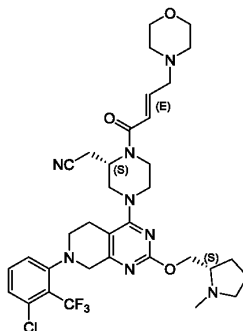
Стадия А: трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,48 ммоль, 1,0 экв.), 4-хлор-3-метил-пиридина (379 мг, 2,97 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (204 мг, 223 мкмоль, 0,15 экв.), RuPhos (139 мг, 297 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (1,45 г, 4,45 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и промывали водой (15,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×25,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-ВЭЖХ с обращенной фазой [C18, 0,1% МК в воде, 0-45% MeCN]. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Соединение трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (270 мг, 475 мкмоль, 32% выход, 99,0% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 563.

Стадия В: 2-[[2S)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 355 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 3,0 мл, 33,8 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водные фазы экстрагировали этилацетатом (3×15,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 2-[[2S)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (125 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 463.

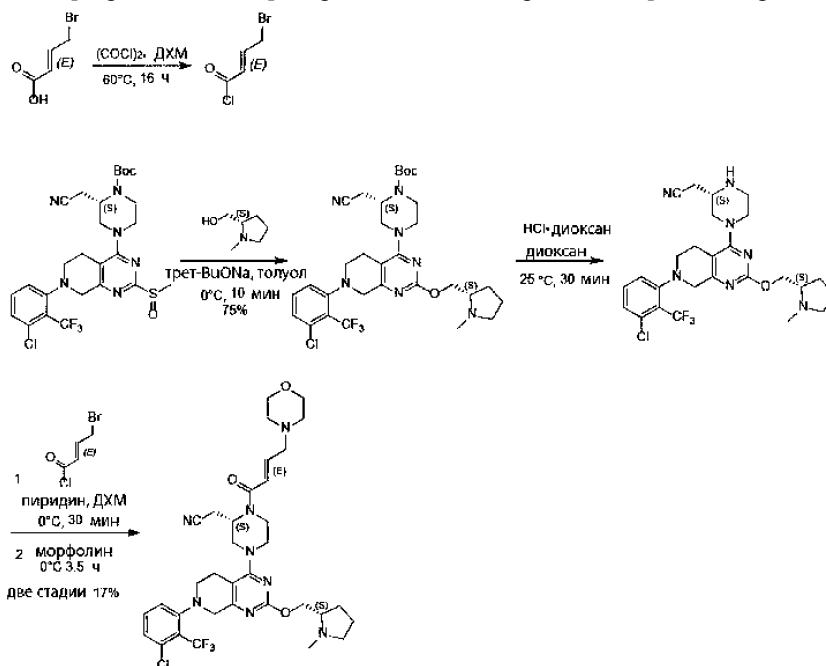
Стадия С: 2-[[2S)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[[2S)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (125 мг, неочищенный) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТЭА (137 мг, 1,35 ммоль, 188 мкл) и проп-2-еноилхлорид (36,7 мг, 405 мкмоль, 33,1 мкл) при -60°C. Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли метанол (10,0 мл) и смесь удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 32-62%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[[2S)-4-[7-(3-метил-4-пиридил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 345, 25,3 мг, 48,4 мкмоль, 18% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 517.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,33 - 8,29 (м, 2H), 6,83 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,65- 6,50 (м, 1H), 6,38 (дд, $J=1,6$ Гц, $J=16,8$ Гц, 1H), 5,82 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 5,41 (уш. с, 1H), 4,36 (дд, $J=4,8$ Гц, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,20 - 4,06 (м, 4H), 4,97 (уш. д., $J=11,6$ Гц 2H), 3,68 - 3,45 (м, 1H), 3,40 - 3,31 (м, 2H), 3,26 - 3,15 (м, 1H), 3,15- 3,03 (м, 2H), 2,97 - 2,60 (м, 5H), 2,31 (с, 3H), 2,29-2,21 (м, 3H) 2,15-2,10 (м, 1H), 2,09 - 2,00 (м, 1H) 1,88 - 1,70 (м, 3H).

Пример 346



2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: к раствору (Е)-4-бромбут-2-еновой кислоты (1,0 г, 6,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (8,70 г, 68,5 ммоль, 6 мл, 11,3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (1,3 г, неочищенный) получали в виде желтой жидкости и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,30 г, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (500 мг, 4,34 ммоль, 515 мкл, 2,0 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли трет-BuONa (417 мг, 4,34 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30 мл) при 20°C и экстрагировали ЭА (3×30,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до ЭА/MeOH= 10/1). Продукт трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,10 г, 1,62 ммоль, 75% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 650.

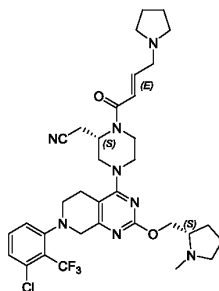
Стадия В: 2-[4-[2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 308 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2,0 мл, 26,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Получен-

ный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (130 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 551.

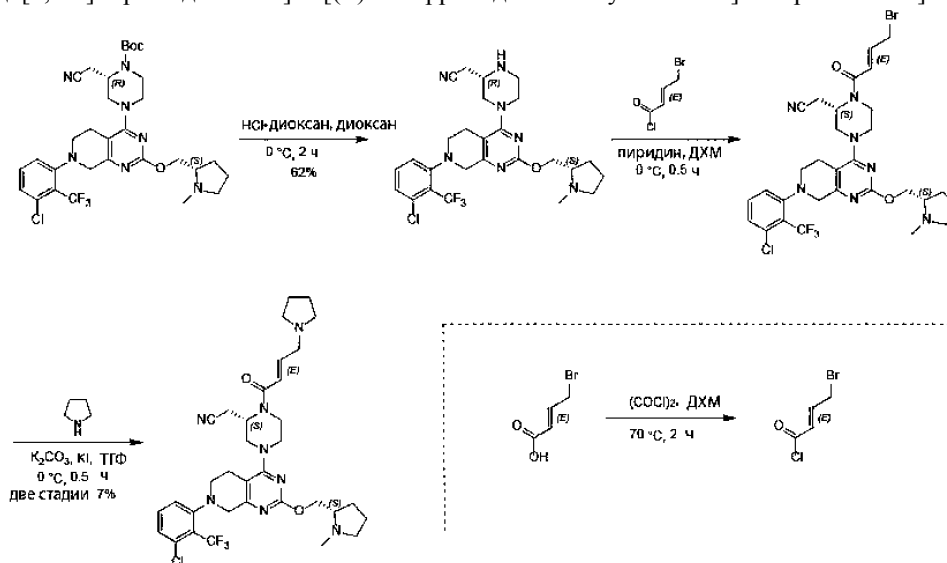
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 1812 мкмоль, 1,0 экв.) и пиридине (115 мг, 1,45 ммоль, 117 мкл, 8,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (133 мг, 727 мкмоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После того, как исходное вещество было израсходовано, к вышеуказанной смеси добавляли морфолин (79,2 мг, 909 мкмоль, 80,0 мкл, 5,0 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водные фазы экстрагировали этилацетатом (3×15,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 346, 21,7 мг, 30,6 мкмоль, 16,9% выход, 99% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 703.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 (т, J=8,0 Гц, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 - 6,93(м, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,57 - 6,40 (м, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,8 Гц, J=10,4 Гц, 1H), 4,16 (д.д., J=6,8 Гц, J=10,4 Гц, 1H), 4,14 - 4,04 (м, 3H), 4,04 - 3,88 (м, 2H), 3,74 (т, J=4,4 Гц, J=4,8 Гц, 4H), 3,52 (уш. с, 1H), 3,41-3,23 (м, 2H), 3,18 (д, J=5,6 Гц, 3H), 3,12 - 3,08 (м, 2H), 2,95- 2,85 (м, 2H), 2,30 - 2,15 (м, 3H), 2,55- 2,45 (м, 7H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 3H).

Пример 347



2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-пирролидин-1-илбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид. Раствор (Е)-4-бромбут-2-еновой кислоты (1,00 г, 6,06 ммоль, 1,00 экв.) в $(\text{COCl})_2$ (14,5 г, 114 ммоль, 10,0 мл, 18,9 экв.) и ДХМ (10,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт

(Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (1,00 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

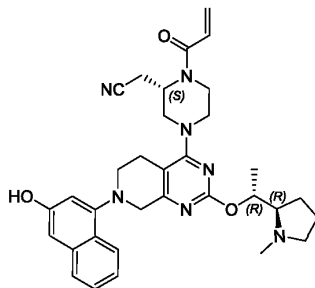
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 7,0 мл, 26,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали и доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH~7, затем экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (400 мг, 669 мкмоль, 62% выход, 92% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 550.

Стадия В: 2-[(2S)-1-Н-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 364 мкмоль, 1,00 экв.) и пиридина (230 мг, 2,91 ммоль, 235 мкл, 8,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (267 мг, 1,45 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли вода (10,0 мл) и экстрагировали ДХМ (10,0 мл×2). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (300 мг, неочищенный) получали в виде коричневого масла.

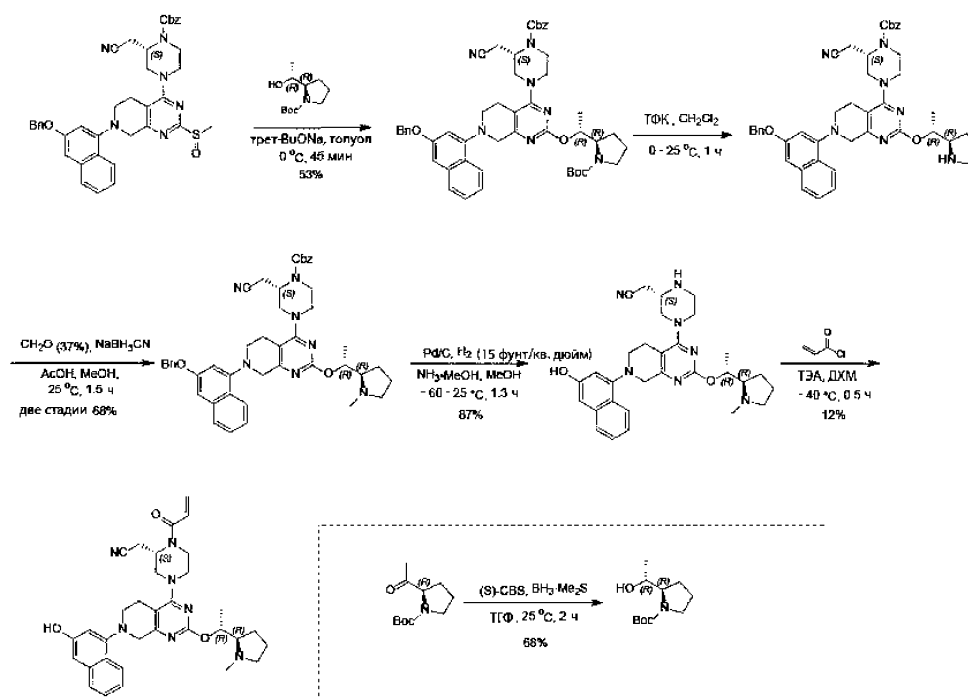
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-пирролидин-1-илбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору пирролидина (306 мг, 4,30 ммоль, 359 мкл, 10,0 экв.), K₂CO₃ (297 мг, 2,15 ммоль, 5,0 экв.) и KI (21,4 мг, 129 мкмоль, 0,30 экв.) в ТГФ (2,0 мл) порциями добавляли 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (300 мг, 430 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции к смеси добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ДХМ (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 70-100%, 3 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-пирролидин-1-илбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 347, 17,1 мг, 24,5 мкмоль, две стадии 7% выход, 99% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 687.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,41 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 - 6,95 (м, 1H), 6,47 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 5,20 - 4,60 (м, 1H), 4,39 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,22 - 4,07 (м, 4H), 3,97 (уш. д., J=12,0 Гц, 2H), 3,42 - 3,23 (м, 3H), 3,21- 3,04 (м, 3H), 2,96 - 2,86 (м, 2H), 2,79 - 2,64 (м, 5H), 2,62 - 2,54 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,35- 2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,01 (м, 1H), 1,83 - 1,70 (м, 7H).

Пример 348



2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилат.

Смесь $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 М в DMS, 610 мкл, 1,3 экв.) и (3aS)-1-метил-3,3-дифенил-3a,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборол (1М в толуоле, 938 мкл, 0,2 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор трет-бутил (2R)-2-ацетилпирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,69 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли MeOH (4 мл), концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ/ЕтОАс = от 50/1 до 5/1). трет-Бутил (2R)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилат (690 мг, 3,21 ммоль, 68% выход) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,19 (уш. с, 1H), 3,79 - 3,59 (м, 2H), 3,49 (уш. с, 1H), 3,35- 3,18 (м, 1H), 2,04 - 1,90 (м, 1H), 1,88 - 1,68 (м, 3H), 1,47 (д, $J=0,8$ Гц, 9H), 1,20- 1,11 (м, 3H).

Стадия А: бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2R)-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилата (263 мг, 1,22 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли трет-BuONa (196 мг, 2,04 ммоль, 2 экв.) при 0°C в течение 10 мин. К смеси по каплям добавляли бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (700 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, в реакционную смесь добавляли H_2O (1×7 мл) и этилацетат (1×35 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали до pH 7 насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (1×100 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (470 мг, 536 мкмоль, 53% выход, 95,6% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 838.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 2H), 7,46 - 7,31 (м, 10H), 7,00 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,78 - 5,44 (м, 1H), 5,30 - 5,08 (м, 4H), 4,70 (уш. с, 1H), 4,35- 4,20 (м, 3H), 4,08 - 3,79 (м, 2H), 3,72 - 3,13 (м, 7H), 3,12 - 2,64 (м, 4H), 2,01- 1,71 (м, 5H), 1,46 (с, 9H), 1,26 - 1,23 (м, 3H).

Стадия В: бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 537 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (600 мкл) добавляли ТФК (918 мг, 8,05 ммоль, 596 мкл, 15 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при понижен-

ном давлении. Соединение бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (700 мг, неочищенный, ТФК) получали в виде желтого масла.

Стадия С: бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-пирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (650 мг, 763 мкмоль, 1 экв., ТФК), формальдегида (310 мг, 3,81 ммоль, 284 мкл, 5 экв., 37% в воде) и АСОН (45,8 мг, 763 мкмоль, 43,6 мкл, 1 экв.) в MeOH (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли NaBH_3CN (120 мг, 1,91 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли H_2O (10 мл) при 0°C, затем экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали до pH 7 насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (260 мг, 339 мкмоль, две стадии 68% выход, 97,9% чистота) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH_3 барботировали в MeOH (100 мл) при -60°C в течение 20 мин. К раствору бензил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 346 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10% чистота) и вышеуказанную смесь (NH_3 -MeOH, 15 мл) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (180 мг, 300 мкмоль, 87% выход, 88,0% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 528.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (180 мг, 341 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (345 мг, 3,41 ммоль, 475 мкл, 10 экв.) в ДХМ (8 мл) порциями добавляли проп-2-еноилхлорид (30,9 мг, 341 мкмоль, 27,8 мкл, 1 экв.) при -40°C и смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 ; этилацетат/метанол = от 20/1 до 3/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 42-72%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 348, 23,5 мг, 39,9 мкмоль, 12% выход, 99,0% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 582.

Условия СФХ: "OJ-3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 1H), 6,98 - 6,74 (м, 3H), 6,31 (уш. д., J=16,4 Гц, 1H), 5,85 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,27 - 5,15 (м, 1H), 5,11 (уш. с, 1H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,33 - 4,00 (м, 5H), 3,75 - 3,38 (м, 2H), 3,27 - 2,81 (м, 7H), 2,75 - 2,62 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,47 - 2,31 (м, 1H), 2,11 - 1,96 (м, 1H), 1,86 - 1,69 (м, 3H), 1,34 (д, J=6,4 Гц, 3H).

помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 3-бром-1-фтор-2,4-диметил-бензол (2,1 г, 9,93 ммоль, 50% выход, 96% чистота) получали в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,05 (дд, J =6,0, 8,4 Гц, 1H), 6,91 (т, J =8,8 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (д, J =2,4 Гц, 3H).

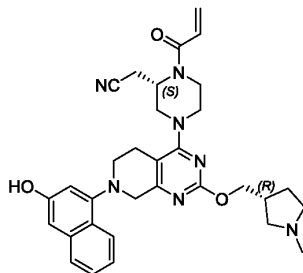
Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), 3-бром-1-фтор-2,4-диметил-бензола (430 мг, 2,12 ммоль, 2 экв.), RuPhos-Pd-G3 (177 мг, 212 мкмоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (863 мг, 2,65 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , этилацетат/метанол = от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. pH фракций, содержащих продукт, доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (20 мг, 28,6 мкмоль, 3% выход, 85% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 594.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 33,7 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мкл) добавляли ТФК (57,6 мг, 505 мкмоль, 37,4 мкл, 15 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (20,5 мг, 33,7 мкмоль, 100% выход, ТФК) получали в виде желтого масла.

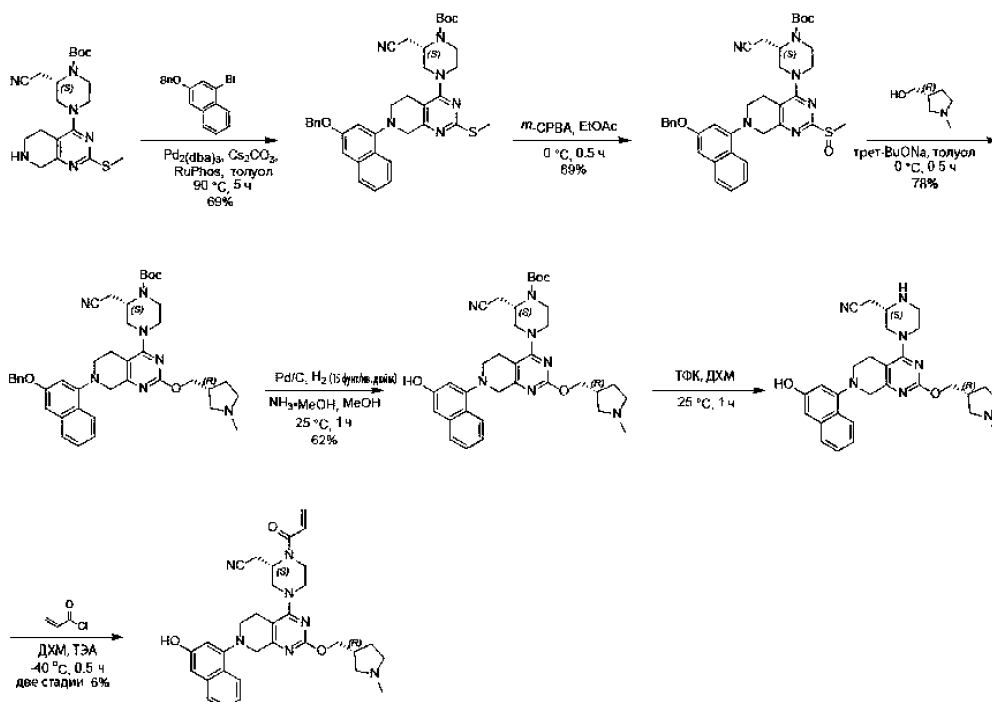
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (20,5 мг, 33,7 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (1 мл) добавляли ТЭА (34,1 мг, 337 мкмоль, 46,9 мкл, 10 экв.) при -40°C. Затем по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (3,05 мг, 33,7 мкмоль, 2,75 мкл, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) и смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (0,1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (SiO_2 , дихлорметан/метанол = 10/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 16-43%, 9 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-фтор-2,6-диметил-фенил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 349, 0,39 мг, 0,693 мкмоль, 2% выход, 97,3% чистота) получали в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 548.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,06 - 6,92 (м, 1H), 6,84 (т, J =8,8 Гц, 1H), 6,70 - 6,49 (м, 1H), 6,42 (д, J =15,2 Гц, 1H), 5,85 (д, J =10,4 Гц, 1H), 5,09 (уш. с, 1H), 4,60 (уш. с, 1H), 4,39 - 4,27 (м, 1H), 4,25 - 3,83 (м, 5H), 3,75 - 3,22 (м, 5H), 3,19 - 2,47 (м, 10H), 2,34 - 2,21 (м, 6H), 2,21 - 1,89 (м, 4H).

Пример 350



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-гидрокси-нафта-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 3-бензилокси-1-бром-нафталена промежуточное соединение 29, 1,01 г, 3,21 ммоль, 1,3 экв.), трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 1 г, 2,47 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (2,01 г, 6,18 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (230 мг, 494 мкмоль, 0,2 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (452 мг, 494 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (50 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 3/1). Соединение трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 1,71 ммоль, 69% выход, 91% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 637.

Стадия В: трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 1,88 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (50 мл) добавляли *m*-CPBA (382 мг, 1,88 ммоль, 85% чистота, 1 экв.) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/ MeOH = от 100/1 до 10/1). Соединение трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (900 мг, 1,30 ммоль, 69% выход, 94% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 653.

Стадия С: трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (793 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет- BuONa (350 мг, 3,65 ммоль, 3 экв.) и [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанол (420 мг, 3,65 ммоль, 3 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1). Соединение трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (700 мг, 944 мкмоль, 78% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 700.

тота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 704.

Стадия D: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. NH_3 барботировали в MeOH (100 мл) при -60°C в течение 10 мин. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(3-бензилокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 994 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли сухой Pd/C (300 мг, 10% чистота) и вышеуказанный раствор NH_3 -MeOH (20 мл) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. pH фракций, содержащих продукт, доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 619 мкмоль, 62% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 614.

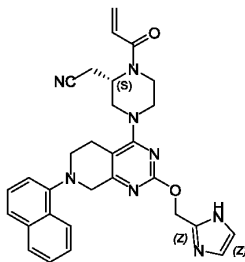
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,57 (уш. с, 1H), 4,36 - 4,22 (м, 2H), 4,17 - 4,14 (м, 1H), 4,02 (уш. д., J=13,6 Гц, 2H), 3,85 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,47 - 3,08 (м, 3H), 3,07 - 2,64 (м, 12H), 2,56 (с, 3H), 2,27 - 2,14 (м, 1H), 1,89 - 1,75 (м, 1H), 1,52 (с, 9H).

Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 651 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (743 мг, 6,52 ммоль, 482 мкл, 10 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (409 мг, неочищенный, ТФК) получали в виде коричневого масла и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 514.

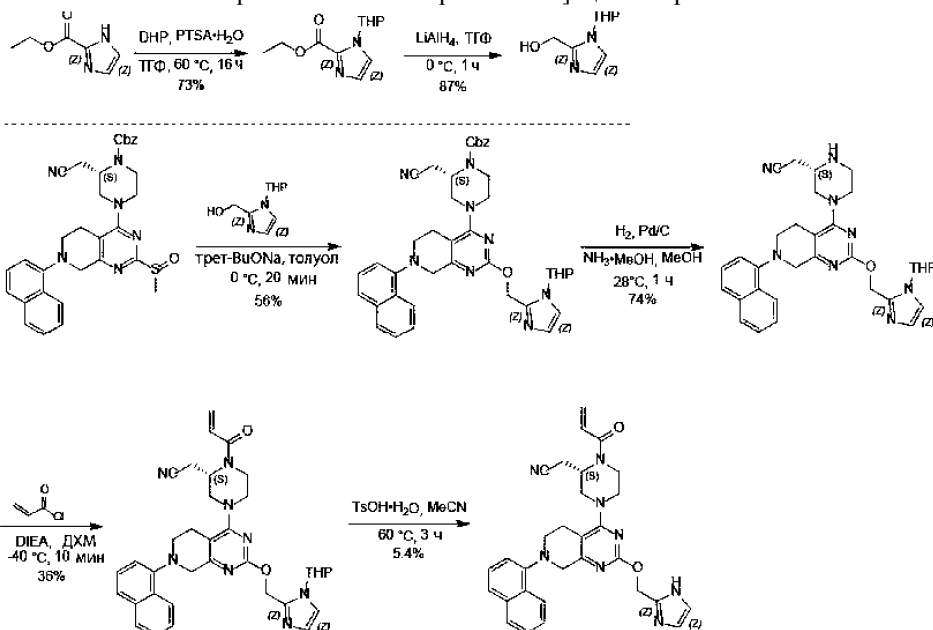
Стадия F: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (409 мг, 651 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (659 мг, 6,52 ммоль, 907 мкл, 10 экв.) при 0°C . После добавления, по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (53,1 мг, 586 мкмоль, 47,8 мкл, 0,9 экв.) в ДХМ (1 мл) при -40°C . Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/MeOH = от 100/1 до 5/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston Green ODS 150 $\times$ 30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; V%: 11-41%, 10 мин). Смесь доводили до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 350, 25,5 мг, 39,9 мкмоль, 6% выход, 89% чистота) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 568.

^1H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота-d₄) δ = 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 6,38 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,87 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,23 - 5,01 (м, 1H), 4,98 - 4,49 (м, 4H), 4,43 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,23 - 4,00 (м, 1H), 3,99 - 3,51 (м, 5H), 3,50 - 3,23 (м, 4H), 3,17 - 2,91 (м, 8H), 2,63 - 2,24 (м, 1H).

Пример 351



2-[(2S)-4-[2-(1H-имидазол-2-илметокси)-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: этил 1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-карбоксилат. Смесь этил 1H-имидазол-2-карбоксилата (5 г, 35,7 ммоль, 1 экв.), DHP (33,0 г, 392 ммоль, 35,9 мл, 11,0 экв.) и PTSA·H₂O (400 мг, 2,32 ммоль, 6,51 экв.) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 60°C (температура масляной бани) в течение 16 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 1/1) с получением этил 1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-карбоксилата (6,2 г, 26,0 ммоль, 73% выход, 94% чистота) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=0,8 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=2,0, 10,0 Гц, 1H), 4,39 (д.кв., J=0,8, 7,2 Гц, 2H), 4,20 - 4,10 (м, 1H), 3,71 (дт, J=2,8, 11,6 Гц, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,03 - 1,88 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 4H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: (1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метанол. В раствор этил 1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-карбоксилата (2 г, 8,92 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли LiAlH₄ (758 мг, 20,0 ммоль, 2,24 экв.) 3-я порциями при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (2,89 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH от 1/0 до 10/1) с получением (1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метанола (1,57 г, 7,75 ммоль, 87% выход, 90% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 7,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,54 (дд, J=2,4, 10,0 Гц, 1H), 4,74 - 4,61 (м, 2H), 4,15- 3,99 (м, 1H), 3,76 - 3,68 (м, 1H), 2,06 - 1,88 (м, 3H), 1,84 - 1,60 (м, 3H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-метилсульфинил-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 64, 380 мг, 654 мкмоль, 1 экв.) и (1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метанола (238 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) в толуоле (0,4 мл) добавляли трет-БуОNa (126 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10

мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (SiO₂, ПЭ/EtOAc от 3/1 до 1/3) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 363,19 мкмоль, 56% выход, 94% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 699.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. NH₃ барботировали в MeOH (3 мл) при -40°C в течение 10 мин. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 372 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли вышеуказанный раствор, затем Pd/C (100 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ 6 раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 28°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (160 мг, 275 мкмоль, 74% выход, 97% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 565.

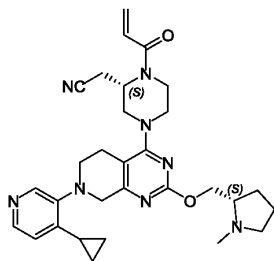
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (160 мг, 283 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (73,2 мг, 567 мкмоль, 98,7 мкл, 2,00 экв.) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (38,5 мг, 425 мкмоль, 34,7 мкл, 1,50 экв.) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 10 мин. После завершения реакции к смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) и воду (3 мл). Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH от 50/1 до 10/1) с получением 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80 мг, 101 мкмоль, 36% выход, 78% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 619.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-(1Н-имидазол-2-илметокси)-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Раствор 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-2-[(1-тетрагидропиран-2-илимидазол-2-ил)метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (67 мг, 84,5 мкмоль, 1 экв.) и TsOH·H₂O (48,2 мг, 253 мкмоль, 3 экв.) в MeCN (1,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) при 0°C. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% NH₃·H₂O)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 20-50%, 10,5 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-(1Н-имидазол-2-илметокси)-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 351, 2,55 мг, 4,22 мкмоль, 5,4% выход, 96% чистота, МК) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 535.

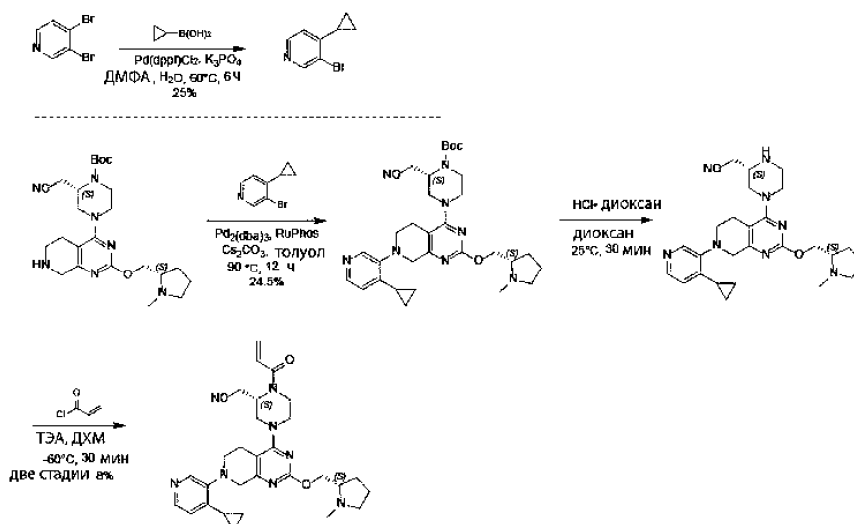
Условия СФХ: колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,26 - 8,20 (м, 1Н), 7,92 - 7,82 (м, 1Н), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,56 - 7,48 (м, 2Н), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,08 - 6,99 (м, 2Н), 6,69 - 6,52 (м, 1Н), 6,46 - 6,32 (м, 1Н), 5,84 (уш. д., J=11,2 Гц, 1Н), 5,56 - 5,44 (м, 2Н), 5,24 - 4,90 (м, 1Н), 4,88 - 4,14 (м, 4Н), 4,14 - 3,79 (м, 2Н), 3,79 - 3,37 (м, 3Н), 3,35 - 2,64 (м, 4Н), 2,61 - 2,49 (м, 1Н).

Пример 352



2-[(2S)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



3-Бром-4-циклопропилпиридин. Смесь 3,4-дибромпиридина (3,0 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.), циклопропилборной кислоты (1,09 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (927 мг, 1,27 ммоль, 0,10 экв.), K_3PO_4 (8,06 г, 38,0 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) и H_2O (3,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Органический растворитель промывали водой (80,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат= от 30:1 до 20:1). Соединение 3-бром-4-циклопропилпиридина (630 мг, 3,17 ммоль, 25% выход, 99,6% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 198.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,69 - 8,61 (м, 1H), 8,39 - 8,32 (м, 1H), 6,75- 6,71 (м, 1H), 2,29 - 2,18 (м, 1H), 1,20 - 1,12 (м, 2H), 0,84 - 0,77 (м, 2H).

Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 500 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.), 3-бром-4-циклопропилпиридина (315 мг, 1,59 ммоль, 1,50 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97,09 мг, 106 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (99,0 мг, 212 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (1,04 г, 3,18 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Органический растворитель промывали водой (15,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой [C18, 0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ в воде, 0-60% MeCN]. Полученный продукт затем концентрировали, водную фазу экстрагировали ЭА (3×50 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 260 мкмоль, 24,5% выход, 85% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 589.

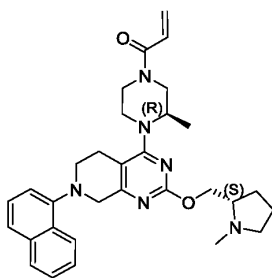
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (30,0 мг, 43,3 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 1,0 мл, 92,4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 2-[(2S)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (30,0 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 489.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (30,0 мг, 61,4 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли ТЭА (31,1 мг, 307 мкмоль, 42,7 мкл, 5,0 экв.) и проп-2-еноилхлорид (8,34 мг, 92,1 мкмоль,

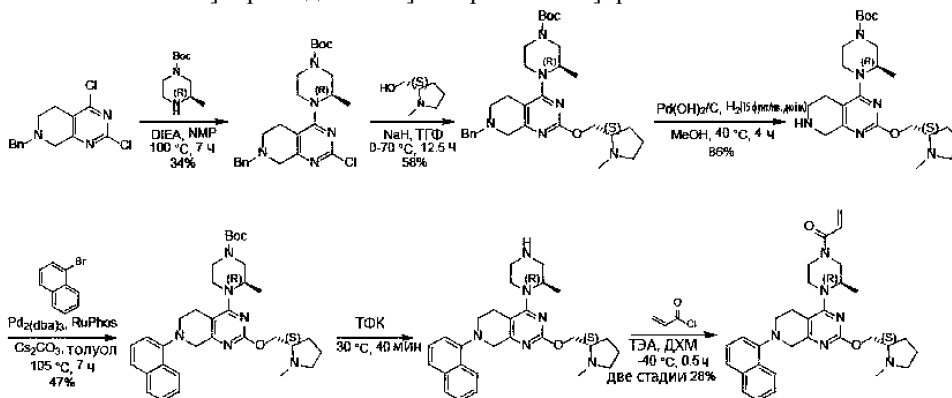
7,51 мкл, 1,50 экв.) при -60°C . Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли метанол (6,0 мл) и удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 33-63%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(4-циклопропил-3-пиридил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 352, 2,71 мг, 4,97 мкмоль, 8,1% выход, 99,5% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 543.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,29 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,64 - 6,53 (м, 1H), 6,40 (дд, J=0,8 Гц, J=16,8 Гц, 1H), 5,52 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=4,8 Гц, J=10,4 Гц, 1H), 4,29 - 4,23 (м, 1H), 4,21- 4,15 (м, 2H), 4,13 - 4,07 (м, 1H), 4,00 - 3,95 (м, 1H), 3,57 (уш. с, 1H), 3,44 - 3,24 (м, 4H), 3,17 - 3,03 (м, 2H), 2,94 (дд, J=8,8 Гц, J=16,8 Гц, 1H), 2,87 - 2,80 (м, 2H), 2,73 - 2,64 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,35- 2,22 (м, 3H), 2,11- 2,00 (м, 1H), 1,89 - 1,76 (м, 3H), 1,17 - 1,11 (м, 2H), 0,90 - 0,77 (м, 3H).

Пример 353



1-[(3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил (3R)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат. Раствор 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (1,5 г, 5,10 ммоль, 1 экв.), трет-бутил (3R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,12 г, 5,61 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (1,32 г, 10,2 ммоль, 1,78 мл, 2 экв.) в NMP (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 7 ч. В смесь добавляли воду (90 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали (ПЭ: EtOAc = 3:1, 20 мл) и фильтровали, и осадок на фильтре промывали (ПЭ: EtOAc = 3:1, 40 мл) с получением трет-бутил (3R)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (0,9 г, 1,73 ммоль, 34% выход, 88,0% чистота) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 458.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,38 - 7,27 (м, 5H), 4,28 - 4,18 (м, 1H), 4,16 - 3,80 (м, 2H), 3,74 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,65- 3,52 (м, 2H), 3,41- 3,27 (м, 1H), 3,21- 2,89 (м, 2H), 2,74 - 2,58 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия В: трет-бутил (3R)-4-[7-бензил-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (566 мг, 4,91 ммоль, 583 мкл, 2,5 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (157 мг, 3,93 ммоль, 60,0% чистота, 2 экв.) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли трет-бутил (3R)-4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-пиперазин-1-карбоксилат (900 мг, 1,97 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч в пробирке в атмосфере N_2 . В смесь добавляли воду (15 мл). Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и кон-

центрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с обращенной фазой (ACN/Вода (0,1% МК) = 35%) с получением трет-бутил (3R)-4-[7-бензил-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (680 мг, 1,14 ммоль, 58% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 537.

Стадия С: трет-бутил(3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (3R)-4-[7-бензил-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперазин-1-карбоксилата (680 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) в MeOH (14 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (340 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3×10 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (540 мг, 1,09 ммоль, 86% выход, 90,0% чистота) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D: трет-бутил(3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил(3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (520 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.), 1-бромнафталина (482 мг, 2,33 ммоль, 324 мкл, 2 экв.), RuPhos (109 мг, 233 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (1,14 г, 3,49 ммоль, 3 экв.) в толуоле (11 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (107 мг, 116 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 105°C в течение 7 ч. Вода (10 мл) добавляли к смеси. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 5:1 до 0:1). Затем остаток очищали с помощью колонки с обращенной фазой (ACN/Вода (0,1% МК) = 61%). Соединение трет-бутил (3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (330 мг, 547 мкмоль, 47% выход, 95,0% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 573.

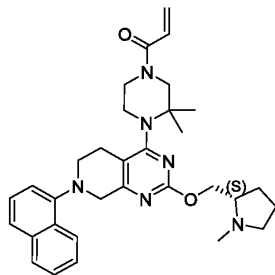
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,26 - 8,18 (м, 1H), 7,89 - 7,84 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 3H), 4,18-4,14 (м, 1H), 4,03 - 3,68 (м, 2H), 3,45- 3,00 (м, 6H), 2,84 (уш. с, 2H), 2,69 (уш. д., J=6,4 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,35- 2,24 (м, 1H), 2,12 - 2,06 (м, 1H), 1,91- 1,70 (м, 4H), 1,50 (с, 9H), 1,32 - 1,27 (м, 3H).

Стадия E: 4-[(2R)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин. Смесь трет-бутил (3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (330 мг, 576 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (657 мг, 5,76 ммоль, 427 мкл, 10 экв.) перемешивали при 30°C в течение 40 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(2R)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (340 мг, неочищенный, ТФК) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

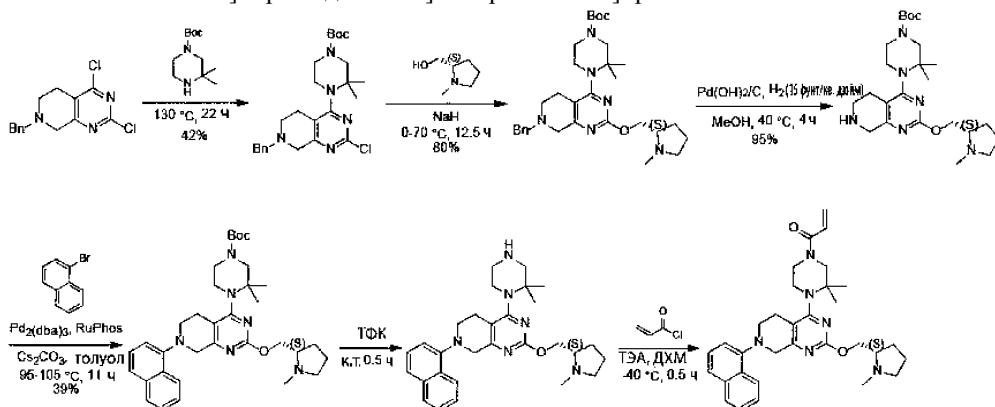
Стадия F: 1-[(3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 4-[(2R)-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (340 мг, неочищенный, ТФК), ТЭА (586 мг, 5,80 ммоль, 807 мкл) в ДХМ (6 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (78,7 мг, 869 мкмоль, 70,9 мкл) при -40°C, смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2 мл). Смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 1-[(3R)-3-метил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (пример 353, 85,5 мг, 162 мкмоль, две стадии 28% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 527.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,23 (уш. д., J=9,2 Гц, 1H), 7,90 - 7,84 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55- 7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,70 - 6,52 (м, 1H), 6,37 (дд, J=1,6, 16,8 Гц, 1H), 5,77 (уш. д., J=10,0 Гц, 1H), 4,66 - 4,31 (м, 3H), 4,27 (с, 2H), 4,14 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 1H), 4,02 - 3,73 (м, 2H), 3,64 - 3,25 (м, 4H), 3,24 -2,99 (м, 2H), 2,86 (уш. с, 2H), 2,74 - 2,63 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H), 1,28 (уш. д., J=4,4 Гц, 3H).

Пример 354



1-[3,3-диметил-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилат. Раствор 7-бензил-2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (1,5 г, 5,10 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (4,37 г, 20,4 ммоль, 4 экв.) перемешивали при 130 °C в течение 22 ч. Остаток использовали непосредственно для очистки. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 10:1). Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 30-60%, 35 мин, 60% мин) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 2,12 ммоль, 42% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 472.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,39 - 7,28 (м, 5Н), 4,01 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,69 (с, 2Н), 3,55- 3,44 (м, 6Н), 2,78 - 2,66 (м, 4Н), 1,51 (с, 6Н), 1,48 (с, 9Н).

Стадия В: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (610 мг, 5,30 ммоль, 629 мкл, 2,5 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (169 мг, 4,24 ммоль, 60% чистота, 2 экв.) при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилат (1 г, 2,12 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70 °C в течение 12 ч в пробирке в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл). Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 25-50%, 30; 79% мин) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (980 мг, 1,69 ммоль, 80% выход, 95,0% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 551.

Стадия С: трет-бутил 3,3-диметил-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3,3-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (980 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (500 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40 °C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил 3,3-диметил-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (780 мг, 1,69 ммоль, 95% выход, 100% чистота) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 461.

Стадия D: трет-бутил 3,3-диметил-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-

дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 3,3-диметил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 868 мкмоль, 1 экв.), 1-бромнафтадена (360 мг, 1,74 ммоль, 241 мкл, 2 экв.), Cs₂CO₃ (849 мг, 2,61 ммоль, 3 экв.) и RuPhos (81,0 мг, 174 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (79,5 мг, 86,8 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 95°C в течение 8 ч. Воду (10 мл) добавляли к смеси. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 10:1 ~ 0:1). Затем остаток очищали с помощью колонки с обращенной фазой (ACN/Вода (0,1% МК) = 52%) с получением трет-бутил 3,3-диметил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 340 мкмоль, 39% выход, 95,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 587.

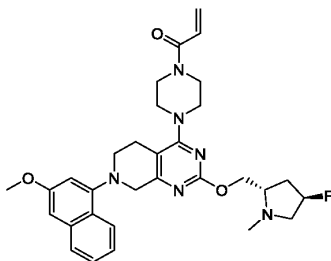
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22 (дд, J=3,2, 6,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,82 (м, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51- 7,45 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,39 - 4,27 (м, 2H), 4,12 - 4,05 (м, 3H), 3,60 - 3,26 (м, 6H), 3,14 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,79 (уш. с, 2H), 2,74 - 2,65 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,39 - 2,28 (м, 1H), 2,05- 2,00 (м, 1H), 1,92 - 1,70 (м, 4H), 1,58 (уш. д., J=4,0 Гц, 6H), 1,49 (с, 9H).

Стадия Е: 4-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин. Раствор трет-бутил 3,3-диметил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 358 мкмоль, 1 экв.) и ТФК (408 мг, 3,58 ммоль, 265 мкл, 10 экв.) перемешивали при 30°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (210 мг, неочищенный, ТФК) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

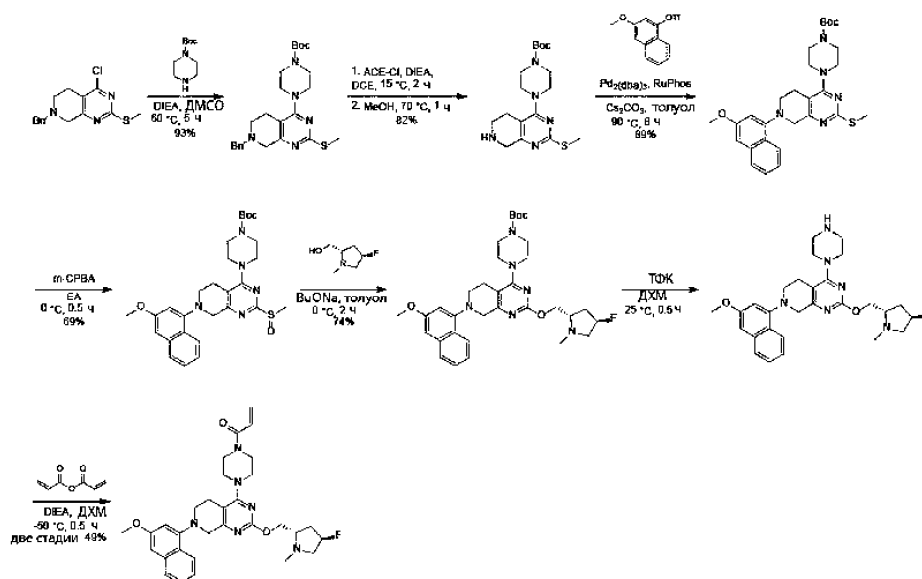
Стадия F: 1-[3,3-диметил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 4-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (210 мг, неочищенный, ТФК) и ТЭА (531 мг, 5,24 ммоль, 730 мкл) в ДХМ (4 мл) добавляли проп-2-еноилхлорида (47,5 мг, 524 мкмоль, 42,8 мкл) при -40°C, смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли воду (2 мл). Смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 73-100%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 1-[3,3-диметил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (пример 354, 104 мг, 189 мкмоль, 53% выход, 98,6% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 541.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,26 - 8,18 (м, 1H), 7,85 (дд, J=3,2, 6,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=3,2, 6,4 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (уш. д., J=7,2 Гц, 1H), 6,65- 6,52 (м, 1H), 6,48 - 6,33 (м, 1H), 5,79 - 5,70 (м, 1H), 4,37 - 4,26 (м, 2H), 4,21 (уш. т, J=5,6 Гц, 1H), 4,17 - 4,06 (м, 3H), 3,80 (с, 1H), 3,78 - 3,69 (м, 2H), 3,61 (с, 1H), 3,39 (уш. с, 2H), 3,13 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,80 (уш. с, 2H), 2,73 - 2,65 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,09 - 1,99 (м, 1H), 1,94 - 1,68 (м, 3H), 1,62 (уш. с, 6H).

Пример 355



1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-(7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 7-бензил-4-хлор-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (5,0 г, 16,4 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (4,57 г, 24,5 ммоль, 1,50 экв.) в ДМСО (20,0 мл) добавляли DIEA (6,34 г, 49,1 ммоль, 8,54 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (200 мл) и экстрагировали ЭА (200 мл×3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = 50:1 - 5:1) с получением трет-бутил 4-(7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (7,0 г, 15,4 ммоль, 93% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 456.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,40 - 7,27 (м, 5Н), 3,68 (с, 2Н), 3,58 (с, 2Н), 3,54 - 3,48 (м, 4Н), 3,47 - 3,38 (м, 4Н), 2,65 (с, 4Н), 1,48 (с, 9Н).

Стадия В: трет-бутил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-(7-бензил-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (7,0 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (5,96 г, 46,1 ммоль, 8,03 мл, 3,0 экв.) в DCE (100 мл) добавляли 1-хлорэтилкарбонхлоридат (5,49 г, 38,4 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (100 мл) и нагревали до 70°C, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-50% MeCN) с получением трет-бутил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,6 г, 12,6 ммоль, 82% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 366.

Стадия С: к раствору трет-бутил 4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3,60 г, 9,85 ммоль, 1,0 экв.), (3-метокси-1-нафтил)трифторметансульфоната промежуточное соединение 30, 7,54 г, 24,6 ммоль, 2,50 экв.), RuPhos (919 мг, 1,97 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (9,63 г, 29,6 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (30,0 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (1,35 г, 1,48 ммоль, 0,15 экв.). Смесь дегазировали в вакууме и продували N₂ 3 раза. Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали ЭА (50,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = 20:1-ЭА:MeOH = 10:1) с получением трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (4,60 г, 8,82 ммоль, 89% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 522.

Стадия D: трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (3,80 г, 7,28 ммоль, 1,0 экв.) в ЭА (40,0 мл) добавляли *m*-CPBA (1,41 г, 6,56 ммоль, 0,90 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHSO₃ (30,0 мл) и экстрагировали ЭА (50,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C8, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением трет-бутил 4-[7-(3-

метокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,70 г, 5,02 ммоль, 69% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,52 - 7,42 (м, 1Н), 7,39 - 7,33 (м, 1Н), 6,92 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,42 (уш. с, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 3,61 (уш. д, J=4,0 Гц, 8Н), 3,52 - 3,34 (м, 2Н), 3,08 - 2,81 (м, 5Н), 1,50 (с, 9Н).

Стадия Е: трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,49 ммоль, 1,0 экв.) и трет-BuONa (286 мг, 2,98 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (8,0 мл) добавляли [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (396 мг, 2,98 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (670 мг, 1,10 ммоль, 74% выход) в виде желтого твердого вещества.

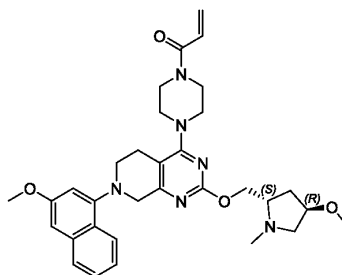
¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,48 - 7,41 (м, 1Н), 7,38 - 7,31 (м, 1Н), 6,90 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 5,29 - 5,06 (м, 1Н), 4,44 (дд, J=4,4, 10,8 Гц, 1Н), 4,27 - 4,20 (м, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 3,66 - 3,43 (м, 9Н), 3,36 (уш. с, 2Н), 3,11 - 2,99 (м, 1Н), 2,85 (уш. с, 2Н), 2,70 - 2,55 (м, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 2,40 - 2,26 (м, 1Н), 2,05 - 1,91 (м, 1Н), 1,50 (с, 9Н).

Стадия F: 2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин. К раствору трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (650 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли ТФК (2,39 г, 21,0 ммоль, 1,55 мл, 19,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт 2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин (780 мг, неочищенный, 2 ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 507.

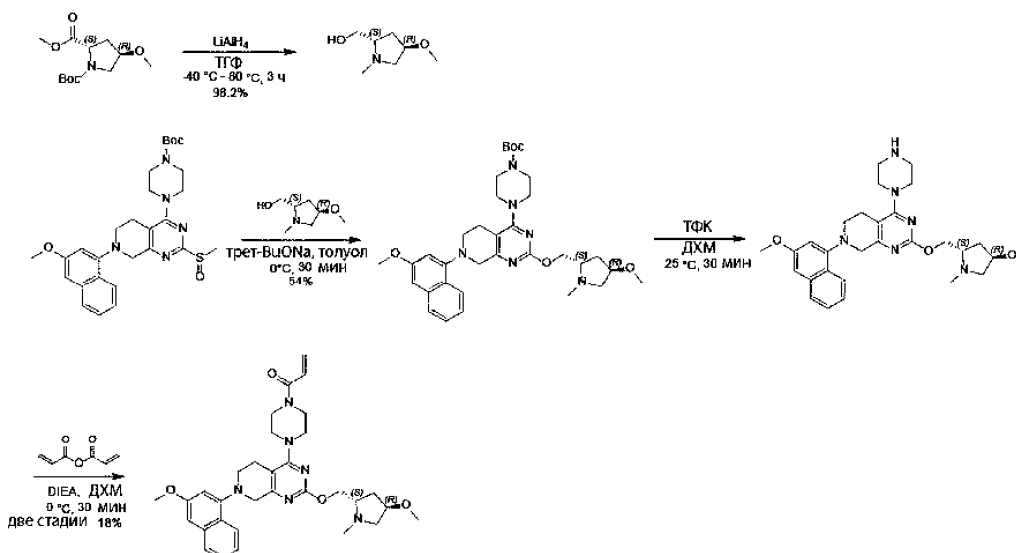
Стадия G: 1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (780 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв., 2 ТФК) и DIEA (1,65 г, 12,7 ммоль, 2,22 мл, 12,0 экв.) в ДХМ (8,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (201 мг, 1,59 ммоль, 1,50 экв.) при -50°C. Смесь перемешивали при -50°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (1 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 46-76%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (пример 355, 300 мг, 528 мкмоль, две стадии 49% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 561.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,49 - 7,42 (м, 1Н), 7,40 - 7,32 (м, 1Н), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,61 (дд, J=10,8, 16,8 Гц, 1Н), 6,36 (дд, J=2,0, 16,8 Гц, 1Н), 5,77 (дд, J=1,6, 10,4 Гц, 1Н), 5,28 - 5,07 (м, 1Н), 4,44 (дд, J=4,8, 11,2 Гц, 1Н), 4,30 - 4,19 (м, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 3,84 (уш. с, 2Н), 3,72 (уш. с, 2Н), 3,65 - 3,50 (м, 5Н), 3,37 (уш. с, 2Н), 3,10 - 3,01 (м, 1Н), 2,87 (уш. с, 2Н), 2,70 - 2,55 (м, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 2,42 - 2,26 (м, 1Н), 2,07 - 1,90 (м, 1Н).

Пример 356



1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору О1-трет-бутил О2-метил (2S,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,8 г, 6,94 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30,0 мл) добавляли LiAlH_4 (790 мг, 20,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Затем смесь перемешивали 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_4 (6,0 мл). Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Соединение [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (1,1 г, 6,82 ммоль, 98% выход, 90% чистота) получали в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,90 - 3,82 (м, 1H), 3,66 (дд, $J=3,2$ Гц, 10,8 Гц, 1H), 3,46 - 3,37 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,77 - 2,65 (м, 1H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,35- 2,30 (м, 4H), 2,11 - 2,01 (м, 1H), 1,90 - 1,79 (м, 1H).

Стадия В: трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 4-[7-(3-метокси-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,49 ммоль, 1,0 экв.), [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (454 мг, 3,12 ммоль, 2,1 экв.), трет-BuONa (286 мг, 2,98 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (15,0 мл), экстрагировали этилацетатом ($3 \times 20,0$ мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой [C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN]. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали ЭА ($3 \times 50,0$ мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Соединение трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 808 мкмоль, 54% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 619.

Стадия С: 2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 727 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) добавляли ТФК (6,93 г, 60,8 ммоль, 4,50 мл, 83,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (540 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла.

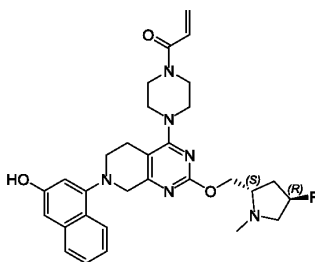
Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 519.

Стадия D: 1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-4-пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (540 мг, 2ТФК) в ДХМ (6,0 мл) по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (130 мг, 1,03 ммоль) и DIEA (800 мг, 6,19 ммоль, 1,08 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли метанол (10,0 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN];

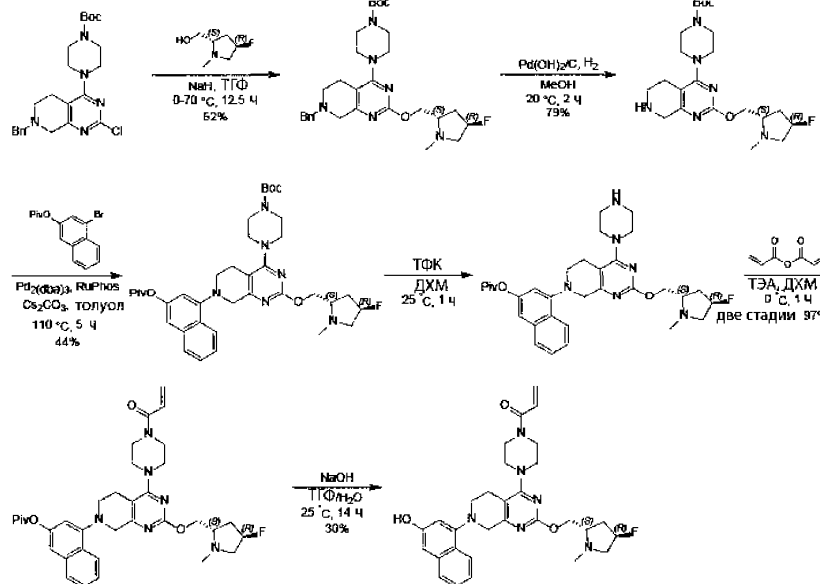
В%: 48-78%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-метокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (пример 356, 112 мг, 196 мкмоль, 99% чистота, 18% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 573.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,48- 7,44 (м, 1Н), 7,38- 7,34 (м, 1Н), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,61 (дд, J=10,4 Гц, 16,8 Гц, 1Н), 6,35 (дд, J=2,0 Гц, 16,8 Гц, 1Н), 5,76 (дд, J=1,6 Гц, 9,6 Гц, 1Н), 4,41 (дд, J=4,8 Гц, 10,8 Гц, 1Н), 4,24 (с, 2Н), 4,22 - 4,16 (м, 1Н), 4,00 - 3,94 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,83 - 3,67 (м, 4Н), 3,62 - 3,48 (м, 4Н), 3,47 - 3,42 (м, 1Н), 3,40 - 3,33 (м, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 2,94 - 2,82 (м, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,33 (дд, J=6,0 Гц, 10,0 Гц, 1Н), 2,12 - 2,04 (м, 1Н), 2,01- 1,93 (м, 1Н).

Пример 357



1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-[7-бензил-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (631 мг, 4,74 ммоль, 3,76 экв.) в ТГФ (7,0 мл) добавляли NaH (126 мг, 3,16 ммоль, 60% чистота, 2,51 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем трет-бутил 4-(7-бензил-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (700 мг, 1,26 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к вышеуказанной смеси. После добавления, смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (15,0 мл) и экстрагировали ЭА (3×20,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан:метанол = от 20:1 до 10:1) с получением трет-бутил 4-[7-бензил-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (530 мг, 980 мкмоль, 78% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 541.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,24 - 7,13 (м, 5Н), 5,08- 4,91 (м, 1Н), 4,23 (дд, J=4,4 Гц, 10,8 Гц, 1Н), 4,04 (дд, J=6,0 Гц, 10,8 Гц, 1Н), 3,53 (с, 2Н), 3,45- 3,42 (м, 2Н), 3,38- 3,33 (м, 5Н), 3,31- 3,27 (м, 4Н), 2,90 - 2,84 (м, 1Н), 2,52 - 2,46 (м, 3Н), 2,35 (с, 3Н), 2,21-2,09 (м, 1Н), 1,87 - 1,73 (м, 3Н), 1,34 (с, 9Н).

Стадия В: трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-бензил-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (480 мг, 887 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (6,0 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (270 мг,

10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ЭА/MeOH = от 20:1 до 10:1). Продукт трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 706 мкмоль, 79% выход, 91% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 451.

Стадия С: к смеси трет-бутил 4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 621 мкмоль, 1,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (85,3 мг, 93,2 мкмоль, 0,15 экв.), RuPhos (58,0 мг, 124,3 мкмоль, 0,2 экв.) и CS_2CO_3 (404 мг, 1,24 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли (4-бром-2-нафтил) 2,2-диметилпропаноат промежуточное соединение 54, 572 мг, 1,86 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . В смесь добавляли воду (15,0 мл) и экстрагировали ЭА (3×20,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (^{18}C , 0,1% МК в воде, 0-70% MeCN). Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH-8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали ЭА (3×40,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Соединение трет-бутил 4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (190 мг, 272 мкмоль, 44% выход, 97% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 677.

Стадия D: [4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат. К смеси трет-бутил 4-[7-[3-(2,2-диметилпропаноилокси)-1-нафтил]-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 162 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,5 мл) порциями добавляли ТФК (2,31 г, 20,2 ммоль, 1,5 мл, 124 экв.) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали с получением [4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (200 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 577.

Стадия E: [4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат. К смеси [4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (200 мг, 2ТФК) и ТЭА (493 мг, 4,87 ммоль, 678 мкл) в ДХМ (2,0 мл) порциями добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (40,9 мг, 324 мкмоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли MeOH (3,0 мл) при 0°C, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ЭА/MeOH = от 20:1 до 10:1). Соединение [4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноат (100 мг, 153 мкмоль, 97% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 631.

Стадия F: 1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. Смесь [4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-2-нафтил]-2,2-диметилпропаноата (39,0 мг, 61,8 мкмоль, 1,0 экв.) и NaOH (61,8 мг, 1,55 ммоль, 25,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) и H_2O (1,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 14 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли воду (10,0 мл), а затем экстрагировали ЭА (3×15,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В: 38-68%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(3-гидрокси-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (пример 357, 10,1 мг, 18,4 мкмоль, 30% выход, 99% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 547.

Условия СФХ: 100% э.и.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,34 (м, 1H), 6,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=10,4 Гц, 16,8 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=1,6 Гц, 16,8 Гц, 1H), 5,79 (дд, J=2,0 Гц, 10,2 Гц, 1H), 5,28 - 5,14 (м, 1H), 4,46 (дд, J=4,8 Гц, 11,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=5,2 Гц, 11,2 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,82 - 3,68 (м, 2H), 3,66 - 3,55 (м, 4H), 3,52 - 3,42 (м, 4H), 3,35 - 3,21 (м, 2H), 3,17 - 3,10 (м, 1H), 2,82 - 2,68 (м, 2H), 2,63 - 2,74 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40 - 2,25 (м, 1H), 2,13 - 1,94 (м, 1H).

и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение этил 2-[бензил-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбонила мино)пент-4-иноил]амино]ацетат (13,7 г, 32,1 ммоль, 88,3% выход, 91% чистота) получали в виде красного масла, которое превращалось в красное твердое вещество при стоянии при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС [ЭСИ, М-99]: 289.

Стадия С: (3S)-1-бензил-3-проп-2-инил-пиперазин-2,5-дион. К раствору этил 2-[бензил-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбонила мино)пент-4-иноил]а мино]ацетата (11,7 г, 30,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли ТФК (46,2 г, 405 ммоль, 30 мл, 13,5 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли толуол (30 мл). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия до pH 8. Отделенный органический слой промывали водой (1×200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали (этилацетат/петролейный эфир 1/5, 100 мл) и осадок отфильтровывали. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении. Соединение (3S)-1-бензил-3-проп-2-инил-пиперазин-2,5-дион (5 г, 20,5 ммоль, 68% выход, 99,5% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 243.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,46 - 7,20 (м, 5H), 6,59 (уш. с, 1H), 4,76 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,50 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,20 (уш. д., J=4,4 Гц, 1H), 4,04 - 3,90 (м, 1H), 3,89 - 3,76 (м, 1H), 2,95 - 2,69 (м, 2H), 2,05 (т, J=2,8 Гц, 1H).

Стадия D: (3S)-1-бензил-3-проп-2-инилпиперазин. К смеси (3S)-1-бензил-3-проп-2-инил-пиперазин-2,5-диона (5,00 г, 20,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли LiAlH₄ (3,13 г, 82,6 ммоль, 4,00 экв.) при 25°C. После перемешивания при 65°C в течение 12 ч, смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая (3S)-1-бензил-3-проп-2-инил-пиперазин (4,10 г, 19,1 ммоль, 93% выход) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,37 - 7,24 (м, 5H), 3,55 - 3,47 (м, 2H), 3,03 - 2,86 (м, 3H), 2,85 - 2,78 (м, 1H), 2,73 (уш. д., J=11,2 Гц, 1H), 2,33 - 2,20 (м, 2H), 2,13 - 2,04 (м, 1H), 2,02 (т, J=2,8 Гц, 1H), 1,90 - 1,83 (м, 1H).

Стадия E: трет-бутил (2S)-4-бензил-2-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (3S)-1-бензил-3-проп-2-инил-пиперазина (2,00 г, 9,33 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (2,83 г, 28,0 ммоль, 3,90 мл, 3,00 экв.) и (Вос)₂O (10,2 г, 46,7 ммоль, 10,7 мл, 5,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (1×20,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-4-бензил-2-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,20 ммоль, 45% выход, 88% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 315.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,38 - 7,27 (м, 5H), 4,26 (уш. с, 1H), 3,99 - 3,74 (м, 1H), 3,59 - 3,45 (м, 2H), 3,08 - 2,89 (м, 2H), 2,79 - 2,68 (м, 2H), 2,62 - 2,53 (м, 1H), 2,11 (дд, J=3,6, 11,2 Гц, 1H), 2,06 - 1,98 (м, 1H), 1,89 (т, J=2,8 Гц, 1H), 1,48 - 1,45 (м, 9H).

Стадия F: (2S)-2-проп-2-инилпиперазин. Смесь трет-бутил (2S)-4-бензил-2-проп-2-инил-пиперазин-1-карбоксилата (1,40 г, 4,45 ммоль, 1,00 экв.), 1-хлор-1-(1-хлорвинилокси)этана (2,51 г, 17,8 ммоль, 4,00 экв.) в DCE (20,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20,0 мл) и перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с петролейным эфиром (10,0 мл) с получением (2S)-2-проп-2-инилпиперазина (0,80 г, неочищенный, 2 HCl) в виде желтого твердого вещества и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 4,56 - 4,44 (м, 1H), 3,88 - 3,80 (м, 1H), 3,79 - 3,73 (м, 1H), 3,62 - 3,34 (м, 4H), 2,87 - 2,76 (м, 3H).

Стадия G: 4-бензилокси-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин. Смесь 4-бензилокси-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (2,00 г, 5,64 ммоль, 1,00 экв.), 1-бромнафталена (1,75 г, 8,46 ммоль, 1,18 мл, 1,50 экв.), Pd₂(dba)₃ (517 мг, 564 мкмоль, 0,10 экв.), RuPhos (527 мг, 1,13 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (3,68 г, 11,3 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (20,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (ТФК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемую фракцию собирали и доводили до pH > 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (5,00 мл), а затем экстрагиро-

вали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бензилоксид-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (1,34 г, 2,78 ммоль, 49% выход, 99,6% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 481.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,22 - 8,16 (м, 1H), 7,89 - 7,82 (м, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51- 7,45 (м, 4H), 7,45- 7,33 (м, 4H), 7,14 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,45 (дд, J=5,6, 10,4 Гц, 1H), 4,27 - 4,18 (м, 3H), 3,55- 3,24 (м, 2H), 3,12 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,89 (уш. с, 2H), 2,76 - 2,65 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,35- 2,24 (м, 1H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 3H).

Стадия Н: 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ол. Смесь 4-бензилоксид-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (1,30 г, 2,70 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (0,20 г, 10% чистота) в метаноле (200 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ при 15 фунт/кв. дюйм. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ола (1,00 г, 1,90 ммоль, 70% выход, 74% чистота) в виде желтого твердого вещества и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 391.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,24 - 8,16 (м, 1H), 7,90 - 7,81 (м, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,43 -4,31 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,38 (уш. с, 2H), 3,18- 3,10 (м, 1H), 2,79 (уш. с, 2H), 2,70 - 2,54 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,32 (дт, J=7,2, 9,6 Гц, 1H), 2,02 - 1,96 (м, 1H), 1,91-1,75 (м, 3H).

Стадия I: 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]трифторметансульфонат. К раствору 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ола (0,40 г, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (207 мг, 2,05 ммоль, 285 мкл, 2,00 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли Tf₂O (318 мг, 1,13 ммоль, 186 мкл, 1,10 экв.) при -40°C. После перемешивания -40°C в течение 0,25 ч, смесь разбавляли водой (3,00 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×5,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = 10/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (0,40 г, 528 мкмоль, 52% выход, 69% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 523.

Стадия J: 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-4-[(3S)-3-проп-2-инилпиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин. Смесь 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (0,38 г, 727 мкмоль, 1,00 экв.), (2S)-2-проп-2-инилпиперазина (350 мг, неочищенный, 2 HCl) и DIEA (939 мг, 7,27 ммоль, 1,27 мл, 10,0 экв.) в ДМФА (4,00 мл) перемешивали при 100°C в течение 0,25 ч. Смесь разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,1%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-4-[(3S)-3-проп-2-инилпиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (0,20 г, 336 мкмоль, 46% выход, 99% чистота, 2 МК) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 497.

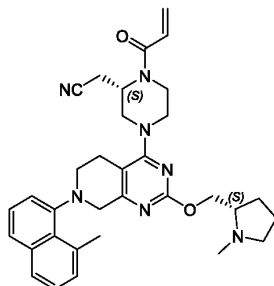
Стадия К: 1-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-проп-2-инил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-4-[(3S)-3-проп-2-инилпиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (145 мг, 246 мкмоль, 1,00 экв., 2 МК) и ТЭА (374 мг, 3,69 ммоль, 514 мкл, 15,0 экв.) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (22,3 мг, 246 мкмоль, 20,1 мкл, 1,00 экв.) при -40°C. После перемешивания при 25°C в течение 0,25 ч, смесь разбавляли водой (3,00 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (3×3,00 мл). Экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 57-87%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 1-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-проп-2-инил-пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (пример 358, 25,6 мг, 46,3 мкмоль, 19% выход, 99,5% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 551.

Условия СФХ: "OD-3S_3_40_3 мл; колонка: Chiralcel OD-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в СО₂, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

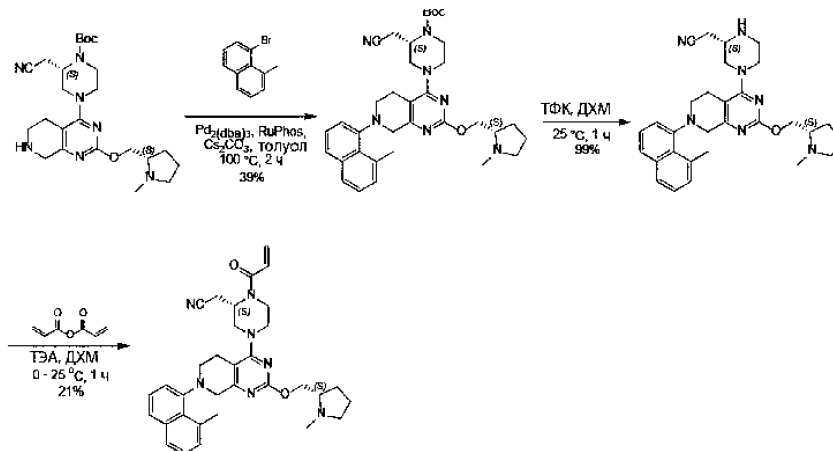
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,21 (м, 1H), 7,91- 7,81 (м, 1H), 7,60 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,54

- 7,47 (м, 2H), 7,46 - 7,39 (м, 1H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,65 (уш. с, 1H), 6,36 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 5,77 (дд, J=2,0, 10,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,52 (м, 1H), 4,46 - 4,36 (м, 1H), 4,34 - 3,81 (м, 6H), 3,47 (м, 1H), 3,38- 3,21 (м, 2H), 3,19 - 2,90 (м, 4H), 2,84 (уш. с, 1H), 2,73 - 2,52 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,10 - 2,03 (м, 1H), 1,90 - 1,70 (м, 4H).

Пример 359



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь 1-бром-8-метил-нафталена промежуточное соединение 69, 507 мг, 1,65 ммоль, 1,3 экв.), трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 600 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (1,04 г, 3,18 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (118 мг, 254 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (233 мг, 254 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (310 мг, 501 мкмоль, 39% выход, 99% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 612.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,60 (м, 2H), 7,46 - 7,37 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 4,30 - 4,14 (м, 2H), 4,10 - 3,72 (м, 4H), 3,60 - 3,44 (м, 1H), 3,38 (уш. дд, J=3,6, 13,6 Гц, 1H), 3,24 - 3,04 (м, 4H), 3,03 - 2,84 (м, 5H), 2,82 - 2,53 (м, 4H), 2,52 - 2,42 (м, 3H), 2,29 (уш. с, 1H), 2,05- 1,95 (м, 1H), 1,91- 1,69 (м, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[[2-(S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (310 мг, 506 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФК (866 мг, 7,60 ммоль, 562 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[[2-(S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (317 мг, 506 мкмоль, 99% выход, ТФК) получали в виде желтого масла и

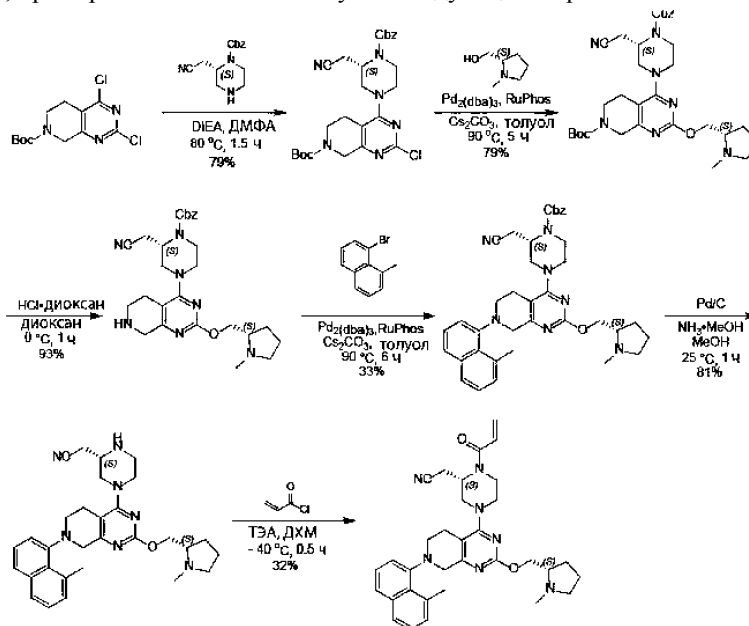
использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (317 мг, 506 мкмоль, 1 экв., ТФК) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (512 мг, 5,07 ммоль, 705 мкл, 10 экв.) при 0°C. После добавления, по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (51,1 мг, 405 мкмоль, 0,8 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 359, 60,2 мг, 105 мкмоль, 21% выход, 99,5% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 566.

Условия СФХ: "OJ-3S_5_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: этанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40% скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75- 7,60 (м, 2H), 7,46 - 7,38 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 6,46 - 6,33 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 4,31- 4,21 (м, 1H), 4,20 - 4,03 (м, 3H), 3,98- 3,83 (м, 1H), 3,78- 3,62 (м, 1H), 3,60 - 3,36 (м, 2H), 3,23 - 2,96 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,88- 2,74 (м, 1H), 2,73 - 2,55 (м, 2H), 2,47 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,35- 2,21 (м, 1H), 2,13 - 1,97 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H).

Альтернативно, пример 359 может быть получен следующим образом:



Стадия А: трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору трет-бутил 2,4-дихлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (18,8 г, 61,7 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (200 мл) добавляли DIEA (15,9 г, 123 ммоль, 21,5 мл, 2 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат промежуточное соединение 63, 16,0 г, 61,7 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 1,5 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петroleйный эфир/этилацетат = от 50/1 до 2/1). Соединение трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (26 г, 48,8 ммоль, 79% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 527.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,34 (м, 5H), 5,20 (с, 2H), 4,73 - 4,60 (м, 2H), 4,45 (д, J=19,2 Гц, 1H), 4,13 - 4,02 (м, 2H), 3,94 - 3,75 (м, 2H), 3,45- 3,25 (м, 3H), 3,11 (тд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,88- 2,59 (м, 4H), 1,60 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-

метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилат. Смесь [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (10,5 г, 91,1 ммоль, 10,8 мл, 2 экв.), трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (24 г, 45,6 ммоль, 1 экв.), Pd₂(dba)₃ (6,18 г, 6,84 ммоль, 0,15 экв.), RuPhos (4,26 г, 9,12 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (37,1 г, 114 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (450 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, этилацетат/метанол = от 1/0 до 10/1). Соединение трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилат (25 г, 35,9 ммоль, 79% выход, 87% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 606.

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (16 г, 26,4 ммоль, 1 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 99,1 мл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Диоксан декантировали и твердое вещество собирали. Твердый остаток разбавляли водой (50 мл) и дихлорметаном (200 мл), затем доводили pH 8 насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 13,5 г, 24,5 ммоль, 93% выход, 91,6% чистота) в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 506.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,45- 7,31 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 4,65 (уш. с, 1H), 4,40 - 4,31 (м, 1H), 4,14 - 4,04 (м, 2H), 4,03 - 3,91 (м, 3H), 3,91- 3,77 (м, 1H), 3,24 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,16 - 3,05 (м, 2H), 3,04 - 2,89 (м, 2H), 2,81 (уш. с, 1H), 2,75- 2,51 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 2,35- 2,22 (м, 1H), 2,08- 2,00 (м, 1H), 1,92 - 1,76 (м, 3H).

Стадия D: бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (10 г, 19,8 ммоль, 1 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена промежуточное соединение 69, 5,68 г, 25,7 ммоль, 1,3 экв.), RuPhos (2,77 г, 5,93 ммоль, 0,3 экв.), Cs₂CO₃ (16,1 г, 49,5 ммоль, 2,5 экв.) и Pd₂(dba)₃ (3,62 г, 3,96 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (100 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (500 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (9 г, 12,9 ммоль, 33% выход, 93% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

¹H ЯМР (400 МГц, C₂D₂Cl₄) δ = 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,08- 6,93 (м, 7H), 6,91- 6,78 (м, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,13 - 3,95 (м, 1H), 3,88- 3,33 (м, 6H), 3,22 - 2,87 (м, 2H), 2,86 - 2,65 (м, 4H), 2,65- 2,42 (м, 5H), 2,41- 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,13 (м, 2H), 2,07 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,92 (уш. с, 1H), 1,72 - 1,45 (м, 4H).

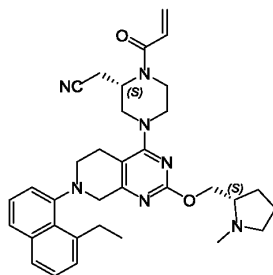
Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (8 г, 12,4 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (2 г, 10% чистота) и NH₃·MeOH (50 мл, 15%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (5,7 г, 10,0 ммоль, 81% выход, 90% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=3,2$, 7,6 Гц, 1H), 7,40 (тд, $J=4,4$, 7,6 Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 4,46 - 4,34 (м, 1H), 4,25 - 4,03 (м, 2H), 3,97 - 3,69 (м, 3H), 3,49 - 3,44 (м, 1H), 3,39 - 3,07 (м, 5H), 3,06 - 2,83 (м, 6H), 2,76 - 2,63 (м, 1H), 2,62 - 2,51 (м, 3H), 2,48 (д, $J=3,2$ Гц, 3H), 2,35 - 2,22 (м, 1H), 2,13 - 1,98 (м, 1H), 1,83 - 1,69 (м, 3H).

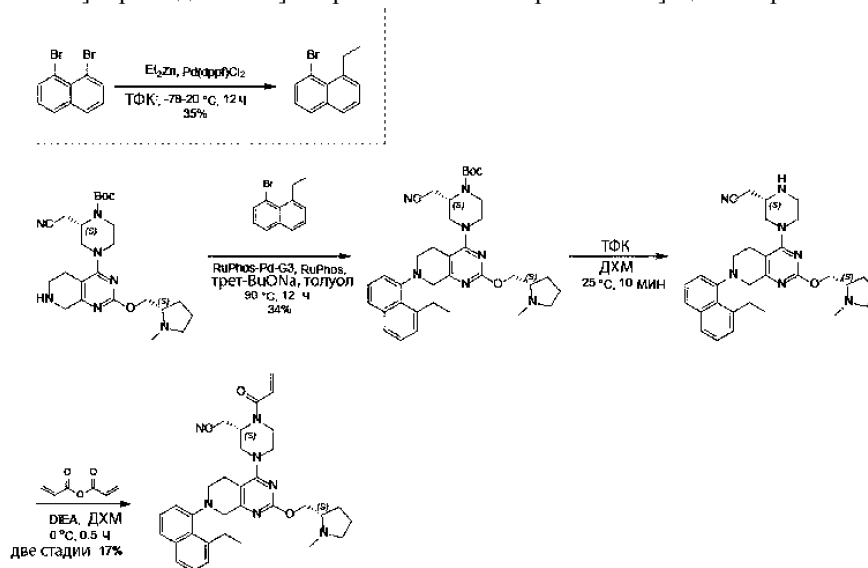
Стадия F: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (6,4 г, 12,5 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (120 мл) добавляли ТЭА (19 г, 187 ммоль, 26 мл, 15 экв.) при -40°C . После добавления, по каплям добавляли раствор проп-2-еноилхлорида (1,70 г, 18,8 ммоль, 1,53 мл, 1,5 экв.) в дихлорметане (2 мл) при -40°C . После перемешивания при -40°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл), затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ДХМ/MeOH = от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil 250 $\times$ 50 мм $\times$ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 20-50%, 28 мин). Смесь доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 359, 2,3 г, 4,03 ммоль, 32% выход, 99% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС[ЭСИ, M+1]: 566.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,74 - 7,59 (м, 2H), 7,46 - 7,36 (м, 1H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 - 7,15 (м, 2H), 6,70 - 6,47 (с, 1H), 6,39 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 5,82 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,16 - 4,47 (м, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 1H), 4,30 - 3,62 (м, 6H), 3,58 - 3,26 (м, 2H), 3,25 - 2,95 (м, 5H), 2,91 (с, 3H), 2,86 - 2,55 (м, 4H), 2,48 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,36 - 2,21 (м, 1H), 2,13 - 2,02 (м, 1H), 1,92 - 1,67 (м, 3H).

Пример 360



2-[(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: 1-бром-8-этилнафтален. К раствору 1,8-дибромнафталена (2,0 г, 6,99 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (367 мг, 501 мкмоль, 7,16 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли диэтилцинк (1,0 М в толуоле, 3,50 мл, 0,50 экв.) при -78°C . Смесь перемешивали при $-78 - 20^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. После завершения реак-

ции в реакционную смесь добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали ЭА (30,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с ПЭ (60,0 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ПЭ (10,0 мл×2), маточную жидкость концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0 - 100% MeCN) с получением 1-бром-8-этил-нафтадена (600 мг, 2,45 ммоль, 35% выход, 96% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 - 7,63 (м, 2H), 7,58 (дд, J=2,4, 7,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 2H), 7,13 - 7,04 (м, 1H), 3,43 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H).

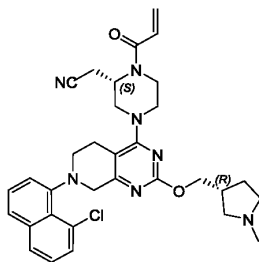
Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 66, 300 мг, 636 мкмоль, 1,0 экв.), трет-BuONa (183 мг, 1,91 ммоль, 3,0 экв.), RuPhos (59,4 мг, 127 мкмоль, 0,2 экв.) и RuPhos-Pd-G3 (106 мг, 127 мкмоль, 0,20 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли 1-бром-8-этил-нафтален (299 мг, 1,27 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 221 мкмоль, 34% выход, 98% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 626.

Стадия В: 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 208 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,0 мл, 65,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (150 мг, неочищенный, 2ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 526.

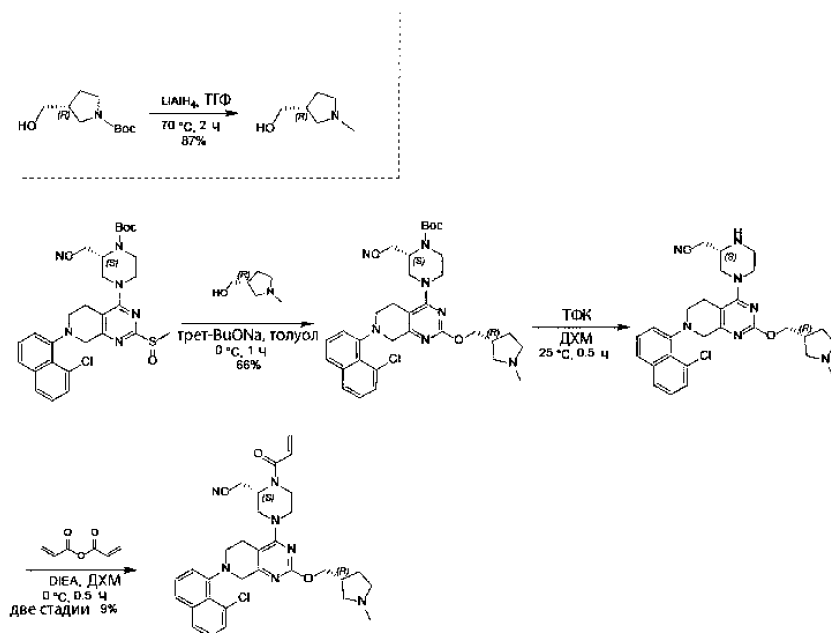
Стадия С: 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 199 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) и DIEA (309 мг, 2,39 ммоль, 416 мкл, 12,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (37,7 мг, 299 мкмоль, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (1,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 53-83%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 360, 20,0 мг, 33,8 мкмоль, 17% выход, 98% чистота) в виде твердого вещества розового цвета. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 580.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 - 7,64 (м, 2H), 7,46 - 7,35 (м, 2H), 7,27 - 7,20 (м, 2H), 6,64 - 6,60 (м, 1H), 6,46 - 6,36 (м, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,20 - 4,50 (м, 1H), 4,45- 4,33 (м, 1H), 4,31- 4,19 (м, 1H), 4,17 - 3,96 (м, 3H), 3,93 - 3,84 (м, 1H), 3,74 (уш. д., J=18,0 Гц, 1H), 3,65- 3,39 (м, 3H), 3,37 - 2,92 (м, 7H), 2,88- 2,76 (м, 1H), 2,71- 2,57 (м, 2H), 2,47 (уш. д., J=4,8 Гц, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,11- 1,98 (м, 1H), 1,80 - 1,72 (м, 3H), 1,17 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 361



2-[[2-(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанол. К раствору трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил) пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли LiAlH_4 (377 мг, 9,94 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_4 (1,0 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ТГФ (10,0 мл). Затем маточную жидкость концентрировали с получением [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (500 мг, 4,34 ммоль, 87% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,65 (дд, $J=4,8$, 10,0 Гц, 1H), 3,52 (дд, $J=5,6$, 10,0 Гц, 1H), 3,05-2,69 (м, 2H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,51- 2,44 (м, 1H), 2,40 - 2,25 (м, 5H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,72 - 1,59 (м, 1H).

Стадия А: трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (178 мг, 1,55 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли трет-BuONa (124 мг, 1,29 ммоль, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 516 мкмоль, 1,0 экв.). После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 342 мкмоль, 66% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 632.

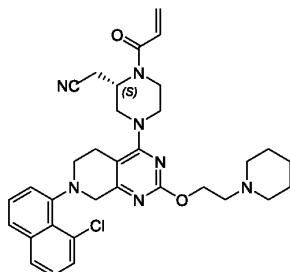
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 569 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл, 35,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (450 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (450 мг, 592 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) и DIEA (918 мг, 7,10 ммоль, 1,24 мл, 12,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (112 мг, 888 мкмоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (1,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) - ACN]; В%: 70-82%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-

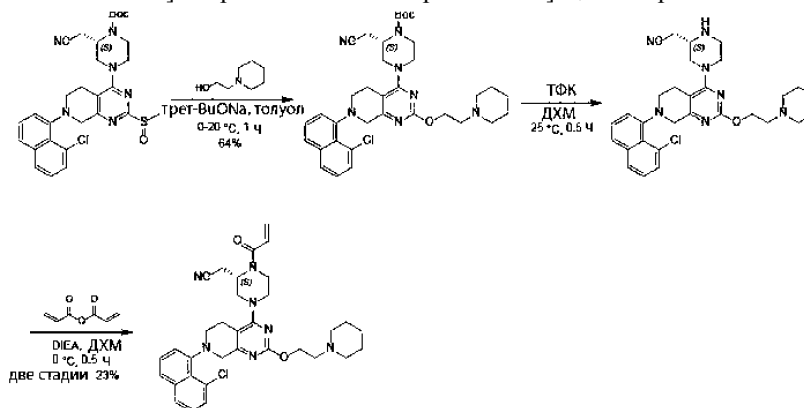
еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 361, 32,6 мг, 53,8 мкмоль, 9% выход, 97% чистота) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 586.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,68 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,60 - 6,43 (м, 1H), 6,32 (уш. д., J=16,4 Гц, 1H), 5,75 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,15-4,50 (м, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,18-4,10 (м, 2H), 4,09 - 3,88 (м, 2H), 3,87 - 3,68 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 1H), 3,42 - 3,26 (м, 1H), 3,25-2,87 (м, 5H), 2,86 - 2,74 (м, 1H), 2,73 - 2,57 (м, 3H), 2,56 - 2,47 (м, 2H), 2,46 - 2,37 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,07 - 1,90 (м, 1H). ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 586.

Пример 362



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-(1-пиперидил)этанола (133 мг, 1,03 ммоль, 137 мкл, 3,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли трет-BuONa (66,2 мг, 688 мкмоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной жидкости добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 344 мкмоль, 1,0 экв.) при 0°C. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (5,0 мл) и экстрагировали ЭА (5,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ПЭ:ЭА = 3:1- ЭА:MeOH = 10:1) с получением трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 221 мкмоль, 64% выход, 95% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 4,64 - 4,61 (м, 1H), 4,48 - 4,36 (м, 3H), 4,14 - 3,92 (м, 3H), 3,90 - 3,76 (м, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 1H), 3,36 (уш. дд, J=3,6, 13,6 Гц, 1H), 3,26 - 3,06 (м, 3H), 3,01 - 2,86 (м, 1H), 2,82 - 2,76 (м, 2H), 2,71 (уш. д., J=6,8 Гц, 1H), 2,64 - 2,58 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 4H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,06 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,64 - 1,57 (м, 5H), 1,52 (с, 9H).

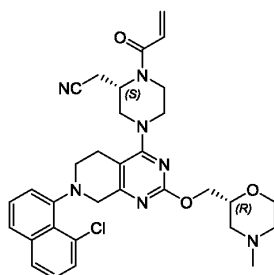
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 387 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,0 мл, 34,9 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (300 мг, неочищенный, 2ТФК) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 546.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-

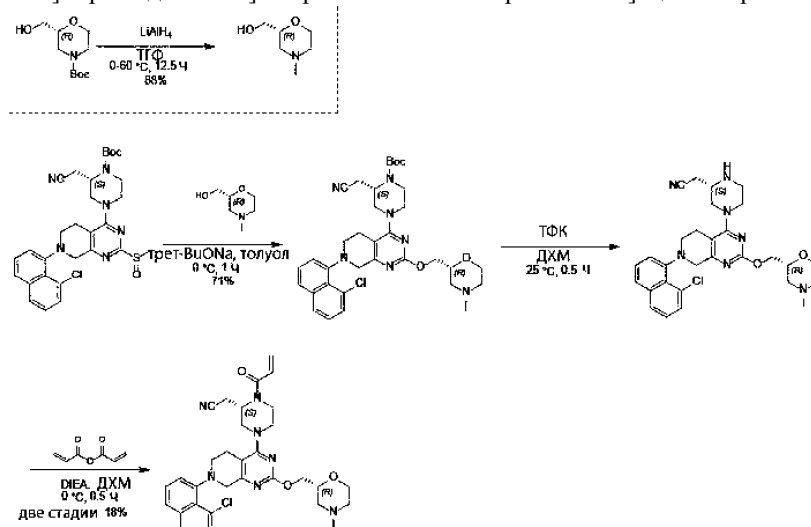
нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, 388 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) и DIEA (601 мг, 4,65 ммоль, 810 мкл, 12,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (73,3 мг, 581 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (1,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 55-85%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 362, 54,0 мг, 88,1 мкмоль, 23% выход, 98% чистота) в виде бесцветного масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 600.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,49 - 7,39 (м, 1Н), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,27 - 7,18 (м, 1Н), 6,58- 6,62 (м, 1Н), 6,44 - 6,36 (м, 1Н), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1Н), 5,15- 4,55 (м, 1Н), 4,51- 4,36 (м, 3Н), 4,20 - 3,97 (м, 2Н), 3,95- 3,75 (м, 2Н), 3,66 - 3,54 (м, 1Н), 3,51- 3,37 (м, 1Н), 3,34 - 2,97 (м, 4Н), 2,94 - 2,67 (м, 4Н), 2,65- 2,57 (м, 1Н), 2,55- 2,48 (м, 4Н), 1,65- 1,60 (м, 4Н), 1,49 - 1,39 (м, 2Н).

Пример 363



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метанол. К раствору трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (1,50 г, 6,90 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20,0 мл) порциями добавляли LiAlH₄ (524 мг, 13,8 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем нагревали до 60°C и перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (1,50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ТГФ (20,0 мл×2). Затем маточную жидкость концентрировали с получением [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метанола (800 мг, 6,10 ммоль, 88% выход) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,92 - 3,86 (м, 1Н), 3,73 - 3,52 (м, 4Н), 2,84 - 2,56 (м, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,11 (дт, J=3,6, 11,6 Гц, 1Н), 1,93 (т, J=10,8 Гц, 1Н).

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метанола (203 мг, 1,55 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (4,0 мл) добавляли трет-BuONa (99,2 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 516 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концен-

трировали. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , ПЭ: ЕА=3:1-ЭА: МеОН=10:1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 366 мкмоль, 71% выход, 95% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 648.

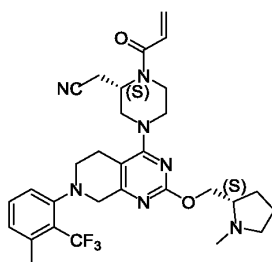
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 4,68 - 4,53 (м, 1H), 4,48- 4,31 (м, 2H), 4,29 - 4,19 (м, 1H), 4,16 - 4,01 (м, 3H), 4,00 - 3,82 (м, 4H), 3,79 - 3,69 (м, 1H), 3,63 - 3,53 (м, 1H), 3,36 (уш. дд, J=3,6, 13,6 Гц, 1H), 3,29 - 3,06 (м, 3H), 3,01-2,86 (м, 2H), 2,83 - 2,64 (м, 3H), 2,63 - 2,45 (м, 1H), 2,36 - 2,28 (м, 3H), 2,19 (дт, J=3,6, 11,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 370 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,0 мл, 36,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде светло-красного масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 548.

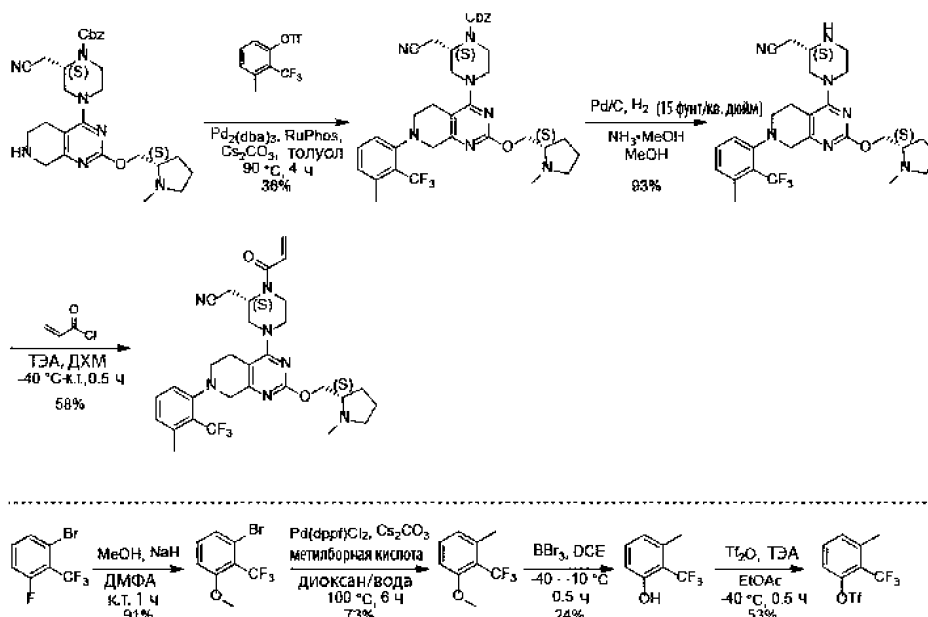
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, 387 мкмоль, 1,0 экв., 2ТФК) и DIEA (599 мг, 4,64 ммоль, 808 мкл, 12,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (73,1 мг, 580 мкмоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли МеОН (1,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - АСН]; В%: 45-75%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 363, 42,7 мг, 70,4 мкмоль, 18% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 602.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,55- 7,50 (м, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 6,65-6,52 (м, 1H), 6,39 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 5,25- 4,53 (м, 1H), 4,48- 4,32 (м, 2H), 4,30 - 4,21 (м, 1H), 4,19 - 4,00 (м, 2H), 3,99 - 3,89 (м, 3H), 3,88- 3,76 (м, 1H), 3,75- 3,68 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,52 - 3,35 (м, 1H), 3,31- 2,98 (м, 4H), 2,92 - 2,55 (м, 5H), 2,31 (с, 3H), 2,18 (дт, J=3,2, 11,4 Гц, 1H), 2,02 (дт, J=1,6, 10,8 Гц, 1H).

Пример 364



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: 1-бром-3-метокси-2-(трифторметил)бензол. К раствору MeOH (1,32 г, 41,2 ммоль, 1,67 мл, 2 экв.) в ДМФА (125 мл) добавляли NaH (1,65 г, 41,2 ммоль, 60,0% чистота, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (5 г, 20,6 ммоль, 1 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли ледяную воду (20 мл). К смеси добавляли воду (300 мл) и экстрагировали МТВЕ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением 1-бром-3-метокси-2-(трифторметил)бензола (5,28 г, 18,6 ммоль, 91,0% выход, 90,0% чистота) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,34 - 7,28 (м, 2H), 7,01 - 6,97 (м, 1H), 3,91 (с, 3H).

Стадия 2: 1-метокси-3-метил-2-(трифторметил)бензол. К раствору 1-бром-3-метокси-2-(трифторметил)бензола (5,28 г, 20,7 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (20,2 г, 62,1 ммоль, 3 экв.), метилборной кислоты (6,20 г, 104 ммоль, 5 экв.) в диоксане (105 мл) и воды (21 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,27 г, 3,11 ммоль, 0,15 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 6 ч. К смеси добавляли воду (50 мл). Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ) с получением 1-метокси-3-метил-2-(трифторметил)бензола (3,2 г, 15,1 ммоль, 73,1% выход, 90,0% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,33 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,49 (кв, J=3,6 Гц, 3H).

Стадия 3: 3-метил-2-(трифторметил)фенол. К раствору 1-метокси-3-метил-2-(трифторметил)бензола (3,2 г, 16,8 ммоль, 1 экв.) в DCE (65 мл) добавляли BBr₃ (21,1 г, 84,1 ммоль, 8,11 мл, 5 экв.) при -40°C, смесь перемешивали при -40 - -10°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли воду (100 мл). Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 50:1) с получением 3-метил-2-(трифторметил)фенола (740 мг, 4,08 ммоль, 24,2% выход, 97,0% чистота) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,29 - 7,24 (м, 1H), 6,87 - 6,77 (м, 2H), 5,95 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 2,46 (кв, J=2,8 Гц, 3H).

Стадия 4: [3-метил-2-(трифторметил)фенил]трифторметансульфонат. К раствору 3-метил-2-(трифторметил)фенола (600 мг, 3,41 ммоль, 1 экв.), ТЭА (1,38 г, 13,6 ммоль, 1,90 мл, 4 экв.) в EtOAc (12 мл) добавляли TFA (1,44 г, 5,11 ммоль, 843 мкл, 1,5 экв.) при -40°C, смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. В смесь добавляли воду (10 мл). Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc от 1:0 до 100:1) с получением [3-метил-2-(трифторметил)фенил]трифторметансульфоната (590 мг, 1,82 ммоль, 53,0% выход, 95,0% чистота) в виде

бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,33 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,57 (кв, $J=2,8$ Гц, 3H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 600 мг, 973 мкмоль, 1 экв.), [3-метил-2-(трифторметил)фенил]трифторметансульфоната (450 мг, 1,46 ммоль, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (951 мг, 2,92 ммоль, 3 экв.) и RuPhos (90,8 мг, 195 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (12 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (89,1 мг, 97,3 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували N_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 4 ч. К смеси добавляли воду (15 мл). Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от ПЭ: EtOAc = 5:1-1:1 до EtOAc: MeOH = 1:0 ~ 20:1). Затем остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 50,0%) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 354 мкмоль, 36% выход, 98,0% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 664.

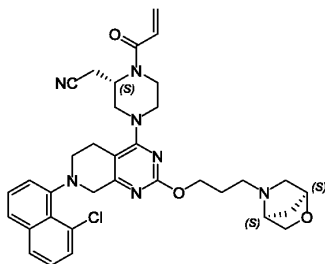
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,41- 7,35 (м, 6H), 7,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10 - 7,04 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,38 (дд, $J=5,2$, 10,8 Гц, 1H), 4,16 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,89 (уш. д., $J=12,0$ Гц, 1H), 3,30 (уш. с, 2H), 3,21-2,95 (м, 5H), 2,92 - 2,62 (м, 6H), 2,52 (кв, $J=3,6$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,33 - 2,24 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,90 - 1,79 (м, 3H).

Стадия В: NH_3 барботировали в MeOH (5 мл) в течение 5 мин. К раствору добавляли бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (240 мг, 362 мкмоль, 1 экв.), Pd/C (50 мг, 10,0% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 30°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (180 мг, 336 мкмоль, 93,0% выход, 99,0% чистота) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 530.

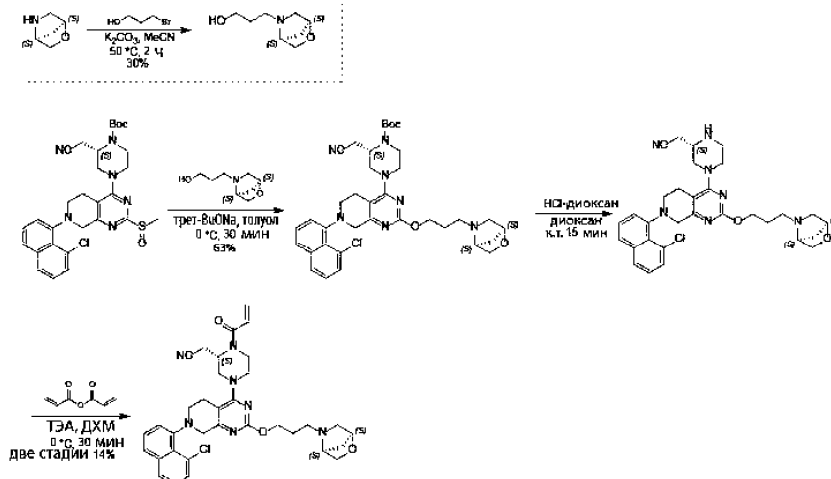
Стадия С: 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (170 мг, 321 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (97,4 мг, 963 мкмоль, 134 мкл, 3 экв.) в ДХМ (3,5 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (43,6 мг, 482 мкмоль, 39,3 мкл, 1,5 экв.) при -40°C, смесь перемешивали при -40 - 30°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли воду (2 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (4 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[3-метил-2-(трифторметил)фенил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 364, 110 мг, 188 мкмоль, 58,0% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 584.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,43 - 7,35 (м, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 6,40 (дд, $J=1,6$, 16,8 Гц, 1H), 5,83 (уш. д., $J=10,4$ Гц, 1H), 5,09 (уш. с, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,37 (дд, $J=4,8$, 10,4 Гц, 1H), 4,18- 4,08 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,96 (уш. д., $J=12,4$ Гц, 1H), 3,60 (уш. с, 1H), 3,30 (уш. с, 1H), 3,22 - 3,01 (м, 4H), 2,98-2,62 (м, 5H), 2,52 (кв, $J=3,2$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 1H), 2,11- 1,99 (м, 1H), 1,90 -1,68 (м, 3H).

Пример 365



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: 3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ол. К раствору (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана (500 мг, 3,69 ммоль, 1,0 экв., HCl), 3-бромпропан-1-ола (513 мг, 3,69 ммоль, 333 мкл, 1,0 экв.) в CH₃CN (6,0 мл) добавляли K₂CO₃ (1,53 г, 11,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат:MeOH = от 50:1 до 20:1) с получением 3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ола (195 мг, 1,12 ммоль, 30% выход, 90% чистота) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,42 (с, 1H), 3,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,53 - 3,45 (м, 2H), 2,99 - 2,92 (м, 2H), 2,84 - 2,77 (м, 1H), 2,67 - 2,61 (м, 1H), 1,86 - 1,80 (м, 1H), 1,79 - 1,58 (м, 3H).

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси 3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ола (325 мг, 2,06 ммоль, 3,0 экв.), трет-BuONa (198 мг, 2,06 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) порциями добавляли раствор трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 71, стадия А, 400 мг, 688 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,0 мл), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции к органическому растворителю добавляли воду (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат= от 3:1 до этилацетат:MeOH = 20:1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 432 мкмоль, 62% выход, 91% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 674.

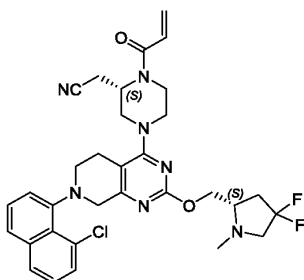
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (340 мг, 504 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4,0 М, 3,0 мл, 23,8 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенный органический слой сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (270 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 574.

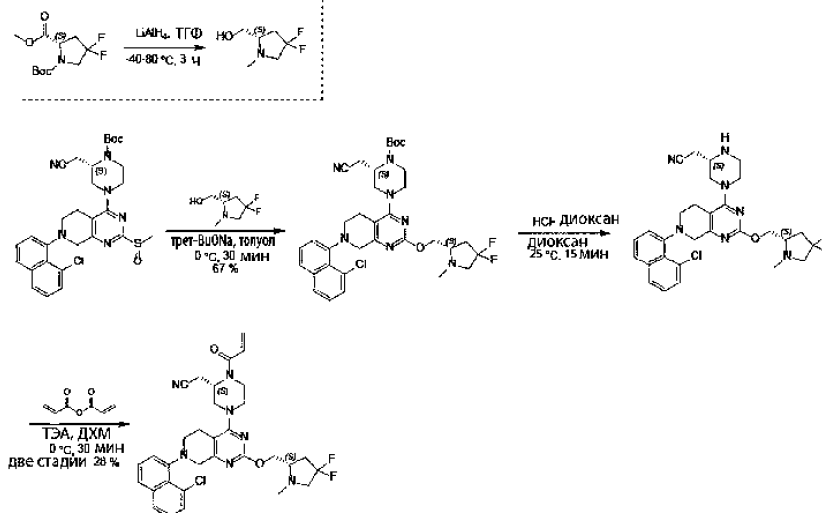
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (270 мг, 470 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) добавляли ТЭА (143 мг, 1,41 ммоль, 196 мкл, 3,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-енат (178 мг, 1,41 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до 1:1), затем неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 365, 43,1 мг, 67,7 мкмоль, 14% выход, 98% чистота) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 628.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 1H), 6,67 - 6,54 (м, 1H), 6,40 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,82 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,16 - 5,03 (м, 1H), 4,48- 4,40 (м, 1H), 4,38- 4,34 (м, 3H), 4,22 - 4,08 (м, 1H), 4,07 - 3,99 (м, 2H), 3,97 - 3,74 (м, 2H), 3,64 - 3,55 (м, 2H), 3,54 - 3,35 (м, 2H), 3,31- 3,20 (м, 1H), 3,19 - 3,14 (м, 1H), 3,13 - 2,99 (м, 2H), 2,92 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,81 (м, 1H), 2,80 - 2,76 (м, 1H), 2,75- 2,68 (м, 1H), 2,64 - 2,57 (м, 1H), 2,52 (д, J=10,0 Гц, 1H), 1,98- 1,89 (м, 2H), 1,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,74 - 1,70 (м, 2H).

Пример 366



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: к раствору О1-трет-бутил О2-метил (2S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (8,0 мл) добавляли LiAlH₄ (129 мг, 3,39 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (6,0 мл), сушили над Na₂SO₄. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. [(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (165 мг, неочищенный) получали в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

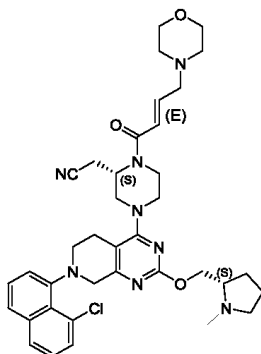
Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (156 мг, 1,03 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) по каплям добавляли трет-BuONa (99,2 мг, 1,03 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и раствор трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 344 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (1,0 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции в органический растворитель добавляли воду (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 1:1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 230 мкмоль, 67% выход, 96% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 668.

Стадия В: 2-[[[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (137 мг, 205 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 1,0 мл, 19,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 2-[[[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (110 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 568.

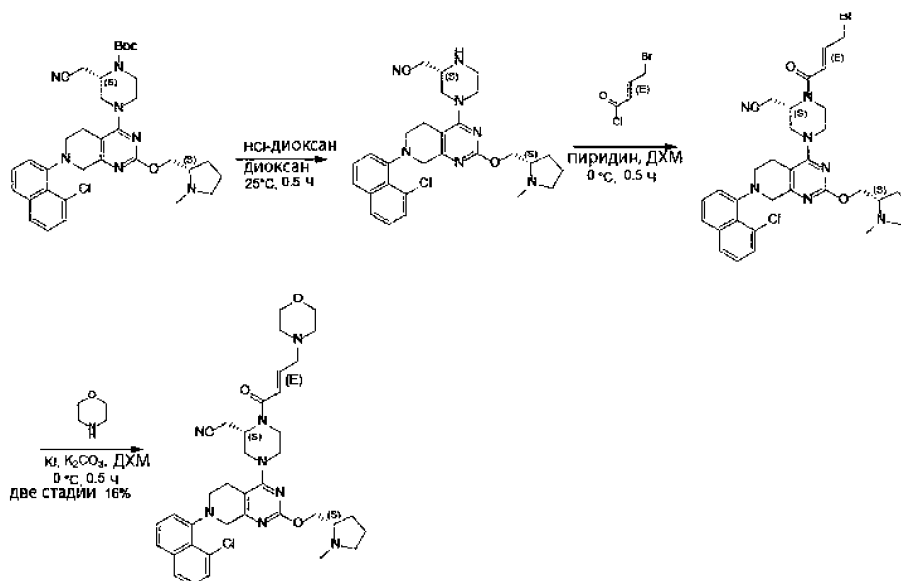
Стадия С: 2-[[[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[[[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (110 мг, 194 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТЭА (196 мг, 1,94 ммоль, 270 мкл, 10,0 экв.) и проп-2-еноил проп-2-еноат (73,3 мг, 581 мкмоль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь вливали в метанол (6,0 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[[[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 366, 34,1 мг, 54,5 мкмоль, 28% выход, 99% чистота) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 622.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 1H), 6,63 - 6,57 (м, 1H), 6,40 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,84 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,02 - 4,98 (м, 1H), 4,49 - 4,37 (м, 2H), 4,31 - 4,22 (м, 1H), 4,19 - 3,97 (м, 2H), 3,96 - 3,89 (м, 1H), 3,88 - 3,77 (м, 1H), 3,76 - 3,65 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,52 - 3,37 (м, 2H), 3,36 - 3,10 (м, 3H), 3,07 - 2,95 (м, 2H), 2,94 - 2,80 (м, 1H), 2,79 - 2,48 (м, 4H), 2,47 - 2,45 (м, 3H), 2,36 - 2,24 (м, 1H).

Пример 367



2-[[[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(E)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



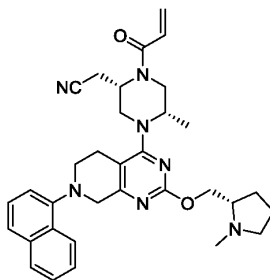
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 71, стадия А, 200 мг, 316 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 1,5 мл, 19,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (130 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 532.

Стадия В: 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 282 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли пиридин (446 мг, 5,64 ммоль, 455 мкл, 20,0 экв.) и (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид (155 мг, 846 мкмоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Неочищенный продукт 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (190 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 680.

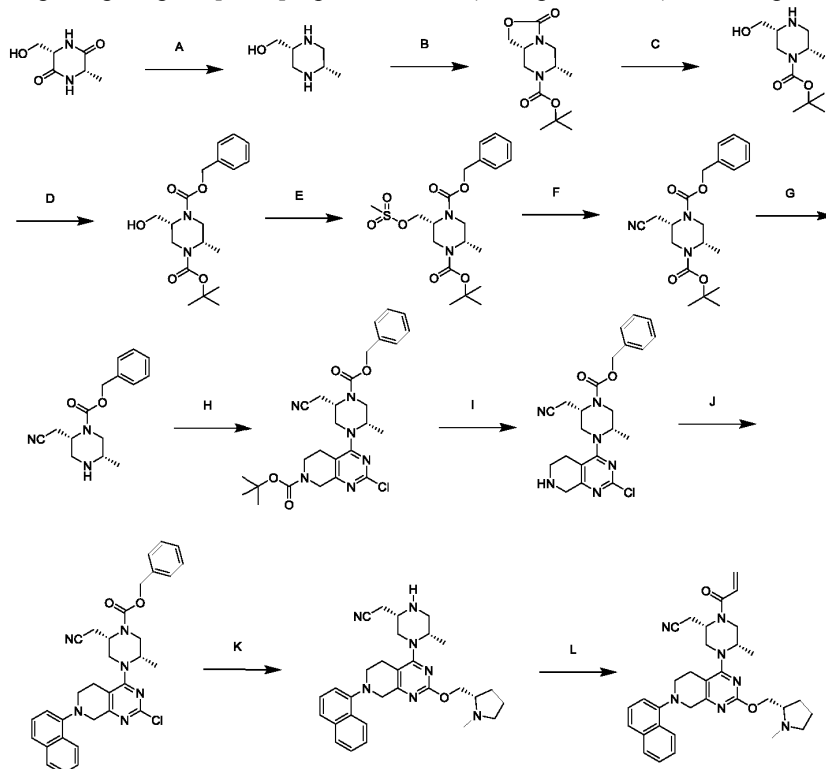
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (190 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.), KI (9,29 мг, 56,0 мкмоль, 0,20 экв.) и K₂CO₃ (387 мг, 2,80 ммоль, 10,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли морфолин (146 мг, 1,68 ммоль, 148 мкл, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в метанол (10,0 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 60-90%, 12 мин), а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 367, 31,6 мг, 45,2 мкмоль, 16% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 685.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,78- 7,73 (м, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,55- 7,51 (м, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,02 - 6,91 (м, 1H), 6,55- 6,42 (м, 1H), 5,15- 5,01 (м, 1H), 4,47 - 4,34 (м, 2H), 4,20 - 4,13 (м, 1H), 4,12 - 4,04 (м, 1H), 3,95- 3,79 (м, 2H), 3,78- 3,65 (м, 5H), 3,62 - 3,63 (м, 1H), 3,52 - 3,36 (м, 1H), 3,30 - 3,14 (м, 4H), 3,13 - 2,97 (м, 3H), 2,88- 2,77 (м, 1H), 2,73 - 2,53 (м, 3H), 2,52 - 2,46 (м, 7H), 2,34 - 2,22 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,88- 1,70 (м, 3H).

Пример 368



2-((2S,5S)-1-акрилоил-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пириимидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: ((2R,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол: цикло(L-Ala-L-Ser) (400 мг, 2,53 ммоль) разбавляли комплексом боран-тетрагидрофуран (18716 мкл, 18,7 ммоль), помещали в атмосферу азота и нагревали до 70°C. После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь оставляли охлаждаться. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане с последующим медленным добавлением по каплям MeOH (5116 мкл, 126 ммоль) с последующим добавлением HCl (1096 мкл, 6,58 ммоль). После перемешивания в течение одного ч, реакционную смесь концентрировали, получая ((2R,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол (328 мг, 2,52 ммоль, выход 99,6%).

Стадия В: трет-бутил (6S,8aR)-6-метил-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиперазин-7(1H)-карбоксилат: ((2R,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол (500 мг, 3,84 ммоль) разбавляли метанолом (5 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C. Добавляли ТЭА (2141 мкл, 15,4 ммоль), а затем добавляли ВОС-ангидрид (2675 мкл, 11,5 ммоль) (в метаноле 5 мл, в течение 15 мин). Реакционную смесь выдерживали при температур <10°C в течение 1 ч, а затем ледяную баню удаляли. Еще через 1 час реакционную смесь нагревали до 50°C. После перемешивания при 50°C в течение 12 ч, реакционную смесь концентрировали, получая трет-бутил (6S,8aR)-6-метил-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиперазин-7(1H)-карбоксилат (980 мг, 3,82 ммоль, 99,6% выход).

Стадия С: трет-бутил (2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил (6S,8aR)-6-метил-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиперазин-7(1H)-карбоксилат (980 мг, 3,82 ммоль) разбавляли этанолом (10047 мкл, 172 ммоль), затем добавляли NaOH (9559 мкл, 19,1 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, нагревали до 95°C и перемешивали в течение 4 ч. ТСХ (метанол/ДХМ/NH₄OH, 10/89/1) с проявлением KMnO₄ указывало на исчезновение пятна с более высоким R_f. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем помещали в ледяную баню. pH доводили до ~9 с помощью 2 н HCl, а затем дважды экстрагировали ДХМ. ДХМ слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 3,69 ммоль, 96,5% выход).

Стадия D: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат: трет-бутил (2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (350 мг, 1,52 ммоль) разбавляли ТГФ (4 мл), помещали в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. Добавляли NaOH (1672 мкл, 1,67 ммоль), а затем добавляли дополнительное количество бензилхлорформиата (228 мкл, 1,52 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Воду экстрагировали еще два раза и этилацетатные фазы объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-80% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (300 мг, 0,823 ммоль, 54,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 265,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (минус H_2O).

Стадия E: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5S)-5-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат (300 мг, 0,823 ммоль) разбавляли ДХМ (4 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C. Добавляли DIEA (216 мкл, 1,23 ммоль), затем добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (70,1 мкл, 0,905 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 0°C, реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-50% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5S)-5-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (290 мг, 0,655 ммоль, 79,6% выход).

Стадия F: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5S)-5-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (290 мг, 0,655 ммоль) разбавляли DMA (4 мл), затем добавляли NaCN (64,2 мг, 1,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли MTBE и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. MTBE сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-50% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (200 мг, 0,536 ммоль, 81,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 274,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (minus H_2O).

Стадия G: бензил (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат (200 мг, 0,536 ммоль) разбавляли ДХМ (2 мл), затем добавляли HCl (669 мкл, 2,68 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч, реакционную смесь концентрировали с получением бензил (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (146 мг, 0,534 ммоль, 99,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 274,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия H: трет-бутил 4-((2S,5S)-4-((бензилокси)карбонил)-5-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: трет-бутил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (211 мг, 0,695 ммоль) разбавляли DMA (4 мл), затем добавляли бензил (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат (190 мг, 0,695 ммоль) и DIEA (364 мкл, 2,09 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Было обнаружено очень мало продукта, поэтому реакционную смесь нагревали до 75°C в течение дополнительных 12 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли этилацетатом и водой. Этилацетатный слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-50% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением трет-бутил 4-((2S,5S)-4-((бензилокси)карбонил)-5-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (53 мг, 0,0980 ммоль, 14,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 541,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия I: бензил (2S,5S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат: трет-Бутил 4-((2S,5S)-4-((бензилокси)карбонил)-5-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (53 мг, 0,098 ммоль) разбавляли ДХМ, затем добавляли HCl (122 мкл, 0,49 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч, реакционную смесь концентрировали с получением бензил (2S,5S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (43 мг, 0,098 ммоль, 100% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 441,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия J: бензил (2S,5S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат: бензил (2S,5S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат (43 мг, 0,0975 ммоль), 1-йоднафтаген (124 мг, 0,488 ммоль), Cs_2CO_3 (95,3 мг, 0,293 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (12,5 мг, 0,0146 ммоль) разбавляли DMA (600 мкл), продували аргоном, герметизировали и нагревали до 92°C. После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли и этилацетатный слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-50% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением бензил (2S,5S)-4-(2-

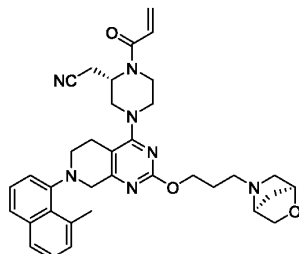
хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (26,5 мг, 0,0467 ммоль, 47,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 $[M+H]^+$.

Стадия К: 2-((2S,5S)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: бензил (2S,5S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат (26,5 мг, 0,0467 ммоль), (S)-(дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)-15-фосфанил)(2'-(метиламино)-[1,1'-бифенил]-2-ил)палладий (III) метансульфонат (7,96 мг, 0,00935 ммоль) и Cs_2CO_3 (76,1 мг, 0,234 ммоль) разбавляли DMA (300 мкл), затем добавляли N-метил-1-пролинол (21,5 мг, 0,187 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь оставляли охлаждаться, разбавляли этилацетатом и водой. Этилацетатный слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением бензил (2S,5S)-2-(цианометил)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (8 мг, 0,0124 ммоль, 26,5% выход) и 2-((2S,5S)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (10 мг, 0,0195 ммоль, 41,8% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 $[M+H]^+$.

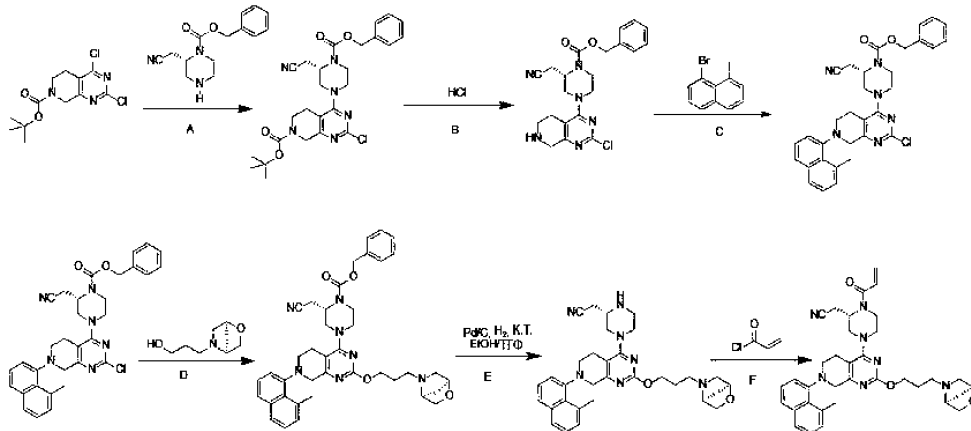
Стадия L: 2-((2S,5S)-1-акрилоил-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((2S,5S)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (10 мг, 0,020 ммоль) разбавляли ДХМ (200 мкл), затем добавляли DIEA (6,8 мкл, 0,039 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. Добавляли акрилоилхлорид (1,8 мкл, 0,021 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в 10% раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. ДХМ слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали.

Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((2S,5S)-1-акрилоил-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 368, 6 мг, 0,011 ммоль, 54% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 $[M+H]^+$.

Пример 369



2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-акрилоилпиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (10 г, 34 ммоль) растворяли в DMA (68 мл, 34 ммоль). Затем к раствору добавляли трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (9,3 г, 30 ммоль), а затем основание Хунига (24 мл, 135 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 ч. Реакционную смесь затем выливали в щелочную воду и экстрагировали МТВЕ. Органические слои промывали дополнительным количеством воды, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью хроматографии, используя смесь от 10% до 70% EtOAc :гексан в качестве элюента с получением трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (12 г, 23 ммоль, 67% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-Бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (1 г, 2 ммоль) растворяли в ДХМ (19 мл, 2 ммоль) и добавляли соляную кислоту (4,0 М раствор в 1,4-диоксан) (2 мл, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и ресуспендировали в ДХМ. Суспензию промывали 1М NaOH . Водный слой экстрагировали ДХМ (2X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и неочищенный бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (0,8 г, 2 ммоль, 99% выход) переносили на следующую стадию в неочищенном виде. ЭСИ+ХИАД МС m/z 427,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (343 мг, 0,375 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил (357 мг, 0,750 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (18740 мкл, 1,87 ммоль) и продували в атмосфере аргона в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при 100°C в атмосфере аргона в течение дополнительных 15 мин. К реакционной смеси добавляли бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (800 мг, 1,87 ммоль), 1-бром-8-метилнафтаген (1243 мг, 5,62 ммоль) и карбонат цезия (1832 мг, 5,62 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь закрывали в атмосфере аргона и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой на комбифлэш, элюируя смесью 0-15% ДХМ:MeOH (+2% NH_4OH модификатор) с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (378 мг, 0,667 ммоль, 35,6% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

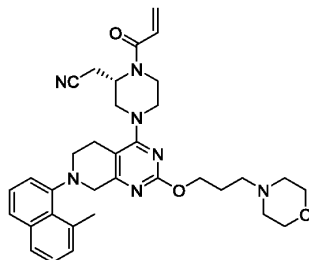
Стадия D: бензил (S)-4-(2-(3-(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: В круглодонной колбе, через раствор бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,3 г, 0,529 ммоль) в диоксане (5,29 мл, 0,529 ммоль) барботировали аргон. 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол (0,250 г, 1,59 ммоль), Cs_2CO_3 (0,517 г, 1,59 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (0,0969 г, 0,106 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-Бис(дифенилфосфино)ксантен (0,122 г, 0,212 ммоль) последовательно добавляли в атмосфере аргона и аргон барботировали в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на силикагеле, элюируя смесью 0-12% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH с получением бензил (S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,155 г, 0,225 ммоль, 42,6% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 688,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (155 мг, 0,225 ммоль) в EtOH (2253 мкл, 0,225 ммоль) и ТГФ (2253 мкл, 0,225 ммоль) и EtOH (2253 мкл, 0,225 ммоль) продували N_2 в течение 5 мин. К полученному раствору добавляли палладий (60,0 мг, 0,0563 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O), и немедленно закрывали и продували N_2 в течение дополнительных 5 мин. Раствор затем перемешивали в атмосфере H_2 . Затем смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (98 мг, 0,177 ммоль, 78,5% выход). Вещество использовали на следующей стадии в неочищенном виде. ЭСИ+ХИАД МС m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-акрилоилпиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила

(98 мг, 0,177 ммоль) в дихлорметане (1770 мкл, 0,177 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (14,4 мкл, 0,177 ммоль), а затем основание Хунига (61,8 мкл, 0,354 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрат повторно суспендировали в смеси 60:40 ACN: H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-акрилоилпиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 369, 63,5 мг, 0,104 ммоль, 59,0% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 608,3 [M+H]⁺.

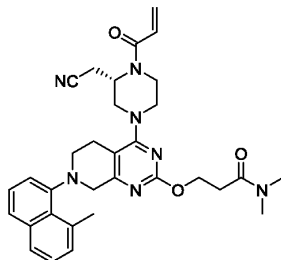
Пример 370



(S)-2-(1-(4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

(S)-2-(1-(4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(3-морфолинпропокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 369, заменяя N-гидроксипропанилморфолин на 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол и также заменяя метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) на трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 596,3 [M+H]⁺.

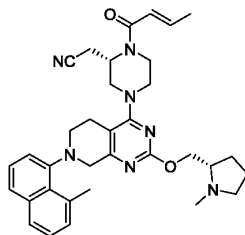
Пример 371



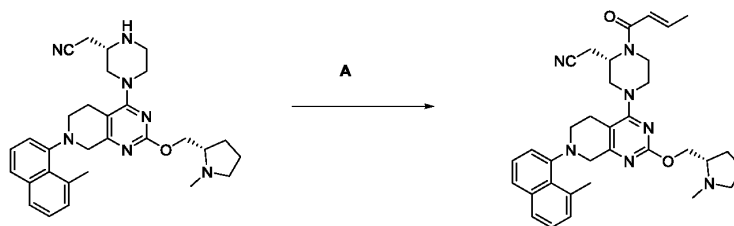
(S)-3-((4-(4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид

(S)-3-((4-(4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 369, заменяя 3-гидрокси-N,N-диметилпропанамид на 3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропан-1-ол, а также заменяя метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) на трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 [M+H]⁺.

Пример 372

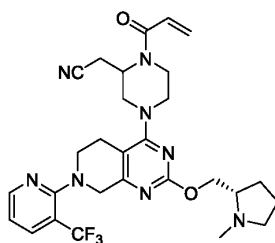


2-((S)-1-((E)-бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

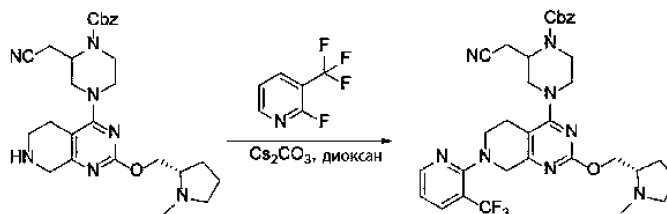


Стадия А: 2-((S)-1-((E)-бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,05863 ммоль) и 3-(E)-бут-2-еновую кислоту (6,562 мг, 0,07622 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), затем добавляли DIEA (20,48 мкл, 0,1173 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосоновой кислоты (52,35 мкл, 0,08795 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-((E)-бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 372, 10 мг, 0,01725 ммоль, 29,42% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 580,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 373



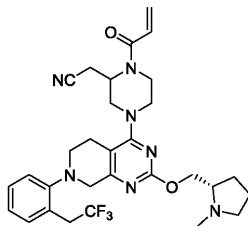
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: В пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,198 ммоль) растворяли в диоксане (98,9 мкл, 0,198 ммоль) и добавляли карбонат цезия (129 мг, 0,396 ммоль), и 2-фтор-3-(трифторметил)пиридин (163 мг, 0,989 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,11 ммоль, 54%).

Стадия В: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 375, стадии F-Г, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат в примере 375 стадия F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

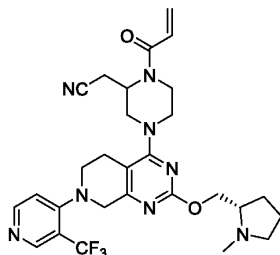
Пример 374



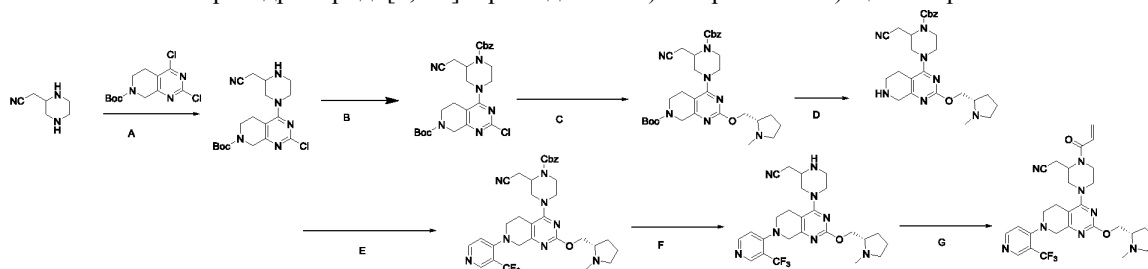
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 375, стадии Е-Г, заменяя 1-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)бензол на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридина на стадии Е. ЭСИ+ХИАД МС m/z 584,3 $[M+H]^+$.

Пример 375



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (8,0 г, 26,3 ммоль), основание хунига (22,9 мл, 132 ммоль) и 2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрил дигидрохлорид (5,21 г, 26,3 ммоль) помещали в DMA (75 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Экстракты объединяли и промывали водой (3×50 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата. ЭСИ+ХИАД МС m/z 337,1 $[M+H]^+$.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (10,50 г, 26,725 ммоль) и ТЭА (5,5876 мл, 40,088 ммоль) помещали в ТГФ (100 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли бензилкарбонохлоридат (5,6518 мл, 40,088 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Экстракты объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (12,939 г, 24,551 ммоль, 91,865% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 527,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: Во флаконе с коническим дном, раствор трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (3,28 г, 6,22 ммоль) в диоксане (62,2 мл, 6,22 ммоль) барботировали аргоном и последовательно добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (2,15 г, 18,7 ммоль), Cs₂CO₃ (6,08 г, 18,7 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,795 г, 0,934 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагре-

вали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду. Смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл) и экстракты объединяли, и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ с 0,25% NH₄OH) с получением трет-бутил 4-(((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (2,65 г, 4,37 ммоль, 70,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,3 [M+H]⁺.

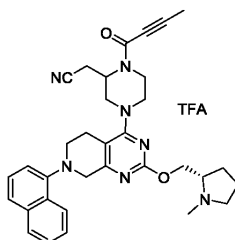
Стадия D: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (0,6 г, 1,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл, 1,0 ммоль) и добавляли соляную кислоту (4,0 М раствор в 1,4-диоксане (1 мл, 5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и вещество распределяли между EtOAc и щелочным водным раствором, и слои разделяли. Затем органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 0,8 ммоль, 80% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,2 [M+H]⁺.

Стадия E: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: во флакон добавляли карбонат цезия (193 мг, 0,593 ммоль), бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (60 мг, 0,119 ммоль) и Rhuphos Pd G3 (9,92 мг, 0,0119 ммоль), и гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридина (93,4 мг, 0,356 ммоль). Флакон герметизировали и через септу добавляли 1,4-диоксан (1187 мкл, 0,119 ммоль). Через смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем смесь нагревали до 70°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через фильтр для проведения качественного анализа и концентрировали. Желтое твердое вещества растворяли в минимальном количестве ДХМ очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ) с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35 мг, 0,0541 ммоль, 45,6%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,3 [M+H]⁺.

Стадия F: 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35,2 мг, 0,0541 ммоль) в EtOH (541 мкл, 0,0541 ммоль) и ТГФ (541 мкл, 0,0541 ммоль) добавляли палладий (28,8 мг, 0,0135 ммоль) (Degussa тип, 10% масс, 50% H₂O), а затем заполняли H₂ под вакуумом под давлением в баллона. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли MeOH и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (26,4 мг, 0,0511 ммоль, 94,5% выход).

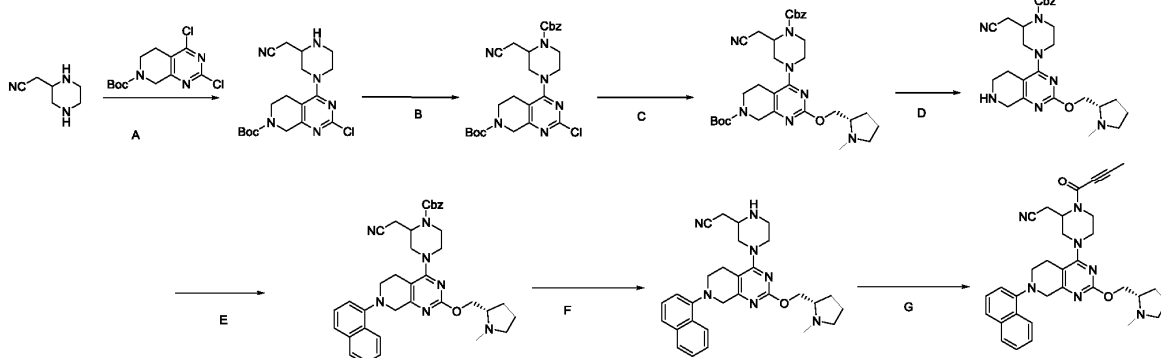
Стадия G: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (26,4 мг, 0,0511 ммоль) в CH₂Cl₂ (511 мкл, 0,0511 ммоль) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (1022 мкл, 0,102 ммоль) (свежеприготовленный 0,1М раствор в ДХМ), а затем триэтила мин (14,2 мкл, 0,102 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 45 мин. ЖХ-МС указывала на образование продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 375, 3 мг, 0,00526 ммоль, 10,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 [M+H]⁺.

Пример 376



2,2,2-трифторацетат 2-(1-(бут-2-иноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-

5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила



Стадия А: трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (8,0 г, 26,3 ммоль), основание Хунига (22,9 мл, 132 ммоль) и дигидрохлорид 2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрила (5,21 г, 26,3 ммоль) помещали в DMA (75 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Экстракты объединяли и промывали водой (3×50 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата. ЭСИ+ХИАД МС m/z 337,1 $[M+H]^+$.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: трет-бутил 2-хлор-4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (10,50 г, 26,73 ммоль) и ТЭА (5,59 мл, 40,0 ммоль) помещали в ТГФ (100 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли бензилкарбонохлоридат (5,65 мл, 40,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Экстракты объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (12,94 г, 24,6 ммоль, 92% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 527,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат: Во флаконе с коническим дном, раствор трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (3,28 г, 6,22 ммоль) в диоксане (62,2 мл, 6,22 ммоль) барботировали аргоном и последовательно добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (2,15 г, 18,7 ммоль), Cs₂CO₃ (6,08 г, 18,7 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,795 г, 0,934 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали аргон дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду. Смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл) и экстракты объединяли, и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ с 0,25% NH₄OH) с получением трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (2,65 г, 4,37 ммоль, 70% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (0,6 г, 1,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл, 1,0 ммоль) и добавляли соляную кислоту (4,0 М раствор в 1,4-диоксане (1 мл, 5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и щелочным водным раствором, и слои разделяли. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 0,8 ммоль, 80% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,2 $[M+H]^+$.

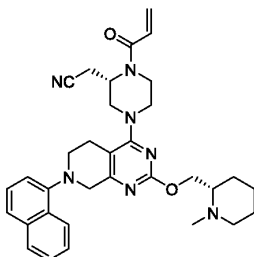
Стадия E: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: во флакон добавляли карбонат цезия (193 мг, 0,59 ммоль), бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (60 мг, 0,12 ммоль) и Rhuphos Pd G3 (9,92 мг, 0,012 ммоль), и 1-бромнафтаген (49,8 мкл, 0,36 ммоль). Флакон герметизировали и через

септу добавляли 1,4-диоксан (1187 мкл, 0,12 ммоль). Через смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем смесь нагревали до 70°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через фильтр для качественного анализа и концентрировали. Желтое твердое вещество растворяли в минимальном количестве ДХМ и очищали с помощью хроматографии на силикагелеу (0-12% MeOH в ДХМ) с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (28 мг, 0,044 ммоль, 37% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,4 [M+H]⁺.

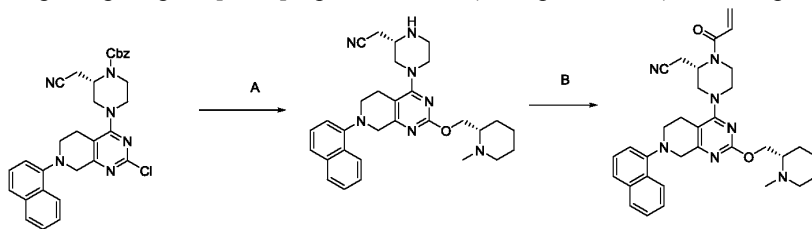
Стадия F: 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,071 ммоль) в EtOH (712 мкл, 0,071 ммоль) и ТГФ (712 мкл, 0,071 ммоль) добавляли палладий (38 мг, 0,018 ммоль) (Degussa тип, 10% масс, 50% H₂O), а затем заполняли H₂ под вакуумом под давлением баллона. Затем смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь затем разбавляли MeOH и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (30 мг, 0,060 ммоль, 85% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 498,3 [M+H]⁺.

Стадия G: 2,2,2-трифторацетат 2-(1-(бут-2-иноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила: при 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (603 мкл, 0,060 ммоль) добавляли 2-(4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,060 ммоль) и триэтила мин (12,2 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя порцию 2-бутиновой кислоты (6,08 мг, 0,072 ммоль). Циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (26,9 мкл, 0,090 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой смеси. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при 0°C. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органические слои промывали насыщенным раствором LiCl, NaCl и водой (10 мл каждая промывка). Сушили и концентрировали до твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN:H₂O, ТФК), что давало указанное в заголовке соединение 2,2,2-трифторацетат 2-(1-(бут-2-иноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 376, 11,2 мг, 0,02 ммоль, 33% выход) ЭСИ+ХИАД МС m/z 564,3 [M+H]⁺.

Пример 377



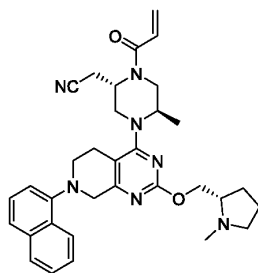
2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



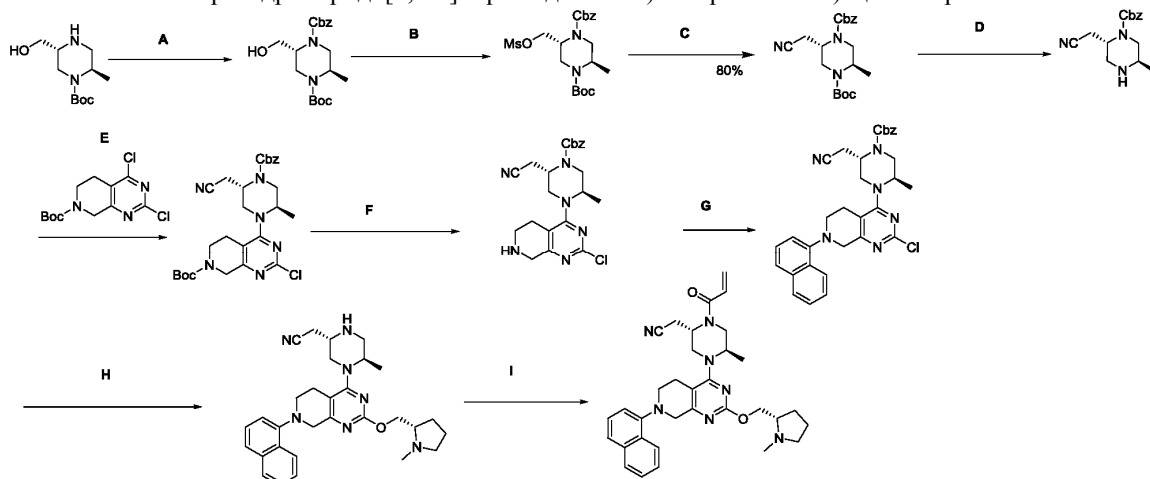
Стадия A: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,54 ммоль) в смеси изомеров диоксана добавляли (S)-1-метилпиперидин-2-ил)метанол (0,49 г, 3,8 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,53 г, 1,6 ммоль) и реакцию дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем добавляли Rhuphos Pd G3 (0,068 г, 0,081 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 1→5% MeOH/ДХМ с 2% гидроксидом аммония в качестве элюента с получением 2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,23 г, 0,45 ммоль, 83% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 [M+H]⁺.

Стадия В: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,23 г, 0,45 ммоль) в ДХМ (20 мл), охлажденного до 0°C, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,16 мл, 0,90 ммоль), затем добавляли раствор акрилоилхлорида (0,037 мл, 0,45 ммоль) (в 10 мл ДХМ) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К реакционной смеси затем добавляли 1 мл метанола и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали два раза, используя 1→10% MeOH/ДХМ с 2% NH₄OH в качестве элюента с получением твердого вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обратной фазой, используя 5→95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 377, 0,030 г, 0,053 ммоль, 12% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 [M+H]⁺.

Пример 378



2-((2S,5R)-1-акрилоил-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат: трет-бутил (2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,34 ммоль) растворяли в воде (50 мл), затем добавляли EtOAc (6,68 мл, 4,34 ммоль) и гидрокарбонат натрия (1,09 г, 13,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 3 мин. К реакционной смеси добавляли бензилкарбонхлоридат (0,648 мл, 4,56 ммоль) в 1 болюсе (внутренняя температура 19→25°C) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем слои разделяли и органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали, используя 10→70% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,2 г, 3,29 ммоль, 75,8% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 265,2 [M+H-boc]⁺.

Стадия В: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5R)-5-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: к раствору 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,2 г, 3,3 ммоль) в ДХМ, охлажденном до 0°C, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,64 г, 4,9 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,30 мл, 3,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 10→70% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5R)-5-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,3 г, 2,9 ммоль, 89% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 343,1 [M+H-boc]⁺.

Стадия С: 1-бензил 4-(трет-бутил) (2S,5R)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат: к

раствору 1-бензил 4-(трет-бутил) (2R,5R)-5-метил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (1,3 г, 2,9 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли цианид натрия (0,29 г, 5,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 48 ч при 55°C. Затем реакционную смесь разбавляли щелочным раствором (220 мл) и водный слой экстрагировали MTBE. Органические слои затем промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 10→50% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (2S,5R)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (0,90 г, 2,4 ммоль, 82% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 274,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: гидрохлорид бензил (2S,5R)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата: к раствору 1-бензил 4-(трет-бутил) (2S,5R)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (0,90 г, 2,4 ммоль) в ДХМ добавляли соляную кислоту (3,0 мл, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (добавляли еще 5 экв. HCl через 1 час). Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и вещество использовали в неочищенном виде на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 274,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E: трет-бутил 4-((2R,5S)-4-((бензилокси)карбонил)-5-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: к твердому гидрохлориду бензил (2S,5R)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,75 г, 2,4 ммоль) и трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (0,74 г, 2,4 ммоль) добавляли DMA (10 мл), затем добавляли основание Хунига (1,3 мл, 7,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в воду и водный слой экстрагировали MTBE. Слой MTBE промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью колоночной хроматографии, используя смесь 10→70% Этилацетат/гексан в качестве элюента с получением трет-бутил 4-((2R,5S)-4-((бензилокси)карбонил)-5-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (0,72 г, 1,3 ммоль, 55% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 541,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: бензил (2S,5R)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-((2R,5S)-4-((бензилокси)карбонил)-5-(цианометил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (0,72 г, 1,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли соляную кислоту (1,7 мл, 6,7 ммоль) (4M в смеси изомеров диоксана) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между EtOAc и щелочным водным раствором. Органические слои отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Вещество использовали в неочищенном виде на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

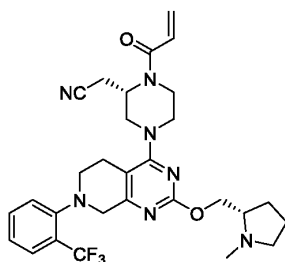
Стадия G: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил (2S,5R)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,48 г, 1,1 ммоль) в смеси изомеров гексана (40 мл) добавляли 1-йоднафтаген (1,4 г, 5,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,3 ммоль) и реакционную смесь дегазировали Ag в течение 15 мин, затем добавляли метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,14 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через стекловолоконный фильтр GFF, и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 10→70 этилацетат/гексан в качестве элюента с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,8 г, 5,1 ммоль, 64% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия H: 2-((2S,5R)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил (2S,5R)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,48 г, 0,85 ммоль) в смеси изомеров гексана (40 мл) добавляли (S)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол (0,39 г, 3,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,4 г, 4,2 ммоль) и реакционную смесь дегазировали Ag в течение 15 мин, затем добавляли метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,11 г, 0,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 1→15% (MeOH +2% NH_4OH)/ДХМ с получением бензил (2S,5R)-2-(цианометил)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,31 ммоль, 37% выход) и 2-((2S,5R)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,14 г, 0,27 ммоль, 32% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 $[M+H]^+$.

Стадия I: 2-((2S,5R)-1-акрилоил-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-((2S,5R)-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,14 г, 0,274 ммоль), охлажденному до 0°C, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,0982 мл, 0,547 ммоль), затем добавляли акрилоилхлорид (0,0225 мл, 0,274 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 1 мл метанола и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем вещество 2 раза очищали с помощью преп-ВЭЖХ с обратной фазой, элюируя → 5-95% АСН/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Объединенные фракции распределяли между EtOAc и щелочным водным раствором, и слои разделяли. Затем органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-((2S,5R)-1-акрилоил-5-метил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 378, 0,0118 г, 0,0209 ммоль, 7,62% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 $[M+H]^+$.

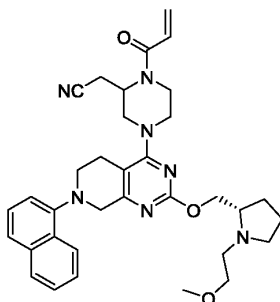
Пример 379



2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии H-J, заменяя 1-бром-2-(трифторметил)бензол на 1-бромнафтаген на стадии H. ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,3 $[M+H]^+$.

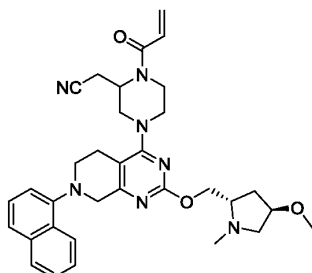
Пример 380



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 375, стадии C-G, заменяя (S)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил)метанол на (S)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол на стадии C и 1-бромнафтаген на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридина на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 596,3 $[M+H]^+$.

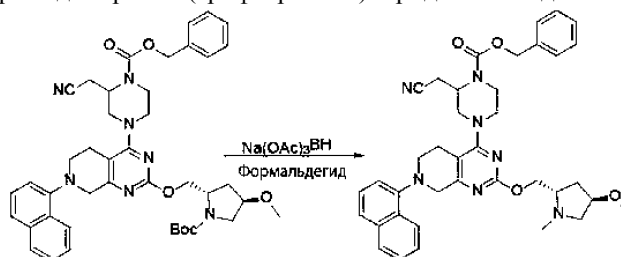
Пример 381



2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

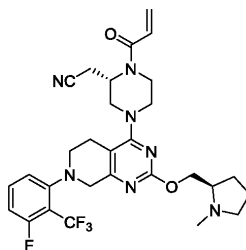
Стадия А: трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат: получали аналогично способу для примера 375, стадии С-Е, заменяя трет-бутил (2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат на (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на стадии С и 1-бромнафтаген на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридин на стадии Е



Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил 4-(2-(((2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (27,0 мг, 0,04 ммоль), формальдегид (15,7 мкл, 0,2 ммоль), Na(OAc)₃BH (17,7 мг, 0,08 ммоль) помещали в ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества, который использовали как есть.

Стадия С: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил получали аналогично способу для примера 375 стадии F и G, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 582,3 [M+H]⁺.

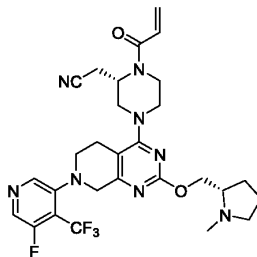
Пример 382



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии F-J, заменяя (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на стадии F и 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол на 1-бромнафтаген на стадии H. ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 [M+H]⁺.

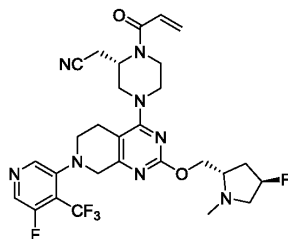
Пример 383



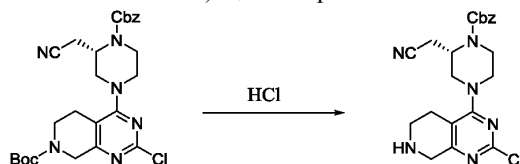
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии H-J, заменяя 3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)пиридин на 1-бромнафтаген на стадии H. ЭСИ+ХИАД МС m/z 589,3 [M+H]⁺.

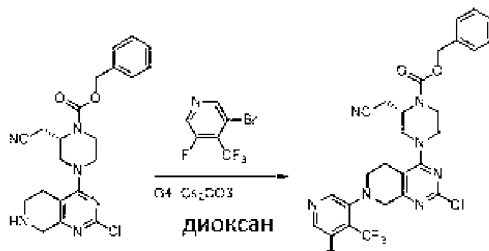
Пример 384



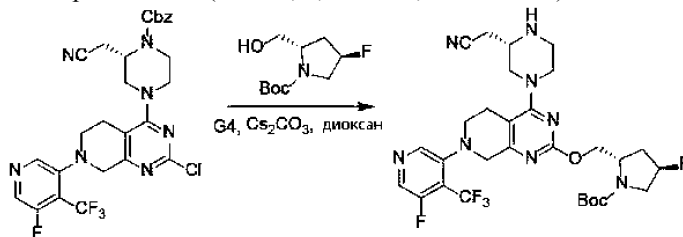
2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (5,37 г, 10,2 ммоль) помещали в ДХМ (75 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли HCl (12,7 мл, 50,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и помещали в ДХМ. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили и концентрировали с получением бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (4,33 г, 10,1 ммоль, 99% выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

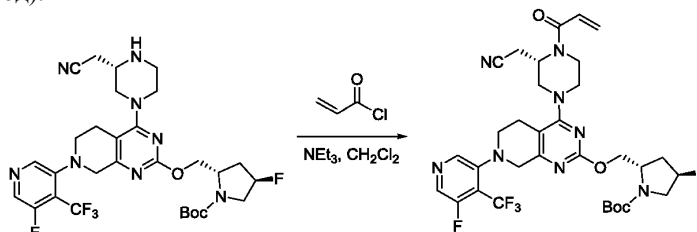


Стадия В: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: во флакон добавляли карбонат цезия (2,29 г, 7,0 ммоль), бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,3 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,30 г, 0,35 ммоль), 3-бром-5-фтор-4-(трифторметил)пиридин (1,29 г, 5,3 ммоль) и 1,4-диоксан (15,6 мл, 2,3 ммоль), флакон дегазировали Ag и закрывали, а затем нагревали до 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду, и насыщенный NH₄Cl, и смесь экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-75% EtOAc в гексане) с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (634 мг, 1,1 ммоль, 46% выход).

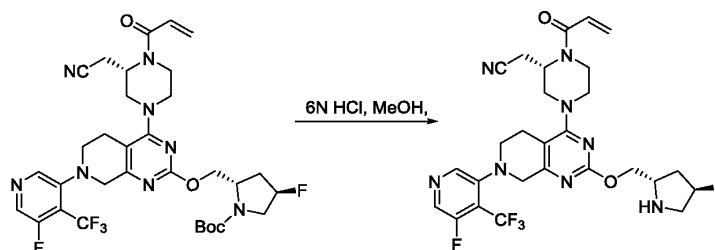


Стадия С: трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: Во флаконе с коническим дном, раствор бензил (S)-4-(2-хлор-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (634 мг, 1,07 ммоль) в диоксане (10746 мкл, 1,07 ммоль) барботи-

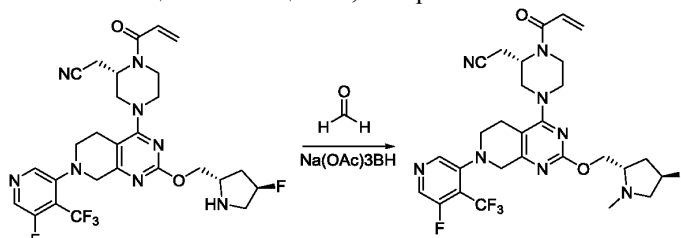
ровали аргон. Последовательно добавляли трет-бутил (2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (942 мг, 4,30 ммоль), Cs₂CO₃ (1050 мг, 3,22 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (137 мг, 0,161 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду. Смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл) и экстракты объединяли, и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH) с получением трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (579 мг, 0,907 ммоль, 84% выход).



Стадия D: трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат: трет-Бутил (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (579 мг, 0,907 ммоль), триэтиламин (379 мкл, 2,72 ммоль) помещали в CH₂Cl₂ (9066 мкл, 0,907 ммоль) и охлаждали до 0°C. Акрилоилхлорид (6044 мкл, 1,81 ммоль) добавляли (свежеприготовленный 0,3 М раствор в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Слои объединяли и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



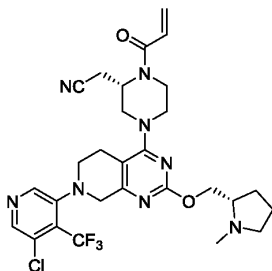
Стадия E: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: в герметичном сосуде трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (628 мг, 0,91 ммоль) помещали в MeOH (2 мл). Добавляли HCl (756 мкл, 4,53 ммоль) (6М водный) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия для доведения pH ~9. Смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали как есть.



Стадия F: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (175 мг, 0,30 ммоль), формальдегид (111 мкл, 1,48 ммоль), Na(OAc)₃BH (125 мг, 0,59 ммоль) помещали в ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли, сушили

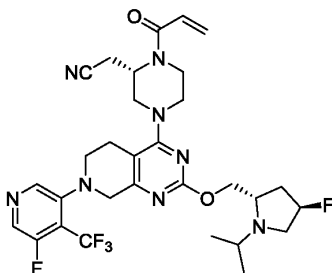
над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4-13% MeOH в ДХМ с 0,25% NH₄OH) с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (69,7 мг, 0,115 ммоль, 39% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 607,2 [M+H]⁺.

Пример 385



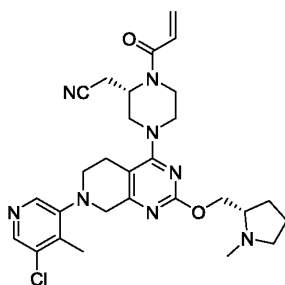
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии Н-Ж, заменяя 3-бром-5-хлор-4-(трифторметил)пиридине на 1-бромнафтаген на стадии Н и ТГФ на MeOH на стадии I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 605,3 [M+H]⁺.

Пример 386



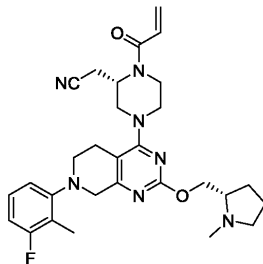
2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2S,4R)-4-фтор-1-изопропилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, получали аналогично способу для примера 384, стадия F, заменяя пропан-2-он на формальдегид на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 635,3 [M+H]⁺.

Пример 387



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-хлор-4-метилпиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-хлор-4-метилпиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии Н-Ж, заменяя 3-бром-5-хлор-4-метилпиридин на 1-бромнафтаген на стадии Н. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,2 [M+H]⁺.

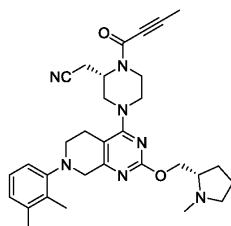
Пример 388



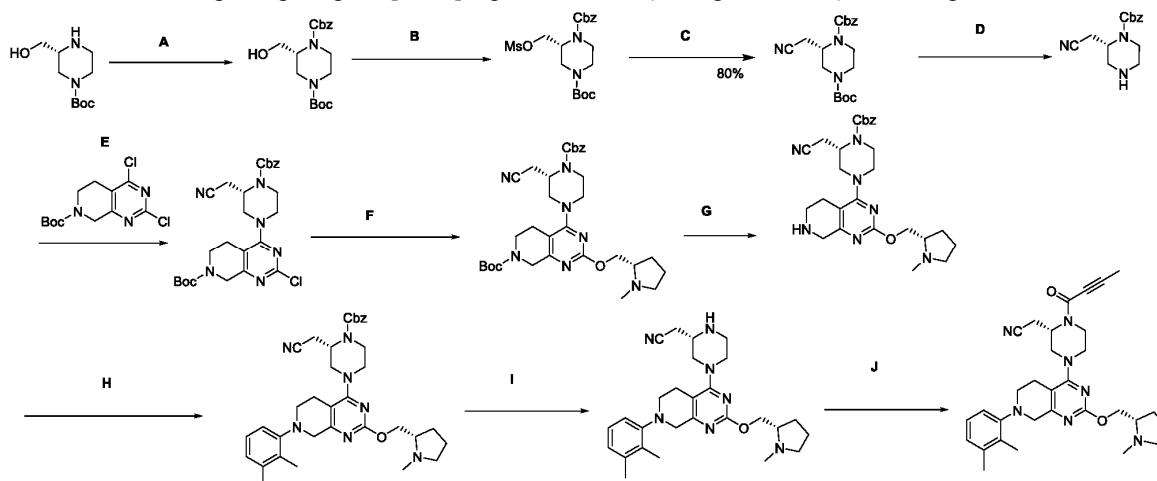
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии Н-Ј, заменяя 1-бром-3-фтор-2-метилбензол на 1-бромнафтаген на стадии Н. ЭСИ+ХИАД МС m/z 534,3 $[M+H]^+$.

Пример 389



2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-икарбоксилат: к трет-бутил (R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (76,0 г, 351 ммоль) в 3 л колбе добавляли водк (500 мл) и суспензию перемешивали до полного растворения вещества. К этой смеси добавляли EtOAc (541 мл, 351 ммоль), а затем NaHCO_3 (88,6 г, 1,05 моль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 мин (внутренняя температура = 20°C). К этой смеси добавляли Cbz-Cl (52,5 мл, 369 ммоль) в течение 3 мин (внутренняя температура 20-25°C, в этот момент наблюдали выделение газа) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня при комнатной температуре. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 10-70% EtOAc/гексан с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (114,6 г, 327,0 ммоль, 93% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 251,1 $[M-\text{Boc}+H]^+$.

Стадия В: 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: к раствору 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (32 г, 91,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (457 мл, 0,2 М), охлажденному до 0°C, добавляли DIEA (24,6 мл, 137 ммоль), затем метансульфонилхлорид (7,77 мл, 100 ммоль) в течение 1 мин и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали смесью 1:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (500 мл). Органический слой собирали, сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-

хроматографии, элюируя 10-60% EtOAc/гексан с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (33 г, 77,0 ммоль, 84,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 329,1 [M-Вос+H]⁺.

Стадия С: 1-бензил 4-(трет-бутил) (S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: В раствор 1-бензил 4-(трет-бутил) (R)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (12,6 г, 29,4 ммоль) в DMA (368 мл, 73,5 ммоль) барботировали аргон. К раствору добавляли цианид натрия (3,60 г, 73,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 1 дня, контролируя с помощью ВЭЖХ (длинный метод) для определения завершения реакции. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли 0,5M NaOH (800 мл), затем экстрагировали МТВЕ (2×). Объединенные органические слои затем промывали щелочным раствором (2×200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 10→60% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением 1-бензил 4-(трет-бутил) (S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (7,9 г, 22,0 ммоль, 75% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 260,1 [M-Вос+H]⁺.

Стадия D: гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: К раствору 1-бензил 4-(трет-бутил) (S)-2-(цианометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (20,4 г, 56,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли соляную кислоту (99,3 мл, 397 ммоль) (4,0 M раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (16,8 г, 56,8 ммоль, 100% выход) в виде пены. ЭСИ+ХИАД МС m/z 260,1 [M+H]⁺.

Стадия E: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: к раствору гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (16,8 г, 56,8 ммоль) в DMA (114 мл, 56,8 ммоль) добавляли трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (15,5 г, 51,1 ммоль), затем DIEA (39,7 мл, 227 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 л воды и экстрагировали МТВЕ (2×). Объединенные органические слои промывали водой (2×200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 10-60% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (22,8 г, 43,3 ммоль, 76% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 527,2 [M+H]⁺.

Стадия F: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: В 250 мл толстостенной трубке круглодонную колбу с навинчивающимся колпачком из ПТФЭ, в раствор трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (5,55 г, 10,5 ммоль) в диоксане (60,2 мл, 10,5 ммоль) барботировали аргон и последовательно добавляли (S)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,64 г, 31,6 ммоль), Cs₂CO₃ (10,3 г, 31,6 ммоль), Ruphos Pd G3 (0,881 г, 1,05 ммоль) и в полученную смесь барботировали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 дня. После израсходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли Cbz-Cl по мере необходимости для превращения Cbz-гидролизованного продукта в указанное в заголовке соединения. Реакционную смесь распределяли между EtOAc/10% насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом от 1,5% MeOH/0,15% NH₄OH/ДХМ до 11,25% MeOH/1,125% NH₄OH/ДХМ (предварительно приготовленная смесь 15% MeOH/1,5% NH₄OH в ДХМ и линейное изменение из 10-75% этой смеси в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (4,51 г, 7,45 ммоль, 71%). ЭСИ МС m/z 606,3 [M+H]⁺.

Стадия G: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (7,2 г, 12 ммоль) в ДХМ (1,0 г, 12 ммоль) добавляли HCl (4M в диоксане, 15 мл, 59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до бис-HCl соли. Остаток распределяли между ДХМ/NaHCO₃ (насыщ.) и водный слой экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4,72 г (0,009 ммоль, 79%). ЭСИ МС m/z 506,3 [M+H]⁺.

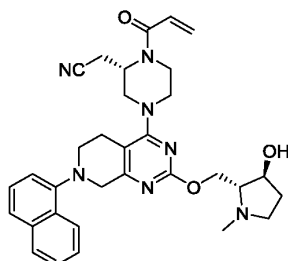
Стадия H: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: во флакон добавляли карбонат цезия (967 мг, 2,97 ммоль), бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 0,989

ммоль), Rhuphos Pd G3 (124 мг, 0,148 ммоль), 1-бром-2,3-диметилбензол (915 мг, 4,94 ммоль) и 1,4-диоксан (9889 мкл, 0,989 ммоль), флакон дегазировали Ar и закрывали, затем нагревали до 75°C в течение 24 ч. Добавляли воду и насыщенный раствор NH_4Cl , а смесь экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ/0,25% NH_4OH) с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (505 мг, 0,828 ммоль, 83,7% выход). ЭСИ МС m/z 610,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

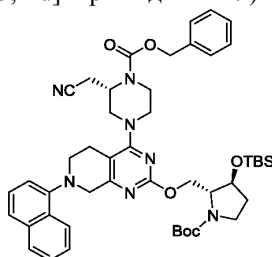
Стадия I: 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (505 мг, 0,828 ммоль) в EtOH (8282 мкл, 0,828 ммоль) и ТГФ (8282 мкл, 0,828 ммоль) добавляли палладий (441 мг, 0,207 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O), а затем заполняли H_2 под вакуумом под давлением баллона. Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли MeOH и ТГФ 1:1 и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ МС m/z 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия J: 2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: при 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (4415 мкл, 0,4415 ммоль), добавляли 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (210 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламин (122,7 мкл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя порцию бут-2-иновой кислоты (44,54 мг, 0,53 ммоль). К перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (197,1 мкл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при 0°C. Добавляли воду и твердые вещества отфильтровывали. Твердые вещества очищали с помощью силикагеля (5-18% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 389, 144 мг, 0,27 ммоль, 60%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

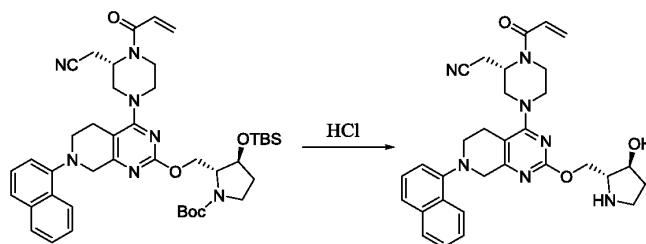
Пример 390



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,3S)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



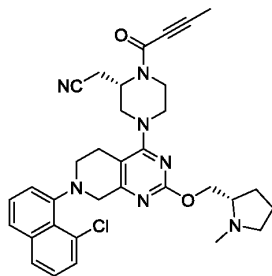
Стадия A: бензил (S)-4-(2-(((2R,3S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: получали аналогично способу для примера 400, стадия C-E, заменяя трет-бутил (2R,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на стадии C.



Стадия В: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,3S)-3-гидроксипирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил трет-бутил ((2R,3S)-2-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-2-ил)окси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (363 мг, 0,473 ммоль) помещали в MeOH (10 мл). Добавляли 6М водную HCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое использовали как есть.

Стадия С: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,3S)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 384, стадия F, заменяя 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,3S)-3-гидроксипирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил на 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5-фтор-4-(трифторметил)пирдин-3-ил)-2-(((2S,4R)-4-фторпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 [M+H]⁺.

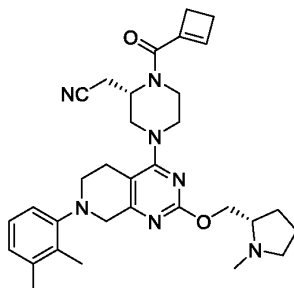
Пример 391



2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 389, стадия Н-J, заменяя 1-бром-8-хлорнафтаген на 1-бром-2,3-диметилбензол на стадии Н. ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,2 [M+H]⁺.

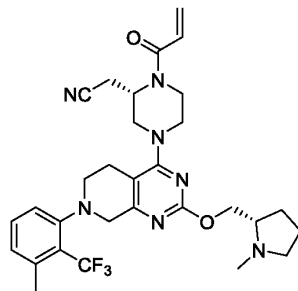
Пример 392



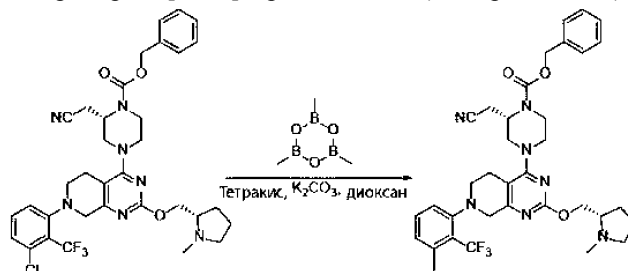
2-((S)-1-(циклобут-1-ен-1-карбонил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-(циклобут-1-ен-1-карбонил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 389 стадия J, заменяя циклобут-1-ен-1-карбоновую кислоту на бут-2-иновую кислоту. ЭСИ+ХИАД МС m/z 556,3 [M+H]⁺.

Пример 393



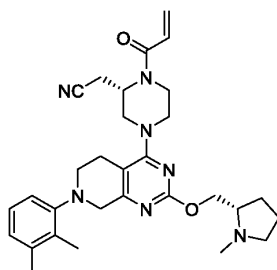
2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Бензил (S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,22 ммоль), K_2CO_3 (329 мкл, 0,66 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (82,6 мг, 0,658 ммоль) и тетракис (25,3 мг, 0,022 ммоль) помещали в диоксан (731 мкл, 0,22 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2-80% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,11 ммоль, 52% выход).

Стадия В: 2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии I и J, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(3-метил-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на стадии I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 584,3 $[M+H]^+$.

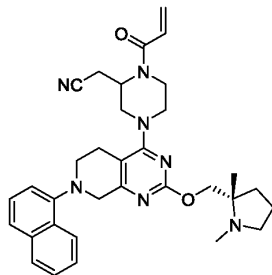
Пример 394



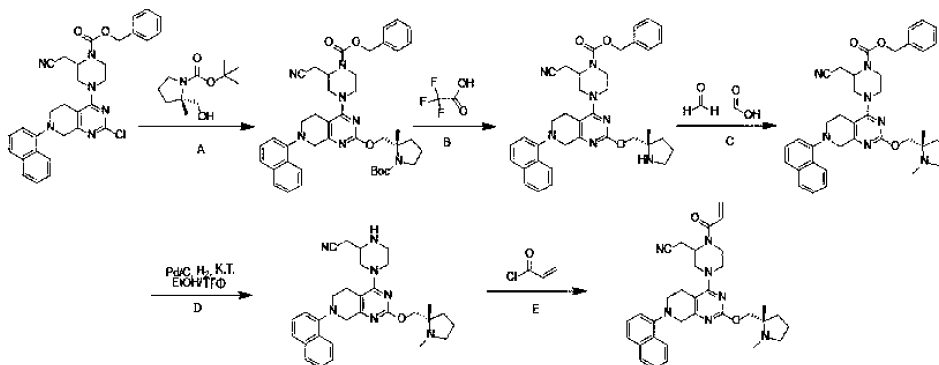
2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадии H-J, заменяя 1-бром-2,3-диметилбензол на 1-бромнафтаген на стадии H. ЭСИ+ХИАД МС m/z 530,3 $[M+H]^+$.

Пример 395



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: В пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,362 ммоль) растворяли в диоксане (181 мкл, 0,362 ммоль) и добавляли карбонат цезия (236 мг, 0,723 ммоль) и (S)-трет-бутил 2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат (389 мг, 1,81 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на комбифлэш, элюируя смесью 0-10% ДХМ:МеОН. Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (264 мг, 0,361 ммоль, 99,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 732,4 $[M+H]^+$.

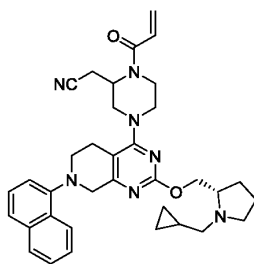
Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (264 мг, 0,361 ммоль) растворяли в дихлорметане (3607 мкл, 0,361 ммоль) и добавляли ТФК (556 мкл, 7,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2X) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 0,332 ммоль, 92,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,3 $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-2-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 0,1662 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (94,05 мкл, 2,493 ммоль) и добавляли формальдегид (1868 мкл, 24,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении хроматографировали на комбифлэш, элюируя смесью 0-10% ДХМ:МеОН. Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,1161 ммоль, 69,88% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 646,3 $[M+H]^+$.

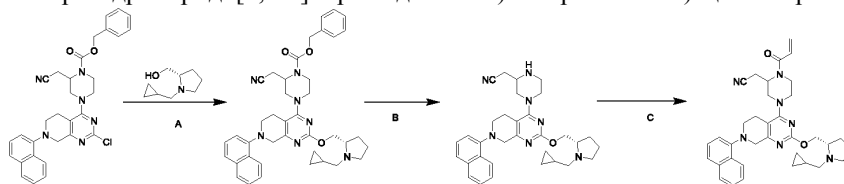
Стадия D: 2-(4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: через раствор бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (117 мг, 0,181 ммоль) в EtOH (1812 мкл, 0,181 ммоль) и ТГФ (1812 мкл, 0,181 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К полученному раствору добавляли Палладий (96,4 мг, 0,0453 ммоль) (Degussa тип, 10% масс, 50% H₂O), и сразу закрывали, и продували N₂ в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H₂. Затем смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (88 мг, 0,172 ммоль, 94,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 [M+H]⁺.

Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (88 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (1720 мкл, 0,17 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (14 мкл, 0,17 ммоль), затем добавляли основание Хунига (60 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Концентрат суспендировали в смеси 60:40 ACN: H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (14 мг, 0,025 ммоль, 14% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 [M+H]⁺.

Пример 396



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



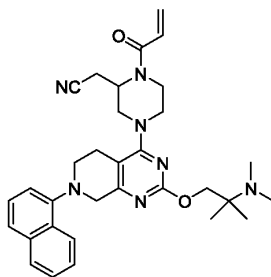
Стадия A: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: Во флаконе с коническим дном, через раствор бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,362 ммоль) в диоксане (3616 мкл, 0,362 ммоль) барботировали аргон и в атмосфере аргона последовательно добавляли (S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метанол (168 мг, 1,08 ммоль), Cs₂CO₃ (353 мг, 1,08 ммоль), Rhuphos Pd G3 (30,2 мг, 0,0362 ммоль) и барботировали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. EtOAc добавляли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 0-20% ДХМ/MeOH+2% NH₄OH. Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,134 ммоль, 37,0% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 672,4 [M+H]⁺.

Стадия B: 2-(4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: через раствор бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (90 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1340 мкл, 0,13 ммоль) и ТГФ (1340 мкл, 0,13 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К полученному раствору добавляли Палладий (36 мг, 0,033 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), и немедленно закрывали, и продували N₂ в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H₂. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (71 мг, 0,13 ммоль, 99% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 538,3 [M+H]⁺.

Стадия С: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (71 мг, 0,132 ммоль) в дихлорметане (1320 мкл, 0,132 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (10,7 мкл, 0,132 ммоль), затем основание Хунига (46,1 мкл, 0,264 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Концентрат суспендировали в смеси 60:40 ACN: H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 396, 15,7 мг, 0,0265 ммоль, 20,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 592,4 [M+H]⁺.

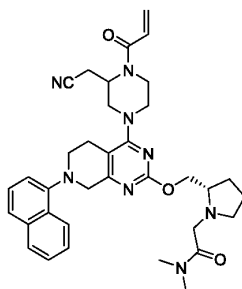
Пример 397



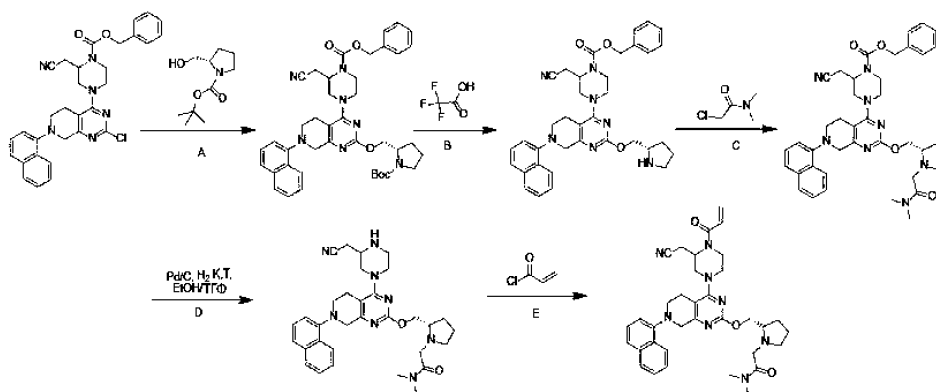
2-(1-акрилоил-4-(2-(2-(диметиламино)-2-метилпропокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(2-(2-(диметиламино)-2-метилпропокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 396, заменяя 2-диметиламино-2-метил-1-пропанол на (S)-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метанол на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 554,4 [M+H]⁺.

Пример 398



2-((2S)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



Стадия А: 2-бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: В пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,362 ммоль) растворяли в диоксане (181 мкл, 0,362 ммоль) и добавляли карбонат цезия (236 мг, 0,723 ммоль), и N-трет-бутоксикарбонил-L-пролинол (364 мг, 1,81 ммоль). Затем пробирку закрывали и нагревали до 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат хроматографировали на комбифлэш, элюируя смесью 0-10% ДХМ:MeOH. Все фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (225 мг, 0,313 ммоль, 86,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 718,4 [M+H]⁺.

Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил 4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (225 мг, 0,313 ммоль) растворяли в дихлорметане (3134 мкл, 0,313 ммоль) и добавляли ТФК (483 мкл, 6,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и органические слои промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органические слои экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-(цианометил)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (111 мг, 0,180 ммоль, 57,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 618,3 [M+H]⁺.

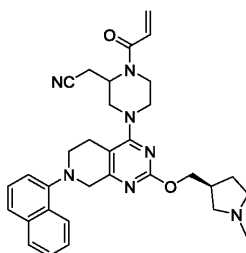
Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил 2-(цианометил)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (111 мг, 0,1797 ммоль) растворяли в дихлорметане (1797 мкл, 0,1797 ммоль) и добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (156,9 мкл, 0,8984 ммоль), и хлорацетилдиметиламин (46,20 мкл, 0,4492 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли еще 2 эквивалента основания и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на комбифлэш, элюируя смесью 0-15% ДХМ/MeOH + 0,5% NH₄OH регулятора. Все фракции, содержащие чистый желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (73 мг, 0,1039 ммоль, 57,80% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 703,3 [M+H]⁺.

Стадия D: 2-((2S)-2-(((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид: через раствор бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (73 мг, 0,10 ммоль) в EtOH (1039 мкл, 0,10 ммоль) и ТГФ (1039 мкл, 0,10 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К полученному раствору добавляли Палладий (28 мг, 0,026 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H₂O), и немедленно закрывали и продували N₂ в течение дополнительных 5 мин. Раствор затем перемешивали в атмосфере H₂. Затем смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((2S)-2-(((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (43 мг, 0,076 ммоль, 73% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 569,3 [M+H]⁺.

Стадия E: 2-((2S)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид: к суспензии 2-((2S)-2-(((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (43 мг, 0,0756 ммоль) в дихлорметане (756 мкл, 0,0756 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (6,14 мкл, 0,0756 ммоль), затем основание Хунига (26,4 мкл, 0,151 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, повторно суспендировали в смеси 60:40 ACN: H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((2S)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (14,9 мг, 0,0239 ммоль, 31,6% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 623,3 [M+H]⁺.

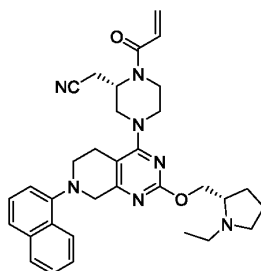
Пример 399



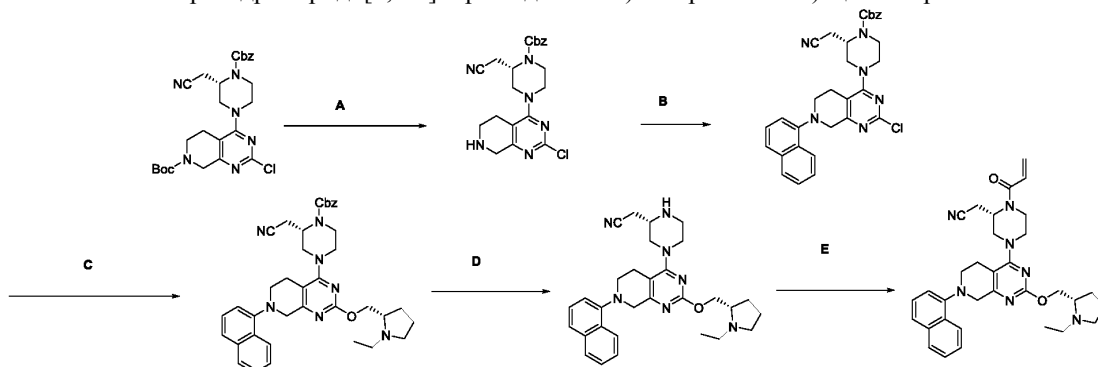
2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 396, заменяя (3R)-(1-метилпирролидин-3-ил)-метанол на (S)-(1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метанол на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,3 [M+H]⁺.

Пример 400



2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (5,0 г, 9,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли соляную кислоту (12 мл, 47 ммоль, 4 М раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до густой суспензии и добавляли смесь EtOAc/вода. Водный слой подщелачивали 1M NaOH и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном

давлении с получением бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (4,0 г, 9,4 ммоль, 99% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 427,1 $[M+H]^+$.

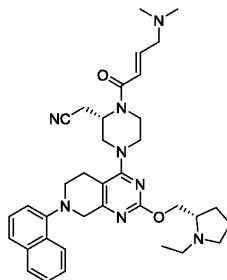
Стадия В: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (3,4 г, 8,0 ммоль) в смеси изомеров гексана (40 мл) добавляли 1-йоднафтаден (6,0 мл, 40 ммоль) и карбонат цезия (5,2 г, 16 ммоль), и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем добавляли Rhuphos Pd G3 (1,00 г, 1,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 10→70 EtOAc/Смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,8 г, 5,1 ммоль, 64% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 553,2 $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: Во флаконе с коническим дном через раствор бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,452 ммоль) в диоксане (4520 мкл, 0,452 ммоль) барботировали аргон в течение 5 мин. Последовательно добавляли (3R)-(1-этил-пирролидин-3-ил)-метанол (175 мг, 1,36 ммоль), Cs₂CO₃ (442 мг, 1,36 ммоль), Rhuphos Pd G3 (37,8 мг, 0,0452 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0-20% (MeOH + 2% NH₄OH)/ДХМ. Все фракции, содержащие чистый желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (118 мг, 0,183 ммоль, 40,4% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 646,3 $[M+H]^+$.

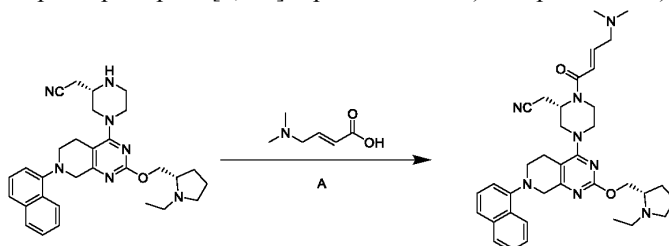
Стадия D: 2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (237 мг, 0,367 ммоль) в EtOH (3670 мкл, 0,367 ммоль) и ТГФ (3670 мкл, 0,367 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К этому раствору добавляли Палладий (97,6 мг, 0,0917 ммоль) (Degussa тип, 10% масс, 50% H₂O), и немедленно закрывали и продували N₂ в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H₂. Затем смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (155 мг, 0,303 ммоль, 82,5% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к суспензии 2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (226 мг, 0,442 ммоль) в дихлорметане (4417 мкл, 0,442 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли акрилоилхлорид (35,9 мкл, 0,442 ммоль), затем добавляли основание Хунига (154 мкл, 0,883 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и наносили на 12 г колонку RediSep Gold и хроматографировали на комбифлэш (0-15% ДХМ:MeOH +1% NH₄OH модификатора). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат суспендировали в смеси 60:40 ACN:H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 400, 136 мг, 0,240 ммоль, 54,4% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,2 $[M+H]^+$.

Пример 401

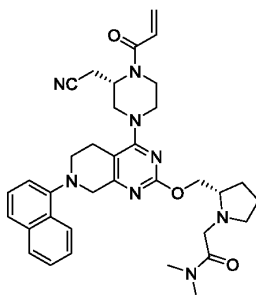


2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



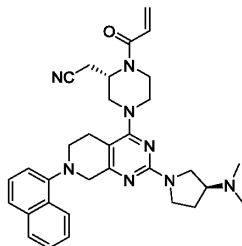
Стадия А: 2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-((S)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (150 мг, 0,293 ммоль), (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (75,7 мг, 0,586 ммоль), DIEA (256 мкл, 1,47 ммоль) в ДХМ (2932 мкл, 0,293 ммоль) добавляли NATU (167 мг, 0,440 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат разбавляли в смеси 60:40 ACN:H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(2-(((S)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 401, 27,6 мг, 0,0443 ммоль, 15,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 623,4 [M+H]⁺.

Пример 402



2-((S)-2-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид: Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 398, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат на бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 623,3 [M+H]⁺.

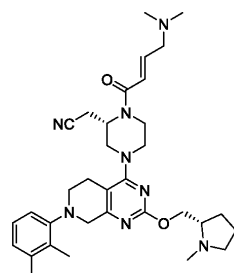
Пример 403



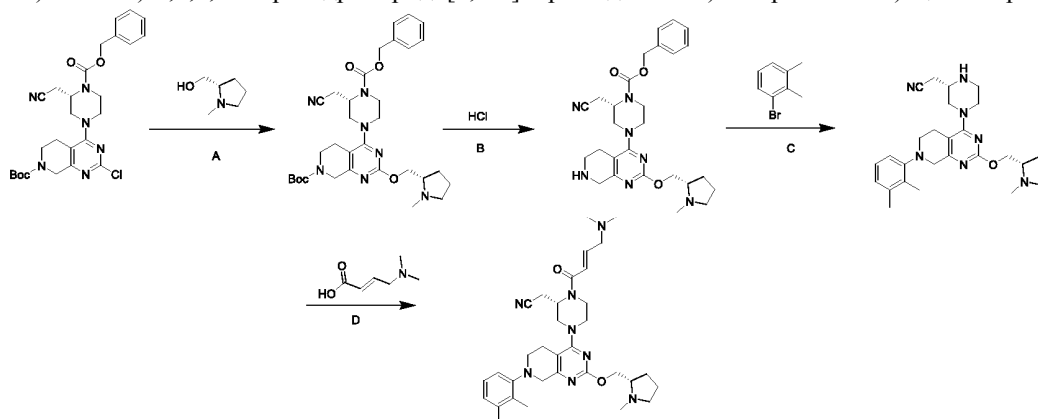
Бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 400, заменяя (3S)-(-)-3-(диметиламино)пирролидин на (3R)-(1-этил-пирролидин-3-ил)-метанол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,3 $[M+H]^+$.

Пример 404



2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 2- трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат В круглодонной колбе, раствор трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (5 г, 9,487 ммоль) в диоксане (94,87 мл, 9,487 ммоль) барботировали аргоном и последовательно добавляли (S)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,278 г, 28,46 ммоль), Cs_2CO_3 (9,273 г, 28,46 ммоль), Метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,8078 г, 0,9487 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на комбифлэш (0-12% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH) с получением трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (5,425 г, 8,508 ммоль, 89,68% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,4 $[M+H]^+$.

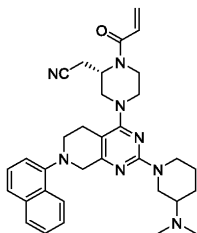
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (5,4 г, 8,915 ммоль) растворяли в дихлорметане (89,15 мл, 8,915 ммоль) и добавляли соляную кислоту (4,0М раствор в 1,4-диоксане) (11,14 мл, 44,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцион-

ную смесь разбавляли дополнительным количеством ДХМ и 1М NaOH, и слои разделяли. Органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил 2-((S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,364 г, 8,631 ммоль, 96,82% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: в круглодонной колбе, через раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,364 г, 8,631 ммоль) в диоксане (43,15 мл, 8,631 ммоль) барботировали аргон в течение 5 мин. Последовательно добавляли 1-бром-2,3-диметилбензол (5,851 мл, 43,15 ммоль), Cs_2CO_3 (14,06 г, 43,15 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,7348 г, 0,8631 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Этилацетат добавляли и реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали два раза с помощью хроматографии с нормальной фазой на комбифлэш, используя смесь 0-15% MeOH в ДХМ с 2% NH_4OH в качестве элюента. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,411 г, 0,8641 ммоль, 100,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (95 мг, 0,200 ммоль), (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (51,6 мг, 0,399 ммоль), DIEA (174 мкл, 0,999 ммоль) в ДХМ (1997 мкл, 0,200 ммоль) добавляли HATU (114 мг, 0,300 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, разбавляли в 60:40 ACN:H₂O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5-95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и свободное основание получали добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и органические фракции экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (38 мг, 0,0648 ммоль, 32,4% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 587,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

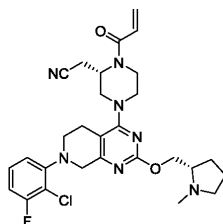
Пример 405



2-((2S)-1-акрилоил-4-(2-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((2S)-1-акрилоил-4-(2-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 400, заменяя N,N-диметилпиперидин-3-амин на (3R)-(1-этил-пирролидин-3-ил)-метанол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 565,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 406

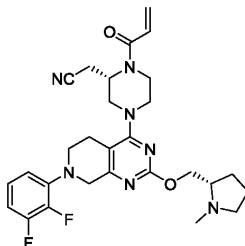


2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 234, заменяя 1-бром-2-хлор-3-фторбензол на 1-бромнафтаден на стадии Н. ЭСИ+ХИАД МС m/z 554,2 $[M+H]^+$.

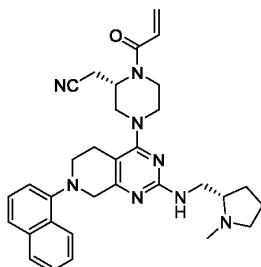
Пример 407



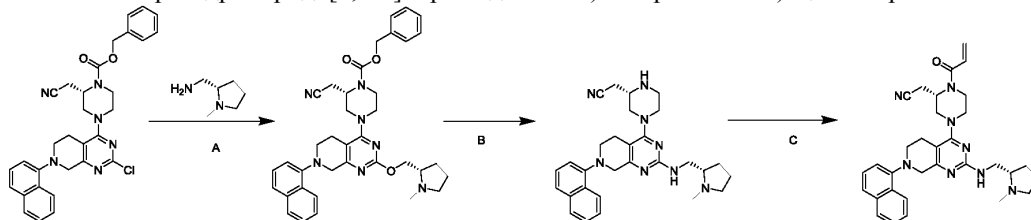
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-дифторфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-дифторфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 234, заменяя 1-бром-2,3-дифторбензол на 1-бромнафтаден на стадии Н. ЭСИ+ХИАД МС m/z 538,2 $[M+H]^+$.

Пример 408

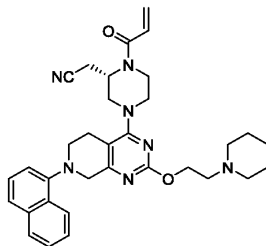


2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,542 ммоль) растворяли в диоксане и добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанамин (356 мкл, 2,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на комбифлэш, элюируя смесью 0-15% ДХМ:MeOH + 2% NH_4OH с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат ацетонитрила (146 мг, 0,231 ммоль, 42,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 631,3 $[M+H]^+$. Остальную часть получения указанного в заголовке соединения осуществляли подобно получению примера 396 Стадии В-С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 551,3 $[M+H]^+$.

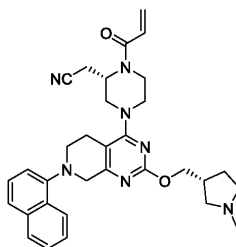
Пример 409



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(нафтаген-1-ил)-2-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(нафтаген-1-ил)-2-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 400, заменяя 1-пиперидинеэтанол на (3R)-(1-этил-пирролидин-3-ил)-метанол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 556,3 $[M+H]^+$.

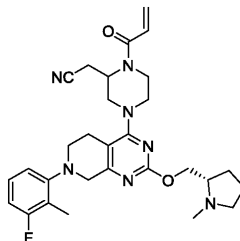
Пример 410



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 400, заменяя (R)-3-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин на (3R)-(1-этил-пирролидин-3-ил)-метанол на стадии С. ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,3 $[M+H]^+$.

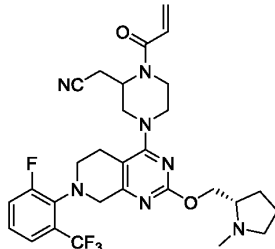
Пример 411



2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 375, стадии Е-Г, заменяя 1-бром-3-фтор-2-метилбензол на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридина на стадии Е. ЭСИ+ХИАД МС m/z 534,3 $[M+H]^+$.

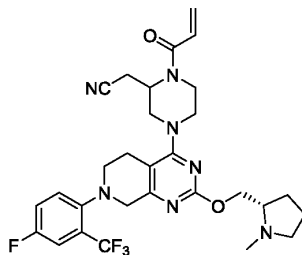
Пример 412



2-(1-акрилоил-4-(7-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(7-(2-фтор-6-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 375 стадии Е-Г, заменяя 2-бром-1-фтор-3-(трифторметил)бензол на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридин на стадии Е. ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 $[M+H]^+$.

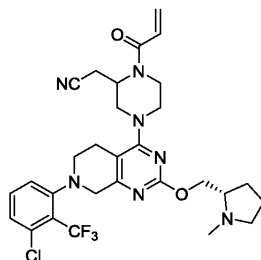
Пример 413



2-(1-акрилоил-4-(7-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(7-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 375 стадии E-G, заменяя 1-бром-4-фтор-2-(трифторметил)бензол на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридин на стадии E. ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,3 $[M+H]^+$.

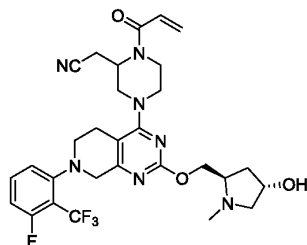
Пример 414



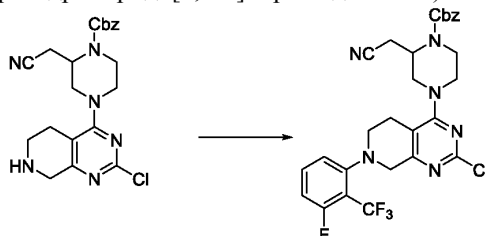
2-(1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-(1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 375 стадии E-G, заменяя 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол на гидробромид 4-бром-3-(трифторметил)пиридин на стадии E и ТГФ на MeOH на стадии F. ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,2 $[M+H]^+$.

Пример 415

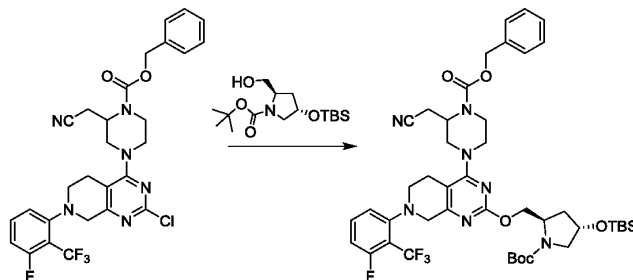


2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-(2-хлор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: во флакон добавляли карбонат цезия (4,01 г, 12,3 ммоль), бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,75 г, 4,10 ммоль) и Rhuphos Pd G3 (0,343 г, 0,410 ммоль), и 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (4,98 г, 20,5 ммоль). Флакон герметизировали и через септу добавляли 1,4-диоксан (41,0 мл, 4,10 ммоль). Через смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем смесь нагревали до 70°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через фильтр для качественного анализа и концентрировали. Желтое твердое вещество растворяли в минимальном количестве ДХМ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ) с получением бензил 4-(2-хлор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-

(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,3 г, 2,21 ммоль, 54% выход).

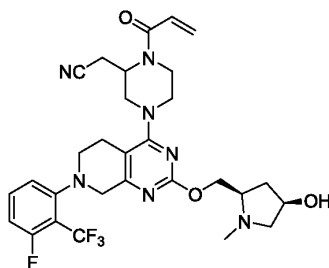


Стадия В: бензил 4-(2-(((2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: Через раствор бензил 4-(2-хлор-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,255 ммоль) в диоксане (2547 мкл, 0,255 ммоль) барботировали аргон и последовательно добавляли (2S,4R)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (211 мг, 0,637 ммоль), Cs₂CO₃ (249 мг, 0,76 ммоль), Rhuphos Pd G3 (21,3 мг, 0,026 ммоль) и пропускали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, концентрировали и остаток растворяли в ДХМ и промывали водой, водные слои отделяли и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли и концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексан 20 об. к., 50% ЭА/гексан 2 об. к., 50-100% ЭА/гексан 10 об. к.) с получением бензил 4-(2-(((2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (95 мг, 0,107 ммоль, 42% выход).

Стадия С: трет-бутил (2R,4S)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат: получали подобно получению примера 375, стадия F и G, заменяя бензил 4-(2-(((2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат на бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат на стадии F.

Стадия D: 2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-((2R,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 390, стадия В и С, заменяя трет-бутил (2R,4S)-2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил (2R,3S)-2-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,3 [M+H]⁺.

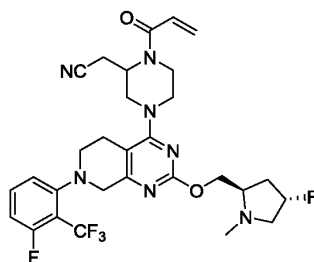
Пример 416



2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((2R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

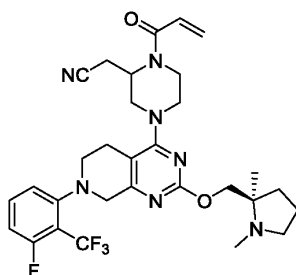
2-(1-акрилоил-4-(7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((2R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 415, стадии В-D, заменяя трет-бутил (2R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на (2S,4R)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,3 [M+H]⁺.

Пример 417



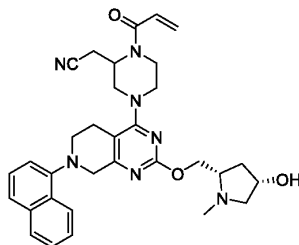
2-(1-акрилоил-4-(2-(((2R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил:
2-(1-акрилоил-4-(2-(((2R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил:
получали аналогично способу для примера 415, стадии В-D, заменяя трет-бутил (2R,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на (2S,4R)-4- {[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,2 [M+H]⁺.

Пример 418



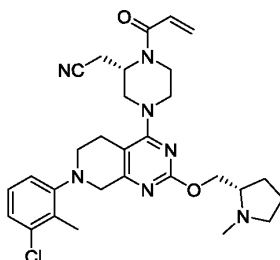
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-1,2-диметилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 415, стадии В-D, заменяя трет-бутил (R)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат на (2S,4R)-4- {[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 602,3 [M+H]⁺.

Пример 419



2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-(1-акрилоил-4-(2-(((2S,4S)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 415, стадии А-D, заменяя 1-бромнафтаден на 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол на стадии А трет-бутил (2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на (2S,4R)-4- {[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат на стадии В. ЭСИ+ХИАД МС m/z 568,3 [M+H]⁺.

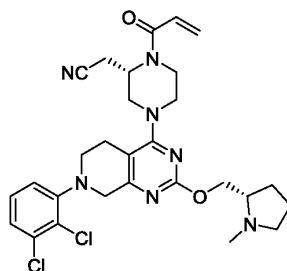
Пример 420



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадия Н-Ј, заменяя 1-бром-3-хлор-2-метилбензол на 1-бромнафтаден на стадиях Н и ТГФ на MeOH на стадиях I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 550,3 [M+H]⁺.

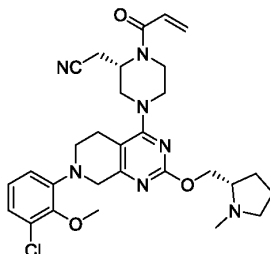
Пример 421



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-дихлорфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-дихлорфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадия Н-Ј, заменяя 1-бром-2,3-дихлорбензол на 1-бромнафтаден на стадиях Н и ТГФ на MeOH на стадиях I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,2 [M+H]⁺.

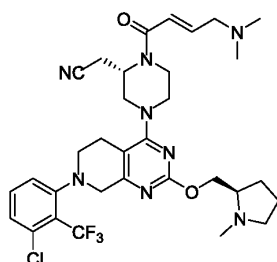
Пример 422



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадия Н-Ј, заменяя 1-бром-3-хлор-2-метоксибензол на 1-бромнафтаден на стадиях Н и ТГФ на MeOH на стадиях I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,2 [M+H]⁺.

Пример 423



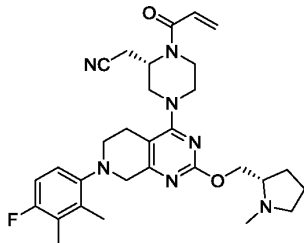
2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Стадия А: 2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: пример 234, стадия F-I, заменяя (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на стадиях F, 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол на 1-бромнафтаден на стадиях Н и ТГФ на MeOH на стадиях I.

Стадия В: 2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: N,N'-дизопропилэтиламин (29,5 мкл, 0,166 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион PF6 HATU (25,2 мг, 0,066 ммоль) добавляли к раствору транс-4-диметиламинокротоновой кислоты (6,42 мг, 0,05 ммоль) и 2,2,2-трифторацетату 2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (22 мг, 0,033 ммоль) в дихлорметане (331 мкл, 0,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, экстрагировали 30% изо-PrOH/CHCl₃ (3×), экстракты

объединяли и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (5-95% ACN/H₂O с 0,1% ТФК), затем добавляли ДХМ и водный раствор гидрокарбоната натрия с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 423, 10 мг, 0,015 ммоль, 46% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 661,3 [M+H]⁺.

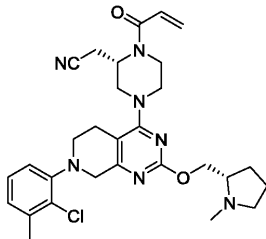
Пример 424



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(4-фтор-2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(4-фтор-2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадия Н-Ж, заменяя 1-бром-4-фтор-2,3-диметилбензол на 1-бромнафтаген на стадии Н. ЭСИ+ХИАД МС m/z 548,3 [M+H]⁺.

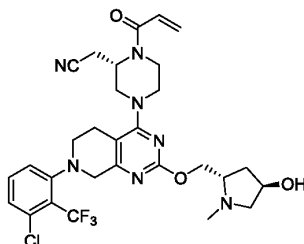
Пример 425



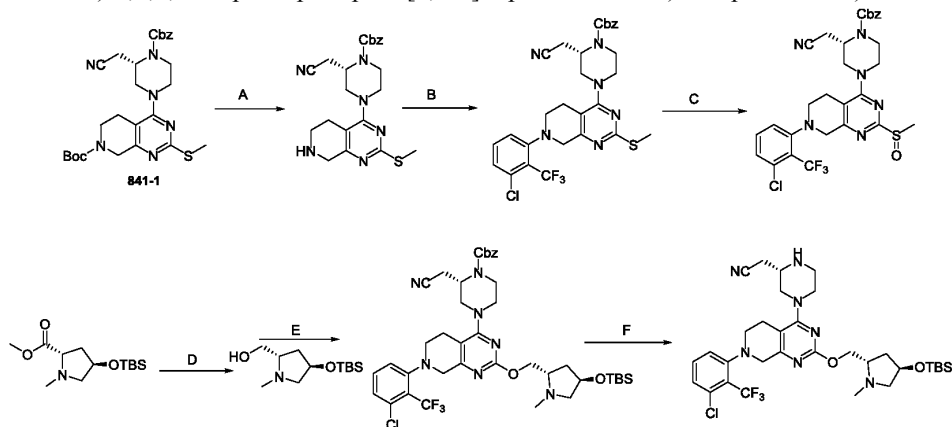
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадия Н-Ж, заменяя 1-бром-2-хлор-3-метилбензол на 1-бромнафтаген на стадии Н и ТГФ на MeOH на стадии I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 550,2 [M+H]⁺.

Пример 426



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: в смесь трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(метилтио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (741 мг, 1,38 ммоль) в дихлорметане (9171 мкл, 1,38 ммоль) добавляли соляную кислоту (1720 мкл, 6,88 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч после нагревания до к.т. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , водную фазу отделяли и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (608 мг, 1,39 ммоль, 100% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: бензил (S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: во флакон добавляли карбонат цезия (1,65 г, 5,06 ммоль), бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,74 г, 1,69 ммоль), и 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол (0,876 г, 3,37 ммоль) в 1,4-диоксане (11,2 мл, 1,69 ммоль). Смесь продували Ag в течение 10 мин и добавляли метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) RuPhos Pd G4 (0,215 г, 0,253 ммоль). Смесь продували Ag в течение 10 мин, полученную смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду, экстрагировали 30% изо- $\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$ (3×), сушили, фильтровали и концентрировали, а полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2-16% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением бензил (S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (388 мг, 0,63 ммоль, 37% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 617,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: бензил (2S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил (S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (388 мг, 0,566 ммоль) в дихлорметане (5659 мкл, 0,566 ммоль) добавляли м-хлорпербензойную кислоту (117,6 мг, 0,680 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 90 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водные слои отделяли и экстрагировали EtOAc (3×). Экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% ЭА/гексан) с получением бензил (2S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (282 мг, 0,445 ммоль, 79% выход).

Стадия D: ((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанол: к суспензии метил (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-карбоксилата (3,65 г, 13,3 ммоль) в тетрагидрофуране (66,7 мл, 13,3 ммоль), при 0°C в атмосфере азота медленно добавляли боргидрид лития (13,3 мл, 26,7 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь медленно добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали, и очищали на силикагеле (0-80% ЭА/гексан) с получением ((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (1,8 г, 5,87 ммоль, 44% выход).

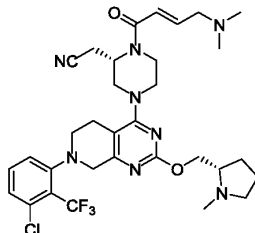
Стадия Е: бензил (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору (2S,4R)-1-бос-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(гидроксиметил)пирролидина (144 мг, 0,587 ммоль) и 2,2,2-трифторацетат бензил (2S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (258 мг, 0,294 ммоль) в толуоле (2935 мкл, 0,294 ммоль) добавляли трет-бутоксид натрия (42,3 мг, 0,440 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали водой, экстрагировали 30% изо- $\text{PrOH}/\text{CHCl}_3$ (3×), экстракты объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% ЭА/гексан 20 об. к.) с получением бензил (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (57 мг, 0,070 ммоль, 23% выход).

Стадия F: 2-((S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг, 0,069 ммоль) в ТГФ (688 мкл, 0,069 ммоль) добавляли палладий (29 мг, 0,028 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O), затем заполняли H_2

под вакуумом под давлением баллона и перемешивали в течение 6 ч. Смесь затем разбавляли MeOH и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат затем концентрировали с получением желаемого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия G: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((2S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 384 стадия D и E, заменяя 2-((S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил на трет-бутил (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(5-фтор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 620,2 [M+H]⁺.

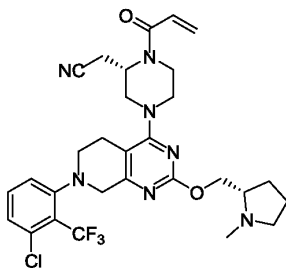
Пример 427



2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, заменяя (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол на стадии A. ЭСИ+ХИАД МС m/z 661,3 [M+H]⁺.

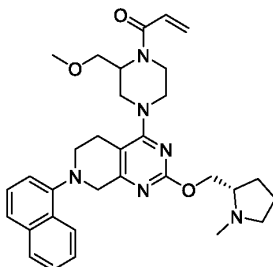
Пример 428



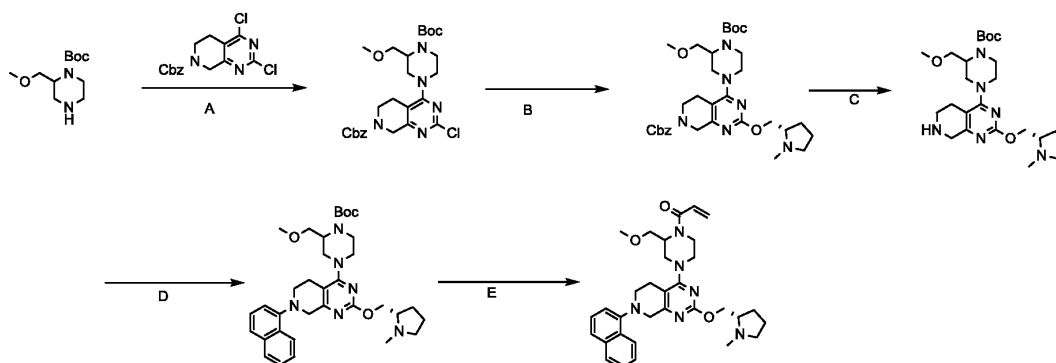
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 234, стадия H-J, заменяя 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол на 1-бромнафтаден на стадии H и ТГФ на MeOH на стадии I. ЭСИ+ХИАД МС m/z 604,2 [M+H]⁺.

Пример 429



1-(2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол



Стадия А: бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: Перемешанный раствор трет-бутил 2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,715 г, 3,10 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (3 мл, 2,96 ммоль) охлаждали на ледяной бане, затем маленькими порциями добавляли твердый бензил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (1,00 г, 2,96 ммоль), затем добавляли DIPEA (0,57 мл, 3,25 ммоль). Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (15 мл) и МТВЕ (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (2*10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт использовали на следующей стадии.

Стадия В: бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь неочищенного бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (500 мг, 0,940 ммоль), (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (216 мг, 1,88 ммоль), Cs₂CO₃ (612 мг, 1,88 ммоль) и диоксана (0,5 мл) продували азотом, флакон закрывали и перемешивали при 100°C в течение 2 ч, а затем при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и промывали водой, и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 4-10% MeOH/ДХМ +0,2% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (197 мг, 34%). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 611,4 [M+H]⁺.

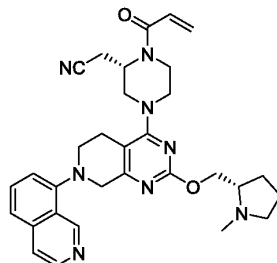
Стадия С: трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (197 мг, 0,323 ммоль), метанола (10 мл) и палладия на углеводе (10 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3*3 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении, азеотропно выпаривали с толуолом и сушили в высоком вакууме с получением продукта (150 мг, 98%). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 477,2 [M+H]⁺.

Стадия D: трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,315 ммоль), Cs₂CO₃ (308 мг, 0,944 ммоль), диоксана (1 мл), 1-йоднафтагена (0,0689 мл, 0,472 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 экв., 26,3 мг, 0,0315 ммоль) продували азотом, колбу закрывали и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (5 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 4-10% MeOH +0,5% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (131 мг, 69%). ЭСИ+ХИАД МС *m/z* 603,3 [M+H]⁺.

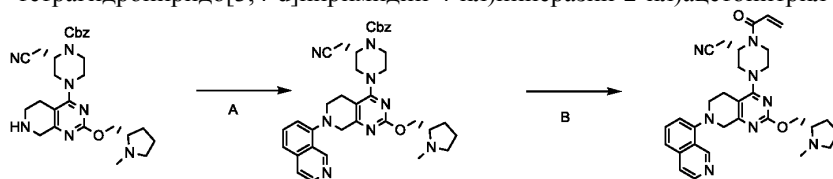
Стадия Е: 1-(2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,2157 ммоль) растворяли в 1М ТФК/ДХМ и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор распределяли между 2М Na₂CO₃ (5 мл) и ДХМ (15 мл) и слои разделяли, и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали до -30°C при перемешивании и добавляли триэтиламин (0,09018 мл, 0,6470 ммоль), затем добавляли акрилоилхлорид (0,03504 мл, 0,4313

ммоль). Через 1 мин при -30°C реакционную смесь вливали в NH_4OH (0,05 мл) и концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), фильтровали через ватный тампон и хроматографировали на силикагеле, используя смесь 5-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ} + 0,25\%$ NH_4OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 429, 19,55 мг, 16%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 557,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 430



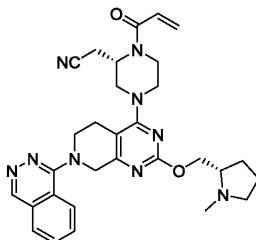
2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(изохинолин-8-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



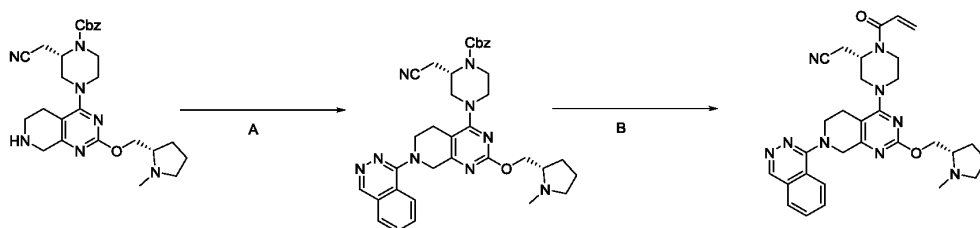
Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(изохинолин-8-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (125 мг, 0,247 ммоль), Cs_2CO_3 (242 мг, 0,742 ммоль), 8-бромизохинолина (77,2 мг, 0,371 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 экв., 20,7 мг, 0,0247 ммоль) в 2 мл диоксана продували азотом, колбу закрывали и перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% $\text{MeOH}/\text{ДХМ} + 0,4\%$ NH_4OH в качестве элюента с получением продукта (100 мг, 64%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 633,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(изохинолин-8-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(изохинолин-8-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,1580 ммоль) в MeOH -ТГФ (1:1; 3 мл) добавляли палладий на углероде (30 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) и смесь дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали EtOH (3*2 мл). Объединенные органические слои выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и раствор охлаждали при перемешивании до -30°C . К раствору добавляли NEt_3 (0,14 мл), а затем акрилоилхлорид (0,02568 мл, 0,3161 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 мин. В реакционную смесь добавляли NH_4OH (0,05 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), фильтровали через ватный тампон и хроматографировали на силикагеле, используя смесь 6-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ} + 0,6\%$ NH_4OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 430, 22,19 мг, 25%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 553,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 431



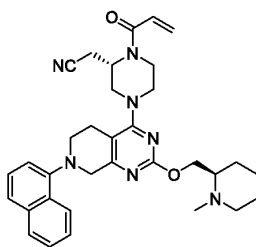
2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(фталазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



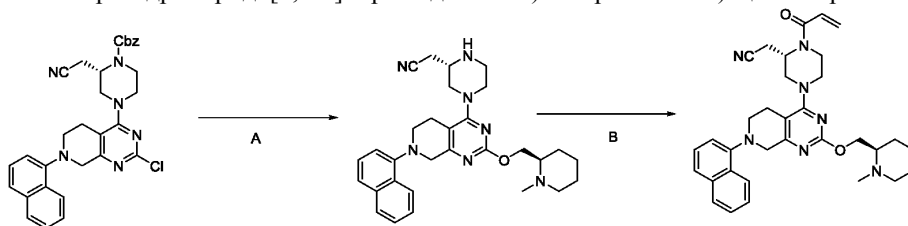
Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(фталазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (101 мг, 0,200 ммоль), 1-хлорфталазина (65,8 мг, 0,400 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,0696 мл, 0,400 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл, 0,200 ммоль) продували азотом, реакционную смесь закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (5 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 6% MeOH/ДХМ +0,6% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (53 мг, 42%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 634,3 [M+H]⁺.

Стадия В: 2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(фталазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(фталазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,09467 ммоль), метанола (2 мл) и палладия на углеороде (20 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3×3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали до -30°C при перемешивании. Затем к раствору добавляли триэтиламин (0,06598 мл, 0,4734 ммоль), затем добавляли акрилоилхлорид (0,02308 мл, 0,2840 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при -30°C. В реакционную смесь добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (1 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли воду (2 мл) и слои разделяли. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, а остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 4-10% MeOH +0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением неочищенного продукта, который очищали на Gilson преп-ВЭЖХ с обратной фазой, элюируя смесью 5-95% ацетонитрил в воде +0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, распределяли между ДХМ и насыщ. раствором Na₂CO₃ и слои разделяли. Органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (пример 431, 1,1 мг, 2%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 554,2 [M+H]⁺.

Пример 432



2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

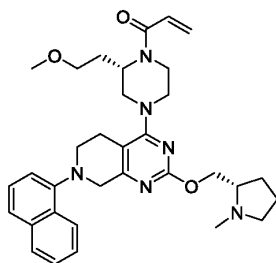


Стадия А: 2-(((S)-4-(2-(((R)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,452 ммоль), (R)-(1-метилпиперидин-2-ил)метанола (175 мг, 1,36 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил)-2-

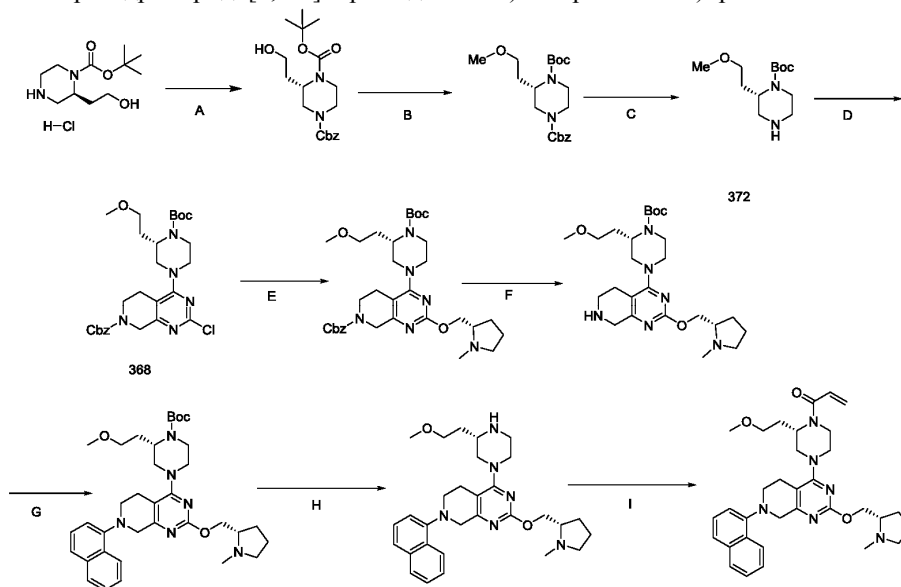
ил)палладий(II) (19,2 мг, 0,0226 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували азотом и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между МТВЕ (20 мл) и водой (5 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (5 мл), затем добавляли палладий на углеороде (70 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3×3 мл), и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: неочищенный 2-((S)-4-(2-(((R)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (292 мг, 0,57068 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли триэтиламин (238,63 мкл, 1,7120 ммоль) и раствор охлаждали до -30°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли акрилоилхлорид (92,728 мкл, 1,1414 ммоль) и смесь перемешивали при -30°C в течение 10 мин. Затем добавляли EtOH (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали до 0°C. Смесь хроматографировали непосредственно на диоксиде кремния, используя 5%MeOH +0,5% NH_4OH /ДХМ в качестве элюента, с последующей повторной очисткой вещества с использованием того же элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 432, 107,47 мг, 33%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 566,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 433



1-((S)-2-(2-метоксиэтил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А: 4-бензил 1-(трет-бутил) (S)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: к твердому гидрохлорид (S)-трет-бутил-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилату (500 мг, 1,874 ммоль) и NaHCO_3 (629,8 мг, 7,497 ммоль) добавляли EtOAc и воду (10 мл каждый), и смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли бензилкарбонохлоридат (0,4013 мл, 2,811 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при нагревании до комнатной температуры. Затем слои разделяли и органический слой промывали водой, и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 20-40% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением продукта (578 мг, 85%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 256,2 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 4-бензил 1-(трет-бутил) (S)-2-(2-метоксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат: перемешиваемый раствор 4-бензил 1-(трет-бутил) (S)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (270 мг,

0,741 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл, 0,741 ммоль) в атмосфере N₂ охлаждали до -20°C, затем одной порцией добавляли гидрид натрия (44,4 мг, 1,11 ммоль). К реакционной смеси затем добавляли йодметан (0,138 мл, 2,22 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч и продолжали перемешивание в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли лед (~5 г) и смесь распределяли между МТБЕ (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии (252 мг, 90%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 279,1 [M-Вос+H]⁺.

Стадия С: трет-бутил (S)-2-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат: к смеси 4-бензил 1-(трет-бутил) (S)-2-(2-метоксиэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (252 мг, 0,666 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на углероде (50 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) и реакционную смесь дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3×3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме с получением продукта (140 мг, 86%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 245,2 [M+H]⁺.

Стадия D: бензил (S)-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: раствор неочищенного трет-бутил (S)-2-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,573 ммоль) и N,N-диметилацетамида (0,5 мл, 0,573 ммоль) охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли бензил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (194 мг, 0,573 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,150 мл, 0,859 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между МТБЕ (20 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 2% MeOH/ДХМ в качестве элюента с получением продукта (190 мг, 61%).

Стадия E: бензил 4-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь бензил (S)-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (190 мг, 0,348 ммоль), (S)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (120 мг, 1,04 ммоль), Cs₂CO₃ (340 мг, 1,04 ммоль) и 1,4-диоксана (0,5 мл) в атмосфере N₂ нагревали до 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (3 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 4-8% MeOH/ДХМ +0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (77 мг, 35%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 625,3 [M+H]⁺.

Стадия F: трет-бутил (S)-2-(2-метоксиэтил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к смеси бензил 4-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (77 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на углероде (20 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) и суспензию дегазировали в вакууме и еще раз заполняли водородом и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Суспензию фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3×3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и азеотропно перегоняли с толуолом (2×2 мл) с получением продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 491,3 [M+H]⁺.

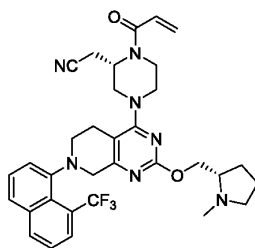
Стадия G: трет-бутил (S)-2-(2-метоксиэтил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь неочищенного трет-бутил (S)-2-(2-метоксиэтил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,122 ммоль), Cs₂CO₃ (120 мг, 0,367 ммоль), диоксана (2 мл), 1-йоднафталена (0,0268 мл, 0,183 ммоль) (1,5 экв.) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 экв., 10,2 мг, 0,0122 ммоль) продували азотом, и реакционную смесь закрывали и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 5% MeOH/ДХМ +0,5% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (56 мг, 74%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 617,4 [M+H]⁺.

Стадия H: 4-((S)-3-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин: к твердому трет-бутил (S)-2-(2-метоксиэтил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилату (56 мг, 0,091 ммоль) добавляли со-

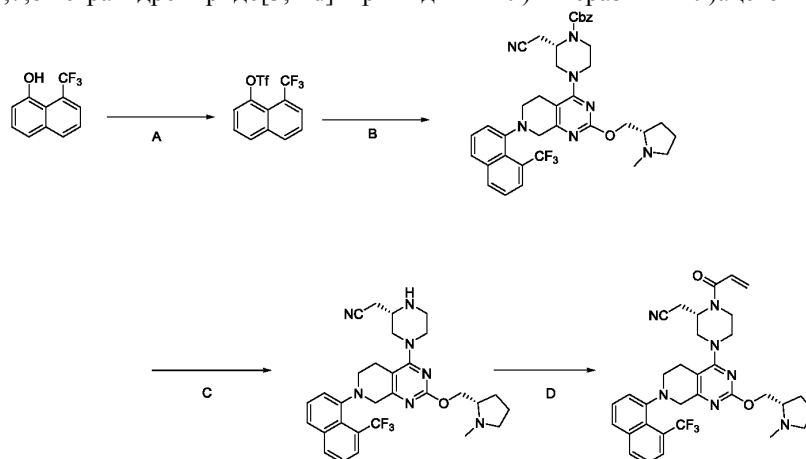
ляную кислоту (0,5 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры в течение 15 мин, после чего образовывалось твердое вещество. Органические слои декантировали и твердые вещества распределяли между ДХМ (12 мл) и 2М Na₂CO₃ (1 мл), и слои разделяли. Органический слой сушили над K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. ЭСИ+ХИАД МС m/z 517,3 [M+H]⁺.

Стадия I: 1-((S)-2-(2-метоксиэтил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Неочищенный 4-((S)-3-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин (39 мг, 0,07548 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли триэтиламин (31,56 мкл, 0,2264 ммоль) и раствор охлаждали до -40°C и перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям добавляли акрилоилхлорид (12,26 мкл, 0,1510 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 10 мин, затем добавляли MeOH (0,05 мл). Смесь нагревали до 0°C и органические фракции промывали 0,5М Na₂CO₃. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на силикагеле, используя 5% MeOH + 0,5% NH₄OH в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 433, 25,45 мг, 59%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 [M+H]⁺.

Пример 434



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 8-(трифторметил)нафтаден-1-ил трифторметансульфонат: К перемешиваемому раствору 8-(трифторметил)нафтаден-1-ола (500 мг, 2,36 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (616 мкл, 3,53 ммоль), затем по каплям добавляли трифторметансульфонатангидрид (475 мкл, 2,83 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час при нагревании до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли гексаном (20 мл) и МТВЕ (5 мл), и органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси 10% EtOAc/10% ДХМ в гексане и вещество фильтровали через слой силикагеля. Органические слои концентрировали и хроматографировали на силикагеле, используя смесь 5-10% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением неочищенного вещества. Твердое вещество окончательно кристаллизовалось из гексана, и твердое вещество промывали небольшим количеством холодного гексана с получением продукта (482 мг, 59%).

Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь неочищенного бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,38 ммоль), Cs₂CO₃ (1353 мг, 4,15 ммоль), толуола (7 мл), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 экв., 116 мг, 0,138 ммоль) и 8-(трифторметил)нафтаден-1-ил трифторметансульфоната (715 мг, 2,08 ммоль) продували азо-

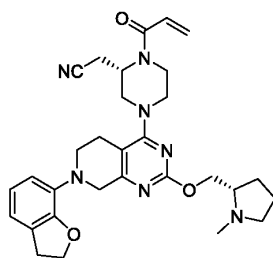
том и реакционную смесь закрывали, и перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (20 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH/ДХМ +0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (86 мг, 9%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 700,3 [M+H]⁺.

Стадия С: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (86 мг, 0,123 ммоль), метанола (3 мл, 74,2 ммоль) и палладия на углеводе (30 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и заполняли водородом и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3×3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (60 мг, 86%).

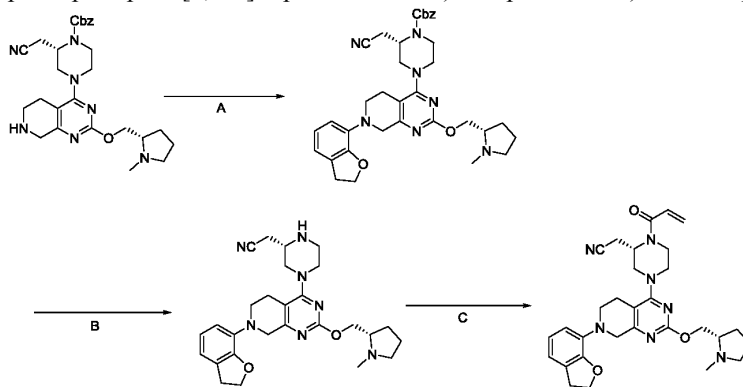
Стадия D: 2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (50 мг, 0,08839 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли триэтиламин (36,96 мкл, 0,2652 ммоль) и раствор охлаждали до -40°C, и перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям добавляли акрилоилхлорид (14,36 мкл, 0,1768 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 10 мин, затем добавляли 0,01 мл акрилоилхлорида. Затем к реакционной смеси добавляли MeOH (0,05 мл) и смесь нагревали до 0°C. Затем реакционную смесь промывали 0,5M Na₂CO₃ и отделяли органический слой. Органические слои концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на силикагеле, используя 5%MeOH +0,5% NH₄OH в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 434, 39 мг, 71%).

Пример 435



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



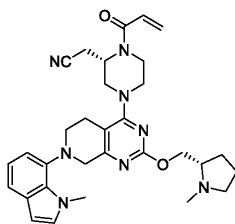
Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,396 ммоль), Cs₂CO₃ (387 мг, 1,19 ммоль), диоксана (0,5 мл), 7-бром-2,3-дигидробензофурана (118 мг, 0,593 ммоль, 1,5 экв.) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 экв., 33,7 мг, 0,0396 ммоль) продували азотом, реакционную смесь закрывали и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), а затем слои разделяли. Органический слой промывали водой и насы-

щенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% $\text{MeOH}/\text{ДХМ} + 0,4\% \text{NH}_4\text{OH}$ в качестве элюента с получением продукта (97 мг, 39%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 624,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

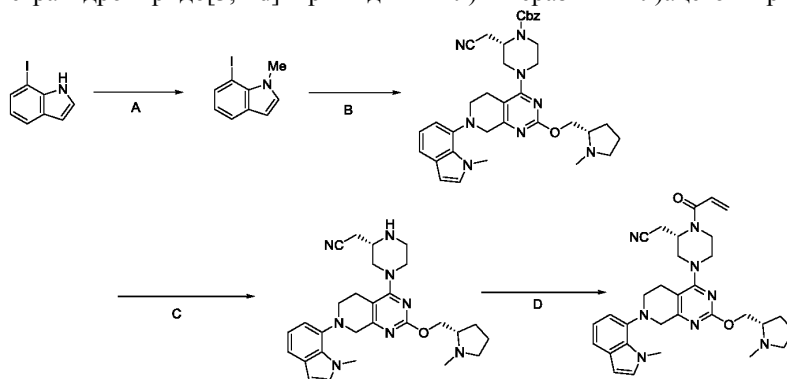
Стадия В: 2-((S)-4-(7-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (97 мг, 0,16 ммоль), метанола (4 мл), ТГФ (4 мл) и палладия на углеводе (30 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Остаток фильтровали через слой целита (1 мл) и слой целита промывали MeOH (3×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. ЭСИ+ХИАД МС m/z 490,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор 2-((S)-4-(7-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (69 мг, 0,1409 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C при перемешивании. Добавляли триэтиламин (58,93 мкл, 0,4228 ммоль), затем добавляли акрилоилхлорид (22,90 мкл, 0,2818 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при -30°C . Затем в реакционную смесь добавляли MeOH (0,05 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Органические слои промывали 0,5М Na_2CO_3 (4 мл), сушили над K_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 5% $\text{MeOH} + 0,5\% \text{NH}_4\text{OH}$ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 435, 45,85 мг, 60%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 544,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 436



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(1-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 7-йод-1-метил-1Н-индол: перемешиваемый раствор 7-йод-1Н-индола (4,11 мл, 2,06 ммоль) в N,N -диметилформамиде (4 мл, 51,9 ммоль) охлаждали до -20°C и небольшими порциями добавляли гидрид натрия (123 мг, 3,09 ммоль), затем добавляли йодметан (0,256 мл, 4,11 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Смесь распределяли между МТБЕ (40 мл) и смесью воды CO льдом (20 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество промывали МТБЕ (1 мл). Твердое вещество перекристаллизовывали из МТБЕ с получением продукта (0,31 г, 59%).

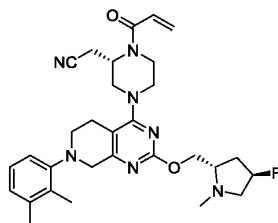
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(1-метил-1Н-индол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,396 ммоль), Cs_2CO_3 (387 мг, 1,19 ммоль), диоксана (0,5 мл), 7-йод-1-метил-1Н-индола (153 мг, 0,593 ммоль) (1,5 экв.) и метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1, Г-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G4 , 0,1 экв., 33,7 мг, 0,0396 ммоль) продували азотом и реакционную смесь закрывали, и перемешивали при 90°C в течение 5 ч, затем в течение ночи при 80°C . Реакционную смесь

охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH/ДХМ + 0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (65 мг, 26%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 635,3 [M+H]⁺.

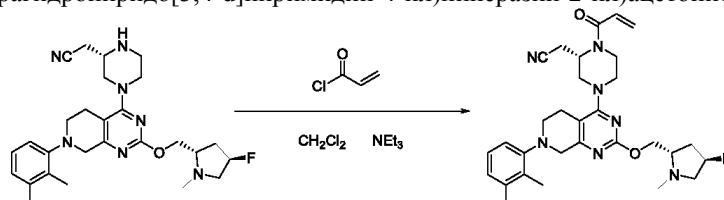
Стадия С: 2-((S)-4-(7-(1-метил-1H-индол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(1-метил-1H-индол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 0,10 ммоль), метанола (6 мл) и палладия на углеороде (30 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и еще раз заполняли водородом, и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Суспензию фильтровали через слой целита (1 мл) и слой целита промывали MeOH (3×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. ЭСИ+ХИАД МС m/z 501,3 [M+H]⁺.

Стадия D: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(1-метил-1H-индол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор 2-((S)-4-(7-(1-метил-1H-индол-7-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (51 мг, 0,1019 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C при перемешивании, затем добавляли триэтиламин (42,60 мкл, 0,3056 ммоль) и акрилоилхлорид (16,55 мкл, 0,2037 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при -30°C, в реакционную смесь добавляли MeOH (0,05 мл) и нагревали до комнатной температуры. Органические слои промывали 0,5M Na₂CO₃ (4 мл), сушили над K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 5% MeOH + 0,5% NH₄OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 436, 36 мг, 64%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 555,3 [M+H]⁺.

Пример 437

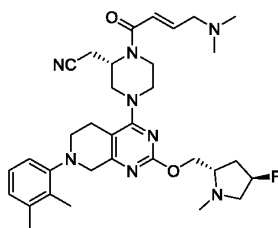


2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

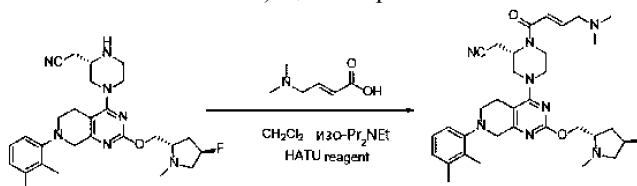


Стадия А: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (50 мг, 0,1013 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C, затем добавляли триэтиламин (42,35 мкл, 0,3039 ммоль) и акрилоилхлорид (16,46 мкл, 0,2026 ммоль). После перемешивания 5 мин при -30°C, в реакционную смесь добавляли MeOH (0,05 мл) и нагревали до комнатной температуры. Органические слои промывали 0,5M Na₂CO₃ (4 мл), сушили над K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH + 0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 437, 34 мг, 61%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 548,3 [M+H]⁺.

Пример 438

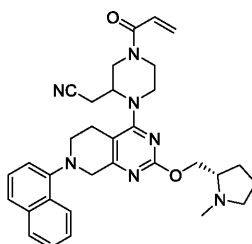


2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

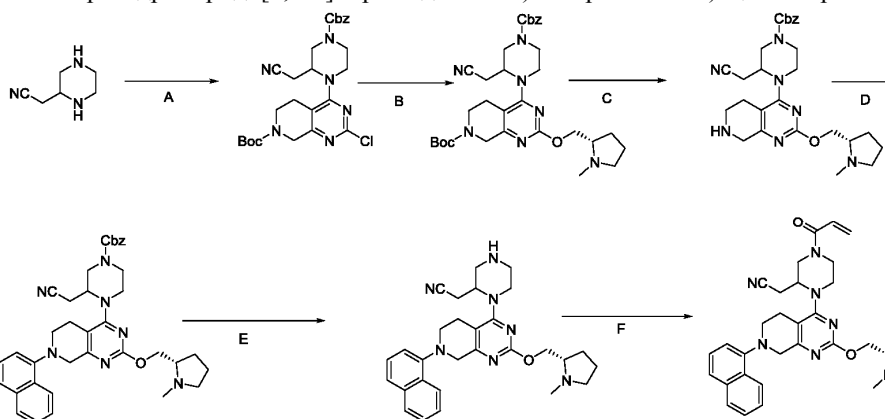


Стадия А: 2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к перемешиваемому раствору 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (50 мг, 0,1013 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновую кислоту (26,17 мг, 0,2026 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,03529 мл, 0,2026 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (57,77 мг, 0,1519 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли воду (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали NaHCO₃, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 5% MeOH +0,5% NH₄OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 438, 45 мг, 74%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 605,3 [M+H]⁺.

Пример 439



2-(4-акрилоил-1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-2-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: Перемешиваемый раствор 2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,2 г, 1,278 ммоль) в смеси ДХМ (20 мл) и изо-PrOH (10 мл) охлаждали до -30°C и по каплям добавляли бензилкарбонохлоридат (0,2190 мл, 1,534 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Органические слои концентрировали при медленном потоке N₂. Остаток растворяли в N,N-диметилацетамиде (1 мл, 1,278 ммоль), затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,3340 мл, 1,917 ммоль) и трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (0,3888 г, 1,278 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (5 мл) и МТВЕ (20 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 40-100% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением продукта (134 мг, 20%). ЭСИ+ХИАД МС m/z

527,2 [M+H]⁺.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-2-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-2-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (134 мг, 0,254 ммоль), Cs₂CO₃ (249 мг, 0,763 ммоль), метансульфоната (2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (21,6 мг, 0,0254 ммоль), (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (146 мг, 1,27 ммоль) и 1,4-диоксана (2 мл, 0,254 ммоль) продували N₂, реакцию смесь закрывали и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (5 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH + 0,4% NH₄OH/ДХМ в качестве элюента с получением продукта (60 мг, 39%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,3 [M+H]⁺.

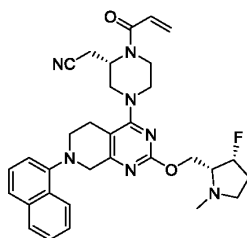
Стадия С: бензил 3-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: Очищенный (трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-2-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (60 мг, 0,09905 ммоль)) разбавляли ДХМ (0,2 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4M HCl в диоксане (0, 50 мл, 20 экв.) при перемешивании. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли в холодильнике на ночь, после чего осаждалось твердое вещество. Жидкую фазу декантировали и твердое вещество распределяли между ДХМ (10 мл) и 2M Na₂CO₃ (0,5 мл), и слои разделяли. Органические слои сушили над K₂CO₃ и концентрировали в потоке N₂. Продукт использовали в неочищенном виде на следующей стадии.

Стадия D: бензил 3-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь неочищенного бензил 3-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,0989 ммоль), Cs₂CO₃ (96,7 мг, 0,297 ммоль), диоксана (0,5 мл), 1-йоднафтадена (37,7 мг, 0,148 ммоль, 1,5 экв.) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 экв., 8,42 мг, 0,00989 ммоль) продували азотом и реакцию смесь закрывали, и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (20 мл), и водой (5 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH/ДХМ + 0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью 5-95% MeCN/вода + 0,1%ТФК (первое элюированное соединение). Целевые фракции разбавляли 2M Na₂CO₃ и водные слои экстрагировали ДХМ (3X20 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (26 мг, 42%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,3 [M+H]⁺.

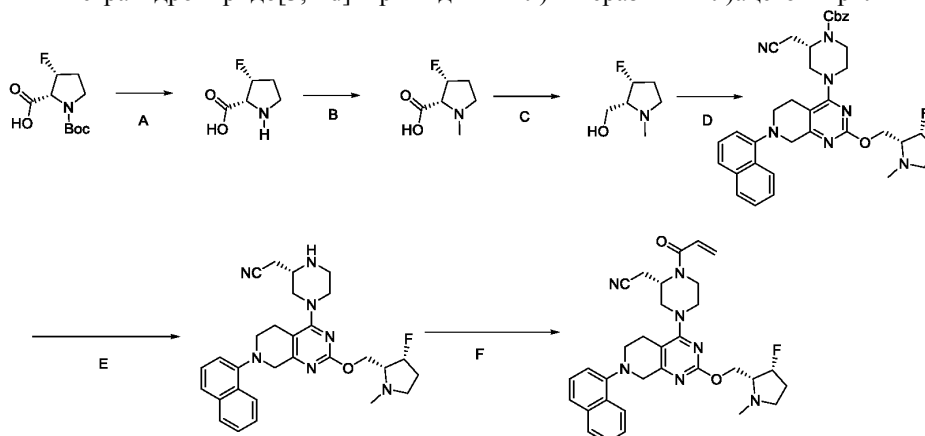
Стадия Е: 2-(1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил 3-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (26 мг, 0,041 ммоль), метанола (2 мл) и палладия на угле-роде (10 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3x3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 498,3 [M+H]⁺.

Стадия F: 2-(4-акрилоил-1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор 2-(1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (15 мг, 0,03014 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C при перемешивании, затем добавляли триэтиламин (12,60 мкл, 0,09043 ммоль) и акрилоилхлорид (4,898 мкл, 0,06028 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при -30°C, в реакцию смесь добавляли MeOH (0,05 мл) и нагревали до комнатной температуры. Органические слои промывали 0,5M Na₂CO₃ (4 мл), сушили над Na₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH + 0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 439, 8,43 мг, 51%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,2 [M+H]⁺.

Пример 440



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: (2R,3R)-3-фторпирролидин-2-карбоновая кислота: к твердой (2R,3R)-1-Вос-3-фторпирролидин-карбоновой кислоте (400 мг, 1,71 ммоль) по каплям добавляли 4М соляную кислоту (2144 мкл, 8,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли твердый NaHCO_3 (173 мг, 2,06 ммоль) и метанол (1715 мкл, 1,71 ммоль), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли дополнительную порцию MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, и обрабатывали ультразвуком до получения полной дисперсии полутвердых веществ. Суспензию использовали в неочищенном виде на следующей стадии.

Стадия В: (2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-карбоновая кислота: к перемешанной суспензии неочищенной (2R,3R)-3-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (228 мг, 1,71 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли палладий на углеводе (30 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W), затем добавляли водный формальдегид (159 мкл, 2,14 ммоль) и реакционную смесь дегазировали водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали MeOH (3×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полутвердое вещество растворяли в диоксане и выпаривали в атмосфере N_2 в течение выходных. Продукт использовали в неочищенном виде на следующей стадии.

Стадия С: (2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол: перемешиваемую суспензию неочищенной 1-Вос-2-(S)-пирролидиндикарбоновой кислоты, 3-(R)-фтор-(252 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ в атмосфере в атмосфере азота охлаждали до 0°C , затем по каплям добавляли 2,4М литийалю минийгидрид (0,999 мл, 2,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при нагревании до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в ультразвуковой бане, затем добавляли еще одну порцию литийалю минийгидрида в ТГФ (0,999 мл, 2,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Суспензию охлаждали до 0°C и последовательно добавляли воду (0,18 мл), 15% NaOH (0,18 мл) и воду (0,54 мл). Суспензию разбавляли эфиром (20 мл) и осадок отделяли. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали эфиром (3×3 мл). К объединенным органическим веществам добавляли 4М HCl /диоксан (0,45 мл, 1,1 экв.). Смесь превращалась из бесцветной суспензии в красноватый осадок. Раствор супернатанта выпаривали в вакууме. Остаточное красное твердое вещество экстрагировали минимальным количеством воды, фильтровали через ватный тампон и ватный тампон промывали небольшим количеством воды. Объединенный водный раствор насыщали KOH и экстрагировали эфиром (3×7 мл). Объединенные экстракты сушили над NaOH и частично концентрировали в атмосфере азота с получением продукта в виде раствора в эфире (340 мг в виде 40% раствора в эфире, 60%).

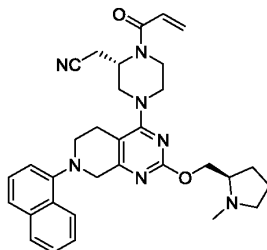
Стадия D: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,2712 ммоль), Cs_2CO_3 (265,1 мг, 0,8137 ммоль), 1,4-

диоксана (1 мл), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (23,09 мг, 0,02712 ммоль) и RuPhos (9,492 мг, 0,02034 ммоль) дегазировали азотом и перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (20 мл) и вода (5 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 3% MeOH +0,3% NH₄OH в ДХМ в качестве элюента с получением продукта (108 мг, 61%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 650,3 [M+H]⁺.

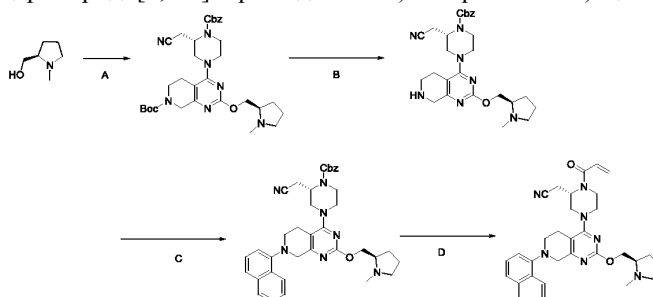
Стадия Е: 2-((S)-4-(2-(((2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (108 мг, 0,166 ммоль), метанола (5 мл) и палладия на углеороде (35 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали MeOH (3×3 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии.

Стадия F: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор 2-((S)-4-(2-(((2R,3R)-3-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (78 мг, 0,1513 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C, затем добавляли триэтиламин (63,25 мкл, 0,4538 ммоль) и акрилоилхлорид (24,58 мкл, 0,3025 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при -30°C, в реакционную смесь добавляли MeOH (0,05 мл) и нагревали до комнатной температуры. Смесь промывали 0,5M Na₂CO₃ (4 мл), сушили над Na₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 4- 10% MeOH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 440, 63 мг, 73%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 570,3 [M+H]⁺.

Пример 441



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат. Смесь трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (500 мг, 0,949 ммоль), (D)-(R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (328 мг, 2,85 ммоль)(3 экв.), Cs₂CO₃ (927 мг, 2,85 ммоль), диоксана (1 мл) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 экв., 79,3 мг, 0,0949 ммоль) продували азотом и реакционную смесь закрывали, и перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя смесь 4-10% MeOH +0,5% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (150 мг, 26%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,3 [M+H]⁺.

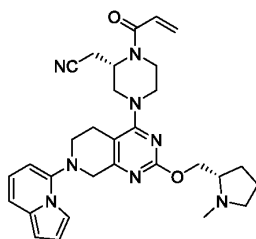
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: раствор трет-бутил 4-(((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (296 мг, 0,489 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали на сухом льду, затем добавляли 4М HCl в диоксане (1,2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при нагревании до комнатной температуры, после чего образовывался осадок. Жидкий слой декантировали и осадок промывали ДХМ (2 мл). Затем твердое вещество перемешивали со смесью ДХМ (20 мл) и 2М Na₂CO₃ (3 мл) в течение 1 ч. Слои разделяли и органические фазы сушили над Na₂CO₃, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Вещество использовали в неочищенном виде на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,3 [M+H]⁺.

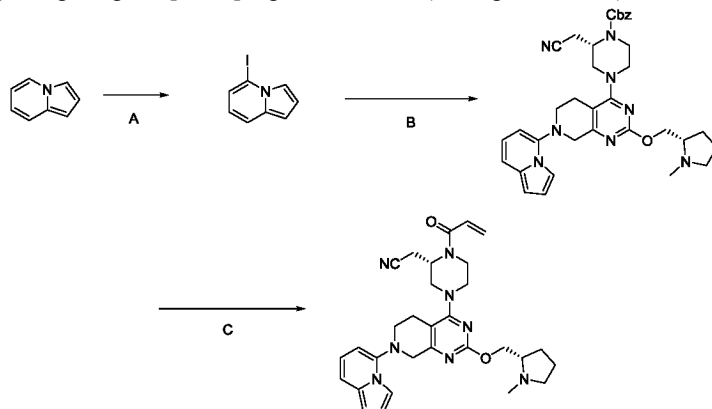
Стадия С: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь неочищенного бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (247 мг, 0,489 ммоль), Cs₂CO₃ (477 мг, 1,47 ммоль), диоксана (2 мл), 1-йоднафтагена (107 мкл, 0,733 ммоль, 1,5 экв.) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 экв., 40,9 мг, 0,0489 ммоль) продували азотом и реакционную смесь закрывали и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 5% MeOH/ДХМ +0,25% NH₄OH в качестве элюента с получением продукта (216 мг, 70%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,3 [M+H]⁺.

Стадия D: 2-(((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к перемешиваемому раствору бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (216 мг, 0,3419 ммоль) в MeOH-ТГФ (1:1, 3 мл) добавляли палладий на углероде (50 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) и смесь дегазировали в вакууме, заполняли водородом и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл) и слой целита промывали EtOH (3×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в ДХМ (10 мл). Раствор охлаждали при перемешивании до -30°C, затем добавляли NEt₃ (0,28 мл, 1,71 ммоль), акрилоилхлорид (0,08333 мл, 1,026 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -30°C в течение 1 мин. В реакционную смесь добавляли NH₄OH (0,05 мл) и нагревали до комнатной температуры. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), фильтровали через ватный тампон и хроматографировали на силикагеле, используя 5-10% MeOH +0,25% NH₄OH в ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 441, 109 мг, 58%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 552,3 [M+H]⁺.

Пример 442



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(индолизин-5-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 5-йодиндолизин: к перемешиваемому раствору индолизина (5,69 мл, 1,71 ммоль) и

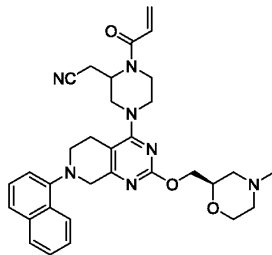
N1,N1,N2,N2-тетраметилэтан-1,2-диамина (0,282 мл, 1,88 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5,7 мл, 1,71 ммоль), охлажденном до -80°C , добавляли по каплям раствор бутиллития (120 мг, 1,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до -20°C и выдерживали при -20°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до -80°C и добавляли раствор йода (433 мг, 1,71 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали гексаном. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя гексан в качестве элюента с получением продукта (216 мг).

Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(индолизин-5-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь неочищенного бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,198 ммоль), Cs_2CO_3 (193 мг, 0,593 ммоль), диоксана (0,5 мл), 5-йодиндолизина (72,1 мг, 0,297 ммоль) (1,5 экв.) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 экв., 16,8 мг, 0,0198 ммоль) продували азотом и реакционную смесь закрывали и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (10 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH/ДХМ +0,4% NH_4OH в качестве элюента с получением продукта (74 мг, 60%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 621,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

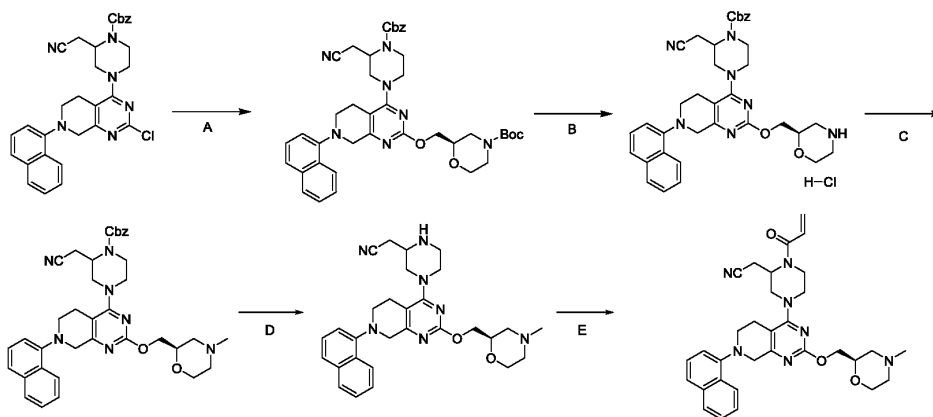
Стадия С: 2-((S)-4-(7-(индолизин-5-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: смесь бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(индолизин-5-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (74 мг, 0,12 ммоль), метанола (5 мл) и палладия на углеороде (20 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали в вакууме и заполняли водородом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Суспензию фильтровали через слой целита (1 мл) и слой целита промывали MeOH (3×2 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 487,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(индолизин-5-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор 2-((S)-4-(7-(индолизин-5-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (50 мг, 0,1027 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C , затем добавляли триэтиламин (42,96 мкл, 0,3082 ммоль) и акрилоилхлорид (16,70 мкл, 0,2055 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при -30°C реакционную смесь вливали в насыщ. раствор NaHCO_3 (1 мл) и нагревали до комнатной температуры, затем добавляли воду (2 мл). Слои разделяли и органические слои сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH +0,4% NH_4OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 442, 33 мг, 59%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 571,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 443



2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2R)-2-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат: получали аналогично способу для примера 375 стадия С, заменяя бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (65 мг, 0,118 ммоль) и (R)-N-Вос-2-гидроксиметилморфолин (76,6 мг, 0,353 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕtОAc с получением трет-бутил (2R)-2-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (49 мг, 0,0668 ммоль, 56,8% выход). ЭСИ+ МС m/z 734,3 (100%) $[M+H]^+$.

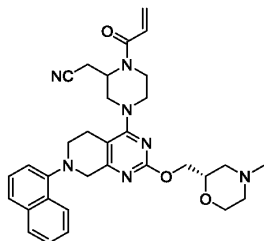
Стадия В: гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата: получали по аналогичной методике примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (2R)-2-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (49 мг, 0,067 ммоль) с получением гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,067 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 634,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,067 ммоль), формальдегида (54 мг, 0,67 ммоль) (37% мас., в МеОН/вода) в ДХМ (671 мкл, 0,067 ммоль) и ТГФ (671 мкл, 0,067 ммоль) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (142 мг, 0,67 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1 н NaOH. Водный слой экстрагировали этилацетатом (1×). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом 25-50% 10%МеОН/1% NH_4OH /ДХМ смесь в ДХМ. содержащие продукт фракции концентрировали с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (22 мг, 0,034 ммоль, 51%). ЭСИ+ МС m/z 648,3 (100%) $[M+H]^+$.

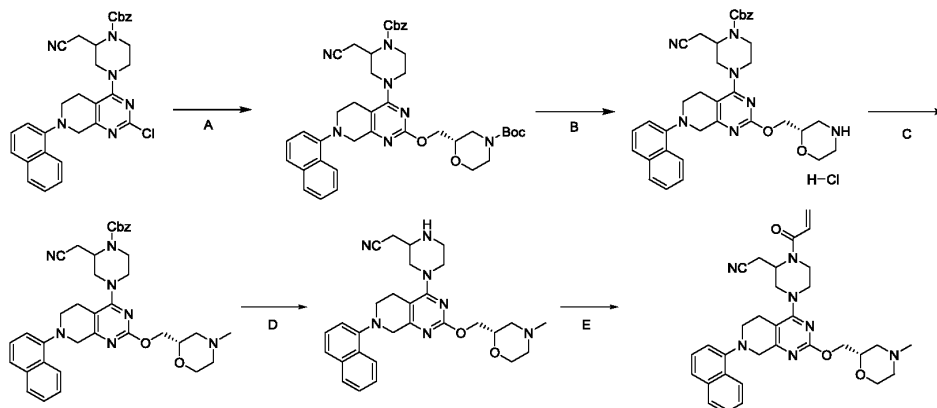
Стадия D: 2-(4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (22 мг, 0,034 ммоль) с получением 2-(4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (15,9 мг, 0,031 ммоль, 91%). ЭСИ+МС m/z 514,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-(4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (16 мг, 0,031 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 443, 8,0 мг, 0,014 ммоль, 46%). ЭСИ+ МС m/z 568,3 (100%) $[M+H]^+$.

Пример 444



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат: получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия С, заменяя бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (65 мг, 0,118 ммоль) и трет-бутил (S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (76,6 мг, 0,353 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕtОAc с получением трет-бутил (2S)-2-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (43 мг, 0,059 ммоль, 49,9% выход). ЭСИ+ МС m/z 734,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия В: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат гидрохлорид: получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (2S)-2-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (43 мг, 0,059 ммоль) с получением гидрохлорида бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (39 мг, 0,058 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 634,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

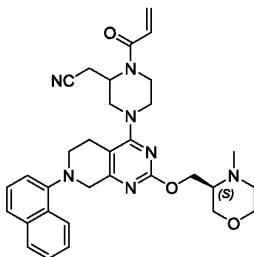
Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (39 мг, 0,067 ммоль) с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (17 мг, 0,026 ммоль, 45%). ЭСИ+ МС m/z 648,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-(4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (17 мг, 0,026 ммоль) с получением 2-(4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (13,5 мг, 0,026 ммоль, 100%). ЭСИ+МС m/z 514,3 (100%) $[M+H]^+$.

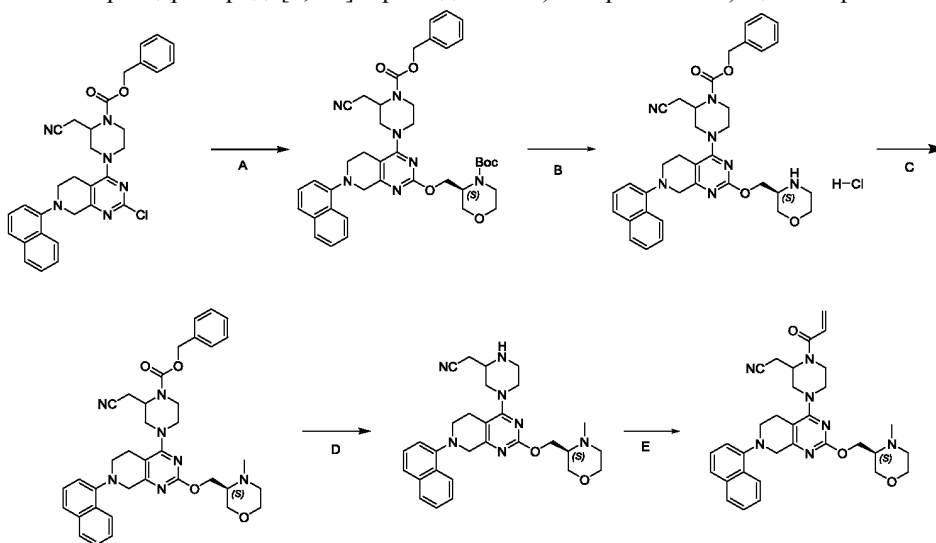
Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-(4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (13,5 мг, 0,026 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 444, 9,5 мг, 0,017 ммоль, 65%). ЭСИ+ МС m/z 568,3 (100%) $[M+H]^+$.

Пример 445



2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (3S)-3-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия С, заменяя бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (65 мг, 0,118 ммоль) и трет-бутил (R)-3-(гидроксииметил)морфолин-4-карбоксилат (76,6 мг, 0,353 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕtОAc с получением трет-бутил (3S)-3-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (80 мг, 0,109 ммоль, 92,8% выход). ЭСИ+ МС m/z 734,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия В: гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-морфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (3S)-3-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (80 мг, 0,11 ммоль) с получением гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-морфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (73 мг, 0,11 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 634,3 (100%) $[M+H]^+$.

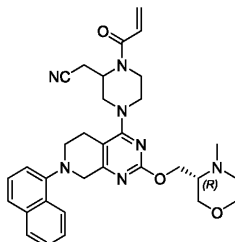
Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-морфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (73 мг, 0,109 ммоль), с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (27,6 мг, 0,042 ммоль, 39%). ЭСИ+ МС m/z 648,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-(4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (27,6 мг, 0,042 ммоль) с получением 2-(4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (20,2 мг,

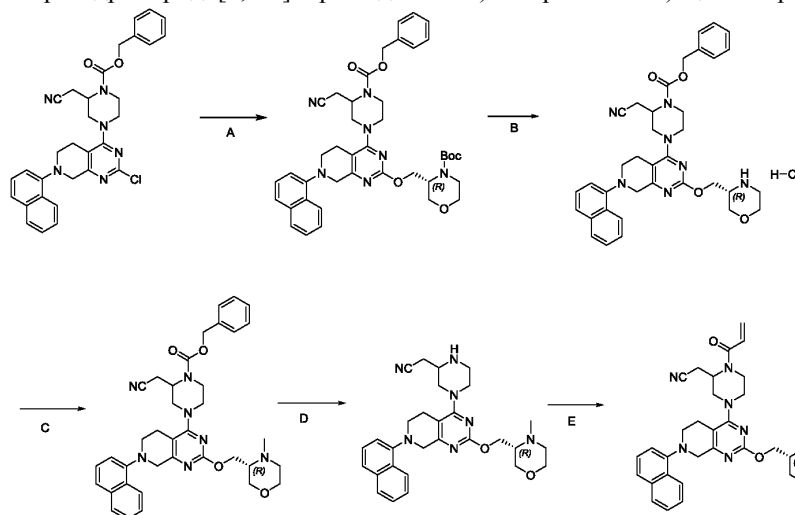
0,039 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 514,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия Е: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-(4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (20,2 мг, 0,0393 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(2-(((S)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 445, 15 мг, 0,026 ммоль, 67%). ЭСИ+ МС m/z 568,3 (100%) $[M+H]^+$.

Пример 446



2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (3R)-3-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия С, заменяя бензил 4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (65 мг, 0,118 ммоль) и трет-бутил (S)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (76,6 мг, 0,353 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕtОAc с получением трет-бутил (3R)-3-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (50 мг, 0,068 ммоль, 58,0% выход). ЭСИ+ МС m/z 734,3 (100%) $[M+H]^+$.

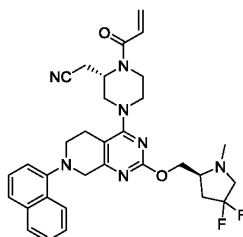
Стадия В: гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (3R)-3-(((4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (50 мг, 0,068 ммоль) с получением гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (46 мг, 0,068 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 634,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя гидрохлорид бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (73 мг, 0,109 ммоль), с получением бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (23,0 мг, 0,036 ммоль, 52%). ЭСИ+ МС m/z 648,3 (100%) $[M+H]^+$.

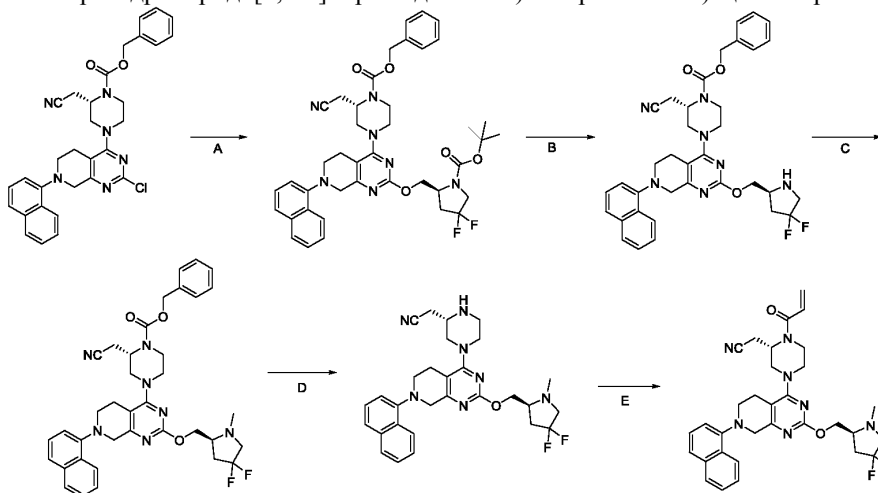
Стадия D: 2-(4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (23,0 мг, 0,036 ммоль) с получением 2-(4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (18,2 мг, 0,036 ммоль, 100%). ЭСИ+МС m/z 514,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-(4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (18,2 мг, 0,036 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 446, 14 мг, 0,025 ммоль, 69%). ЭСИ+МС m/z 568,3 (100%) $[M+H]^+$.

Пример 447



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия A: бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия C, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (50 мг, 0,090 ммоль) и трет-бутил (S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (64,3 мг, 0,271 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕтОАс с получением бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль, 22,0% выход). ЭСИ+МС m/z 754,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия B: гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (18 мг, 0,024 ммоль) с получением гидрохлорида бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (16 мг, 0,023 ммоль, 100%). ЭСИ+МС m/z 654,3 (100%) $[M+H]^+$.

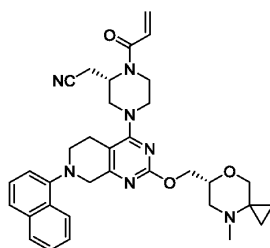
Стадия C: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-

(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4,4-дифторпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (16 мг, 0,023 ммоль), с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (16,0 мг, 0,024 ммоль, 52%). ЭСИ+ МС m/z 668,3 (100%) [M+H]⁺.

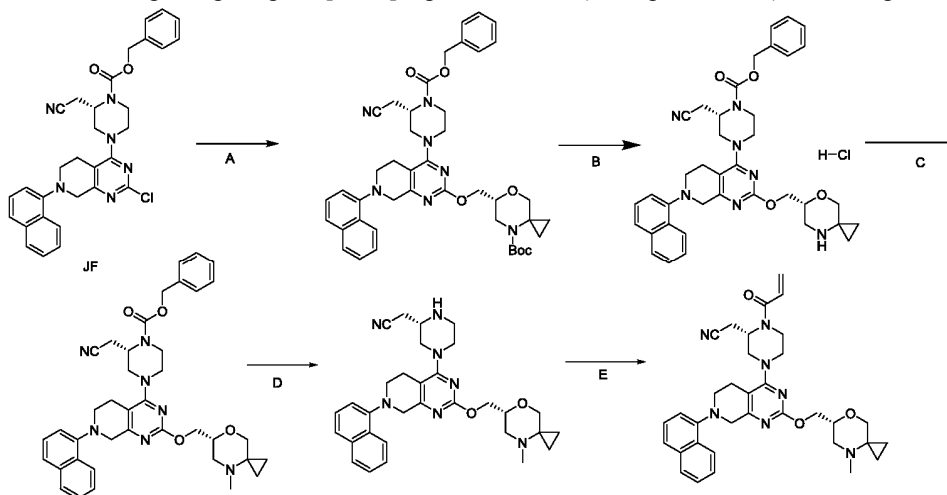
Стадия D: 2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (16,0 мг, 0,024 ммоль) с получением 2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (8,0 мг, 0,015 ммоль, 63%). ЭСИ+ МС m/z 534,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия E: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (8,0 мг, 0,015 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 447, 4 мг, 0,007 ммоль, 45%). ЭСИ+ МС m/z 588,3 (100%) [M+H]⁺.

Пример 448



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия A: трет-бутил (R)-6-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия С, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (25 мг, 0,045 ммоль) и трет-бутил (R)-6-(гидроксиметил)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (33,0 мг, 0,136 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕtОAc с получением трет-бутил (R)-6-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (35 мг, 0,0461 ммоль, 100% выход). ЭСИ+ МС m/z 760,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия B: гидрохлорид бензил (S)-4-(2-(((R)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-

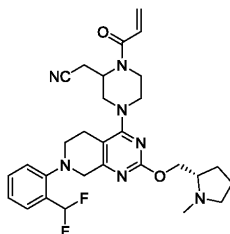
(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (R)-6-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (35 мг, 0,046 ммоль) с получением гидрохлорида бензил (S)-4-(2-(((R)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (32 мг, 0,046 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 660,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя гидрохлорид бензил (S)-4-(2-(((R)-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (32 мг, 0,046 ммоль), с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (31 мг, 0,046 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 674,3 (100%) $[M+H]^+$.

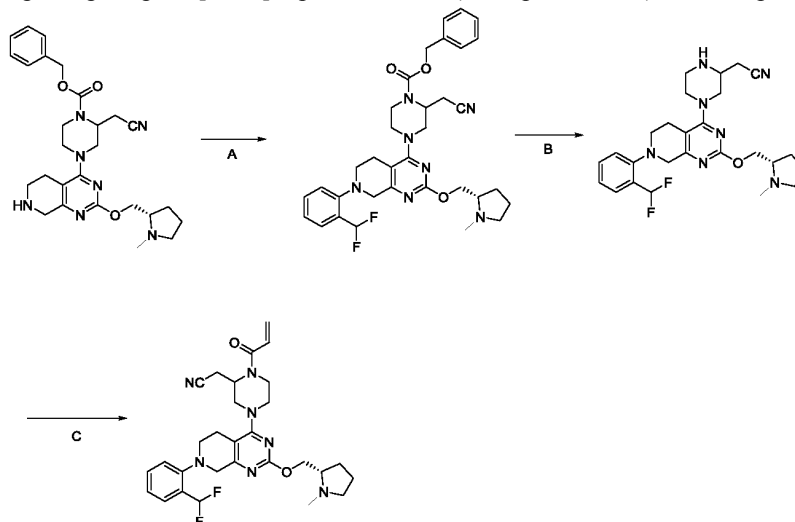
Стадия D: 2-((S)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (31,0 мг, 0,046 ммоль) с получением 2-((S)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (18,0 мг, 0,033 ммоль, 72%). ЭСИ+МС m/z 540,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-((S)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (18,0 мг, 0,033 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 448, 5,8 мг, 0,010 ммоль, 29%). ЭСИ+ МС m/z 594,3 (100%) $[M+H]^+$.

Пример 449



2-(1-акрилоил-4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



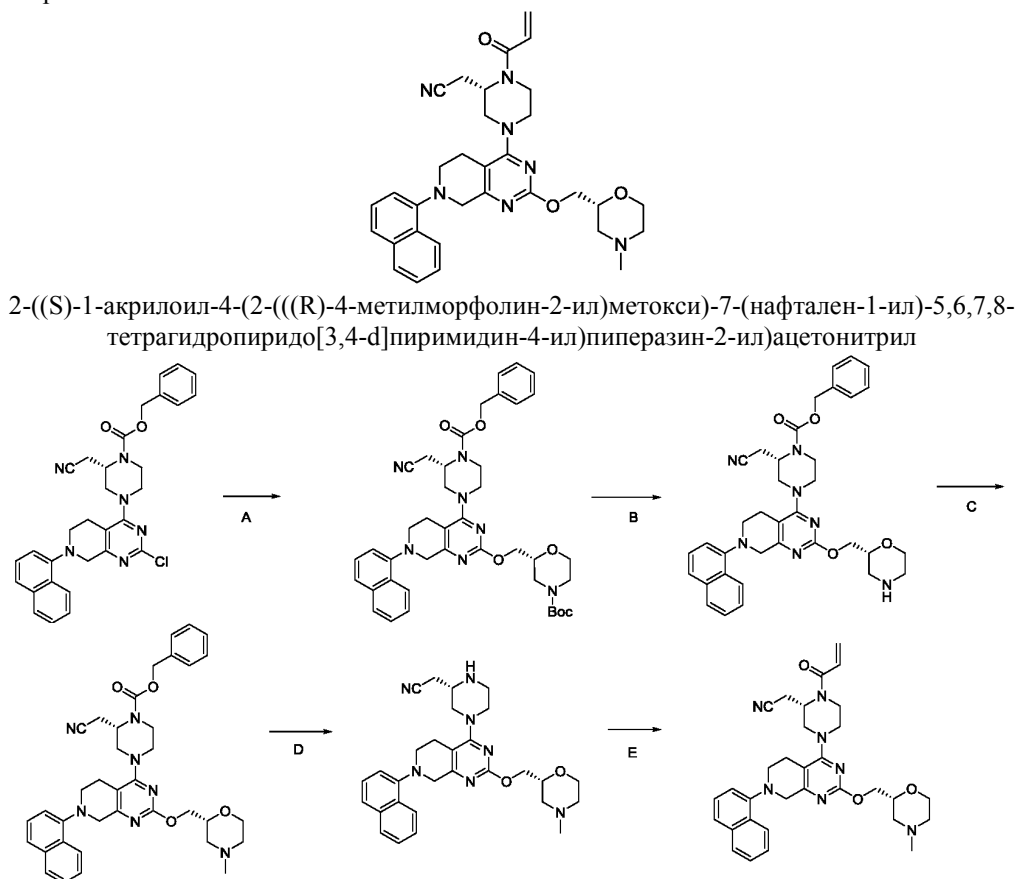
Стадия А. Бензил 2-(цианометил)-4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил 2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,0593 ммоль), 1-бром-2-дифторметилбензола (36,8 мг, 0,178 ммоль), BINAP палададика гeнepация 3 (5,9 мг, 0,006 ммоль), Cs₂CO₃ (77,3 мг, 0,237 ммоль) в диоксане (593 мкл, 0,0593 ммоль) продували Ag в течение 5 мин, затем герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 дня. Реакционную смесь наносили на образец силикагеля и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя градиентом 1-10% MeOH/ДХМ (1% NH₄OH) с получением бензил 2-(цианометил)-4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (12 мг, 0,019 ммоль, 32%). ЭСИ+ MS m/z 632,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия В: 2-(((S)-4-(2-(((R)-4-метил-7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-6-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил 2-(цианометил)-4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (12,0 мг, 0,019 ммоль) с получением 2-(4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (9,5 мг, 0,019 ммоль, 100%). ЭСИ+ MS m/z 498,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия С: 2-(1-акрилоил-4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-(4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (9,5 мг, 0,019 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-акрилоил-4-(7-(2-(дифторметил)фенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 449, 4,2 мг, 0,008 ммоль, 40%). ЭСИ+ MS m/z 552,3 (100%) [M+H]⁺.

Пример 450



Стадия А: трет-бутил (R)-2-(((4-(((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия А, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (95 мг, 0,172 ммоль) и (R)-N-Вос-2-гидроксиметилморфолин (112 мг, 0,515 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесь 25-100% гексан/EtOAc с получением трет-бутил (R)-2-(((4-(((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (126 мг, 0,172 ммоль,

100% выход). ЭСИ+МС m/z 734,3 (100%) $[M+H]^+$.

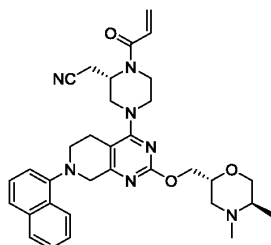
Стадия В: гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (R)-2-(((4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат (126 мг, 0,172 ммоль) с получением гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-морфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (109 мг, 0,172 ммоль, 100%). ЭСИ+МС m/z 634,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия С: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (109 мг, 0,172 ммоль) с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (76 мг, 0,117 ммоль, 68%). ЭСИ+МС m/z 648,3 (100%) $[M+H]^+$.

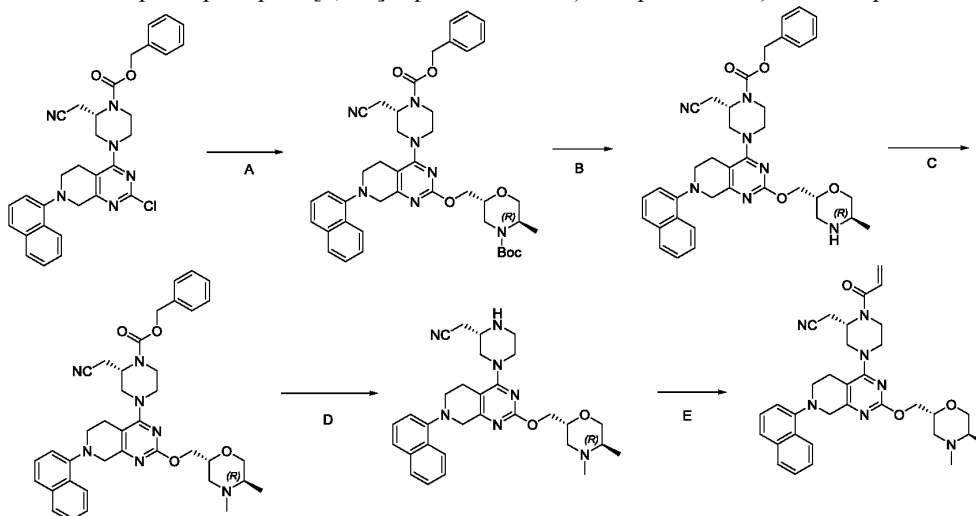
Стадия D: 2-((S)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (76 мг, 0,117 ммоль) с получением 2-((S)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (57,1 мг, 0,111 ммоль, 95%). ЭСИ+МС m/z 514,3 (100%) $[M+H]^+$.

Стадия E: 2-(1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-((S)-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (56 мг, 0,11 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((R)-4-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 450, 50 мг, 0,088 ммоль, 81%). ЭСИ+МС m/z 568,3 (100%) $[M+H]^+$.

Пример 451



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2R,5R)-2-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-5-метилморфолин-4-

карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия С, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (95 мг, 0,172 ммоль) и трет-бутил (2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат (119 мг, 0,515 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/ЕтОАс с получением трет-бутил (2R,5R)-2-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата (128 мг, 0,171 ммоль, 100% выход). ЭСИ+ МС m/z 748,3 (100%) [M+H]⁺.

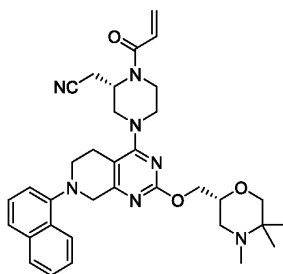
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,5R)-5-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (2R,5R)-2-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат (128 мг, 0,171 ммоль) с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,5R)-5-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (111 мг, 0,171 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 648,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия С: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,5R)-5-метилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (111 мг, 0,171 ммоль), с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг, 0,085 ммоль, 49%). ЭСИ+ МС m/z 662,3 (100%) [M+H]⁺.

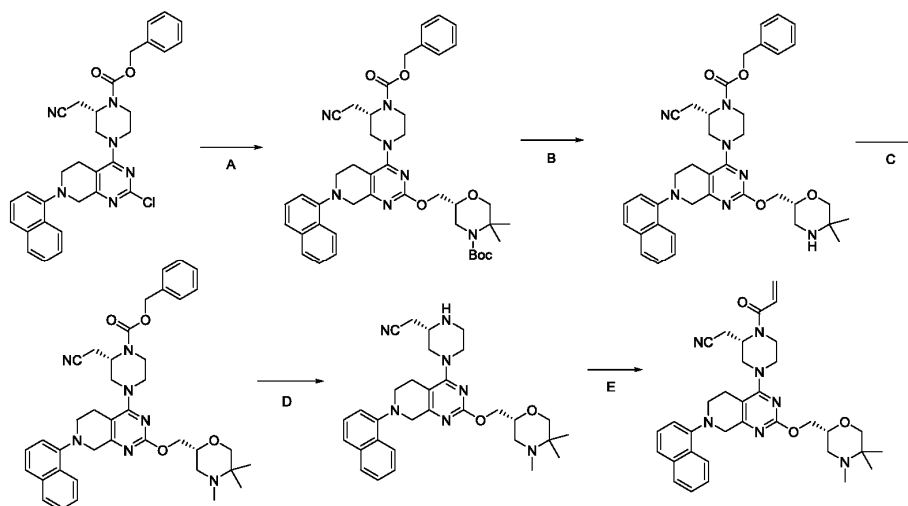
Стадия D: 2-((S)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (56 мг, 0,085 ммоль) с получением 2-((S)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (44,3 мг, 0,084 ммоль, 99%). ЭСИ+ МС m/z 528,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия E: 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия G, заменяя 2-((S)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (43 мг, 0,081 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((2R,5R)-4,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 451, 32 мг, 0,055 ммоль, 68%). ЭСИ+ МС m/z 582,3 (100%) [M+H]⁺.

Пример 452



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(нафтаген-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (R)-2-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия С, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (95 мг, 0,172 ммоль) и трет-бутил (R)-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат (126 мг, 0,515 ммоль), очищая с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 25-100% гексан/EtOAc с получением трет-бутил (R)-2-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата (131 мг, 0,172 ммоль, 100% выход). ЭСИ+ МС m/z 762,3 (100%) [M+H]⁺.

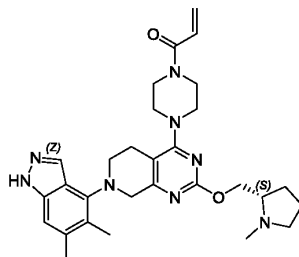
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-5,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия D, заменяя трет-бутил (R)-2-(((4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат (131 мг, 0,172 ммоль) с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-5,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (114 мг, 0,172 ммоль, 100%). ЭСИ+ МС m/z 662,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия С: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. Получали в соответствии со способом получения примера 443 стадия С, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((R)-5,5-диметилморфолин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (114 мг, 0,172 ммоль), с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (77 мг, 0,114 ммоль, 66%). ЭСИ+МС m/z 676,3 (100%) [M+H]⁺.

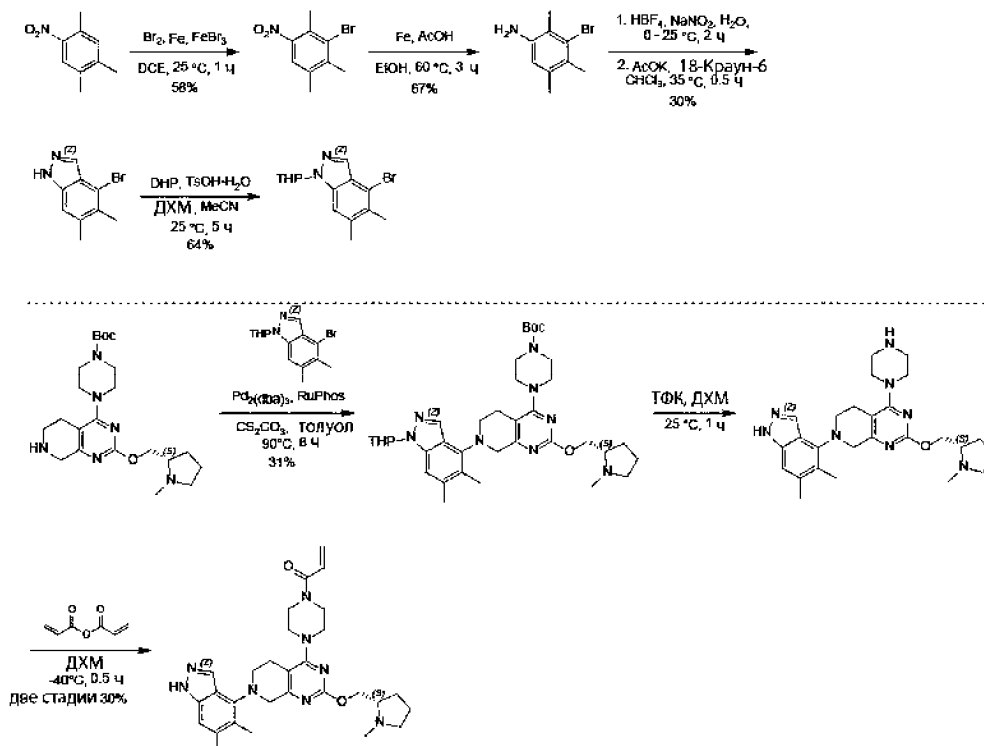
Стадия D: 2-((S)-4-(7-нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 375 стадия F, заменяя бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (77 мг, 0,114 ммоль) с получением 2-((S)-4-(7-нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (47 мг, 0,087 ммоль, 77%). ЭСИ+ МС m/z 542,3 (100%) [M+H]⁺.

Стадия E: 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Получали в соответствии со способом получения примера 1 стадия G, заменяя 2-((S)-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (46 мг, 0,085 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(нафтаден-1-ил)-2-(((R)-4,5,5-триметилморфолин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 452, 36 мг, 0,060 ммоль, 71%). ЭСИ+МС m/z 582,3 (100%) [M+H]⁺.

Пример 453



1-[4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия 1: 3-бром-1,2,4-триметил-5-нитро-бензол. К раствору 1,2,4-триметил-5-нитро-бензола (10 г, 60 ммоль, 1 экв.) в DCE (200 мл) добавляли FeBr_3 (358 мг, 1,21 ммоль, 0,02 экв.), Fe (879 мг, 15,7 ммоль, 0,26 экв.), затем по каплям добавляли Br_2 (11,6 г, 72,6 ммоль, 3,74 мл, 1,2 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт суспендировали в воде и собирали фильтрованием. 3-бром-1,2,4-триметил-5-нитро-бензол (8,6 г, 34,9 ммоль, 58% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-бром-2,4,5-триметиланилин. К раствору 3-бром-1,2,4-триметил-5-нитробензола (5,2 г, 21,3 ммоль, 1 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли Fe (5,95 г, 107 ммоль, 5 экв.) и AcOH (12,8 г, 213 ммоль, 12,2 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , а затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2,4,5-триметиланилина (3,4 г, 14,3 ммоль, 67% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,51 (с, 1H), 3,56 (уш. с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

Стадия 3: 4-бром-5,6-диметил-1Н-индазол. 3-бром-2,4,5-триметил-анилин (200 мг, 934,14 мкмоль, 1 экв.) растворяли в трифторборане; по каплям добавляли гидрофторид (1,69 г, 7,71 ммоль, 1,20 мл, 8,25 экв., 40% в воде) при 0°C. Добавляли охлажденный водный раствор NaNO_2 (96,7 мг, 1,40 ммоль, 1,5 экв) (в минимальном количестве воды до насыщенного водного раствора). После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли NaNO_2 (64 мг, в минимальном количест-

ве воды до насыщенного водного раствора) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем полученный осадок отфильтровывали, промывали (изо-Pr)₂O (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении, который непосредственно добавляли одной порцией в атмосфере N₂ в перемешиваемую смесь KOAc (183 мг, 1,87 ммоль, 2 экв.) и 18-КРАУН-6 (12,4 мг, 46,7 мкмоль, 0,05 экв.) в CHCl₃ (8 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc 100/1-5/1) с получением 4-бром-5,6-диметил-1Н-индазола (70 мг, 280 мкмоль, 30% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол. К раствору 4-бром-5,6-диметил-1Н-индазола (290 мг, 1,29 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли TsOH·H₂O (24,5 мг, 129 мкмоль, 0,1 экв.), затем добавляли DHP (217 мг, 2,58 ммоль, 236 мкл, 2 экв.) и MeCN (1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл), разбавляли водой (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc 100/1-25/1) с получением 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (320 мг, 828 мкмоль, 64% выход, 80% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 309.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,94 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,66 (дд, J=2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,06 - 3,97 (м, 1H), 3,79 - 3,67 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,16 (кв.д., J=4,4, 7,6 Гц, 1H), 2,06 (кв.д., J=3,2, 13,2 Гц, 1H), 1,83 - 1,64 (м, 4H).

Стадия А: трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. трет-Бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (385 мг, 890 мкмоль, 1 экв.), 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол (303 мг, 979 мкмоль, 1,10 экв.), Pd₂(dba)₃ (163 мг, 178 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (166 мг, 356 мкмоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (725 мг, 2,23 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH 100/1-5/1) с получением трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 275 мкмоль, 31% выход, 91% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 661.

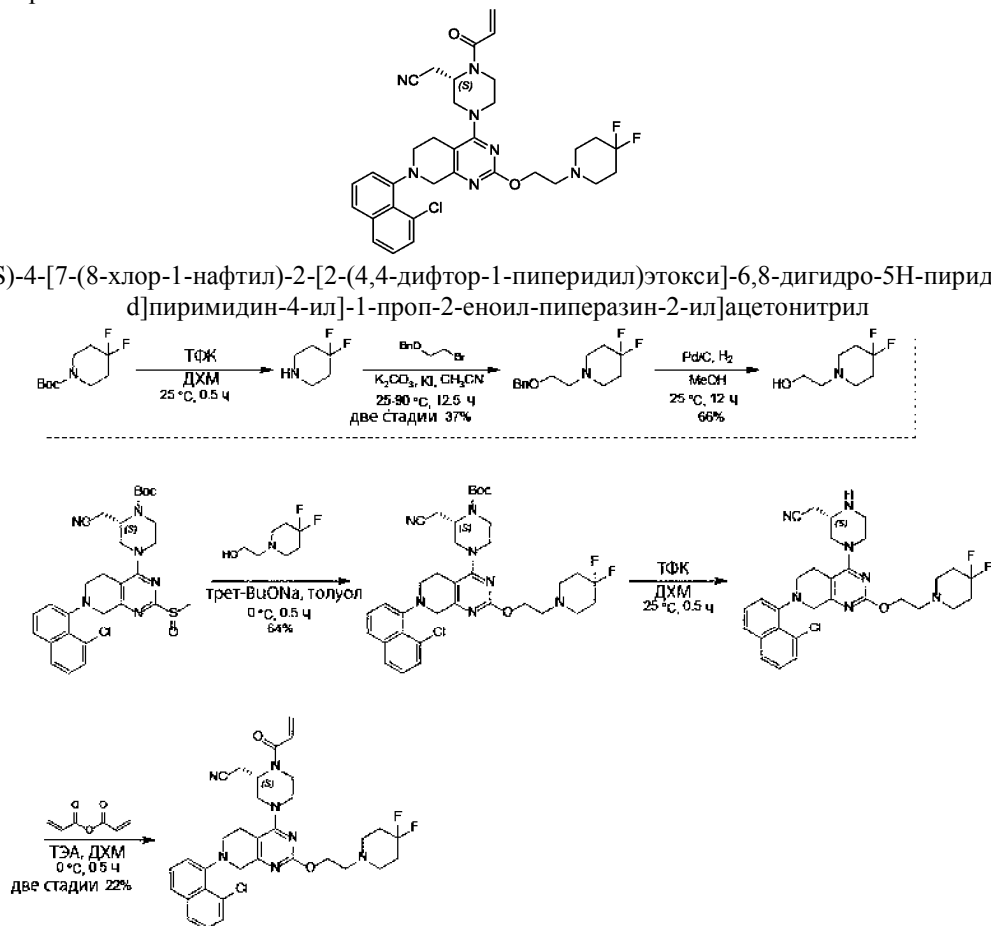
Стадия В: 7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 288 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (0,4 мл) добавляли ТФК (924 мг, 8,10 ммоль, 0,6 мл, 28,2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (220 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С: 1-[4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (200 мг, 284 мкмоль, 1 экв., 2 ТФК) и ТЭА (574 мг, 5,68 ммоль, 790 мкл, 20 экв.) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (35,8 мг, 284 мкмоль, 1 экв.) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (5 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 100/1-10/1) и преп-ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 35-65%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 1-[4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-она (пример 453, 45,3 мг, 85,2 мкмоль, две стадии 30% выход, 99,7% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 531.

Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,84 (уш. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,59 (дд, J=10,4, 16,8 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=1,2, 16,8 Гц, 1H), 5,79 - 5,68 (м, 1H), 4,40 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,17 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 1H), 3,90 - 3,39 (м, 10H), 3,09 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,89 - 2,62 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,30 - 2,23 (м, 1H), 2,09 - 1,97 (м, 1H), 1,91 - 1,69 (м, 3H).

Пример 454



Стадия 1: 4,4-дифторпиперидин. К раствору трет-бутил 4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,04 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,50 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,50 мл, 0,747 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 4,4-дифторпиперидина (1,50 г, неочищенный, ТФК) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-(2-бензилоксиэтил)-4,4-дифторпиперидин. К раствору 4,4-дифторпиперидина (1,50 г, 6,38 ммоль, 1,0 экв., ТФК) в MeCN (20,0 мл) добавляли NaOH (765 мг, 19,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной жидкости добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (1,65 г, 7,65 ммоль, 1,21 мл, 1,20 экв.) и KI (212 мг, 1,28 ммоль, 0,20 экв.), смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (20,0 мл), а затем экстрагировали ЭА (3×20,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат = 10:1-0:1) с получением 1-(2-бензилоксиэтил)-4,4-дифторпиперидина (600 мг, 2,35 ммоль, две стадии 37% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41- 7,29 (м, 5H), 4,54 (с, 2H), 3,82 - 3,72 (м, 2H), 3,33 - 2,94 (м, 6H), 2,37 - 2,15 (м, 4H).

Стадия 3: 2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этанол. Раствор 1-(2-бензилоксиэтил)-4,4-дифторпиперидина (400 мг, 1,57 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (200 мг, 10% чистота) в EtOH (5,0 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали ТГФ (10,0 мл). Фильтрат собирали и концентрировали с получением 2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этанола (170 мг, 1,03 ммоль, 66% выход) в виде бесцветного масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,84 - 3,70 (м, 2H), 2,98- 2,89 (м, 4H), 2,86 - 2,80 (м, 3H), 2,24 - 2,11 (м, 4H).

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этанола (102 мг, 619 мкмоль, 3,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) и трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 206 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли трет-BuONa (39,7 мг, 413 мкмоль, 2,0 экв.), смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакци-

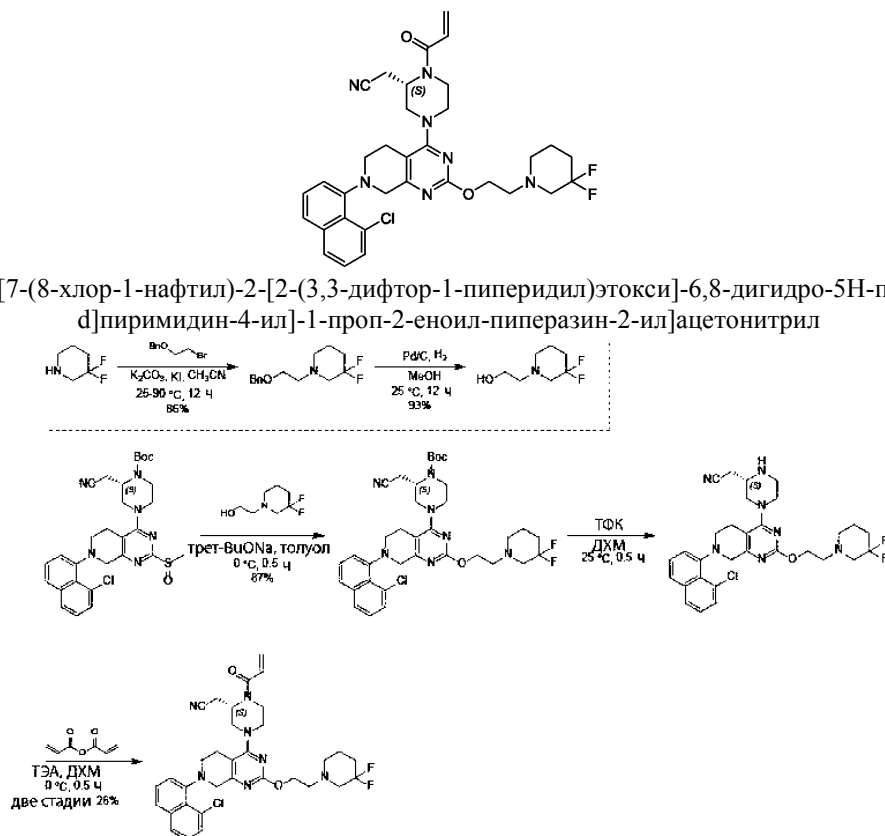
онную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0-60% MeCN) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (90,0 мг, 132 мкмоль, 64% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 682.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (30,0 мг, 44,0 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,50 мл, 154 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH ~ 7, затем экстрагировали ЭА (3×5,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (26,0 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 582.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (26,0 мг, 44,7 мкмоль, 1,0 экв.) и DIEA (69,3 мг, 536 мкмоль, 93,4 мкл, 12,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (8,45 мг, 67,0 мкмоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли MeOH (1,0 мл), а затем концентрировали с получением остатка. Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 47-77%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 454, 6,35 мг, 9,82 мкмоль, две стадии 22% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 636.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 6,67 - 6,54 (м, 1H), 6,40 (уш. д., J=16,4 Гц, 1H), 5,83 (уш. д., J=11,2 Гц, 1H), 5,20 - 4,56 (м, 1H), 4,50 - 4,35 (м, 3H), 4,22 - 4,01 (м, 2H), 3,98 - 3,75 (м, 2H), 3,66 - 3,57 (м, 1H), 3,53 - 3,36 (м, 1H), 3,31 - 2,98 (м, 4H), 2,91 - 2,80 (м, 3H), 2,79 - 2,49 (м, 6H), 2,09 - 1,94 (м, 4H).

Пример 455



Стадия 1: 1-(2-бензилоксиэтил)-3,3-дифторпиперидин. К раствору 3,3-дифторпиперидина (1,0 г, 6,35 ммоль, 1,0 экв., HCl) в MeCN (6,0 мл) одной порцией добавляли NaOH (761 мг, 19,0 ммоль, 3,0 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин, затем добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (1,64 г, 7,61 ммоль, 1,20 мл, 1,20 экв.) и KI (211 мг, 1,27 ммоль, 0,20 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли H₂O (15,0 мл), а затем экстрагировали ЭА (3×20,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=10:1-5:1) с получением 1-(2-бензилоксиэтил)-3,3-дифтор-пиперидина (1,40 г, 5,48 ммоль, 86% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,38- 7,31 (м, 5H), 4,56 (с, 2H), 3,64 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,79 - 2,73 (м, 4H), 2,55 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,85- 1,85 (м, 2H), 1,82 - 1,76 (м, 2H).

Стадия 2: 2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этанол. К раствору 1-(2-бензилоксиэтил)-3,3-дифторпиперидина (400 мг, 1,57 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этанола (240 мг, 1,45 ммоль, 93% выход) в виде бесцветного масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,64 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,73 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,63 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,54 (т, J=5,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H), 1,82 - 1,76 (м, 2H).

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 396 мкмоль, 1,0 экв.), 2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этанола (196 мг, 1,19 ммоль, 3,0 экв.), трет-BuONa (114 мг, 1,19 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли H₂O (5,0 мл) и экстрагировали ЭА (3×10,0 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=3:1-0:1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 344 мкмоль, 87% выход, 94% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 1H), 7,37 - 7,33 (м, 1H), 7,27 - 7,20 (м, 1H), 4,67 -4,64 (м, 1H), 4,48- 4,39 (м, 3H), 4,06 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,01- 3,80 (м, 3H), 3,60 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=3,6, 13,6 Гц, 1H), 3,27 - 3,10 (м, 3H), 2,97 - 2,90 (м, 3H), 2,84 - 2,78 (м, 3H), 2,61- 2,57 (м, 2H), 1,89 - 1,85 (м, 3H), 1,72 - 1,54 (м, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]цетонитрил. К смеси трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 293 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) одной порцией добавляли ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл, 69,0 экв.) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (400 мг, неочищенный, 2ТФК) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 582.

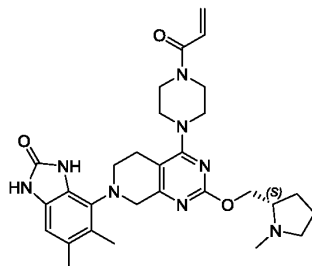
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (400 мг, 494 мкмоль, неочищенный, 2ТФК) и ТЭА (727 мг, 7,18 ммоль, 1,0 мл) в ДХМ (2,0 мл) одной порцией добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (100 мг, 793 мкмоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли MeOH (3,0 мл) при 0°C, а затем концентрировали с получением остатка. Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10,0 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 57-87%, 10 мин.) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)этокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 455, 48,4 мг, 75,8 мкмоль, 26% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества.

Условия СФХ: 100%.э.и.

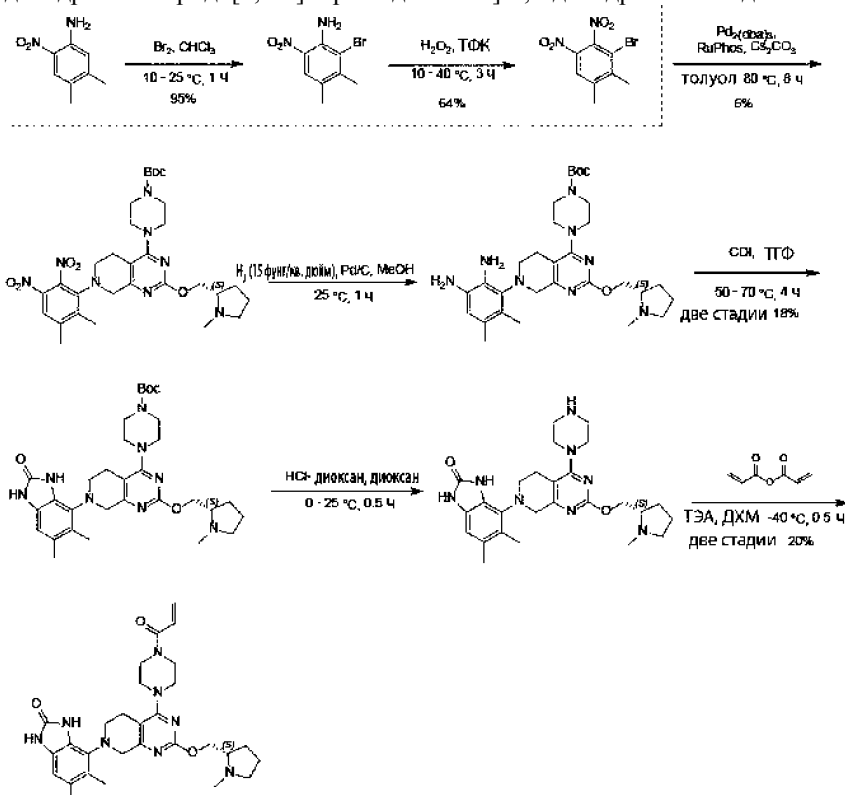
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,6 Гц,

1H), 7,50 - 7,43 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 1H), 6,60 - 6,58 (м, 1H), 6,44 - 6,39 (м, 1H), 5,85 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,10 - 4,66 (м, 1H), 4,49 - 4,40 (м, 3H), 4,18- 4,08 (м, 2H), 3,94 - 3,89 (м, 1H), 3,85- 3,73 (м, 1H), 3,63 - 3,60 (м, 1H), 3,50 - 3,41 (м, 1H), 3,33 - 3,02 (м, 4H), 2,94 - 2,76 (м, 6 H), 2,64 - 2,61 (м, 3H), 1,95- 1,85 (м, 2H), 1,80 - 1,78 (м, 2H). ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 636.

Пример 456



5,6-диметил-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он



Вставка стадия 1: 2-бром-3,4-диметил-6-нитро-анилин. К раствору 4,5-диметил-2-нитро-анилина (5 г, 30,1 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (100 мл) по каплям добавляли Br_2 (7,21 г, 45,1 ммоль, 2,33 мл, 1,5 экв.) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин и 25°C в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (80 мл). Водную фазу экстрагировали CHCl_3 (30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали через слой силикагеля, а затем концентрировали досуха. 2-бром-3,4-диметил-6-нитро-анилин (7 г, 28,5 ммоль, 95% выход, 99,7% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+3]: 247.

Стадия 2: 3-бром-1,2-диметил-4,5-динитро-бензол. К раствору 2-бром-3,4-диметил-6-нитро-анилина (7 г, 28,6 ммоль, 1 экв.) в ТФК (50 мл) по каплям добавляли пероксид водорода (25,9 г, 229 ммоль, 22,0 мл, 30% чистота, 8,0 экв.) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин и 25°C в течение 30 мин, а затем при 40°C в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5-10°C, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ПЭ (3×20 мл). Твердое вещество затем сушили при пониженном давлении и температуре 50°C. 3-бром-1,2-диметил-4,5-динитро-бензол (5 г, 18,2 ммоль, 64% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия А: трет-бутил 4-[7-(2,3-диметил-5,6-динитро-фенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 578 мкмоль, 1 экв.), 3-бром-1,2-диметил-4,5-динитро-бензола (318

мг, 1,16 ммоль, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52,9 мг, 57,8 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (40,5 мг, 86,7 мкмоль, 0,15 экв.) и Cs_2CO_3 (377 мг, 1,16 ммоль, 2 экв.) в толуоле (25 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл×1) и этилацетатом (100 мл×2). Отделенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2 , этилацетат/MeOH = 50/1-3/1) и хроматографии с обращенной фазой [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (1×100 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил 4-[7-(2,3-диметил-5,6-динитро-фенил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (22,0 мг, 140 мкмоль, 6% выход, 99,7% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 627.

Стадия В: трет-бутил 4-[7-(2,3-диамино-5,6-диметил-фенил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-(2,3-диметил-5,6-динитро-фенил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 191 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (24,0 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил 4-[7-(2,3-диамино-5,6-диметил-фенил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 567.

Стадия С: трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-4-ил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-(2,3-диамино-5,6-диметил-фенил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 176 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли CDI (57,2 мг, 353 мкмоль, 2 экв.). После перемешивания при 50°C в течение 1 ч, добавляли CDI (171 мг) и смесь перемешивали при 70°C в течение дополнительных 3 ч. В реакционную смесь добавляли H_2O (3 мл×1), а затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 17-47%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 , и экстрагировали этилацетатом (1×30 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил 4-[7-(5,6-диметил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-4-ил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (20,0 мг, 33,7 мкмоль, две стадии 19% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 593.

Стадия D: 5,6-диметил-4-[2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он. К раствору трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-4-ил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (16,0 мг, 27,0 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 101 мкл, 15 экв.) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 0,5 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении. 5,6-диметил-4-[2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он (20,0 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 493.

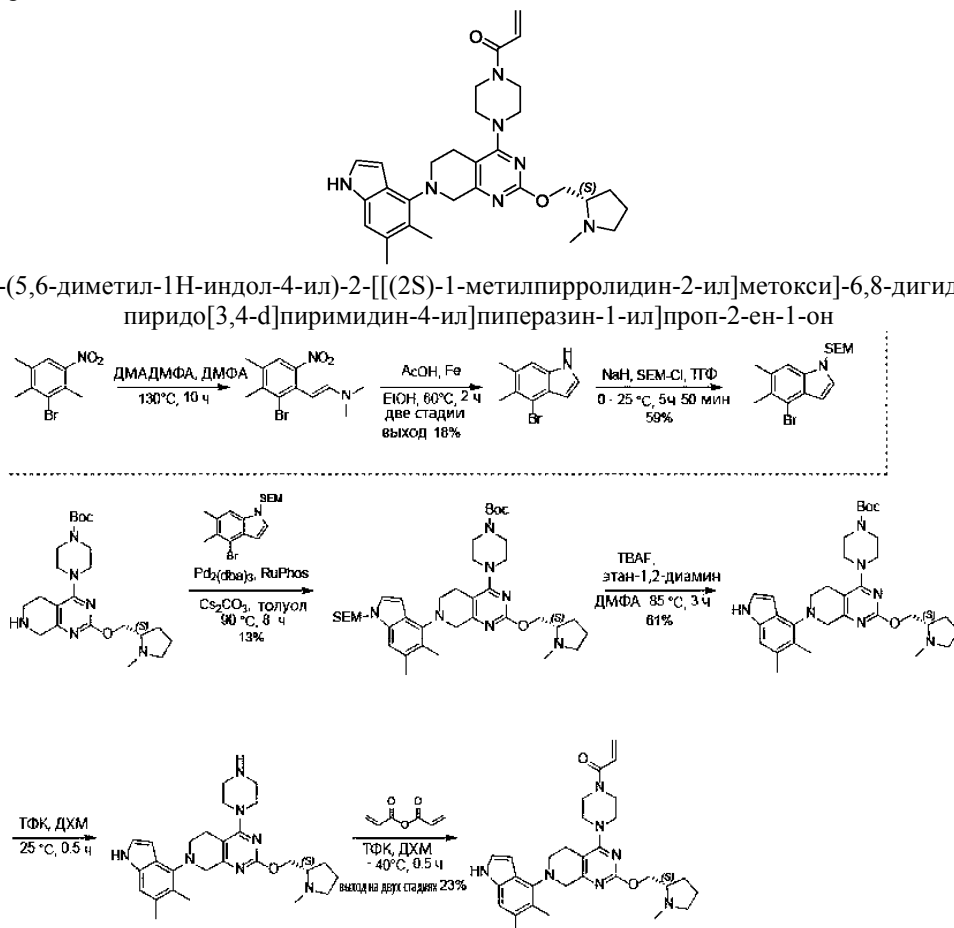
Стадия E: 5,6-диметил-4-[2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-проп-2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он. К смеси 5,6-диметил-4-[2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидробензимидазол-2-она (20,0 мг, 37,8 мкмоль, 1 экв., HCl) и ТЭА (38,3 мг, 378 мкмоль, 52,6 мкл, 10 экв.) в ДХМ (2 мл) одной порцией добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (4,77 мг, 37,8 мкмоль, 1 экв.) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 30 мин, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (0,5 мл) при 0°C, а затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 10-37%, 9 мин). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 5,6-диметил-4-[2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-(4-проп-

2-еноилпиперазин-1-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-ил]-1,3-дигидробензимидазол-2-он (пример 456, 3,15 мг, 5,25 мкмоль, две стадии 14% выход, 98,8% чистота, НСООН) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 547.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) 6,90 - 6,81 (м, 1Н), 6,80 - 6,72 (м, 1Н), 6,28 (уш. д., J=16,8 Гц, 1Н), 5,82 (уш. д., J=10,4 Гц, 1Н), 4,72 - 4,46 (м, 2Н), 4,32 - 4,01 (м, 2Н), 3,93 - 3,53 (м, 10Н), 3,53 - 3,38 (м, 1Н), 3,21 - 3,02 (м, 2Н), 2,98 (с, 3Н), 2,95 - 2,58 (м, 2Н), 2,48 - 2,32 (м, 1Н), 2,31 (уш. с, 3Н), 2,29 (уш. с, 3Н), 2,19 - 1,94 (м, 3Н).

Пример 457

1-[4-[7-(5,6-диметил-1Н-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он



Стадия 1: (Е)-2-(2-бром-3,4-диметил-6-нитро-фенил)-N,N-диметил-этенамин. К раствору 3-бром-1,2,4-триметил-5-нитро-бензола (2 г, 8,19 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли ДМФА DMA (5,86 г, 49,2 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 10 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-2-(2-бром-3,4-диметил-6-нитро-фенил)-N,N-диметил-этенамина (2,5 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 4-бром-5,6-диметил-1Н-индол. К раствору (Е)-2-(2-бром-3,4-диметил-6-нитро-фенил)-N,N-диметил-этенамина (2,5 г, 8,36 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли Fe (2,33 г, 41,8 ммоль, 5 экв.) и АСОН (5,02 г, 83,6 ммоль, 4,78 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Смесь доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtOAc 1/0-50/1) с получением 4-бром-5,6-диметил-1Н-индола (380 мг, 1,46 ммоль, две стадии выход 18%, 86% чистота) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,12 (уш. с, 1Н), 7,20 - 7,10 (м, 2Н), 6,59 - 6,52 (м, 1Н), 2,47 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н).

Стадия 3: 2-[(4-бром-5,6-диметил-индол-1-ил)метокси]этил-триметил-силан. К раствору 4-бром-5,6-диметил-1Н-индола (450 мг, 2,01 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (9 мл) добавляли NaH (161 мг, 4,02 ммоль, 60% чистота, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь оставляли нагреться до 25°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь снова охлаждают до 0°C. И по каплям добавляли SEM-Cl (502 мг, 3,01 ммоль, 533 мкл, 1,5 экв.) в ТГФ (100 мкл) при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин, смесь оставляли нагреться до комнатной

температуры (25°C) и перемешивали в течение дополнительных 5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), разбавляли водой (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc 1/0-50/1) с получением 2-[(4-бром-5,6-диметил-индол-1-ил)метокси]этил-триметил-силана (440 мг, 1,18 ммоль, 59% выход, 95% чистота) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,25 (с, 1H), 7,11 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,52 - 3,40 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 0,92 - 0,87 (м, 2H), -0,01 - -0,08 (м, 9H).

Стадия А: трет-бутил 4-[7-[5,6-диметил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. трет-Бутил 4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат промежуточное соединение 66, 450 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), 2-[(4-бром-5,6-диметил-индол-1-ил)метокси]этил-триметил-силан (406 мг, 1,14 ммоль, 1,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (191 мг, 208 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (194 мг, 416 мкмоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (847 мг, 2,60 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH 50/1-10/1) с получением трет-бутил 4-[7-[5,6-диметил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (106 мг, 135 мкмоль, 13% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 706.

Стадия В: трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[7-[5,6-диметил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индол-4-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 99,2 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,35 мл) добавляли TBAF (1M в ТГФ, 496 мкл, 5 экв.), затем добавляли этан-1,2-диамин (8,94 мг, 149 мкмоль, 9,95 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc (3 мл) и водой (2 мл). Отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (ДХМ/MeOH 10/1) с получением трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 60,8 мкмоль, 61% выход, 70% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 576.

Стадия С: 7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору трет-бутил 4-[7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 78,2 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (70 мкл) добавляли ТФК (89,1 мг, 782 мкмоль, 57,9 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (60 мг, неочищенный, 2 ТФК) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

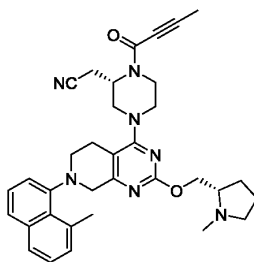
Стадия D: 1-[4-[7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он. К раствору 7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-пиперазин-1-ил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (55 мг, 78,2 мкмоль, 1 экв., 2 ТФК) и ТЭА (158 мг, 1,56 ммоль, 218 мкл, 20 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли проп-2-еноил проп-2-еноат (9,86 мг, 78,2 мкмоль, 1 экв.) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (0,5 мл), разбавляли водой (5 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 100/1-10/1) и преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - ACN]; В%: 16-43%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (2×15 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1-[4-[7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (пример 457, 9,81 мг, 18,3 мкмоль, две стадии 23% выход, 98,8% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 530.

Условия СФХ: OJ-3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм.

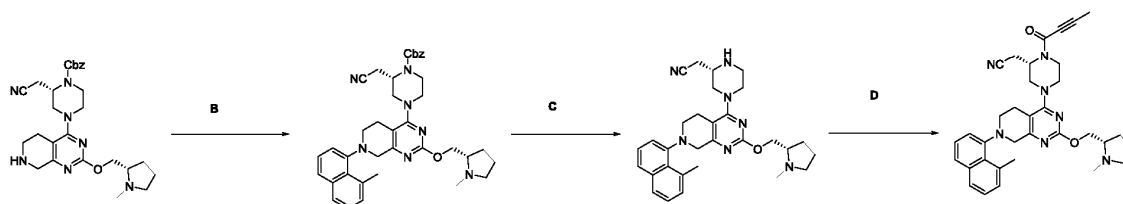
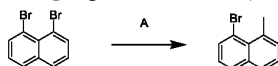
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22 (уш. с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,07 - 7,03 (м, 1H), 6,60 (дд, J=10,8, 16,8 Гц, 1H), 6,53 - 6,48 (м, 1H), 6,34 (дд, J=2,0, 16,9 Гц, 1H), 5,76 (дд, J=2,0, 10,4 Гц, 1H), 4,49 - 4,10 (м, 4H), 3,81 (уш. с, 2H), 3,76 - 3,38 (м, 8H), 3,13 (уш. т, J=7,2 Гц, 1H), 3,02 - 2,56 (м, 3H), 2,50 (с, 3H),

2,39 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,34 - 2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,06 (м, 1H), 1,84 - 1,71 (м, 3H).

Пример 458



2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 1-бром-8-метилнафтален: к раствору 1,8-дибромнафталена (33,8 г, 118 ммоль) в ТГФ (200 мл), охлажденному до -78°C , добавляли бутиллитий (49,6 мл, 124 ммоль) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не превышала -69°C . После завершения добавления, реакционную смесь охлаждали до -78°C , и добавляли метилиодид (14,8 мл, 236 ммоль) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура увеличилась до -40°C . После добавления метилиодида, баню с сухим льдом/ацетоном удаляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида натрия и водный слой экстрагировали EtOAc (300 мл) и органические фазы отделяли. Органические слои затем сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении, и остаток хроматографировали, используя смесь изомеров гексана в качестве элюента с получением белого твердого вещества (24 г). Затем твердое вещество суспендировали в ИПС (прибл. 60 мл) и суспензию нагревали до 60°C . после чего твердые вещества растворялись. Раствор извлекали после нагревания и охлаждали до комнатной температуры в течение 2 ч. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением 1-бром-8-метилнафталена (16 г, 72,4 ммоль, 61% выход) $>95\%$ чистота.

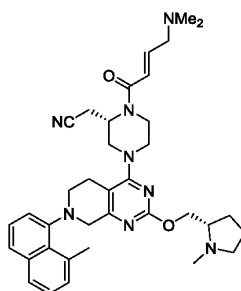
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: раствор хантphos (4,5 г, 7,8 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,5 г, 3,9 ммоль) в диоксане (100 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин с последующим нагреванием раствора в течение 20 мин при 100°C . Раствор охлаждали до комнатной температуры и к раствору добавляли бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (9,8 г, 19 ммоль), 1-бром-8-метилнафтален (13 г, 58 ммоль) и Cs_2CO_3 (32 г, 97 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,5 г, 3,9 ммоль) и смесь дегазировали в течение дополнительных 20 мин аргоном и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем хроматографировали 3 раза, используя 1 $\rightarrow$ 10%(MeOH+2% NH_4OH)/ДХМ с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (7,8 г, 12 ммоль, 62% выход). ЭСИ+ХИАД MS m/z 646,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (7,8 г, 12 ммоль) в 1:1 EtOH/ТГФ (100 мл) дегазировали N_2 в течение 5 мин, затем добавляли Pd/C (2,6 г, 2,4 ммоль). Суспензию затем дегазировали в вакууме и заполняли H_2 (3 $\times$). После третьего раза, смесь перемешивали под давлением баллона с водородом в течение ночи. Суспензию еще раз дегазировали N_2 и суспензию фильтровали через слой целита. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и твердые вещества хроматографировали, используя 1 $\rightarrow$ 10%(MeOH+2% NH_4OH)/ДХМ в качестве элюента с получением 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-

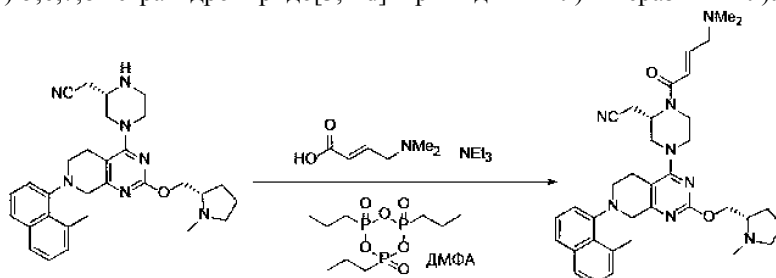
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (5,0 г, 9,8 ммоль, 81% выход).

Стадия D: 2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: при 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (1954 мкл, 0,391 ммоль), добавляли 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (200 мг, 0,391 ммоль) и триэтиламин (136 мкл, 0,977 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя одной порцией бут-2-иновую кислоту (49,3 мг, 0,586 ммоль). К перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (175 мкл, 0,293 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду и твердые вещества отфильтровывали. Твердые вещества очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-18% MeOH в ДХМ с 0,25% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 458, 110 мг, 0,190 ммоль, 49% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 578,3 [M+H]⁺.

Пример 459

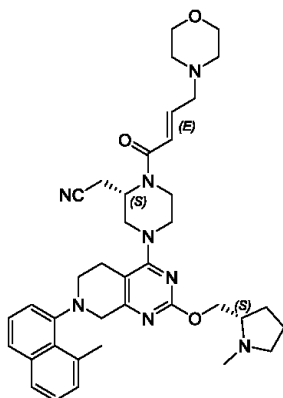


2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

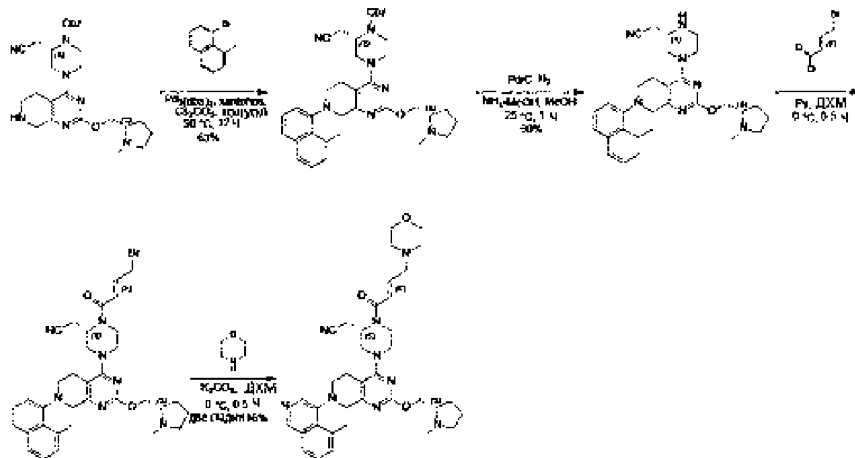


Стадия A: 2-((S)-1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Перемешиваемую смесь 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (100 мг, 0,1954 ммоль), (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (37,86 мг, 0,2932 ммоль) и N,N-диметилформамида (2 мл, 25,58 ммоль) охлаждали на бане СО льдом и солью, и одной порцией добавляли триэтиламин (0,02724 мл, 0,1954 ммоль), затем добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид, 50% в EtOAc (0,1745 мл, 0,2932 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 5 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и 0,5 М Na₂CO₃ (20 мл), органические слои отделяли, органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле с 5-10% MeOH + 0,5% NH₄OH в ДХМ давала неочищенный продукт, который очищали с помощью хроматографии с обратной фазой, Gilson, 5-95% MeCN + 0,1% ТФК в воде. Целевые фракции объединяли, подщелачивали 2М Na₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (3*20 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток растворяли в ДХМ (3 мл), фильтровали и концентрировали с получением желаемого указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (пример 459, 40 мг, 33%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 623,3 [M+H]⁺.

Пример 460



2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 500 мг, 989 мкмоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (181 мг, 198 мкмоль, 0,20 экв.), Xantphos (172 мг, 297 мкмоль, 0,30 экв.) и Cs_2CO_3 (967 мг, 2,97 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (5,0 мл) добавляли 1-бром-8-метил-нафтаген промежуточное соединение 69, 284 мг, 1,29 ммоль, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×4). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, 0,1% в муравьиной кислоте, 0-70% ацетонитрил) с получением продукта бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 619 мкмоль, 63% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (20,0 мл, 30% чистота) в метаноле (20,0 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10% чистота). Смесь продували азотом 3 раза. Затем смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (20,0 мл). Маточный раствор собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (500 мг, 977 мкмоль, 90% выход) в виде желтого масла.

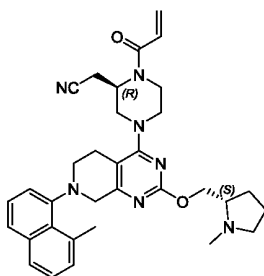
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=3,2, 7,2$ Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 4,22 (дд, $J=6,8, 18,0$ Гц, 1H), 4,17 - 4,08 (м, 1H), 4,07 - 3,89 (м, 1H), 3,89 - 3,70 (м, 2H), 3,52 - 3,45 (м, 2H), 3,38 - 3,20 (м, 1H), 3,19 - 3,04 (м, 4H), 3,03 - 2,94 (м, 2H), 2,93 - 2,82 (м, 4H), 2,70 - 2,60 (м, 1H), 2,60 - 2,49 (м, 3H), 2,47 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,31 - 2,22 (м, 1H), 2,11 - 2,00 (м, 1H), 1,88 - 1,76 (м, 3H).

Стадия С: 2-[(2S)-1-Н-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (250 мг, 489 мкмоль, 1,0 экв.) и пиридине (309 мг, 3,91 ммоль, 316 мкл, 8,0 экв.) в дихлорметане (4,0 мл) добавляли (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (359 мг, 1,95 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (330 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 658.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, неочищенный) и K₂CO₃ (630 мг, 4,55 ммоль, 10,0 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли морфолин (238 мг, 2,73 ммоль, 241 мкл, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-морфолинбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 460, 48,2 мг, 72,5 мкмоль, 16% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 665.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 15,2 Гц 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,02 - 6,91 (м, 1H), 6,55- 6,39 (м, 1H), 5,23 - 4,47 (м, 1H), 4,40 - 4,33 (м, 1H), 4,31- 4,19 (м, 1H), 4,19 - 4,09 (м, 2H), 4,07 - 3,83 (м, 2H), 3,81- 3,64 (м, 5H), 3,59 - 3,40 (м, 2H), 3,24 - 3,13 (м, 4H), 3,12 - 2,94 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,86 - 2,76 (м, 1H), 2,75- 2,54 (м, 3H), 2,50 (уш. с, 4H), 2,48- 2,45 (м, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 2,10 - 2,00 (м, 1H), 1,87 - 1,71 (м, 3H).

Пример 461



2-[(2R)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил

0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (448 мг, 1,38 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 7 ч в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли H_2O (25 мл×1) и этилацетат (25 мл×2). Отделенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл×1), сушили над сульфатом натрия, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли водным раствором HCl (1 моль/л) до pH 3~4. К отделенной водной фазе добавляли этилацетат (60 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 до pH 8-9. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. трет-Бутил 4-[(3R)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (225 мг, 0,36 ммоль, 66% выход, 97,7% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 606.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,47 - 7,30 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 4,73 - 4,52 (м, 2H), 4,44 - 4,26 (м, 2H), 4,22 - 4,14 (м, 1H), 4,03 - 3,74 (м, 3H), 3,41 - 3,21 (м, 3H), 3,08 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,97 (дт, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,53 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,38 - 2,10 (м, 2H), 2,08 - 2,03 (м, 1H), 1,89 - 1,65 (м, 3H), 1,48 (с, 9H).

Условия СФХ: колонка: Chiralpak AD - 3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

Стадия D: бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[(3R)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (620 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в диоксане (12 мл) добавляли HCl /диоксан (4 М, 12,4 мл, 48,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Жидкость декантировали и остаток концентрировали при пониженном давлении. Бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (470 мг, неочищенный, HCl) получали в виде желтого масла, которое растворяли в ДХМ (10 мл). Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия до pH 9. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл×1), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который был достаточно чистым без дополнительной очистки. Бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 718 мкмоль, 77% выход, 90,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 506.

Стадия E: бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 415 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена промежуточное соединение 69, 119 мг, 540 мкмоль, 1,3 экв.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (76,1 мг, 83,1 мкмоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (406 мг, 1,25 ммоль, 3 экв.) и Xantphos (72,1 мг, 125 мкмоль, 0,3 экв.) в толуоле (7 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли H_2O (20 мл×1) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и подкисляли до pH 3-4 водным раствором HCl (1 моль/л). К водной фазе добавляли этилацетат (60 мл) и подщелачивали до pH 8-9 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол 50/1-5/1). Бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (86 мг, 0,128 ммоль, 31% выход, 96,0 чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

Стадия E: 2-[(2R)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2R)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 201 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (25 мг, 15,5 мкмоль, 10% чистота) и $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (15,5 мкмоль, 15 мл, 20% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2R)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (100 мг, 0,183 ммоль, 91% выход, 93,5% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

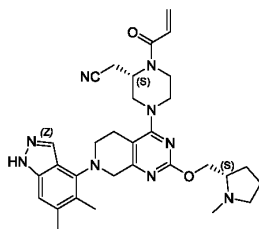
Стадия F: 2-[(2R)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-

5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2*R*)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 195 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (198 мг, 1,95 ммоль, 272 мкл, 10 экв.) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли проп-2-еноилхлорид (17,7 мг, 195 мкмоль, 15,9 мкл, 1 экв.). После перемешивания при -40°C в течение 30 мин, в реакционную смесь добавляли MeOH (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, Дихлорметан/метанол = 10/1-10/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 25-45%, 7,8 мин) и (колонок: Gemini 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 57-87%, 12 мин). Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении для удаления, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2*R*)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 461, 17,6 мг, 31,0 мкмоль, 16% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 566.

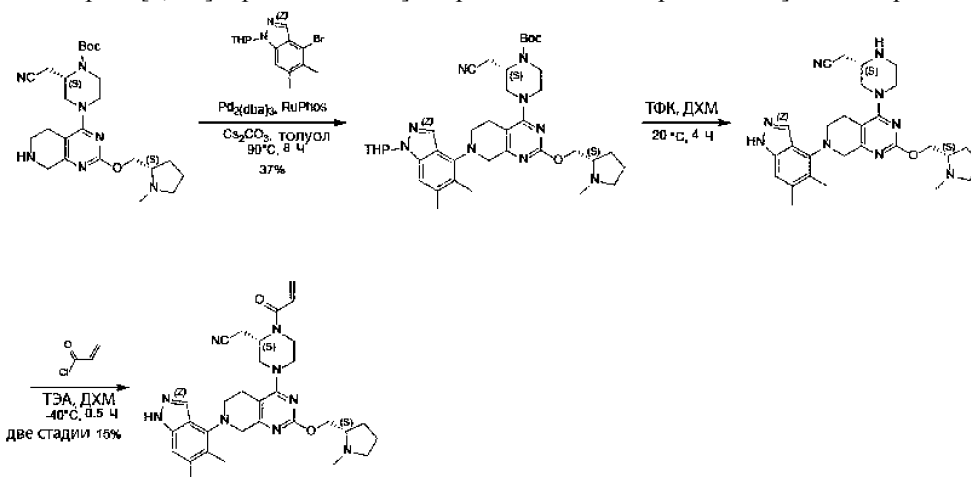
Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в СО₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹Н ЯМР (400М Гц, хлороформ-*d*) δ = 7,77 - 7,63 (м, 2Н), 7,48- 7,32 (м, 2Н), 7,31 - 7,18 (м, 2Н), 6,61 (уш. с, 1Н), 6,48- 6,37 (м, 1Н), 5,85 (уш. д., J=10,0 Гц, 1Н), 5,27 - 4,49 (м, 1Н), 4,45- 4,33 (м, 1Н), 4,33 - 4,06 (м, 4Н), 4,05- 3,62 (м, 3Н), 3,61- 3,34 (м, 2Н), 3,33 - 2,99 (м, 5Н), 2,94 (с, 3Н), 2,88- 2,77 (м, 1Н), 2,75- 2,57 (м, 2Н), 2,54 - 2,44 (м, 3Н), 2,30 (уш. д., J=7,2 Гц, 1Н), 2,15-1,95 (м, 1Н), 1,95- 1,79 (м, 3Н).

Пример 462



2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.), 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (511 мг, 1,65 ммоль, 1,3 экв.), RuPhos (237 мг, 509 мкмоль, 0,4 экв.), Cs₂CO₃ (1,04 г, 3,18 ммоль, 2,5 экв.) и Pd₂(dba)₃ (233 мг, 254 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (365 мг, 469

мкмоль, 37% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 700.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,99 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,66 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,40 (уш. дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,26 (уш. с, 2H), 4,09 - 3,97 (м, 3H), 3,90 (уш. д., J=11,6 Гц, 1H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 3,50 (уш. т, J=4,8 Гц, 2H), 3,25 (уш. с, 2H), 3,09 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 2,99 (уш. т, J=11,2 Гц, 1H), 2,83 - 2,51 (м, 6H), 2,48 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,31- 2,24 (м, 1H), 2,21- 2,13 (м, 1H), 2,11- 2,06 (м, 1H), 1,90 - 1,69 (м, 8H), 1,52 (с, 9H).

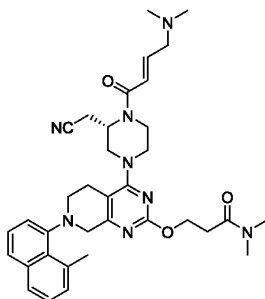
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (720 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (4,62 г, 40,5 ммоль, 3 мл, 39,4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (880 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 516.

Стадия С: (2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, неочищенный) и ТЭА (177 мг, 1,75 ммоль, 243 мкл) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (13,2 мг, 145 мкмоль, 11,9 мкл) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 30 мин, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 1/0 -10/1), затем преп-ВЭЖХ (колонок: Gemini 200*30 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 40-70%, 6,0 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-проп-2-еноил-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 462, 15,6 мг, 27,2 мкмоль, две стадии 15% выход, 99,6% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:570.

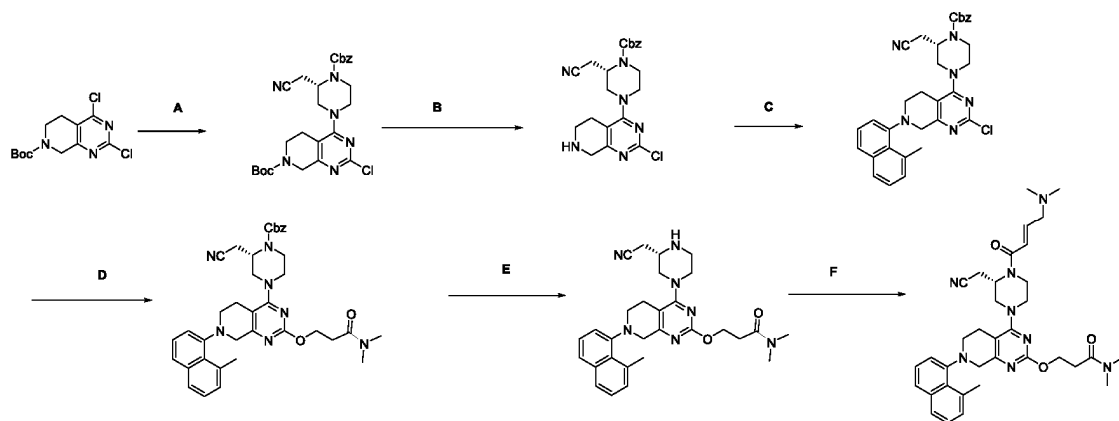
Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,26 (уш. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,57 (уш. д., J=9,6 Гц, 1H), 6,39 (дд, J=1,2, 16,4 Гц, 1H), 5,83 (уш. д., J=10,4 Гц, 1H), 5,12 -4,38 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,23 - 3,84 (м, 4H), 3,73 - 3,40 (м, 3H), 3,32 (уш. с, 1H), 3,10 (уш. т, J=7,6 Гц, 2H), 2,98- 2,61 (м, 5H), 2,48 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,32 - 2,24 (м, 1H), 2,11- 1,99 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 3H).

Пример 463



(S,E)-3-((4-(3-(цианометил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид



Стадия А: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: гидрохлорид бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (10 г, 34 ммоль) растворяли в DMA (68 мл, 34 ммоль). Затем к раствору добавляли трет-бутил 2,4-дихлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (9,3 г, 30 ммоль), а затем основание Хунига (24 мл, 135 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем выливали в щелочную воду и экстрагировали МТБЕ. Органические слои промывали дополнительным количеством воды, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя смесь 10→70% EtOAc/Гексан в качестве элюента с получением трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (12 г, 67% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 580,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (1,5 г, 2,8 ммоль) растворяли в ДХМ (28 мл, 2,8 ммоль) и добавляли раствор соляной кислоты (4,0 М в 1,4-диоксане) (3,6 мл, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органические слои промывали 1М NaOH. Водный слой экстрагировали ДХМ (2X). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 99% выход) переносили на следующую стадию в неочищенном виде. ЭСИ+ХИАД МС m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трис(дибензилиденацетон)диалладий(0) (0,51 г, 0,56 ммоль) и Xantphos (0,54 г, 1,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (28 мл, 2,8 ммоль) и продували аргон в течение 5 мин с последующим перемешиванием при 100°C в атмосфере аргона в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 2,8 ммоль), 1-бром-8-метилнафтален (1,9 г, 8,4 ммоль) и карбонат цезия (2,7 г, 8,4 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь закрывали в атмосфере аргон и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой на комбифлэш, используя 0→75% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве элюента с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,45 г, 28% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(3-(диметиламино)-3-оксopропокс)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,4-дигидропиперазин-1(2H)-карбоксилат: в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, через раствор бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,441 ммоль) в диоксане (4408 мкл, 0,441 ммоль) барботировали аргон в течение 5 мин. Последовательно добавляли 3-гидрокси-N,N-диметилпропанамид (155 мг, 1,32 ммоль), карбонат цезия (431 мг, 1,32 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-дизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (37,5 мг, 0,0441 ммоль) в атмосфере аргона и через реакционную смесь барботировали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0→20% MeOH + 2% NH_4OH /ДХМ. Все фракции, содержащие чистый

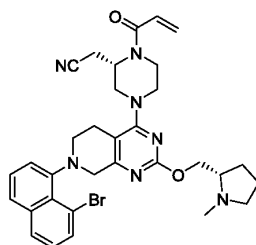
желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(3-(диметиламино)-3-оксопропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3,4-дигидропирозин-1(2H)-карбоксилата (140 мг, 49,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 648,3 $[M+H]^+$.

Стадия E: (S)-3-((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид: раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(3-(диметиламино)-3-оксопропокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,216 ммоль) в EtOH (2161 мкл, 0,216 ммоль) и ТГФ (2161 мкл, 0,216 ммоль) продували N_2 в течение 5 мин. К этому раствору добавляли палладий (57,5 мг, 0,0540 ммоль) (Degussa тип, 10% мас., 50% H_2O) и реакционную смесь закрывали и продували N_2 в течение дополнительных 5 мин. Раствор перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-3-((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид (111 мг, 100,0% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 514,3 $[M+H]^+$.

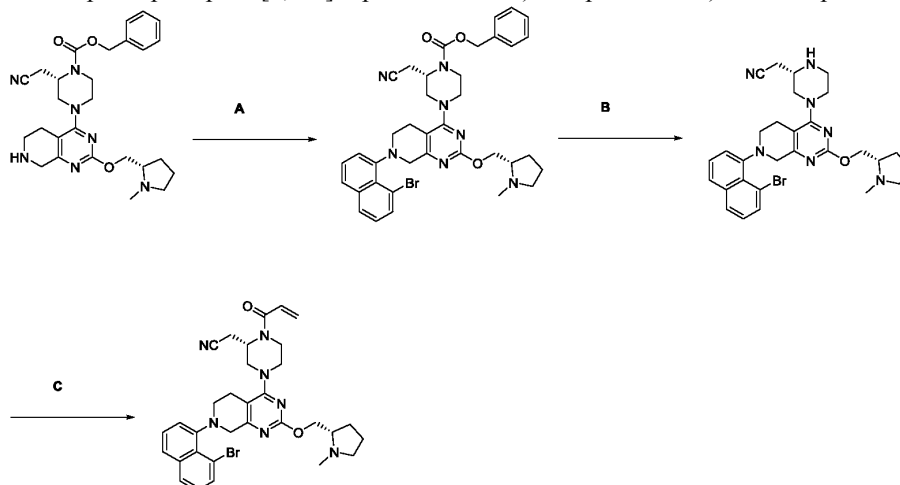
Стадия F: (S,E)-3-((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид: в 25 мл круглодонную колбу, содержащую дихлорметан (2161 мкл, 0,216 ммоль), охлажденный до $0^\circ C$, добавляли (S)-3-((4-(3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид (111 мг, 0,216 ммоль) и основание Хунига (226 мкл, 1,30 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя одной порцией (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновую кислоту (167 мг, 1,30 ммоль). Затем, к перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (772 мкл, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при $0^\circ C$. В реакционную смесь добавляли щелочной раствор и водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали на Gilson (препаративная ВЭЖХ), элюируя смесью 5→95% ACN +0,1% ТФК/вода+0,1% ТФК.

Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли 1M NaOH и водный слой экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (S,E)-3-((4-(3-(цианометил)-4-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)-N,N-диметилпропанамид (17,6 мг, 13,0% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 625,4 $[M+H]^+$.

Пример 464



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



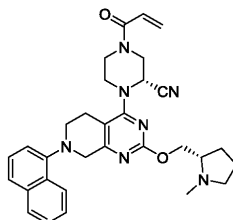
Стадия A: бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,396 ммоль), Cs_2CO_3 (644 мг, 1,98 ммоль), 1,8-дибромнафтаден (339 мг, 1,19 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72,4 мг, 0,0791 ммоль) и XANTPHOS (91,6 мг, 0,158 ммоль) разбавляли толуолом (1582 мкл, 0,396 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 23 ч, реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом, и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 1-10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH в качестве добавки) с получением бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (68 мг, 24,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 712,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

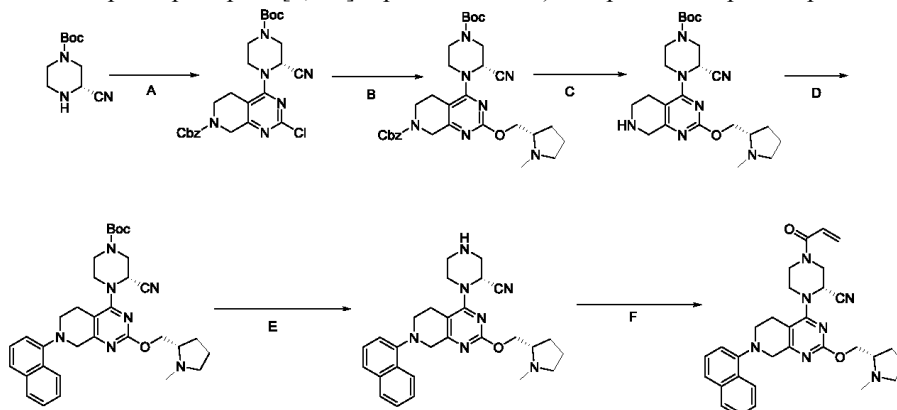
Стадия В: 2-(((S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (25 мг, 0,035 ммоль) разбавляли ТФК (2 мл), помещали в атмосферу азота и нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Вещество разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. ДХМ слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH в качестве добавки) с получением 2-(((S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила" (8 мг, 39% выход). ЭСИ-ХИАД МС m/z 578,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: 2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-(((S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (8 мг, 0,014 ммоль) разбавляли ДХМ (200 мкл), затем добавляли акрилоилхлорид (1,4 мг, 0,015 ммоль) и DIEA (4,8 мкл, 0,028 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали дважды ДХМ. ДХМ слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH в качестве добавки) с получением указанного в заголовке соединения 2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 464, 6 мг, 69% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 465



(R)-4-акрилоил-1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил



Стадия А: бензил (R)-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-цианопиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь бензил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (700 мг, 2,07 ммоль), R-1-N-Бос-3-цианопиперазина (656 мг, 3,10 ммоль), N,N-диметилацетамида (1 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,433 мл, 2,48 ммоль) перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, распределяли между МТВЕ (50 мл) и 0,2М Na_2CO_3 (15 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали

при пониженном давлении. Вещество кристаллизовали при разбавлении МТБЕ (5 мл). Маточный раствор декантировали и твердое вещество промывали МТБЕ (2*1 мл) с последующей очисткой на силикагеле, используя в качестве элюента 40-60% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением продукта (308 мг, 29%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 513,2 $[M+H]^+$.

Стадия В: бензил 4-((R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-цианопиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: смесь бензил (R)-4-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-цианопиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (308 мг, 0,600 ммоль), Cs_2CO_3 (587 мг, 1,80 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (RuPhos-Pd-G4, 51,1 мг, 0,0600 ммоль), (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (346 мг, 3,00 ммоль) и 1,4-диоксана (4 мл) продували N_2 , и флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между водой (5 мл) и EtOAc (20 мл) и органические слои разделяли. Органические слои промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH + 0,4% NH_4OH /ДХМ в качестве элюента с получением продукта в виде смеси изомеров (214 мг ~60% чистоты, 36%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 592,3 $[M+H]^+$.

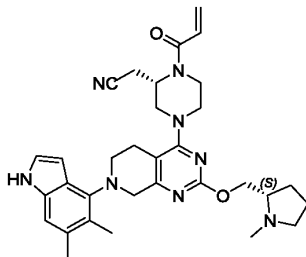
Стадия С: трет-бутил (R)-3-циано-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь неочищенного бензил 4-((R)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-цианопиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (214 мг, 0,362 ммоль), метанола (7 мл, 0,362 ммоль) и палладия на углеводе (20 мг, 5%, Degussa тип E101 NO/W) дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита (2 мл), слой целит промывали MeOH (3*3 мл) и объединенные органические фракции концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 458,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: трет-бутил (R)-3-циано-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: смесь трет-бутил (R)-3-циано-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (165 мг, 0,361 ммоль), Cs_2CO_3 (352 мг, 1,08 ммоль), диоксана (0,5 мл), 1-йоднафтадена (0,0790 мл, 0,541 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 экв., 30,7 мг, 0,0361 ммоль) продували азотом, колбу закрывали и смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (20 мл), и водой (5 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH+0,4% NH_4OH /ДХМ в качестве элюента с получением продукта (120 мг, 57%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 584,3 $[M+H]^+$.

Стадия Е: (R)-1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил: (трет-бутил (R)-3-циано-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 0,206 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и охлаждали до 0°C, затем добавляли 4М соляную кислоту (1,03 мл, 4,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при нагревании до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ (10 мл) и 2М Na_2CO_3 (0,5 мл), и слои разделяли. Органические слои сушили над Na_2CO_3 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Вещество использовали в неочищенном виде на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 484,2 $[M+H]^+$.

Стадия F: (R)-4-акрилоил-1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрил: раствор (R)-1-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-карбонитрила (79 мг, 0,1634 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до -30°C при перемешивании, затем добавляли триэтиламин (68,31 мкл, 0,4901 ммоль) и акрилоилхлорид (26,54 мкл, 0,3267 ммоль). После 5 мин при -30°C, в реакционную смесь добавляли MeOH (0,05 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Затем органические слои отделяли и промывали 0,5М Na_2CO_3 (4 мл), сушили над Na_2CO_3 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 4% MeOH + 0,4% NH_4OH /ДХМ в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 465, 17 мг, 19%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 538,3 $[M+H]^+$.

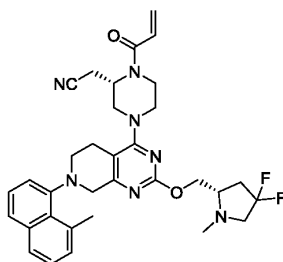
Пример 466



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 454, заменяя промежуточное соединение 66 на трет-бутил 4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат на стадии А.

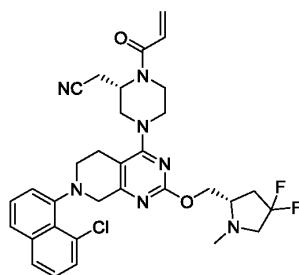
Пример 467



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 447, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат в примере 447, стадия А на бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат в примере 447, стадия А.

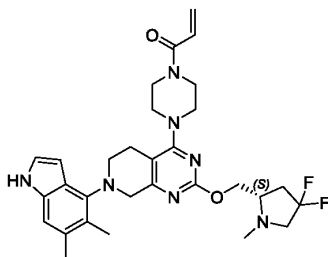
Пример 468



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 447, заменяя бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат в примере 447, стадия А на бензил (S)-4-(2-хлор-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат в примере 447, стадия А.

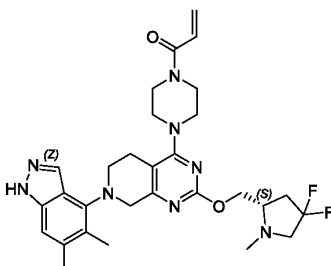
Пример 469



(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 457, заменяя продукт примера 139, стадия В 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этанол на [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол в способе получения промежуточного соединения 66, стадия Е, а затем следуя примеру 457 Стадии В-D.

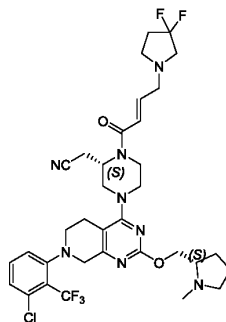
Пример 470



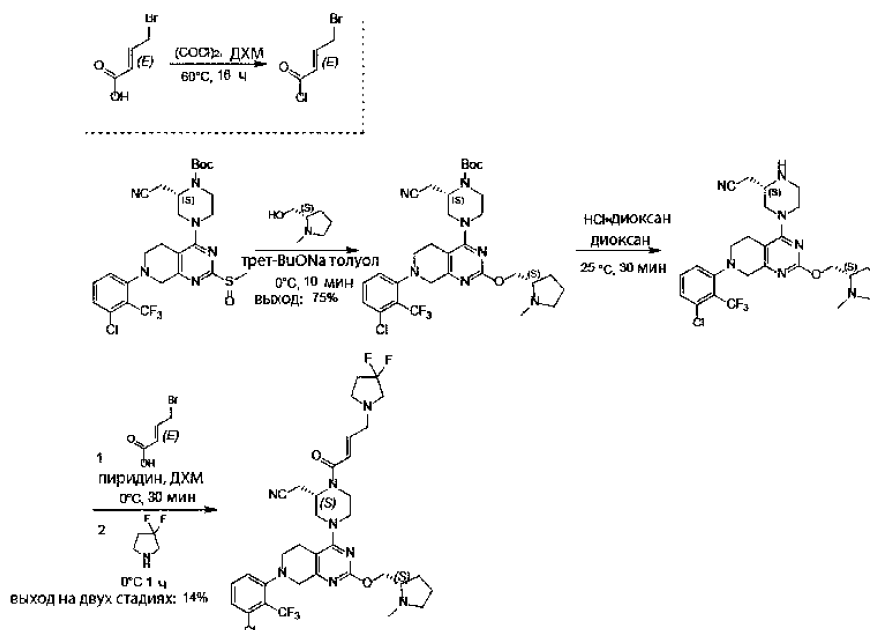
(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он: указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 453, заменяя продукт примера 139, стадия В 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этанол на [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол в способе получения промежуточного соединения 66, стадия Е, а затем следуя примеру 453 стадии В-С.

Пример 471



2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(E)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



(Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид. К раствору (Е)-4-бромбут-2-еновой кислоты (500 мг, 3,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (4,35 г, 34,3 ммоль, 3,0 мл, 11,3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (500 мг, неочищенный) получали в виде коричневого масла.

Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,30 г, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (500 мг, 4,34 ммоль, 515 мкл, 2,0 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли трет-BuONa (417 мг, 4,34 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (30,0 мл) при 20°C, и экстрагировали ЭА (3×30,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до ЭА/MeOH = 10/1). Продукт трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,62 ммоль, 75% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 650.

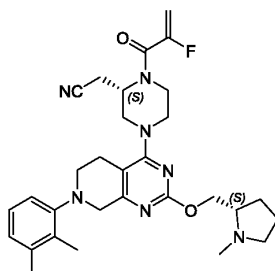
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 154 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (0,5 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 1,00 мл, 26,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10,0 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (90,0 мг, неочищенный) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 550.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(Е)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80,0 мг, 145 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли Ru (115 мг, 1,45 ммоль, 117 мкл, 10,0 экв.) и (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (107 мг, 582 мкмоль, 4,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После того, как исходное вещество было израсходовано, к реакционной смеси добавляли раствор 3,3-дифторпирролидина (156 мг, 1,45 ммоль, 10,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini

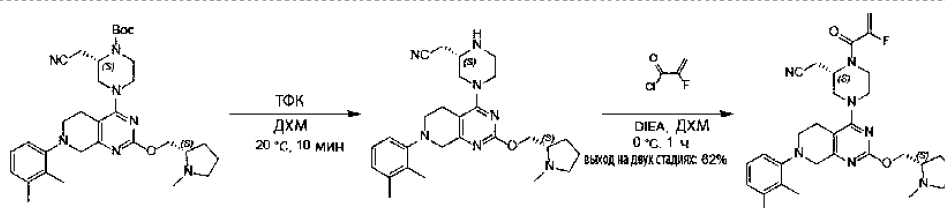
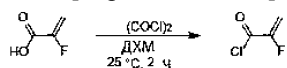
150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 62-92%, 12 мин). И остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 471, 15,4 мг, 20,8 мкмоль, 14% выход, 97,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 723.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05- 6,90 (м, 1H), 6,60 - 6,40 (м, 1H), 5,08 (уш. с, 1H), 4,39 (уш. дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,17 (уш. дд, J=6,8, 10,8 Гц, 1H), 4,1 (уш. с, 2H), 4,12 - 4,05 (м, 1H), 3,97 (уш. д, J=10,8 Гц, 2H), 3,70 - 3,53 (м, 1H), 3,35- 3,25 (м, 3H), 3,17 - 3,07 (м, 2H), 2,96 (уш. т, J=13,2 Гц, 3H), 2,90 - 2,85 (м, 1H), 2,81 (уш. т, J=6,8 Гц, 3H), 2,75- 2,65 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,40 - 2,27 (м, 3H), 2,15-1,95 (м, 1H), 1,95- 1,72 (м, 5H).

Пример 472



2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



2-хлорпроп-2-еноилхлорид. К раствору 2-фторпроп-2-еновой кислоты (400 мг, 4,44 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляли (COCl)₂ (846 мг, 6,66 ммоль, 583 мкл, 1,50 экв.) и ДМФА (32,5 мг, 444 мкмоль, 34,2 мкл, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, 2-хлорпроп-2-еноилхлорида (400 мг, неочищенный) использовали непосредственно для следующей стадии.

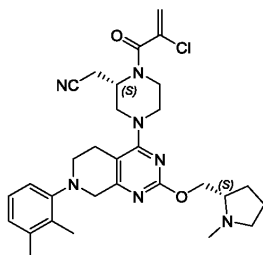
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 347 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 мл, 77,8 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (200 мг, неочищенный, ТФК) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 339 мкмоль, 1,0 экв., ТФК) в ДХМ (2,0 мл) добавляли DIEA (1,11 г, 8,61 ммоль, 1,50 мл, 25,4 экв.) и 2-фторпроп-2-еноилхлорид (200 мг, 1,84 ммоль, 5,43 экв.) в ДХМ (2,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-83%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 472, 120 мг, 217 мкмоль, две стадии 62% выход, 98,9% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 548.

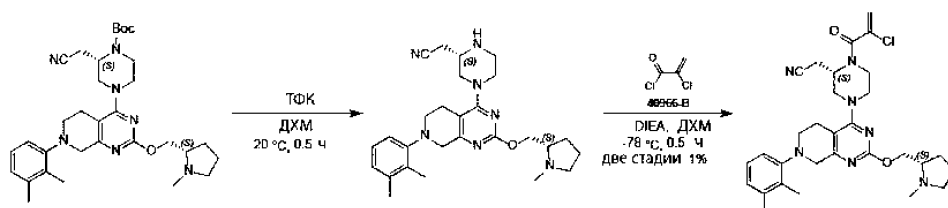
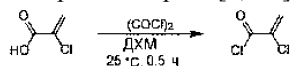
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,11 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,01- 6,91 (м, 2H), 5,52 - 5,32 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,2, 16,8 Гц, 1H), 5,08- 4,70 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 4,25- 4,02 (м, 5H), 3,97 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,43 - 3,73 (уш. с, 1H) 3,32 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,25- 3,16 (м, 1H), 3,15- 3,02 (м, 3H), 3,01-

2,91 (м, 1H), 2,90 -2,80 (м, 2H) 2,79 -2,60 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,31-2,28 (м, 7H), 2,13-1,97 (м, 1H), 1,90 - 1,70 (м, 3H).

Пример 473



2-[(2S)-1-(2-хлорпроп-2-еноил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



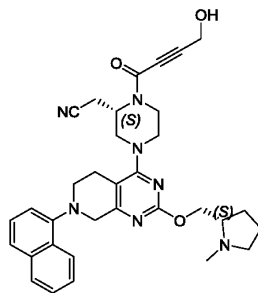
2-хлоракилоилхлорид. Раствор 2-хлорпроп-2-еновой кислоты (400 мг, 3,76 ммоль, 1,0 экв.) и $(\text{COCl})_2$ (715 мг, 5,63 ммоль, 493 мкл, 1,50 экв.) в ДХМ (1,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакцию смесь не очищали и использовали непосредственно для следующей стадии.

Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 73, 400 мг, 695 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,50 мл) добавляли ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,0 мл, 38,9 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали и доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~7, затем экстрагировали ДХМ (5,0 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (400 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

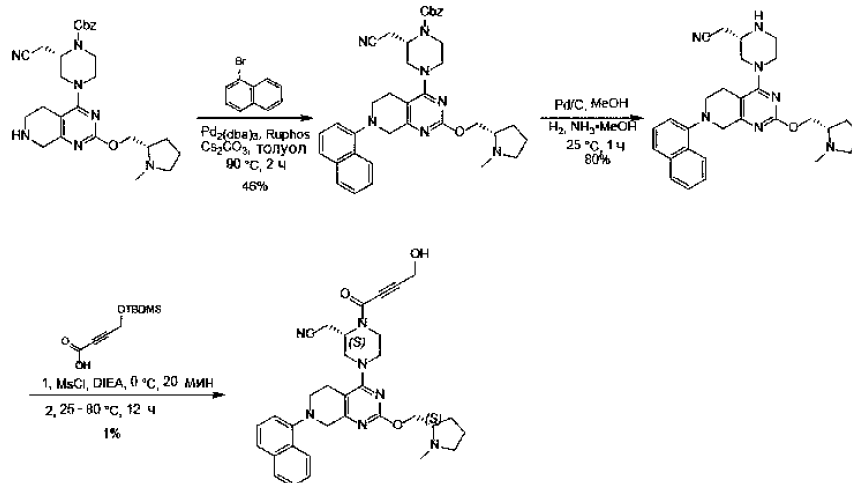
Стадия В: 2-[(2S)-1-(2-хлорпроп-2-еноил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, 631 мкмоль, 1,0 экв.) и DIEA (245 мг, 1,89 ммоль, 330 мкл, 3,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли 2-хлорпроп-2-еноилхлорид (236 мг, 1,89 ммоль, 3,0 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (2,0 мл) и экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 53-83%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-хлорпроп-2-еноил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 473, 4,72 мг, 8,35 мкмоль, две стадии 1% выход, 99,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 564.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,98- 6,94 (м, 2H), 5,86 - 5,78 (м, 1H), 5,77 - 5,72 (м, 1H), 5,15- 4,78 (м, 1H), 4,45- 4,30 (м, 1H), 4,21- 4,12 (м, 1H), 4,10 - 4,03 (м, 3H), 3,96 (уш. д., J=12,4 Гц, 2H), 3,30 (уш. д., J=3,2, 13,6 Гц, 1H), 3,23 - 3,04 (м, 4H), 3,04 - 2,54 (м, 6H), 2,50 (уш. с, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 7H), 2,12 - 2,02 (м, 1H), 1,91-1,66 (м, 3H).

Пример 474



2-((S)-1-(4-гидроксипут-2-иноил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 65, 1 г, 1,58 ммоль, 1 экв.) и 1-бромнафтагена (655 мг, 3,16 ммоль, 440 мкл, 2 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (145 мг, 158 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (148 мг, 316 мкмоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (1,55 г, 4,75 ммоль, 3 экв.) одной порцией. Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, затем нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл×1), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 (6 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Отделенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (515 мг, 726 мкмоль, 45,9% выход, 89,1% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 632.

Стадия В: 2-[[2-(S)-1-(4-гидроксипут-2-иноил)-4-(2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 1,58 ммоль, 1 экв.) в MeOH (60 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 10% чистота) и $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (20%, 50 мл) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-[[2-(S)-1-(4-гидроксипут-2-иноил)-4-(2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил)ацетонитрил (680 мг, 1,26 ммоль, 80% выход, 92,3% чистота) получали в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 498.

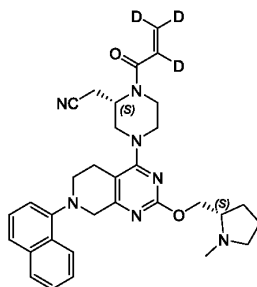
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,26 - 8,19 (м, 1H), 7,89 - 7,83 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 - 7,12 (м, 1H), 4,41 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,16 (дд, J=7,2, 10,8 Гц, 1H), 4,01 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,95- 3,82 (м, 1H), 3,44 - 3,21 (м, 3H), 3,18- 2,97 (м, 4H), 2,95- 2,76 (м, 3H), 2,74 - 2,63 (м, 1H), 2,55 (дд, J=1,2, 5,6 Гц, 2H), 2,51- 2,46 (м, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 2,12 - 1,99 (м, 1H), 1,88- 1,80 (м, 3H).

Стадия С: 2-[[2-(S)-1-(4-гидроксипут-2-иноил)-4-(2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-

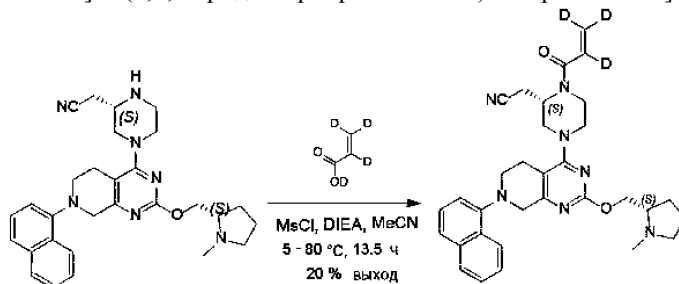
нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксибут-2-иновой кислоты (172 мг, 803 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (155 мг, 1,21 ммоль, 210 мкл, 3 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MsCl (92,1 мг, 803 мкмоль, 62,2 мкл, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 20 мин, к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (200 мг, 402 мкмоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем реакцию смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150*30 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 25-45%, 10 мин) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-(4-гидроксипроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 474, 1,43 мг, 2,39 мкмоль, 1% выход, 96,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 580.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,22 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,90 - 7,82 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55- 7,47 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,26 - 4,89 (м, 1H), 4,60 - 4,34 (м, 4H), 4,33 - 4,16 (м, 3H), 4,14 - 3,96 (м, 1H), 3,95- 3,80 (м, 1H), 3,78 - 3,50 (м, 2H), 3,50 - 3,28 (м, 2H), 3,27 - 3,07 (м, 3H), 3,06 - 2,82 (м, 3H), 2,80 - 2,64 (м, 2H), 2,51 (д, J=12,4 Гц, 3H), 2,38- 2,24 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 1H), 1,97 - 1,85 (м, 2H).

Пример 475



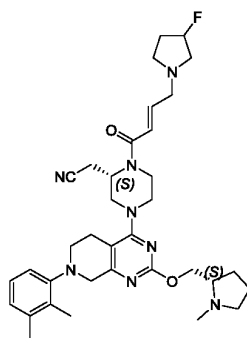
2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2,3,3-тридейтеро-проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



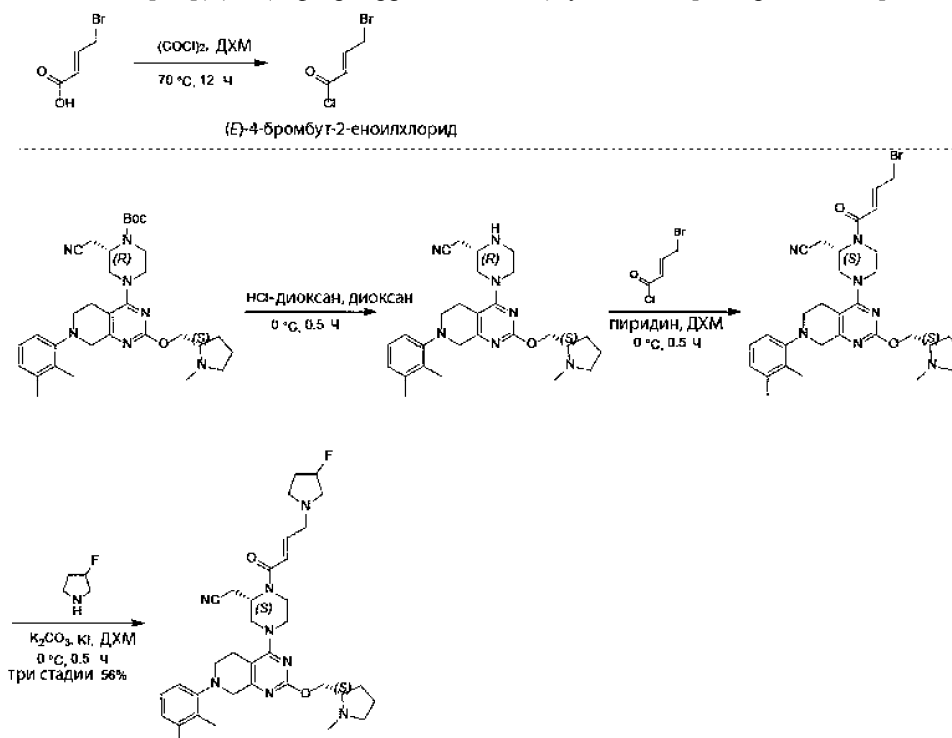
Стадия А: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2,3,3-тридейтеро-проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору дейтерированного 2,3,3-тридейтеро-проп-2-еноата (68,8 мг, 904 мкмоль, 3 экв.) и DIEA (234 мг, 1,81 ммоль, 315 мкл, 6 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли MsCl (69,1 мг, 603 мкмоль, 46,7 мкл, 2 экв.) при 5°C в течение 0,5 ч. К полученной реакционной смеси добавляли 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (150 мг, 301 мкмоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем реакцию смесь нагревали до 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (0,5 мл). Смесь остатка очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2,3,3-тридейтеро-проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 475, 34,2 мг, 60,2 мкмоль, 20% выход, 97,7% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 555.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,28 - 8,16 (м, 1H), 7,91 - 7,83 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 2H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,28-4,94 (м, 1H), 4,41 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,24 (м, 2H), 4,23 - 4,11 (м, 2H), 4,04 (уш. д., J=11,6 Гц, 2H), 3,73 - 3,25 (м, 3H), 3,22 - 2,74 (м,

7H), 2,69 (тд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,36 - 2,24 (м, 1H), 2,15- 2,02 (м, 1H), 1,83 - 1,77 (м, 3H).
Пример 476



2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид. Раствор (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (1,0 г, 6,06 ммоль, 1,0 экв.) в $(\text{COCl})_2$ (14,5 г, 114 ммоль, 10,0 мл, 18,9 экв.) и ДХМ (10,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (1,0 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. Неочищенное соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата промежуточное соединение 73, 200 мг, 347 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли НСl-диоксан (4,0 М, 2,0 мл, 23,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ЭА (5,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (160 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

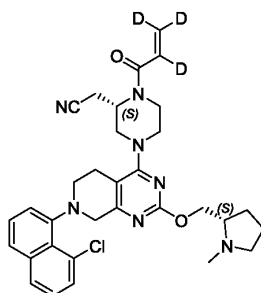
Стадия В: 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (160 мг, 336 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) добавляли

Ру (532 мг, 6,73 ммоль, 543 мкл, 20,0 экв.) и (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (246 мг, 1,35 ммоль, 4,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли MeOH (5,0 мл) при 0°C, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Продукт 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (200 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 622.

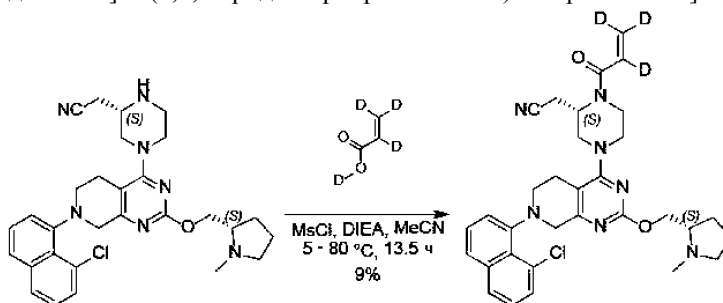
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 321 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли K₂CO₃ (88,8 мг, 642 мкмоль, 2,0 экв.), KI (2,67 мг, 16,1 мкмоль, 0,05 экв.) и 3-фторпирролидин (403 мг, 3,21 ммоль, 10,0 экв., HCl соль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (10,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% NH₃H₂O) - ACN]; В%: 60-84%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(2,3-диметилфенил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 476, 123 мг, 193 мкмоль, 56% выход за три стадии, 99,2% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 631.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,16 - 7,07 (м, 1H), 7,02 - 6,92 (м, 3H), 6,59 - 6,41 (м, 1H), 5,31 - 5,10 (м, 1H), 5,09 - 4,46 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,26 - 3,83 (м, 6H), 3,80 - 3,45 (м, 1H), 3,42 - 3,24 (м, 3H), 3,23 - 3,15 (м, 1H), 3,14 - 3,03 (м, 3H), 3,02 - 2,83 (м, 4H), 2,82 - 2,62 (м, 4H), 2,54 - 2,49 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,32 - 2,26 (м, 6H), 2,25 - 2,17 (м, 1H), 2,16 - 2,09 (м, 1H), 2,08 - 2,02 (м, 1H), 1,92 - 1,78 (м, 4H).

Пример 477



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2,3,3-тридейтеропрор-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил

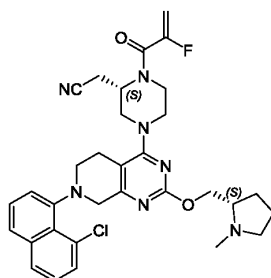


Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2,3,3-тридейтеропрор-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору дейтерированного 2,3,3-тридейтеропрор-2-еноата (56,6 мг, 744 мкмоль, 3 экв.) и DIEA (481 мг, 3,72 ммоль, 648 мкл, 15 экв.) в ACN (3 мл) добавляли MsCl (56,8 мг, 496 мкмоль, 38,4 мкл, 2 экв.) при 5°C, смесь перемешивали при 5°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил промежуточное соединение 71, 150 мг, 248 мкмоль, 1 экв., 2 HCl), полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 12 ч. В смесь добавляли воду (0,5 мл). Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка:

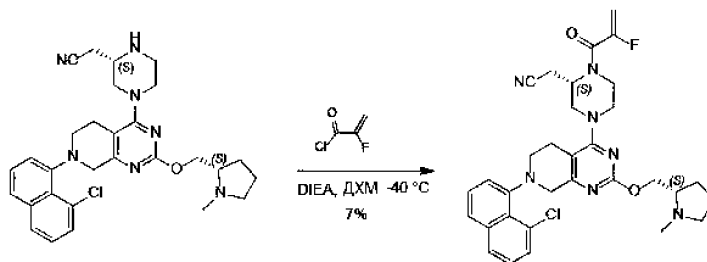
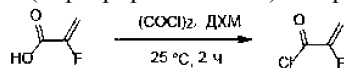
Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2,3,3-тридейтеро-проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 477, 13,0 мг, 21,6 мкмоль, 9% выход, 98,2% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 589.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=8,0, 13,2 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 5,10 (уш. с, 1H), 4,49 - 4,33 (м, 2H), 4,21 - 4,01 (м, 3H), 3,96 - 3,79 (м, 2H), 3,60 (уш. д., J=6,8 Гц, 1H), 3,44 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 3,32 - 2,97 (м, 5H), 2,88 - 2,53 (м, 4H), 2,48 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,29 (уш. д., J=8,8 Гц, 1H), 2,11 - 2,00 (м, 1H), 1,87 - 1,71 (м, 3H).

Пример 478



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



2-фторпроп-2-еноилхлорид. К раствору 2-фторпроп-2-еновой кислоты (400 мг, 4,44 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли (COCl)₂ (846 мг, 6,66 ммоль, 583 мкл, 1,5 экв.) и ДМФА (32,5 мг, 444 мкмоль, 34,2 мкл, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления части растворителя и получения остатка в ДХМ. Соединение 2-фторпроп-2-еноилхлорида (400 мг, неочищенный) получали в виде желтой жидкости и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

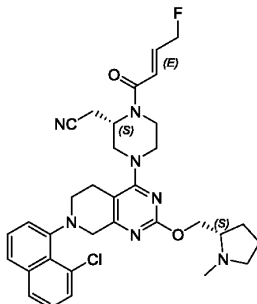
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, 528 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (1,73 г, 13,4 ммоль, 2,33 мл, 25,4 экв.) и 2-фторпроп-2-еноилхлорид (286 мг, 2,64 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, дихлорметан/метанол = 10/1-10/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 20-50%, 10,5 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 478, 24,1 мг, 36,7 мкмоль, 7% выход, 99,1% чистота, МК) получали в виде коричневого твердого вещества.

Условия СФХ: "AD - 3S_3_5_40_3 мл; колонка: Chiralpak AD - 3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в СО₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм".

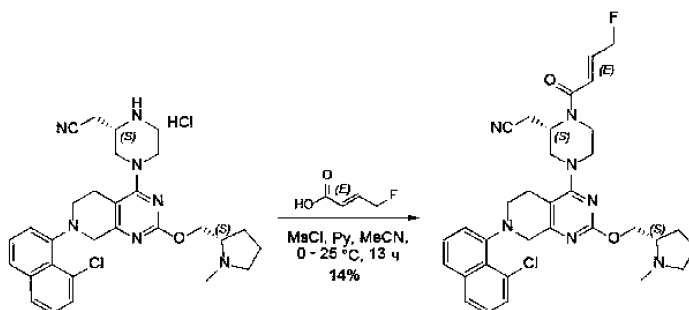
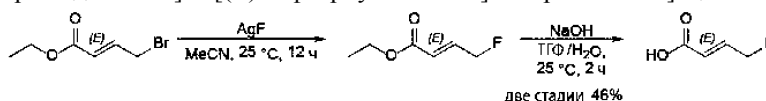
¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота) δ = 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,6

Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41- 7,30 (м, 2H), 5,58- 5,25 (м, 2H), 5,17 - 4,59 (м, 4H), 4,57 - 4,28 (м, 3H), 4,24 - 3,78 (м, 4H), 3,67 - 3,13 (м, 7H), 3,08 (уш. д., J=2,4 Гц, 3H), 2,98 (уш. д., J=6,4 Гц, 1H), 2,83 - 2,61 (м, 1H), 2,45- 2,29 (м, 1H), 2,24 - 2,08 (м, 3H).

Пример 479



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: этил (Е)-4-фторбут-2-еноат. Смесь этил (Е)-4-бромбут-2-еноат (2,00 г, 10,4 ммоль, 1,43 мл, 1,00 экв.) и AgF (3,94 г, 31,1 ммоль, 674 мкл, 3,00 экв.) в ацетонитриле (20,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и промывали ТГФ (10,0 мл), затем концентрировали при пониженном давлении с получением этил (Е)-4-фторбут-2-еноата (2,50 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,04 - 6,89 (м, 1H), 6,12 (кв.д., J=2,0, 16,0 Гц, 1H), 5,14 - 4,94 (м, 2H), 4,22 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,30 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия В: (Е)-4-фторбут-2-еновая кислота. Смесь этил (Е)-4-фторбут-2-еноата (0,10 г, неочищенный) и NaOH (121 мг, 3,03 ммоль) в ТГФ (1,00 мл) и H₂O (1,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Значение pH довели до 1~3 с помощью HCl (1N, 5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (0,02 г, 192 ммоль, две стадии 46%) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

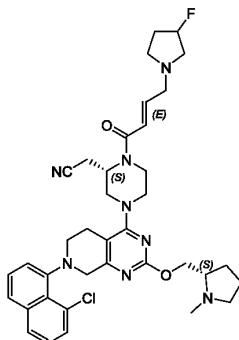
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,37 - 7,31 (м, 1H), 7,15- 7,01 (м, 1H), 6,15 (дд, J=1,6, 16,0 Гц, 1H), 5,22 - 4,96 (м, 2H).

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (7,32 мг, 70,4 мкмоль, 2 экв.) и Py (8,35 мг, 106 мкмоль, 8,52 мкл, 3,00 экв.) в ацетонитриле (1,00 мл) добавляли MsCl (8,06 мг, 70,4 мкмоль, 5,45 мкл, 2,00 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (0,02 г, 35,2 мкмоль, 1,00 экв., HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5,00 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 479, 3,01 мг, 4,82 мкмоль, 14% выход, 98,9% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 618.

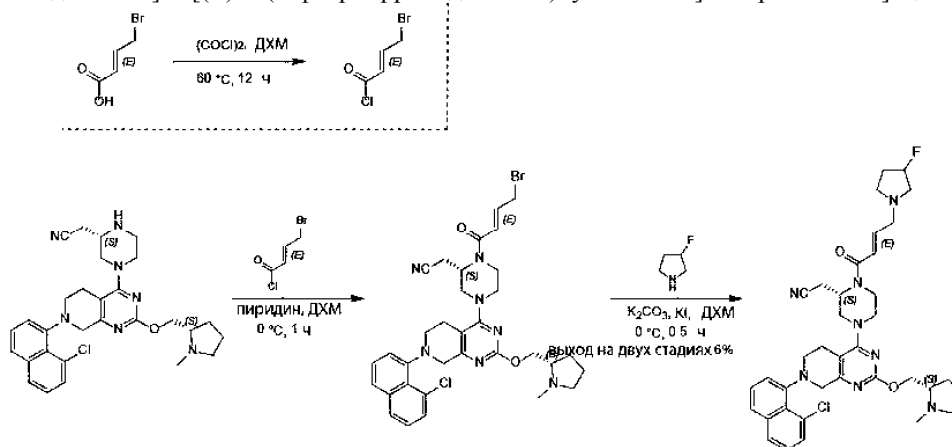
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2

Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 12,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 7,09 - 6,91 (м, 1H), 6,59 (уш. д., J=15,6 Гц, 1H), 5,19 - 5,05 (м, 2H), 4,49 - 4,36 (м, 2H), 4,22 - 3,79 (м, 5H), 3,76 - 2,96 (м, 8H), 2,92 - 2,55 (м, 4H), 2,48 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,29 (уш. д., J=9,6 Гц, 1H), 2,06 (уш. д., J=10,0 Гц, 1H), 1,83 - 1,71 (м, 3H).

Пример 480



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид. К раствору (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (930 мг, 5,64 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли $(\text{COCl})_2$ (2,90 г, 22,9 ммоль, 2,0 мл, 4,05 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (650 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

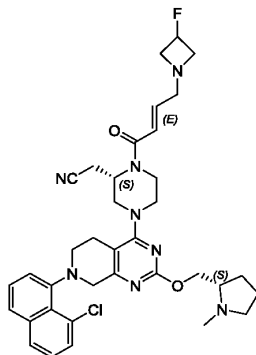
Стадия А: 2-[(2S)-1-Н-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила промежуточное соединение 71, 150 мг, 282 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли Ru (446 мг, 5,64 ммоль, 455 мкл, 20,0 экв.) и (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид (207 мг, 1,13 ммоль, 4,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Продукт 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (150 мг, неочищенный) получали в виде коричневого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 680.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 221 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляли K_2CO_3 (366 мг, 2,65 ммоль, 12,0 экв.), KI (1,83 мг, 11,0 мкмоль, 0,05 экв.) и 3-фторпирролидин (277 мг, 2,21 ммоль, 10,0 экв., HCl). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH~7 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ЭА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) - ACN]; В%: 60-84%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке

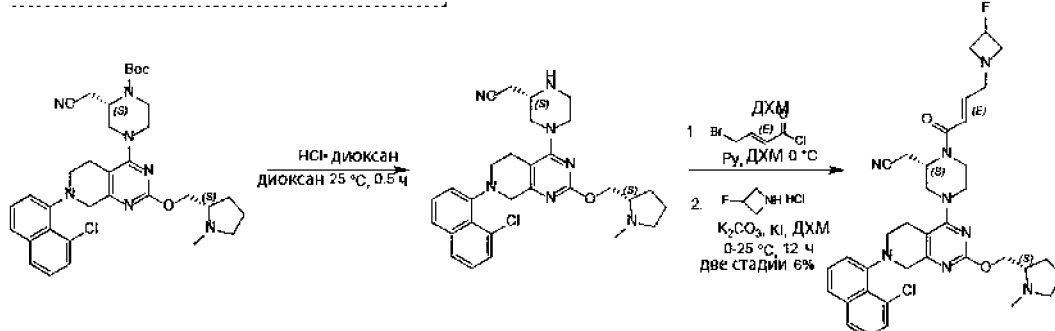
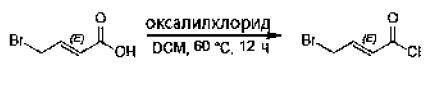
соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторпирролидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 480, 9,67 мг, 14,0 мкмоль, 6% выход, 99,2% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 687.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,76 (уш. д., $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26 (уш. д., $J=7,2$ Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 7,05- 6,92 (м, 1H), 6,57 - 6,42 (м, 1H), 5,32 - 5,11 (м, 1H), 5,10 - 4,50 (м, 1H), 4,47 - 4,35 (м, 2H), 4,19 - 4,00 (м, 2H), 3,95- 3,75 (м, 2H), 3,65- 3,55 (м, 1H), 3,47 - 3,28 (м, 3H), 3,24 - 3,05 (м, 4H), 3,04 - 2,86 (м, 4H), 2,85- 2,71 (м, 2H), 2,70 - 2,50 (м, 3H), 2,47 - 2,45 (м, 3H), 2,32 - 2,15 (м, 2H), 2,14 - 2,02 (м, 2H), 1,87 - 1,67 (м, 4H).

Пример 481



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид. К раствору (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (1 г, 6,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) добавляли оксалилдихлорид (7,25 г, 57,1 ммоль, 5,0 мл, 9,4 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (850 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия А: Промежуточное соединение 71, 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (310 мг, 414 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4,0 М, 4,0 мл, 39,0 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20,0 мл), а затем экстрагировали ЭА (3×40,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (100,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (250 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 532.

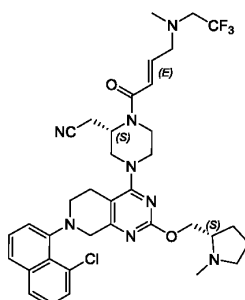
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила промежуточное соединение 71, 150 мг, 282 мкмоль, 1,0 экв., неочищенный) в ДХМ (6,0 мл) добавляли Py (446 мг, 5,6 ммоль, 455 мкл, 20,0 экв.) и (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид (207 мг, 1,2 ммоль, 4,0 экв., неочищенный) в ДХМ (1,0 мл).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли K₂CO₃ (779 мг, 5,6 ммоль, 20,0 экв.), KI (4,6 мг, 28,2 мкмоль, 0,1 экв.) и 3-фторазетидин (472 мг, 4,2 ммоль, 15,0 экв., HCl) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10,0 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин.) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 481, 10,8 мг, 15,7 мкмоль, 6% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 673.

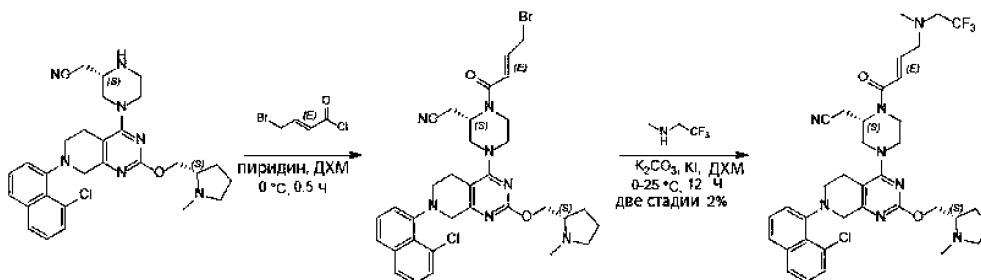
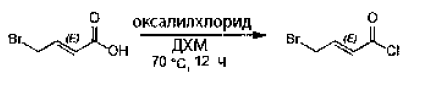
Условия СФХ: 100% э.и.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,21 (м, 1H), 6,89 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,42 (д, J=14,8 Гц, 1H), 5,26-4,62 (м, 1H), 5,11 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,80 - 4,37 (м, 2H), 4,20 - 4,08 (м, 2H), 3,92 (уш. д., J=17,6 Гц, 1H), 3,86 - 3,71 (м, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,52 - 3,47 (м, 1H), 3,45- 3,33 (м, 1H), 3,28- 3,21 (м, 3H), 3,16 - 3,11 (м, 3H), 3,03 (дд, J=8,4, 16,8 Гц, 1H), 2,82 - 2,60 (м, 4 H), 2,49 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,37 - 2,25 (м, 1H), 2,09 - 2,03 (м, 1H), 1,86 - 1,83 (м, 1H), 1,78- 1,76 (м, 3H).

Пример 482



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Введение: (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид. Раствор (E)-4-бромбут-2-еновой кислоты (600 мг, 3,64 ммоль, 1,0 экв.) в (COCl)₂ (10,2 г, 80,0 ммоль, 7,0 мл, 22,0 экв.) и ДХМ (7,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали с получением (E)-4-бромбут-2-еноилхлорида (500 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

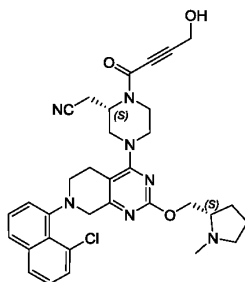
Стадия А: 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.) и пиридина (119 мг, 1,50 ммоль, 121 мкл, 8,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид (138 мг, 752 мкмоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали с получением 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (130 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 678, 680.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (130 мг, неочищенный) в виде желтого масла добавляли 3-(трифторметил)азетидин (472 мг, 4,2 ммоль, 15,0 экв., HCl) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10,0 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин.) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (пример 481, 10,8 мг, 15,7 мкмоль, 6% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 673.

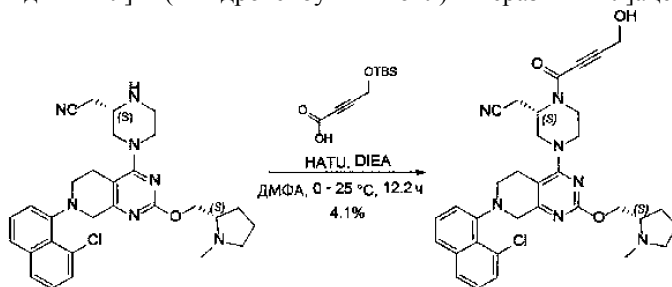
ил]ацетонитрила (128 мг, 189 мкмоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (130 мг, 943 мкмоль, 5,0 экв.) и KI (9,39 мг, 56,6 мкмоль, 0,30 экв.) в ДХМ (3,0 мл) порциями добавляли 2,2,2-трифтор-N-метил-этанамин (213 мг, 1,88 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$) - ACN]; В%: 70-100%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 482, 2,87 мг, 3,84 мкмоль, 2% выход, 95% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 711.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 6,95-6,79 (м, 1H), 6,54 - 6,38 (м, 1H), 5,12 - 4,50 (м, 1H), 4,48- 4,35 (м, 2H), 4,24 - 3,99 (м, 3H), 3,96 - 3,78 (м, 2H), 3,77 - 3,64 (м, 1H), 3,61- 3,53 (м, 1H), 3,52 - 3,34 (м, 3H), 3,33 - 2,97 (м, 7H), 2,92 - 2,76 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,63 - 2,55 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,49 (уш. д., J=3,2 Гц, 3H), 2,35- 2,25 (м, 1H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,89 - 1,67 (м, 3H).

Пример 483



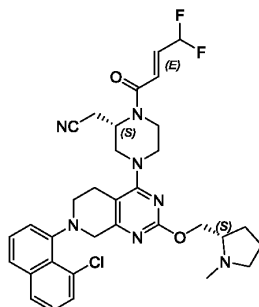
2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(4-гидроксибут-2-иноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



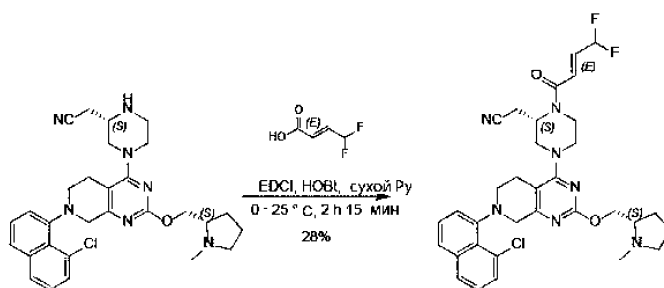
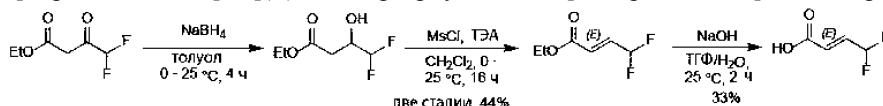
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(4-гидроксибут-2-иноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксид-2-иновой кислоты (129 мг, 564 мкмоль, 1,50 экв.) и DIEA (194 мг, 1,50 ммоль, 262 мкл, 4,00 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли HATU (214 мг, 564 мкмоль, 1,50 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (0,20 г, 376 мкмоль, 1,00 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 12 ч, смесь разбавляли этилацетатом (10,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5,00 мл) до pH > 7 и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%, МК) - ACN]; В%: 10-40%, 10 мин. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(4-гидроксибут-2-иноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 483, 10,1 мг, 15,3 мкмоль, 4,1% выход, 99,6% чистота, МК) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 614.

^1H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота-d₄) δ = 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 2H), 5,14 - 4,73 (м, 4H), 4,70 - 4,23 (м, 5H), 4,01- 3,81 (м, 3H), 3,80 - 3,51 (м, 3H), 3,49 - 3,17 (м, 4H), 3,09 (м, 5H), 2,81- 2,63 (м, 1H), 2,45- 2,34 (м, 1H), 2,22 - 2,08 (м, 3H).

Пример 484



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4,4-дифторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: 4,4-дифтор-3-гидроксипутаноат. К раствору этил 4,4-дифтор-3-оксипутаноата (5,00 г, 30,1 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (150 мл) добавляли NaBH_4 (1,20 г, 31,7 ммоль, 1,05 экв.) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 4 ч, смесь разбавляли водой (50,0 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 4,4-дифтор-3-гидрокси-бутаноата (4,30 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 6,05- 5,87 (м, 1H), 5,86 - 5,72 (м, 1H), 4,11-4,01 (м, 2H), 2,57 (дд, $J=4,0$, 15,6 Гц, 1H), 2,38 (дд, $J=9,2$, 15,6 Гц, 1H), 1,21- 1,17 (м, 3H).

Стадия 2: этил (E)-4,4-дифторбут-2-еноат. К раствору этил 4,4-дифтор-3-гидроксипутаноата (3,00 г, неочищенный) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли ТЭА (1,81 г, 17,8 ммоль, 2,48 мл) и MsCl (3,68 г, 32,1 ммоль, 2,49 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 4 ч, к смеси добавляли ТЭА (3,61 г, 35,68 ммоль, 4,97 мл, 2 экв.) 0°C. После нагревания до 25°C и перемешивания в течение 12 ч, смесь разбавляли водой (10,0 мл), промывали HCl (1N, 1×20,0 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил (E)-4,4-дифторбут-2-еноата (1,40 г, 9,33 ммоль, две стадии 44% выход) в виде бесцветного масла, и использовали на следующей стадии с дальнейшей очисткой.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,81 (м, 1H), 6,29 (дт, $J=2,8$, 1,6 Гц, 1H), 6,23 (дд, $J=4,0$, 55,2 Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 3: (E)-4,4-дифторбут-2-еновая кислота. Смесь этил (E)-4,4-дифторбут-2-еноата (1,30 г, 8,66 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (1,39 г, 34,6 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) и H_2O (5,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь подкисляли HCl (2N, 20,0 мл) до pH 1~3 и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-4,4-дифторбут-2-еновой кислоты (0,35 г, 2,87 ммоль, 33% выход) в виде желтого твердого вещества и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

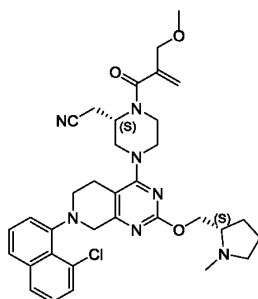
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,92 (м, 1H), 6,32 (дтд, $J=0,8$, 2,8, 16,8 Гц, 1H), 6,27 (дтд, $J=1,2$, 54,8 Гц, 4,0, 1H).

Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4,4-дифторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь (E)-4,4-дифторбут-2-еновой кислоты (68,8 мг, 564 мкмоль, 1,50 экв.), EDCI (108 мг, 564 мкмоль, 1,50 экв.) и HOBT (50,8 мг, 376 мкмоль, 1,00 экв.) в Py (3 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-

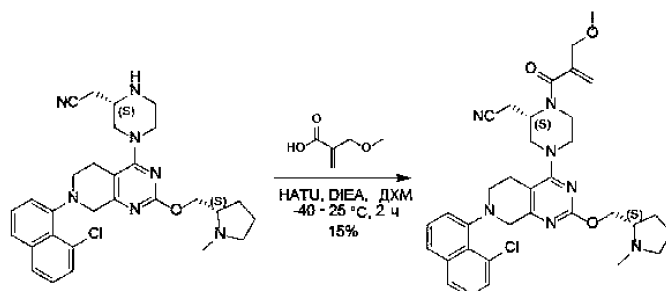
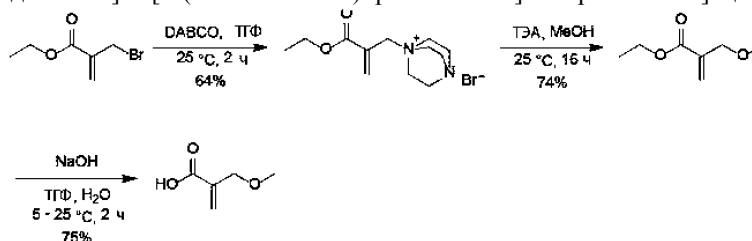
5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил промежуточное соединение 71, 0,20 г, 376 мкмоль, 1,00 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч и 25°C в течение 1 ч, смесь разбавляли водой (10,0 мл), экстрагировали этилацетатом (1×10,0 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,10%)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и смесь нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (5,00 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4,4-дифторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 484, 66,9 мг, 104 мкмоль, 28% выход, 98,7% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 636.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,45 (тд, J=7,6, 12,8 Гц, 1Н), 7,37 - 7,31 (м, 1Н), 7,27 - 7,18 (м, 1Н), 6,88- 6,71 (м, 2Н), 6,45- 6,12 (м, 1Н), 5,17 - 4,59 (м, 1Н), 4,55- 4,41 (м, 1Н), 4,40 - 4,33 (м, 1Н), 4,21- 3,69 (м, 5Н), 3,64 - 3,32 (м, 2Н), 3,31- 2,97 (м, 5Н), 2,96 - 2,52 (м, 4Н), 2,47 (д, J=1,6 Гц, 3Н), 2,33 - 2,23 (м, 1Н), 2,11 - 2,00 (м, 1Н), 1,90 - 1,77 (м, 3Н).

Пример 485



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4,4-дифторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: 1-(2-(этоксикарбонил)аллил)-1,4-дизабицикло[2,2,2]октан-1-иумбромид. К этил 2-(бромметил)проп-2-еноату (15 г, 77,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли DABCO (10,5 г, 93,6 ммоль, 10,3 мл, 1,20 экв.) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Образовывался осадок, который фильтровали в атмосфере азота. Осадок на фильтре собирали с получением 1-(2-(этоксикарбонил)аллил)-1,4-дизабицикло[2,2,2]октан-1-иумбромид (15 г, 49,6 ммоль, 64% выход) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: этил 2-(метоксиметил)проп-2-еноат. Смесь 1-(2-(этоксикарбонил)аллил)-1,4-дизабицикло[2,2,2]октан-1-иумбромид (15 г, 49,6 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (10,5 г, 104 ммоль, 14,5 мл, 2,09 экв.) в MeOH (150 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении (25°C). Остаток растворяли в ДХМ (40 мл), а затем промывали 5% водным раствором

лимонной кислоты (1×40 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (1×40 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 25°C с получением этил 2-(метоксиметил)проп-2-еноата (5,3 г, 36,8 ммоль, 74% выход) в виде желтой жидкости, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-(метоксиметил)проп-2-еновая кислота. К раствору этил 2-(метоксиметил)проп-2-еноата (5,1 г, 35,4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (71 мл) добавляли раствор NaOH (5,66 г, 142 ммоль, 4 экв.) в H₂O (71 мл) при 5°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции ТГФ упаривали при пониженном давлении. pH смеси доводили до 3 с помощью 1 М HCl и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(метоксиметил)проп-2-еновой кислоты (3,4 г, 26,4 ммоль, 75% выход, 90% чистота) в виде светло-желтой жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

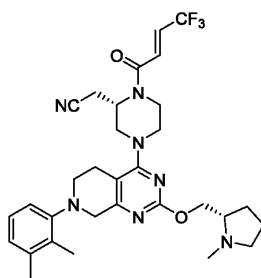
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,45 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,98 (кв, J=1,6 Гц, 1H), 4,16 (т, J=1,2 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H).

Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[2-(метоксиметил)проп-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-(метоксиметил)проп-2-еновой кислоты (175 мг, 1,50 ммоль, 2 экв.) и DIEA (389 мг, 3,01 ммоль, 524 мкл, 4 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли HATU (429 мг, 1,13 ммоль, 1,5 экв.) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 10 мин, к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил промежуточное соединение 71, 400 мг, 752 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при -40°C в течение 20 мин, при 0°C в течение 0,5 ч и при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции к смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 100/1-40/1) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[2-(метоксиметил)проп-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 485, 73,0 мг, 116 мкмоль, 15% выход, 98,9% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 630.

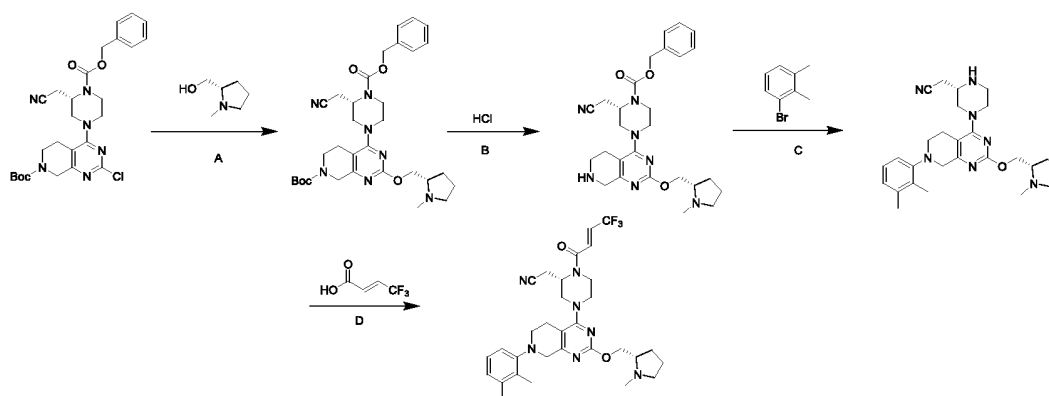
Условия СФХ: колонка: Chiralpak AS-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм; подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (уш. д., J=8 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 13,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,32 (уш. с, 1H), 5,19 - 4,58 (м, 1H), 4,48 - 4,34 (м, 2H), 4,23 - 4,07 (м, 4H), 4,06 - 3,78 (м, 3H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,36 - 2,72 (м, 8H), 2,71 - 2,53 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,35 - 2,22 (м, 1H), 2,14 - 1,98 (м, 1H), 1,90 - 1,73 (м, 3H).

Пример 486



2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: 2- трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат. В круглодонной колбе через раствор трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (5 г, 9,487 ммоль) в диоксане (94,87 мл, 9,487 ммоль) барботировали аргон и последовательно добавляли (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,278 г, 28,46 ммоль), Cs₂CO₃ (9,273 г, 28,46 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,8078 г, 0,9487 ммоль) в атмосфере аргона и аргон барботировали в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали на комбифлэш (0-12% MeOH в ДХМ с 2% NH₄OH) с получением трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (5,425 г, 8,508 ммоль, 89,68% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 606,4 [M+H]⁺.

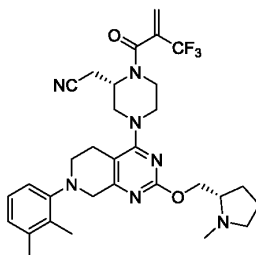
Стадия В: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (5,4 г, 8,915 ммоль) растворяли в дихлорметане (89,15 мл, 8,915 ммоль) и добавляли соляную кислоту (4,0М раствор в 1,4-диоксане) (11,14 мл, 44,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством ДХМ и 1М NaOH, и слои разделяли. Органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,364 г, 8,631 ммоль, 96,82% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 506,3 [M+H]⁺.

Стадия С: 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: в круглодонной колбе, через раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,364 г, 8,631 ммоль) в диоксане (43,15 мл, 8,631 ммоль) барботировали аргон в течение 5 мин. Последовательно добавляли 1-бром-2,3-диметилбензол (5,851 мл, 43,15 ммоль), Cs₂CO₃ (14,06 г, 43,15 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,7348 г, 0,8631 ммоль) в атмосфере аргона и барботировали аргон в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Этилацетат добавляли и реакционную смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GF/F, и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат очищали два раза с помощью хроматографии с нормальной фазой на комбифлэш, используя смесь 0-15% MeOH в ДХМ с 2% NH₄OH в качестве элюента. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,411 г, 0,8641 ммоль, 100,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 476,3 [M+H]⁺.

Стадия D: 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (200 мг, 0,420 ммоль), 4,4,4-трифторкротоновой кислоты (118 мг, 0,841 ммоль), DIEA (367 мкл, 2,10 ммоль) в ДХМ (4205 мкл, 0,420 ммоль) добавляли HATU (240 мг, 0,631 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия

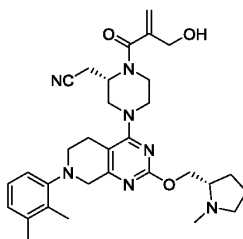
и водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, разбавляли в 60:40 $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% $\text{ACN}/0,1\%$ ТФК в воде/ $0,1\%$ ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и свободное основание получали добавлением насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и органические фракции экстрагировали ДХМ. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 486, 28 мг, 0,0468 ммоль, 11,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 487



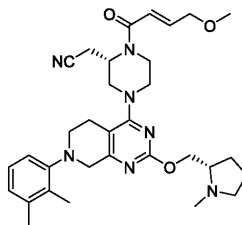
2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-(трифторметил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-(трифторметил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил:
указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 486, заменяя 2-(трифторметил)пропеную кислоту на 4,4,4-трифторкротоновую кислоту на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 488

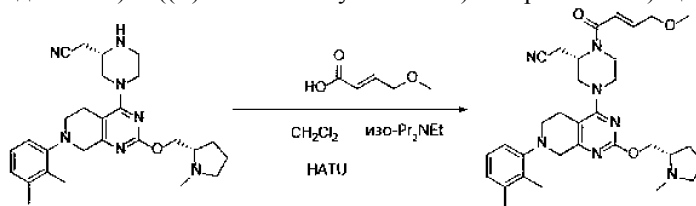


2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-(гидроксиметил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-(гидроксиметил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил:
указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 486, заменяя 2-(гидроксиметил)проп-2-еновую кислоту на 4,4,4-трифторкротоновую кислоту на стадии D. ЭСИ+ХИАД МС m/z 560,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 489



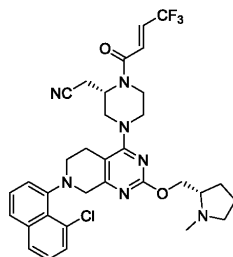
2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



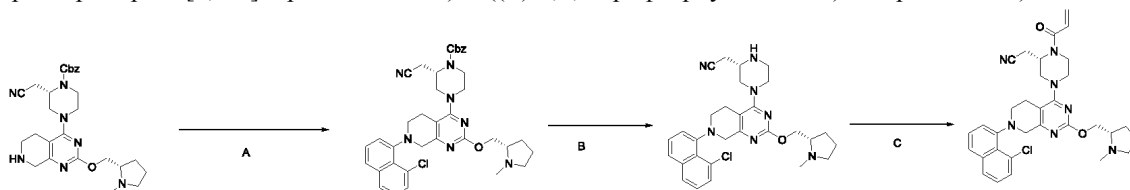
Стадия А: 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к

раствору 2-((S)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (50 мг, 0,1051 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (E)-4-метоксибут-2-еновую кислоту (24,41 мг, 0,2102 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,03662 мл, 0,2102 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний PF₆ (59,96 мг, 0,1577 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли воду (1 мл) и реакцию перемешивали в течение 5 мин. Смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и 0,5M NaHCO₃ (5 мл), и слои разделяли. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 3% MeOH + 0,3% NH₄OH-4% MeOH + 0,4% NH₄OH в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (пример 489, 26 мг, 43%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 574,4 [M+H]⁺.

Пример 490



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



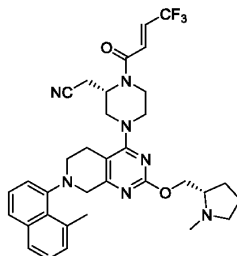
Стадия А: бензил (S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,2 ммоль) в смеси изомеров гексана (10 мл) добавляли 1-бром-8-хлорнафтаген (0,37 г, 1,5 ммоль) и реакцию смесь дегазировали Ag в течение 15 мин, затем добавляли Cs₂CO₃ (1,2 г, 3,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,22 г, 0,24 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропоксид-1,1'-бифенил (0,11 г, 0,24 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Затем реакцию смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр GFF и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток хроматографировали, используя 1→10% (MeOH+2% NH₄OH)/ДХМ с получением бензил (S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,30 ммоль, 25% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 666,2 [M+H]⁺.

Стадия В: 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (0,17 г, 0,255 ммоль) в ТГФ (30 мл) продували N₂, затем добавляли Pd/C (0,0272 г, 0,255 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и заполняли H₂ 3×, и смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь еще раз продували N₂, с последующим фильтрованием через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Вещество использовали в неочищенном виде на следующей стадии. ЭСИ+ХИАД МС m/z 532,2 [M+H]⁺.

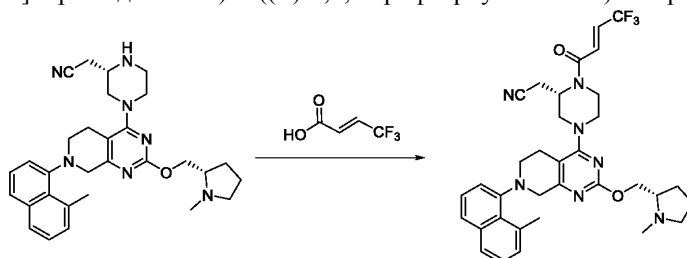
Стадия С: 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,055 г, 0,10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,040 г, 0,31 ммоль), (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту (0,017 г, 0,12 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (0,033 г, 0,10 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли дополнительное количество ТЕРЗ и кислоты (0,24 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Органические слои затем промывали 1 н NaOH, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали 2 раза с помощью хроматографии с нормальной фазой (1→10% (MeOH+2% NH₄OH)/ДХМ),

затем очищали с помощью преп-ВЭЖХ с обращенной фазой Gilson, используя 5→95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве добавки. Очищенные фракции выливали в основную воду и экстрагировали в EtOAc. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 490, 0,0094 г, 0,014 ммоль, 14% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 654,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 491



2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

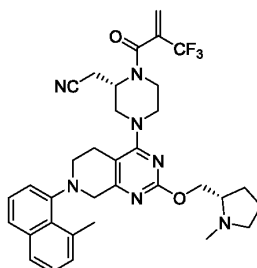


Стадия А: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: при 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (2932 мкл, 0,293 ммоль) добавляли

2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (150 мг, 0,293 ммоль) и основание Хунига (102 мкл, 0,586 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту (49,3 мг, 0,352 ммоль) одной порцией. Затем, к перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (262 мкл, 0,440 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. В реакционную смесь добавляли щелочной раствор и водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и повторно суспендировали в смеси 60:40 ACN: H_2O и очищали на Gilson (преп-ВЭЖХ с обращенной фазой), элюируя смесью 5→95% ACN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и ДХМ. Водный слой экстрагировали ДХМ еще два раза. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке.

Соединения 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 491, 74,5 мг, 0,118 ммоль, 40,1% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 634,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

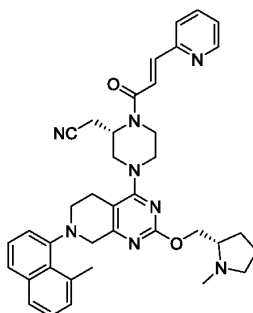
Пример 492



2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-(трифторметил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 491, заменяя 2-(трифторметил)акриловую кислоту на (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту на стадии А. ЭСИ+ХИАД

МС m/z 634,2 [M+H]⁺.

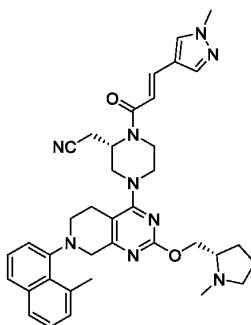
Пример 493



2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-3-(пиридин-2-ил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-3-(пиридин-2-ил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 491, заменяя 3-(пиридин-2-ил)акриловую кислоту на (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 643,3 [M+H]⁺.

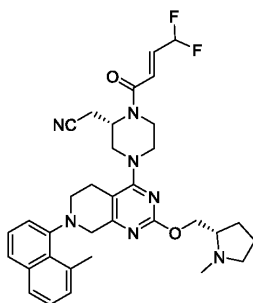
Пример 494



2-((S)-1-((E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акрилоил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-((E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акрилоил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 491, заменяя (2E)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акриловую кислоту на (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 646,4 [M+H]⁺.

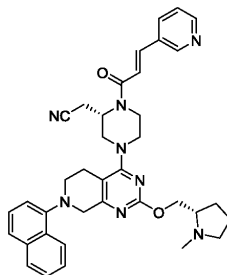
Пример 495



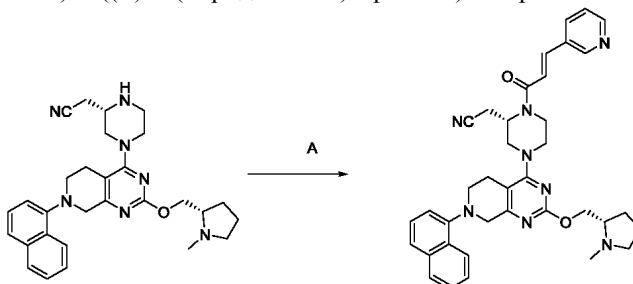
2-((S)-1-((E)-4,4-дифторбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-((E)-4,4-дифторбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 491, заменяя 4,4-дифторбут-2-еновую кислоту на (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 616,3 [M+H]⁺.

Пример 496

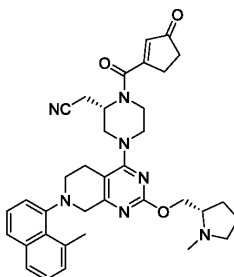


2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпиперидин-2-ил)метокси)-7-(нафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-3-(пиридин-3-ил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

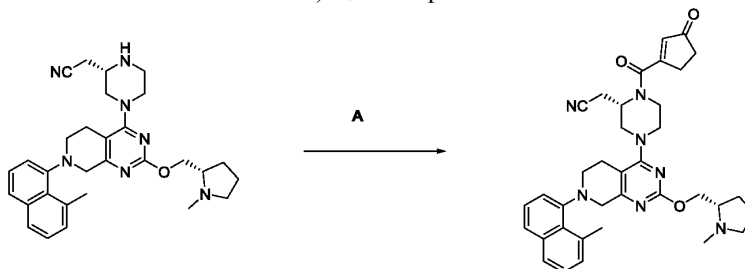


Стадия А: к раствору 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,12 г, 0,23 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,13 мл, 0,70 ммоль), (E)-3-(пиридин-3-ил)акриловую кислоту (0,070 г, 0,47 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (0,30 г, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь выливали в 1 н NaOH и слои разделяли. Органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Затем вещество очищали с помощью преп-ВЭЖХ с обратной фазой на Gilson, элюируя $\rightarrow$ 5-95% ACN/вода с 0,1% ТФК в качестве модификатора. Фракции, содержащие продукт, выливали в 1 н NaOH и водный слой экстрагировали EtOAc (3 $\times$). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-3-(пиридин-3-ил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (пример 496, 0,040 г, 0,062 ммоль, 27% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 643,3 $[M+H]^+$.

Пример 497



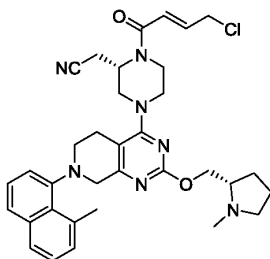
2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(3-оксоциклопент-1-ен-1-карбонил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



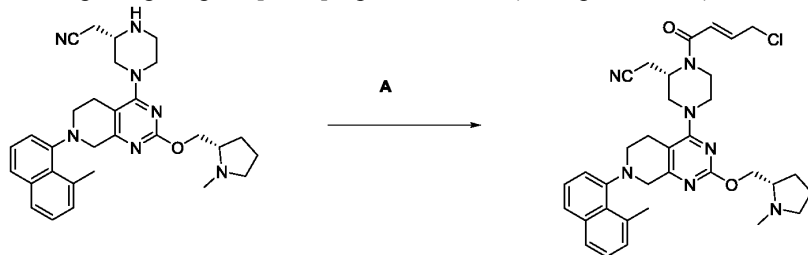
Стадия А: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(3-оксоциклопент-1-ен-1-карбонил)пиперазин-2-

ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,05863 ммоль) и 3-оксоциклопент-1-енкарбоновую кислоту (9,612 мг, 0,07622 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), затем добавляли DIEA (20,48 мкл, 0,1173 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (52,35 мкл, 0,08795 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(3-оксоциклопент-1-ен-1-карбонил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 497, 2,3 мг, 0,003711 ммоль, 6,329% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 620,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 498

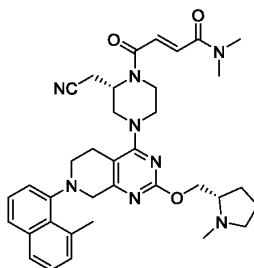


2-((S)-1-((E)-4-хлорбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

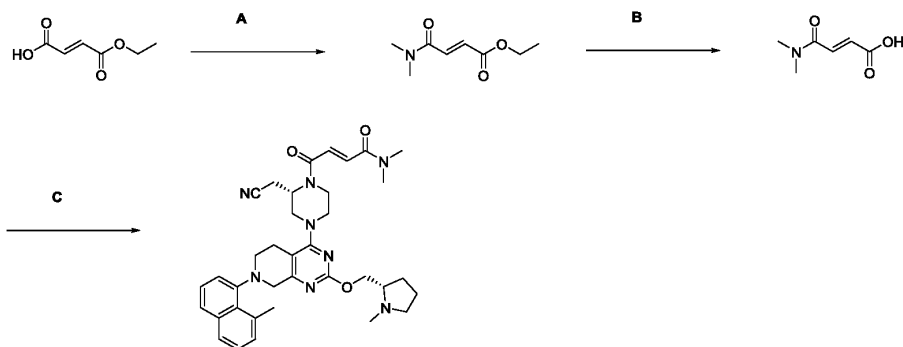


Стадия А: 2-((S)-1-((E)-4-хлорбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,05863 ммоль) и гамма-хлоркротоновую кислоту (10,60 мг, 0,08795 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), затем добавляли DIEA (20,48 мкл, 0,1173 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (55,84 мкл, 0,09381 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-((E)-4-хлорбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 498, 4,5 мг, 0,007327 ммоль, 12,50% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 614,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 499



(E)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметил-4-оксобут-2-енамид

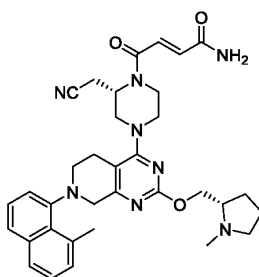


Стадия А: этил (Е)-4-(диметиламино)-4-оксобут-2-еноат: моноэтиловый эфир фумаровой кислоты (442 мг, 3,07 ммоль) разбавляли ДХМ (5 мл), затем добавляли оксалилхлорид (1533 мкл, 3,07 ммоль) и 1 каплю ДМФА. После перемешивания в течение 15 мин, добавляли диметиламин (4600 мкл, 9,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-70% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением этил (Е)-4-(диметиламино)-4-оксобут-2-еноата (382 мг, 2,23 ммоль, 72,8% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 172,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

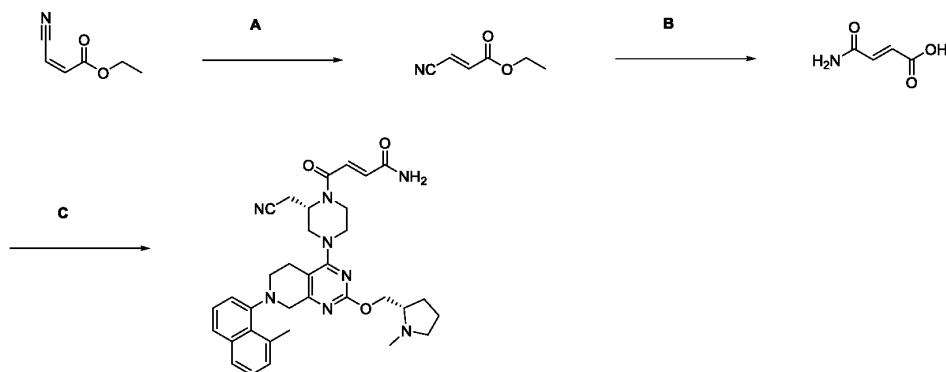
Стадия В: (Е)-4-(диметиламино)-4-оксобут-2-еновая кислота: этил (Е)-4-(диметиламино)-4-оксобут-2-еноат (382 мг, 2,23 ммоль) разбавляли метанолом (8 мл), затем добавляли NaOH (4463 мкл, 8,93 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч, реакционную смесь разбавляли 2 н HCl (4,5 мл) и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (Е)-4-(диметиламино)-4-оксобут-2-еновой кислоты.

Стадия С: (Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-ТчЩ-диметил-4-оксобут-2-енамид: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,05863 ммоль) разбавляли ДМФА, затем добавляли (Е)-4-(диметиламино)-4-оксобут-2-еновую кислоту (10,07 мг, 0,07036 ммоль), DIEA (20,48 мкл, 0,1173 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (52,35 мкл, 0,08795 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметил-4-оксобут-2-енамида (пример 499, 3,7 мг, 0,005810 ммоль, 9,910% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 637,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 500



(Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-енамид

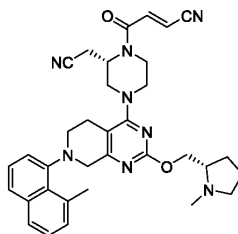


тадия А: этил (Е)-3-цианоакрилат: этил цис-(бета-циано)акрилат (1,0 г, 7,99 ммоль) разбавляли АСN (30 мл), помещали в атмосферу азота и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью смесью изомеров гексана с получением этил (Е)-3-цианоакрилата (300 мг, 2,40 ммоль, 30,0% выход).

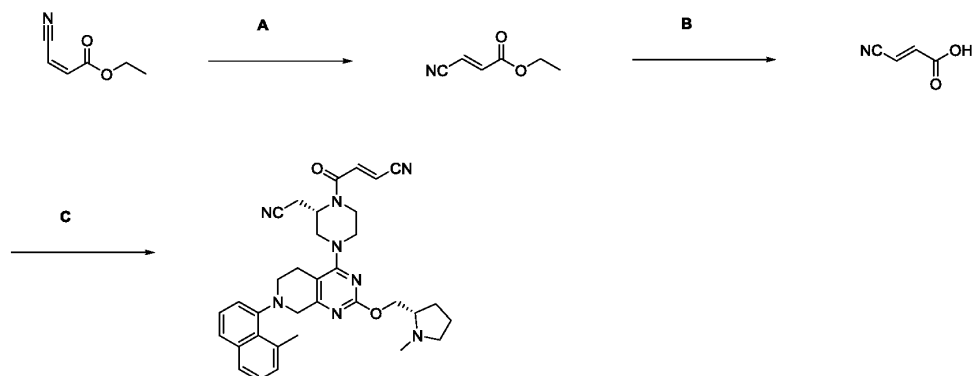
Стадия В: (Е)-4-амино-4-оксобут-2-еновая кислота: этил (Е)-3-цианоакрилат (300 мг, 2,40 ммоль) разбавляли HCl (3996 мкл, 24,0 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем концентрировали с получением (Е)-4-амино-4-оксобут-2-еновой кислоты (214 мг, 1,86 ммоль, 77,6% выход).

Стадия С: (Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-енитрил: 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (20 мг, 0,039 ммоль), НАТУ (30 мг, 0,078 ммоль) и (Е)-4-амино-4-оксобут-2-еновую кислоту (9,0 мг, 0,078 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), затем добавляли DIEA (14 мкл, 0,078 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-енитрида (пример 500, 2,9 мг, 0,0048 ммоль, 12% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 609,3 [M+H]⁺.

Пример 501



(Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-енитрил



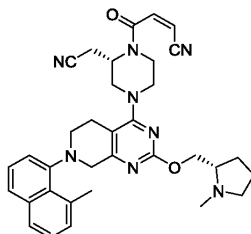
Стадия А: этил (Е)-3-цианоакрилат: этил цис-(бета-циано)акрилат (1,0 г, 7,99 ммоль) разбавляли АСN (30 мл), помещали в атмосферу азота и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью смесью изомеров гексана с получением этил (Е)-3-цианоакрилата (300 мг, 2,40

ммоль, 30,0% выход).

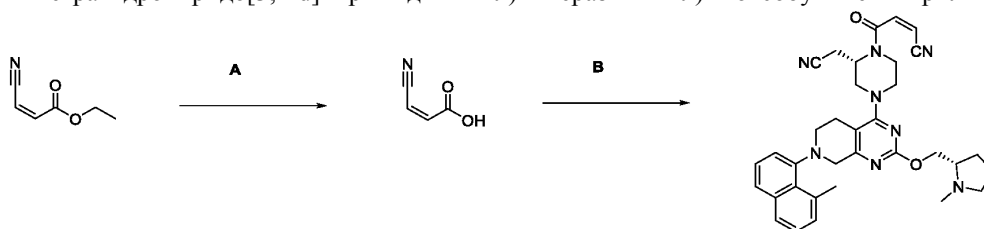
Стадия В: (Е)-3-цианоакриловая кислота: этил (Е)-3-цианоакрилат (10 мг, 0,080 ммоль) разбавляли HCl (133 мкл, 0,80 ммоль), помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь концентрировали с получением (Е)-3-цианоакриловой кислоты (7,5 мг, 0,077 ммоль, 97% выход).

Стадия С: (Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еннитрил: 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (20 мг, 0,03909 ммоль) и (Е)-3-цианоакриловую кислоту (5,312 мг, 0,05472 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), затем добавляли DIEA (13,65 мкл, 0,07817 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (34,90 мкл, 0,05863 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (Е)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еннитрил (пример 501, 3,5 мг, 0,005925 ммоль, 15,16% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 591,3 [M+H]⁺.

Пример 502



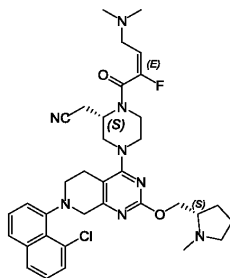
(Z)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еннитрил



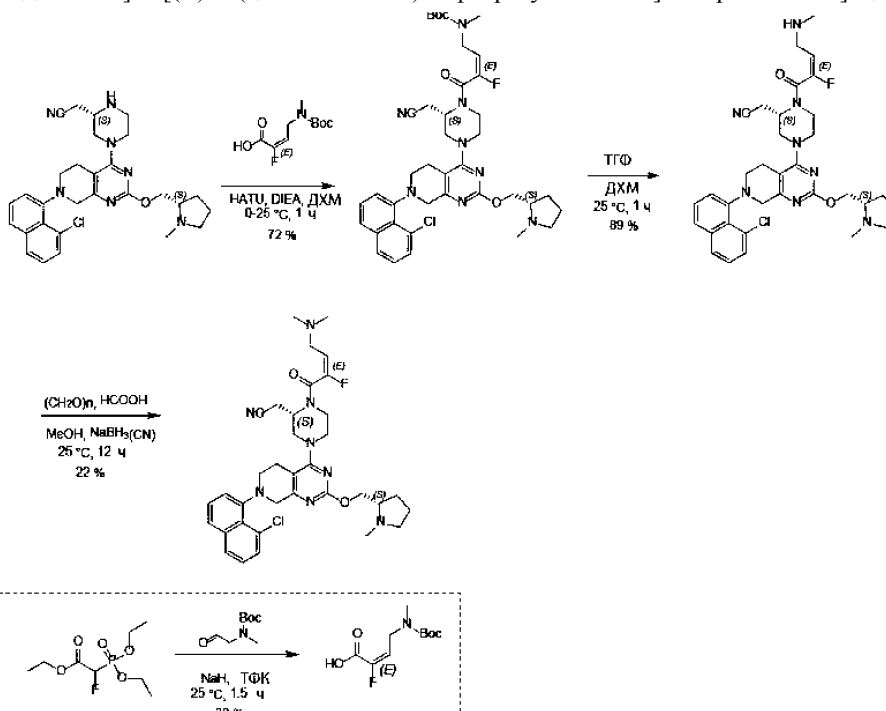
Стадия А: (Z)-3-цианоакриловая кислота: этил цис-(бета-циано)акрилат (50 мг, 0,40 ммоль) разбавляли HCl (200 мкл, 1,2 ммоль), помещали в атмосферу азота и нагревали до 100°C. После перемешивания в течение 1 мин, реакционную смесь охлаждали и концентрировали с получением (Z)-3-цианоакриловой кислоты (35 мг, 0,36 ммоль, 90% выход).

Стадия В: (Z)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еннитрил: 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (20 мг, 0,03909 ммоль) и (Z)-3-цианоакриловую кислоту (6,071 мг, 0,06254 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), затем добавляли DIEA (13,65 мкл, 0,07817 ммоль) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (39,56 мкл, 0,06645 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатные фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (Z)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еннитрил (пример 502, 2,1 мг, 0,003555 ммоль, 9,095% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 591,3 [M+H]⁺.

Пример 503



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(диметиламино)-2-фтор-бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-фтор-бут-2-еновая кислота. К раствору этил 2-диэтоксифосфорил-2-фтор-ацетата (2 г, 8,26 ммоль, 1,68 мл, 1 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамат (2,15 г, 12,4 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (661 мг, 16,5 ммоль, 60% чистота, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (8 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 20ACN-50ACN%, 30 мин; 50% мин) с получением (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-фтор-бут-2-еновой кислоты (820 мг, 3,16 ммоль, 38,3% выход, 90% чистота) в виде коричневого масла.

Стадия А: трет-бутил N-[(E)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-ил]-3-фтор-4-оксо-бут-2-енил]-N-метил-карбамат. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила промежуточное соединение 71, 300 мг, 564 мкмоль, 1 экв.), (E)-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-2-фтор-бут-2-еновой кислоты (600 мг, 2,57 ммоль, 4,56 экв.) и DIEA (729 мг, 5,64 ммоль, 982 мкл, 10 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли HATU (643 мг, 1,69 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (3 мл) и экстрагировали ДХМ (3×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (МК условия: 60% MeCN в воде (0,1% МК)) с получением трет-бутил N-[(E)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-ил]-3-фтор-4-оксо-бут-2-енил]-N-метил-карбамата (330 мг, 404 мкмоль, 72% выход, 91,5% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 747.

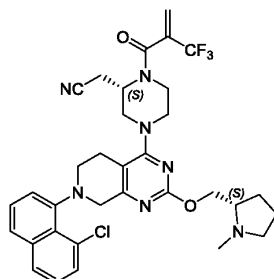
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-2-фтор-4-(метиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-

ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил N-[(E)-4-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-ил]-3-фтор-4-оксо-бут-2-енил]-N-метил-карбамат (300 мг, 401 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (915 мг, 8,03 ммоль, 594 мкл, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 (8 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-2-фтор-4-(метиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (240 мг, 356 мкмоль, 89% выход, 95,9% чистота) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 647.

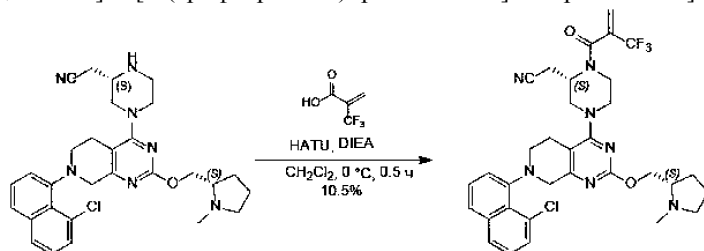
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-2-фтор-4-(диметиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-2-фтор-4-(метиламино)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 185 мкмоль, 1 экв.) и параформальдегида (83,5 мг, 927 мкмоль, 5 экв.), HCOOH (26,7 мг, 556 мкмоль, 3 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH_3CN (35,0 мг, 556 мкмоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (0,5 мл) и фильтровали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ЭА: $\text{MeOH}:\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}=50:1:0$ до $10:1:0,1$), затем преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 50-100%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(диметиламино)-2-фтор-бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 503, 26,7 мг, 40,2 мкмоль, 22% выход, 99,5% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 661.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,6, 12,8 Гц, 1H), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (м, 1H), 5,81 - 5,60 (м, 1H), 5,04 - 4,41 (м, 1H), 4,40 - 4,25 (м, 2H), 4,16 - 3,91 (м, 3H), 3,88 - 3,71 (м, 2H), 3,66 - 3,46 (м, 2H), 3,36 (уш. д., J=10,8 Гц, 1H), 3,27 - 2,69 (м, 9H), 2,64 - 2,56 (м, 1H), 2,55 - 2,46 (м, 1H), 2,40 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,27 - 2,15 (м, 7H), 2,06 - 1,90 (м, 1H), 1,85 - 1,72 (м, 3H).

Пример 504



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(диметиламино)-2-фтор-бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



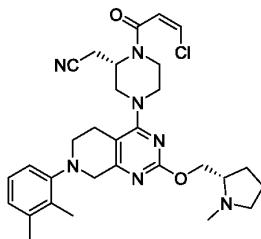
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(диметиламино)-2-фтор-бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-(трифторметил)проп-2-еновой кислоты (39,5 мг, 282 мкмоль, 1,50 экв.), 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила промежуточное соединение 71, 0,10 г, 188 мкмоль, 1,00 экв.) и DIEA (48,6 мг, 376 мкмоль, 65,5 мкл, 2,00 экв.) в дихлорметане (0,20 мл) добавляли HATU (107 мг, 282 мкмоль, 1,50 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, смесь разбавляли водой и слой разделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,1%)/ацетонитрил] и преп-ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидро-

ксид аммония об/об) - ACN]; B%: 56-86%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[2-(трифторметил)проп-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 504, 13,1 мг, 19,6 мкмоль, 10,5% выход, 97,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 654.

Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65- 7,59 (м, 1H), 7,55- 7,50 (м, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 10,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 6,18 (уш. с, 1H), 5,86 (уш. с, 1H), 5,11 (уш. с, 1H), 4,57 - 4,36 (м, 2H), 4,33 - 4,10 (м, 2H), 4,04 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,97 - 3,79 (м, 2H), 3,66 - 3,54 (м, 1H), 3,50 - 3,33 (м, 1H), 3,29 - 3,07 (м, 4H), 3,04 - 2,72 (м, 4H), 2,63 - 2,50 (м, 4H), 2,45 - 2,32 (м, 1H), 2,15 - 2,04 (м, 1H), 1,90 (уш. с, 3H).

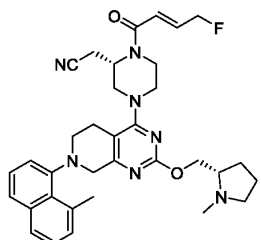
Пример 505



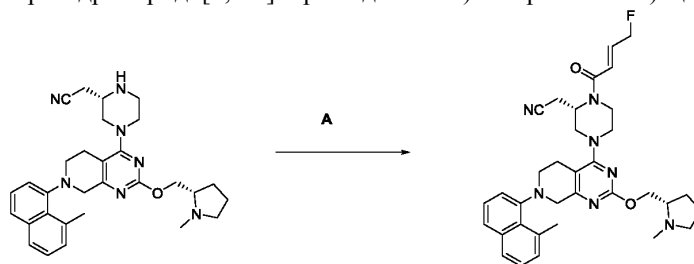
2-((S)-1-((Z)-3-хлоракрилоил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

2-((S)-1-((Z)-3-хлоракрилоил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали аналогично способу для примера 389 стадия J, заменяя (Z)-3-хлоракриловую кислоту на бут-2-иновую кислоту. ЭСИ+ХИАД МС m/z 564,3 [M+H]⁺.

Пример 506

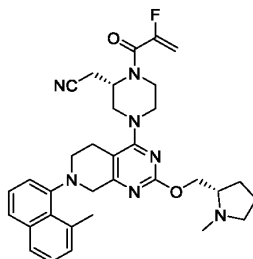


2-((S)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: 2-((S)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: при 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (3909 мкл, 0,39 ммоль), добавляли 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (200 мг, 0,391 ммоль) и триэтиламин (136 мкл, 0,98 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, порцией добавляя (E)-4-фторбут-2-еновую кислоту (61,0 мг, 0,59 ммоль). Затем, к перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (175 мкл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Экстракты объединяли и промывали водой (1×10 мл), и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-18% MeOH в ДХМ с 0,25% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 506, 89,3 мг, 0,15 ммоль, 38% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,3 [M+H]⁺.

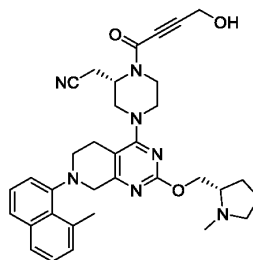
Пример 507



2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

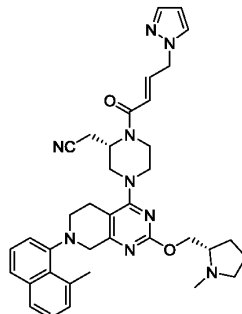
Стадия А: 2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (8 г, 15,63 ммоль) разбавляли ДМФА (78,17 мл, 15,63 ммоль), помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C. DIEA (6,827 мл, 39,09 ммоль) добавляли, затем добавляли 2-фторакриловую кислоту (2,112 г, 23,45 ммоль) и по каплям добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (9,307 мл, 15,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч и оставляли перемешиваться в течение дополнительных 10 ч, нагревая до температуры окружающей среды. Реакционную смесь выливали в 5% раствор гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 1-10% метанол/ДХМ (1% NH₄OH в качестве добавки) с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (пример 507, 6,6 г, 11,31 ммоль, 72,32% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 584,3 [M+H]⁺.

Пример 508

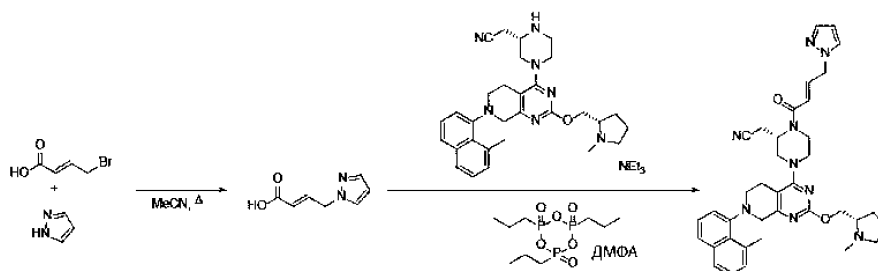


2-((S)-1-(4-гидроксибут-2-иноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-1-(4-гидроксибут-2-иноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: получали подобно пример 458, стадия D, заменяя 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-2-иновую кислоту на бут-2-иновую кислоту. ЭСИ+ХИАД МС m/z 594,3 [M+H]⁺.

Пример 509



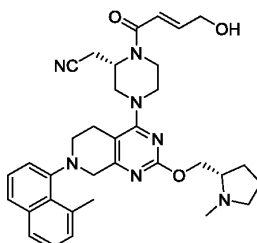
2-((S)-1-((E)-4-1H-пирозол-1-ил)бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



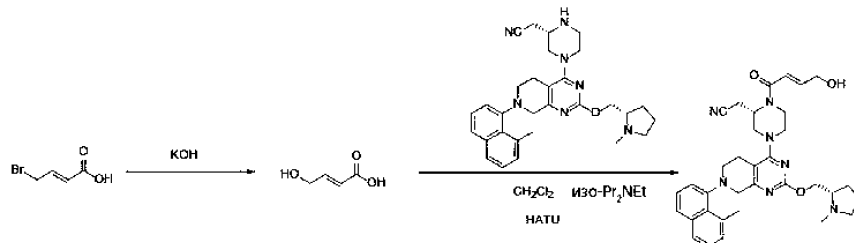
Стадия А: (Е)-4-(1Н-пиразол-1-ил)бут-2-еновая кислота. Раствор 4-бромкротоновой кислоты (100 мг, 0,606 ммоль) и пиразола (37,1 мг, 0,546 ммоль) в ацетонитриле (1 мл, 19,1 ммоль) нагревали в закрытой пробирке в течение 48 ч до 60°C при перемешивании. Полученный светло-зеленый раствор разделяли между водой (5 мл) и EtOAc (15 мл), органические слои отделяли, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Вещество хроматографировали на силикагеле в 2-5% MeOH/ДХМ + 0,2% ТФК. Полученное твердое вещество растворяли в минимальном количестве 6М HCl и концентрировали в медленном потоке N_2 . Данное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 2-((S)-1-((E)-4-(1Н-пиразол-1-ил)бут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Перемешиваемую смесь 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (42,37 мг, 0,08281 ммоль), (Е)-4-(1Н-пиразол-1-ил)бут-2-еновой кислоты (12,6 мг, 0,08281 ммоль) и N,N-диметилформамида (1 мл, 12,79 ммоль) охлаждали на бане CO льдом и солью при перемешивании, и одной порцией добавляли триэтиламин (0,03463 мл, 0,2484 ммоль), затем добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид, 50% в EtOAc (0,07395 мл, 0,1242 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреться до к.т. в течение 5 мин и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между 0,5М Na_2CO_3 (5 мл) и EtOAc (10 мл), органические слои отделяли, органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя смесь 5%MeOH +0,5% NH_4OH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (пример 509, 11,46 мг, 23%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 646,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 510



2-((S)-1-((E)-4-гидроксид-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

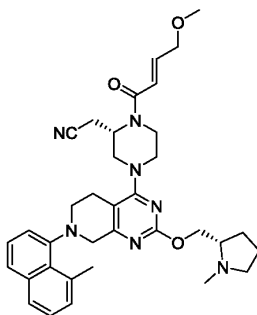


Стадия А: (Е)-4-гидроксид-2-еновая кислота. К перемешиваемой суспензии 4-бромкротоновой кислоты (4824 мг, 29,24 ммоль) в воде (48 мл) по каплям добавляли 2М раствор гидроксида калия (4,921 г, 87,72 ммоль) и полученный раствор нагревали с обратным холодильником до кипения в течение 5 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться в атмосфере N_2 и концентрировали. Остаток охлаждали на ледяной бане, подкисляли 4М H_2SO_4 до pH 1-2, полученную суспензию концентрировали при пониженном давлении до половины объема, а затем экстрагировали EtOAc (3*60 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью хроматографии, используя смесь 2-5% MeOH +0,2% ТФК с получением целевой кислоты в виде бесцветных кристаллов (2,165 г, 73%).

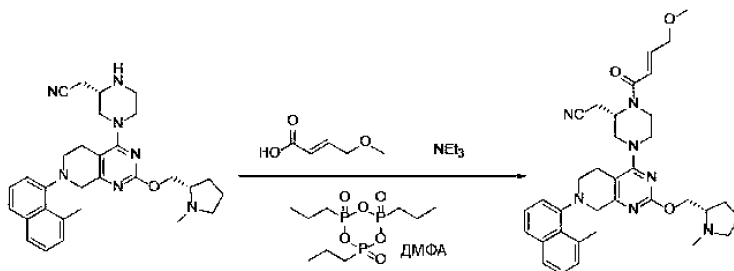
Стадия В: 2-((S)-1-((E)-4-гидроксид-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-((S)-1-

метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К перемешиваемому раствору 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (100 мг, 0,1954 ммоль), (2E)-4-гидроксIBUT-2-еновой кислоты (39,90 мг, 0,3909 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-аминa (0,06809 мл, 0,3909 ммоль) в ДХМ (5 мл), добавляли в одну порцию O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (111,5 мг, 0,2932 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли воду (1 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и распределяли между EtOAc (10 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органический слой отделяли, промывали NaHCO₃, насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над K₂CO₃ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя 5% MeOH +0,5% NH₄OH. Получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (пример 510, 29 мг, 25%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 596,3 [M+H]⁺.

Пример 511

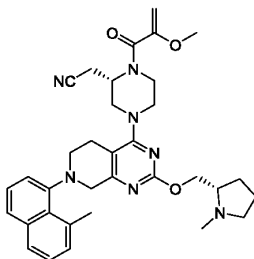


2-((S)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

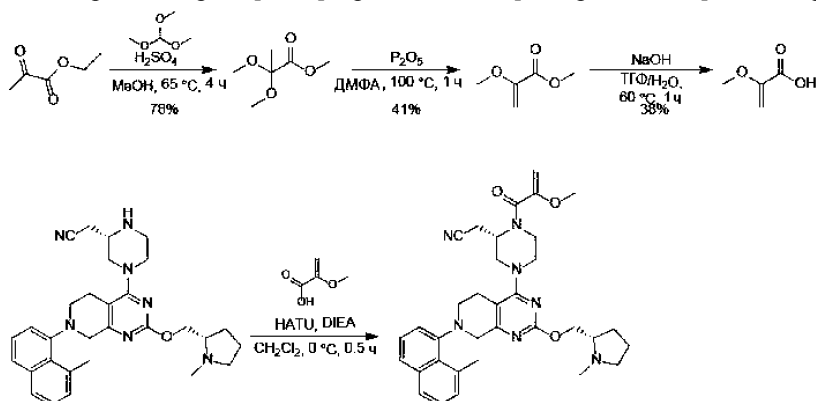


Стадия А: 2-((S)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Перемешиваемую смесь 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (250 мг, 0,4886 ммоль), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (85,10 мг, 0,7329 ммоль) и N,N-диметилформамида (2 мл, 25,58 ммоль) охлаждали на бане СО льдом и солью, и одной порцией добавляли триэтиламин (0,2043 мл, 1,466 ммоль), затем добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид, 50% в EtOAc (0,4363 мл, 0,7329 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреться до к.т. в течение 5 мин, и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный раствор распределяли между 0,5М Na₂CO₃ (10 мл) и EtOAc (30 мл), органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл каждый), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 5% MeOH +0,5% NH₄OH в ДХМ. Вещество дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой, Gilson, 25-75% MeCN/H₂O + 0,1% ТФК. Целевые фракции подщелачивали избытком 2М Na₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (3*50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (пример 511, 123 мг, 41%). ЭСИ+ХИАД МС m/z 610,3 [M+H]⁺.

Пример 512



2-[(2S)-1-(2-метоксипроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: метил 2,2-диметоксипропаноат. К раствору этил 2-оксипропаноата (4,00 г, 34,5 ммоль, 3,81 мл, 1,00 экв.) и триметоксиметана (4,75 г, 44,8 ммоль, 4,91 мл, 1,30 экв.) в метаноле (10,0 мл) добавляли H_2SO_4 (33,8 мг, 344 мкмоль, 18,4 мкл, 0,01 экв.). После перемешивания при 65°C в течение 4 ч, значение pH довели до > 7 с помощью KOH (120 мг в 20,0 мл воды) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли при 60°C с помощью масляного насоса с получением метил 2,2-диметоксипропаноата (4,00 г, 27,0 ммоль, 78% выход) в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 3,81 (с, 3H), 3,28 (с, 6H), 1,52 (с, 3H).

Стадия В: метил 2-метоксипроп-2-еноат. К раствору метил 2,2-диметоксипропаноата (2,00 г, 13,5 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,0 мл) порциями добавляли P_2O_5 (1,05 г, 7,42 ммоль, 458 мкл, 0,55 экв.). После нагревания до 100°C в течение 1 ч, смесь разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20,0 мл), экстрагировали изопропиловым эфиром (3×30,0 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×40,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли с помощью масляного насоса с получением метил 2-метоксипроп-2-еноата (0,65 г, 5,60 ммоль, 41% выход) в виде бесцветного масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия С: 2-метоксипроп-2-еновая кислота. Смесь метил 2-метоксипроп-2-еноата (0,60 г, 5,17 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (827 мг, 20,7 ммоль, 4,00 экв.) в H_2O (5,00 мл) и ТГФ (5,00 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. pH смеси довели до pH < 3 с помощью концентрированной HCl (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метоксипроп-2-еновой кислоты (0,40 г, 1,96 ммоль, 38% выход, 50% чистота) в виде розового масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,63 (уш. с, 1H), 5,52 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H).

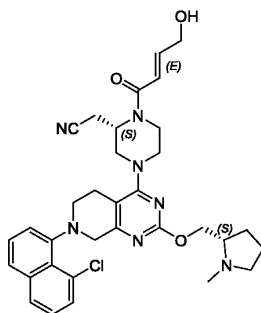
Стадия D: 2-[(2S)-1-(2-метоксипроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-(2-метоксипроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,14 г, 274 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метоксипроп-2-еновой кислоты (112 мг, 1,09 ммоль, 4,00 экв.) и DIEA (141 мг, 1,09 ммоль, 191 мкл, 4,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли HATU (208 мг, 547 мкмоль, 2,00 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, смесь разбавляли водой (3,00 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,10%)/ацетонитрил] и преп-ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвиж-

ная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 60-90%, 12 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-метоксипроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 512, 10,27 мг, 17,22 мкмоль, 6,3% выход, 99,9% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 596.

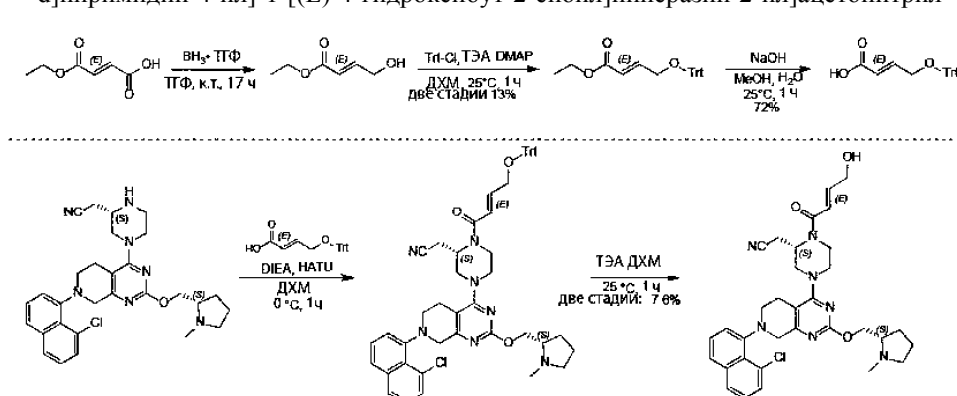
Условия СФХ: "IC-3S_3_40_3 мл, колонка: Chiralpak IC-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,61 (м, 2Н), 7,45 - 7,31 (м, 2Н), 7,27 - 7,17 (м, 2Н), 5,05 - 4,61 (м, 1Н), 4,48 (уш. с, 1Н), 4,37 (тд, J=4,4, 10,0 Гц, 1Н), 4,30 - 3,98 (м, 4Н), 3,96 - 3,74 (м, 2Н), 3,69 (уш. с, 3Н), 3,59 - 3,28 (м, 2Н), 3,27 - 2,93 (м, 6Н), 2,92 (с, 3Н), 2,88 - 2,51 (м, 4Н), 2,47 (д, J=3,2 Гц, 3Н), 2,33 - 2,23 (м, 1Н), 2,11 - 1,98 (м, 1Н), 1,89 - 1,74 (м, 3Н).

Пример 513



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-гидроксипроп-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: этил (E)-4-гидроксипроп-2-еноат. К раствору (E)-4-этокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (1,0 г, 7,29 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6,0 мл) добавляли раствор BH₃-Me₂S (10,0 М, 692 мкл, 0,95 экв.) в ТГФ (8,0 мл) по каплям в течение 1 ч при -10°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 17 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (30,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение этил (E)-4-гидроксипроп-2-еноат (900 мг, неочищенный) получали в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: (E)-4-третилоксибут-2-еноат. Смесь этил (E)-4-гидроксипроп-2-еноата (900 мг, неочищенный), [хлор(дифенил)метил]бензола (2,89 г, 10,4 ммоль), DMAP (84,5 мг, 692 мкмоль), ТЭА (1,4 г, 13,8 ммоль, 1,9 мл) в ДХМ (5,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли H₂O (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 20:1 до 15:1). Соединение этил (E)-4-третилоксибут-2-еноат (340 мг, 913 мкмоль, 13% выход) получали в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,38 - 7,35 (м, 6Н), 7,26 - 7,22 (м, 6Н), 7,18 - 7,15 (м, 3Н), 6,88 (дт, J=15,6, 3,6 Гц, 1Н), 6,29 (дт, J=15,6, 2,2 Гц, 1Н), 4,16 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 3,72 (дд, J=2,4, 2,0 Гц, 2Н), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3Н).

Стадия 3: (E)-4-третилоксибут-2-еновая кислота. К раствору этил (E)-4-третилоксибут-2-еноата (170 мг, 456 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,0 мл) добавляли раствор NaOH (54,5 мг, 1,37 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (0,5 мл), а затем смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли 1М HCl при 0°C до pH 5, а затем экстрагировали этилацетатом

(8,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 3:1 до 1:1). Соединение (Е)-4-третилоксибут-2-еновую кислоту (113 мг, 328 мкмоль, 72% выход) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,38- 7,36 (м, 6H), 7,26 - 7,24 (м, 5H), 7,20 - 7,16 (м, 4H), 7,0 (дт, $J=15,6, 3,6$ Гц, 1H), 6,32 (дт, $J=15,6, 2,0$ Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=3,2, 2,4$ Гц, 2H).

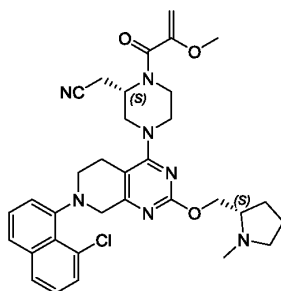
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила промежуточное соединение 71, 60,0 мг, 113 мкмоль, 1,0 экв.), (Е)-4-третилоксибут-2-еновой кислоты (77,8 мг, 226 мкмоль, 2,0 экв.) и DIEA (73,0 мг, 564 мкмоль, 98 мкл, 5,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) одной порцией добавляли НАТУ (64 мг, 169 мкмоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли H_2O (8,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (150 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 858.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-гидроксидибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, неочищенный) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФК (1,0 мл, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли водный раствор NaHCO_3 при 0°C до pH 8, а затем экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 48-72%, 10 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-гидроксидибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 513, 8,21 мг, 13,3 мкмоль, 7,6% выход, 99,8% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 616.

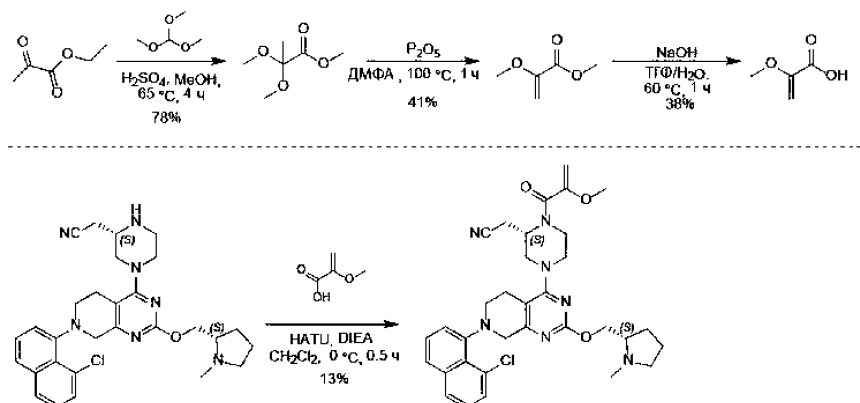
Условия СФХ: 100% э.и.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70-7,33 (м, 1H), 7,49 (дд, $J=6,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,37 (дт, $J=11,98, 7,82$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=11,8$ Гц, 1H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 6,99 (дт, $J=14,8, 3,4$ Гц, 1H), 6,56 (уш. с, 1H), 5,02-4,57 (м, 1H), 4,39-4,29 (м, 4H), 4,12-4,06 (м, 1H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,67-3,36 (м, 3H), 3,24-3,09 (м, 2H), 3,03-2,89 (м, 3H), 2,73 (уш. с, 1H), 2,63-2,61 (м, 1H), 2,50 (уш. с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 3H).

Пример 514



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]-1-(2-метоксипроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: метил 2,2-диметоксипропаноат. К раствору этил 2-оксипропаноата (4,00 г, 34,5 ммоль, 3,81 мл, 1,00 экв.) и триметоксиметана (4,75 г, 44,8 ммоль, 4,91 мл, 1,30 экв.) в метаноле (10,0 мл) добавляли H_2SO_4 (33,8 мг, 344 мкмоль, 18,4 мкл, 0,01 экв.). После перемешивания при 65°C в течение 4 ч, pH реакционной смеси доводили до значения > 7 с помощью водного раствора KOH (120 мг в 20,0 мл воды) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли при 60°C в вакууме с получением метил 2,2-диметоксипропаноата (4,00 г, 27,0 ммоль, 78% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 3,81$ (с, 3H), 3,28 (с, 6H), 1,52 (с, 3H).

Стадия 2: метил 2-метоксипроп-2-еноат. К раствору метил 2,2-диметоксипропаноата (2,00 г, 13,5 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,0 мл) порциями добавляли P_2O_5 (1,05 г, 7,42 ммоль, 458 мкл, 0,55 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч, смесь разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20,0 мл), экстрагировали изопропиловым эфиром (3×30,0 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×40,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли в вакууме с получением метил 2-метоксипроп-2-еноата (0,65 г, 5,60 ммоль, 41% выход) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 5,36$ (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,66 (с, 3H).

Стадия 3: 2-метоксипроп-2-еновая кислота. Смесь метил 2-метоксипроп-2-еноата (0,60 г, 5,17 ммоль, 1,00 экв.) и NaOH (827 мг, 20,7 ммоль, 4,00 экв.) в H_2O (5,00 мл) и ТГФ (5,00 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. pH смеси доводили до $\text{pH} < 3$ с помощью концентрированной HCl (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метоксипроп-2-еновой кислоты (0,40 г, 1,96 ммоль, 38% выход, 50% чистота) в виде розового масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 8,63$ (уш. с, 1H), 5,52 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H).

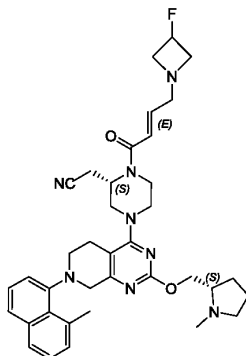
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-метоксипроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (0,20 г, 376 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метоксипроп-2-еновой кислоты (153 мг, 1,50 ммоль, 4,00 экв.) и DIEA (194 мг, 1,50 ммоль, 262 мкл, 4,00 экв.) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли HATU (286 мг, 752 мкмоль, 2,00 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (МК, 0,1%)/ацетонитрил], преп-ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 25-45%, 7,8 мин) и дополнительно к преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-79%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-метоксипроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 514, 30,1 мг, 48,9 мкмоль, 13% выход, 100% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 616.

Условия СФХ: "AS-3_ MeOH (ДЭА)_5_40_3 мл-35Т, колонка: Chiralpak AS-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

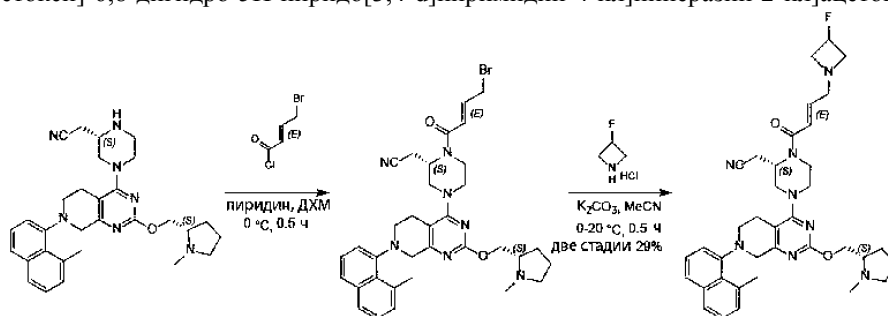
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta = 7,76$ (уш. д., $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (тд, $J=7,6$, 13,6 Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 5,07 - 4,63 (м, 1H), 4,57 -

4,29 (м, 4H), 4,21- 3,96 (м, 3H), 3,95- 3,77 (м, 2H), 3,69 (уш. с, 3H), 3,59 (уш. д., J=11,2 Гц, 1H), 3,51- 3,32 (м, 1H), 3,30 - 3,02 (м, 5H), 2,89 - 2,50 (м, 4H), 2,47 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,11- 2,00 (м, 1H), 1,89 - 1,72 (м, 3H).

Пример 515



2-[(2S)-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил

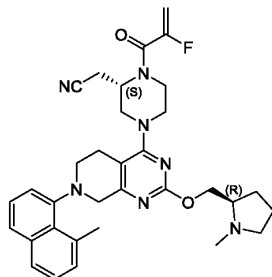


Стадия А: 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 293 мкмоль, 1,0 экв.) и пиридина (186 мг, 2,35 ммоль, 189 мкл, 8,0 экв.) в дихлорметане (4,0 мл) добавляли (E)-4-бромбут-2-еноилхлорид (215 мг, 1,17 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением продукта 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (200 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 658.

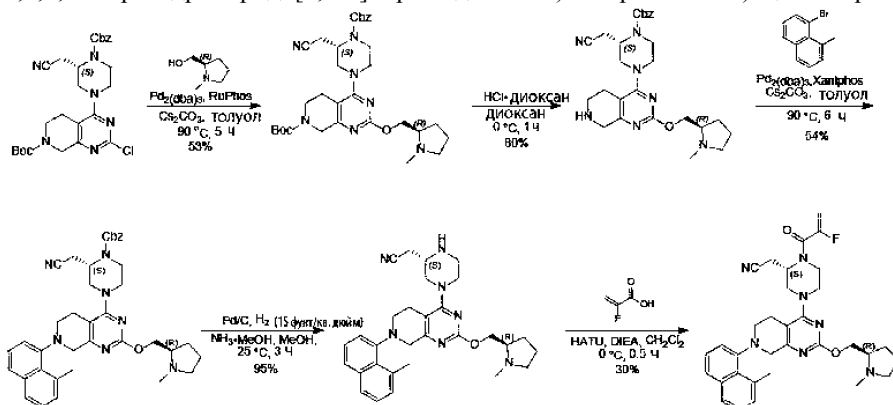
Стадия В: 2-[(2S)-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 228 мкмоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (315 мг, 2,28 ммоль, 10,0 экв.) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли 3-фторазетидин (152 мг, 1,37 ммоль, 6,0 экв., HCl). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (5,0 мл×4). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 60-90%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 515, 45,0 мг, 66 мкмоль, 29% выход, 96% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 653.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 15,2 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 6,92 - 6,82 (м, 1H), 6,52 - 6,31 (м, 1H), 5,28- 5,08 (м, 1H), 5,07 - 4,46 (м, 1H), 4,41- 4,33 (м, 1H), 4,32 - 4,01 (м, 4H), 4,01- 3,79 (м, 2H), 3,79 - 3,56 (м, 3H), 3,55- 3,37 (м, 2H), 3,36 - 3,31 (м, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,23 - 3,18 (м, 2H), 3,17 - 3,15 (м, 1H), 3,14 - 3,06 (м, 2H), 3,05- 2,95 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,86 - 2,75 (м, 1H), 2,71- 2,57 (м, 2H), 2,47 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 2,11 - 1,99 (м, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 3H).

Пример 516



2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. Смесь трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (5,5 г, 10,4 ммоль, 1 экв.), [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (2,40 г, 20,9 ммоль, 2,25 мл, 2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,91 г, 2,09 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos (1,95 г, 4,17 ммоль, 0,4 экв.) и Cs_2CO_3 (8,50 г, 26,1 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (100 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Затем смесь подкисляли до pH ~ 4 с помощью водного 1 М раствора HCl.

Водную фазу отделяли и подщелачивали до pH ~ 8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (4 г, 5,55 ммоль, 53% выход, 84% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,46 - 7,31 (м, 5H), 5,23 (с, 2H), 4,74 - 4,49 (м, 2H), 4,43 - 4,27 (м, 2H), 4,21 - 3,70 (м, 5H), 3,42 - 3,17 (м, 3H), 3,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,98 (тд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,86 - 2,74 (м, 1H), 2,74 - 2,54 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 2,35- 2,21 (м, 1H), 2,05- 1,97 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H), 1,49 (с, 9H).

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (3,7 г, 6,11 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 22,9 мл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Жидкость декантировали и твердое вещество собирали. Твердый остаток разбавляли водой (50 мл) и дихлорметаном (100 мл), затем смесь подщелачивали до pH ~ 8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (2,6 г, 4,89 ммоль, 80% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 506.

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,3 г, 4,55 ммоль, 1 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена промежуточное соединение (69,1,31 г, 5,91 ммоль, 1,3 экв.), Cs_2CO_3 (3,71 г, 11,4 ммоль, 2,5 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (833 мг, 909 мкмоль, 0,2 экв.) и Xantphos (1,05 г, 1,82 ммоль, 0,4 экв.) в толуоле (50 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол = 100/1-10/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 2,48 ммоль, 54% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,60 г, 2,48 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,0 мл) и NH_3 (20% мас./мас., в MeOH , 7 мл) гидрировали Pd/C (100 мг, 2,48 ммоль, 10% чистота, 1,00 экв.) в качестве катализатора в атмосфере H_2 (4,99 мг, 2,48 ммоль, 1,00 экв., 15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

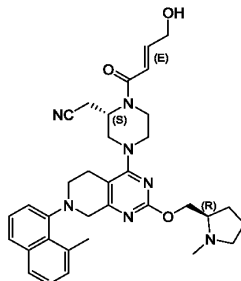
2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (1,20 г, 2,35 ммоль, 95% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

Стадия E: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (140 мг, 274 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (73,9 мг, 821 мкмоль, 3,00 экв.) в дихлорметане (3,00 мл) одной порцией добавляли DIEA (212 мг, 1,64 ммоль, 286 мкл, 6,00 экв.), NATU (312 мг, 821 мкмоль, 3,00 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 516, 48,7 мг, 82,1 мкмоль, 30% выход, 98,4% чистота) получали в виде белого твердого вещества.

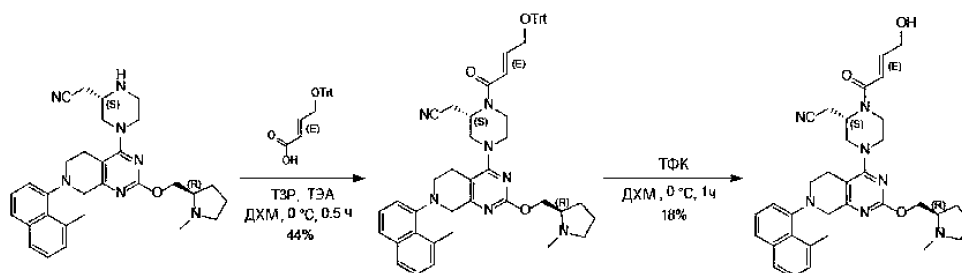
Условия СФХ: "Колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,62 (м, 2H), 7,45- 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,53 - 5,34 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 17,2 Гц, 1H), 4,88 (уш. с, 1H), 4,41- 4,32 (м, 1H), 4,31- 4,22 (м, 1H), 4,21- 4,10 (м, 2H), 4,10 - 4,02 (м, 1H), 3,89 (уш. д., J=18,0 Гц, 1H), 3,78 (д, J=18,4 Гц, 1H), 3,59 - 3,40 (м, 2H), 3,27 - 3,15 (м, 2H), 3,14 - 3,04 (м, 2H), 3,03 - 2,90 (м, 4H), 2,90 - 2,73 (м, 2H), 2,72 - 2,56 (м, 2H), 2,47 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 1H), 2,11 - 1,98 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H).

Пример 517



2-((S)-1-((E)-4-гидроксипроп-2-еноил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



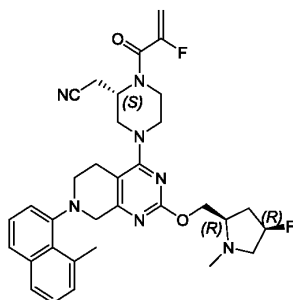
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 234 мкмоль, 1 экв.), ТЭА (142 мг, 1,41 ммоль, 195 мкл, 6 экв.) и (Е)-4-третилоксибут-2-еновой кислоты (96,9 мг, 281 мкмоль, 1,2 экв.) в этилацетате (2 мл) добавляли ТЗР (448 мг, 703 мкмоль, 418 мкл, 50% чистота в EtOAc, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = 200/1-10/1). 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (90 мг, 103 мкмоль, 44% выход, 96% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 838.

Стадия В: 2-[(2S)-1-[(Е)-4-гидроксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80 мг, 95,5 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (200 мкл) добавляли ТФК (218 мг, 1,91 ммоль, 141 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и подщелачивали до pH ~ 8 водным раствором NaHCO₃ (2 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин). Смесь собрали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-[(Е)-4-гидроксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 517, 10,2 мг, 16,8 мкмоль, 18% выход, 98,5% чистота) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 596.

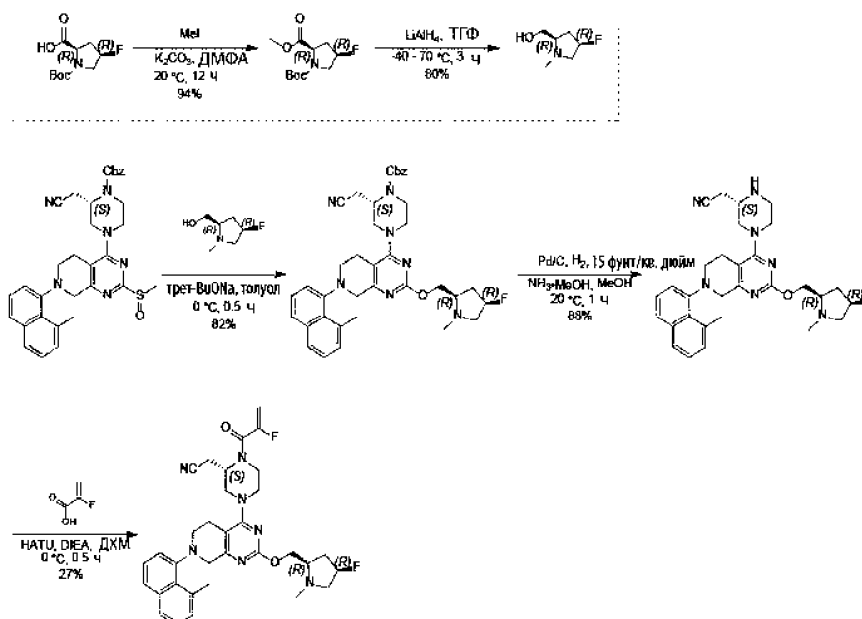
Условия СФХ: колонка: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: 40% метанол (0,05% ДЭА) в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,73 - 7,61 (м, 2H), 7,46 - 7,30 (м, 2H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 7,06 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,62 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 5,25- 4,53 (м, 1H), 4,48-4,32 (м, 3H), 4,30 - 3,95 (м, 4H), 3,93 - 3,82 (м, 1H), 3,81- 3,61 (м, 1H), 3,59 - 3,39 (м, 2H), 3,30 -2,96 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,87 - 2,53 (м, 4H), 2,47 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,34 - 2,21 (м, 1H), 2,13 -1,99 (м, 1H), 1,98- 1,82 (м, 3H).

Пример 518



2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (533 мг, 3,86 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли MeI (4,80 г, 33,8 ммоль, 2,11 мл, 26,3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×2). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 10:1:1) с получением продукта О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (300 мг, 1,21 ммоль, 94% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,30 - 5,10 (м, 1H), 4,58- 4,37 (м, 1H), 3,94 - 3,76 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72 - 3,55 (м, 1H), 2,54 - 2,23 (м, 2H), 1,52 - 1,40 (м, 9H).

Стадия 2: [(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (300 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3,0 мл) добавляли $LiAlH_4$ (138 мг, 3,64 ммоль, 3,0 экв.) при -40°C. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор Na_2SO_4 (0,30 мл), затем фильтровали. Маточный раствор собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта [(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (130 мг, 976 мкмоль, 80% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,18- 4,98 (м, 1H), 3,76 - 3,70 (м, 1H), 3,54 - 3,43 (м, 1H), 3,38- 3,28 (м, 1H), 2,51- 2,44 (м, 1H), 2,42 - 2,37 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,34 - 2,26 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H).

Стадия А: бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (103 мг, 773 мкмоль, 2,0 экв.) и трет-BuONa (55,8 мг, 580 мкмоль, 1,50 экв.) в толуоле (2,0 мл) добавляли бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (230 мг, 387 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением продукта бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (210 мг, 316 мкмоль, 82% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 664.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,45- 7,32 (м, 7H), 7,26 - 7,17 (м, 2H), 5,24 - 5,02 (м, 3H), 4,73 - 4,61 (м, 1H), 4,53 - 4,42 (м, 1H), 4,30 - 4,18 (м, 2H), 4,11- 3,96 (м, 2H), 3,94 - 3,81 (м, 1H), 3,81 - 3,67 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,46 - 3,29 (м, 2H), 3,24 - 3,06 (м, 3H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,82 - 2,71 (м, 2H), 2,70 - 2,51 (м, 2H), 2,50 - 2,47 (м, 4H), 2,45- 2,35 (м, 1H), 2,12 - 2,05 (м, 1H).

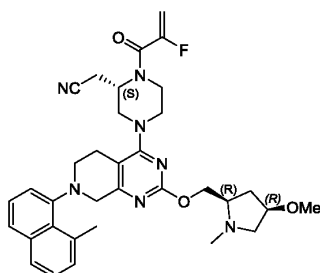
Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 301 мкмоль, 1,0 экв.) и

$\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (2,0 мл, 20% чистота) в метаноле (4,0 мл) добавляли Pd/C (80 мг, 10% чистота). Смесь продували N_2 3 раза, а затем перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (140 мг, 264 мкмоль, 88% выход) в виде желтого масла. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 664.

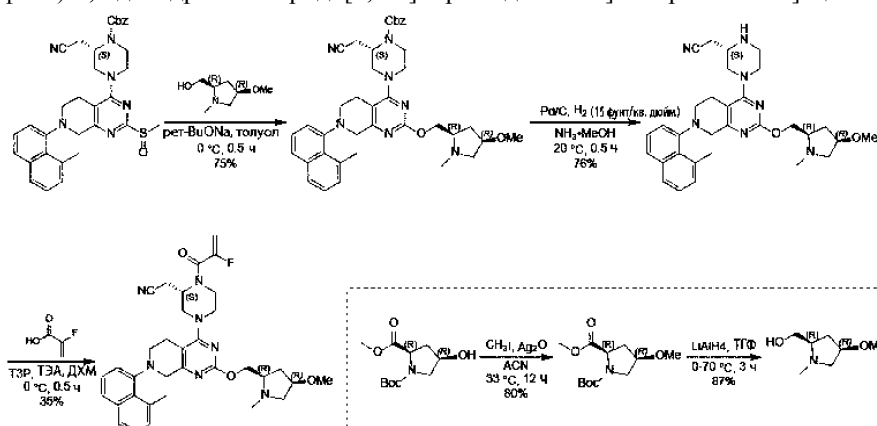
Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 226 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (61,2 мг, 680 мкмоль, 3,0 экв.) и DIEA (176 мг, 1,36 ммоль, 238 мкл, 6,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли HATU (258,44 мг, 679,69 мкмоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (5,0 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50-80%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (пример 518, 37,9 мг, 60,1 мкмоль, 27% выход, 96% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 602.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 (уш. д., $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45- 7,37 (м, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 5,53 - 5,32 (м, 1H), 5,30 - 5,22 (м, 1H), 5,21- 5,03 (м, 1H), 4,97 - 4,68 (м, 1H), 4,52 - 4,42 (м, 1H), 4,29 - 4,20 (м, 2H), 4,18-4,03 (м, 2H), 3,95- 3,68 (м, 2H), 3,60 - 3,41 (м, 2H), 3,39 - 3,30 (м, 1H), 3,26 - 3,15 (м, 2H), 3,15-2,95 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,90 - 2,54 (м, 4H), 2,53 - 2,46 (м, 4H), 2,45- 2,35 (м, 1H), 2,13 - 1,97 (м, 1H).

Пример 519



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия 1: О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,1 г, 8,56 ммоль, 1 экв.) в MeCN (42 мл) добавляли Ag_2O (5,95 г, 25,7 ммоль, 3 экв.) и CH_3I (7,75 г, 54,6 ммоль, 3,40 мл, 6,38 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 33°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 5/1) с получением О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-метоксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,88 г, 6,89 ммоль, 80% выход, 95,0% чистота) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 4,45- 4,26 (м, 1H), 3,96 - 3,89 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,68- 3,55 (м,

1H), 3,54 - 3,43 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,38- 2,17 (м, 2H), 1,51- 1,37 (м, 9H).

Стадия 2: [(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору О1-трет-бутил О2-метил (2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (2,98 г, 11,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли LiAlH₄ (872 мг, 23,0 ммоль, 2 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (3 мл), затем фильтровали и осадок на фильтре промывали ТГФ (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая [(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (1,53 г, 10,0 ммоль, 87% выход, 95,0% чистота) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,82 - 3,76 (м, 1H), 3,69 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=1,6, 10,8 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,18 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,62 (уш. с, 1H), 2,42 (тдд, J=2,8, 6,4, 9,2 Гц, 1H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (ддд, J=6,8, 8,8, 14,0 Гц, 1H), 1,92 (тдд, J=1,6, 6,8, 14,0 Гц, 1H).

Стадия А: (бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (1,37 г, 9,42 ммоль, 2,8 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли трет-BuONa (970 мг, 10,1 ммоль, 3 экв.) при 0°C, затем бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (2 г, 3,36 ммоль, 1 экв.) добавляли при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 57%) с получением (бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 2,53 ммоль, 75% выход, 95,0% чистота)) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 676.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,60 (м, 2H), 7,47 - 7,31 (м, 7H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,67 (уш. с, 1H), 4,45 (уш. дд, J=4,4, 10,0 Гц, 1H), 4,24 - 4,16 (м, 2H), 4,10 - 3,96 (м, 2H), 3,96 - 3,65 (м, 3H), 3,59 - 3,40 (м, 2H), 3,29 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,25-3,06 (м, 4H), 3,00 (дт, J=3,6, 12,4 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,81 - 2,55 (м, 4H), 2,45 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,42 - 2,29 (м, 2H), 1,88 - 1,68 (м, 2H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) и NH₃·MeOH (20 мл, 20% чистота) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (1 г, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (1,29 г, 2,26 ммоль, 76% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 542.

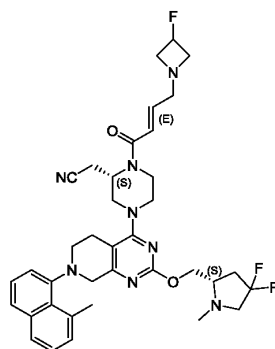
Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 277 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (74,8 мг, 831 мкмоль, 3 экв.) и ТЭА (336 мг, 1,66 ммоль, 462 мкл, 50% чистота, 6 экв.) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЗР (264 мг, 831 мкмоль, 247 мкл, 3 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (4 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 32%).

Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 519, 59,5 мг, 97,0 мкмоль, 35% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 614.

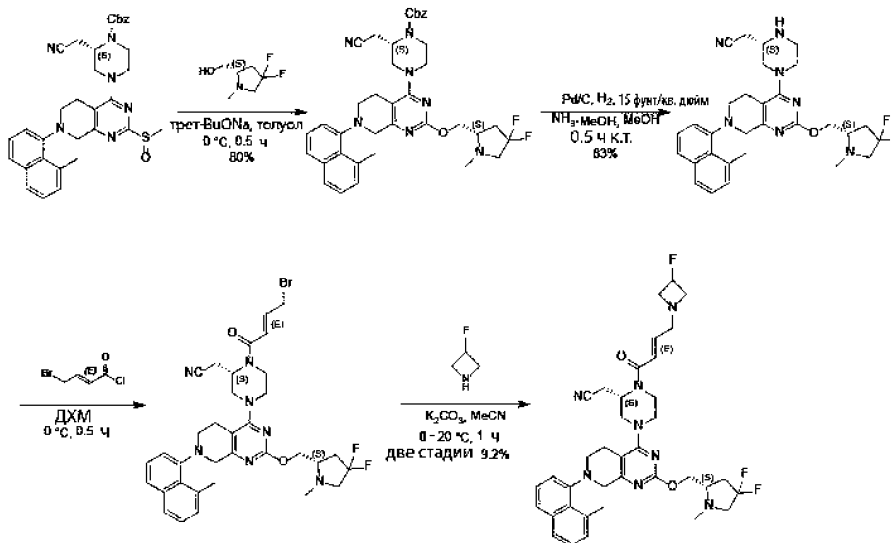
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45- 7,38 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,53 - 5,33 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,88 (уш. с, 1H), 4,50 - 4,41 (м, 1H), 4,30 - 3,99 (м, 4H), 3,96 - 3,71 (м, 3H), 3,59 - 3,40 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,25- 3,15 (м, 3H), 3,14 - 2,94 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,90 - 2,74 (м, 2H), 2,73 - 2,55 (м, 2H), 2,45 (д, J=5,6 Гц, 3H), 2,42 -

2,29 (м, 2H), 1,81 (уш. дд, J=7,2, 14,4 Гц, 1H).

Пример 520



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (609,98 мг, 4,04 ммоль, 3,0 экв.) и трет-БуОНa (388 мг, 4,04 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (2,0 мл) по каплям добавляли раствор бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,35 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (4,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой [C18, 0,1% МК в воде, 0-80% MeCN]. Полученный продукт затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Соединение бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (750 мг, 1,08 ммоль, 80,1% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 682.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. Бензил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (650 мг, 953 мкмоль, 1,0 экв.) и Pd/C (200 мг, 10% чистота) добавляли в MeOH (8,0 мл) и NH₃ MeOH (8,0 мл, 20% чистота), затем смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм). После завершения реакции неочищенную смесь фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали MeOH (50,0 мл) и фильтрат сушили в высоком вакууме. Соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (420 мг, 736 мкмоль, 77,2% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 548.

Стадия С: 2-[(2S)-1-[(E)-4-бромбут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-

ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (420 мг, 822 мкмоль, 1,0 экв.) и пиридина (520 мг, 6,57 ммоль, 531 мкл, 8,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) добавляли (Е)-4-бромбут-2-еноилхлорид (603 мг, 3,29 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч.

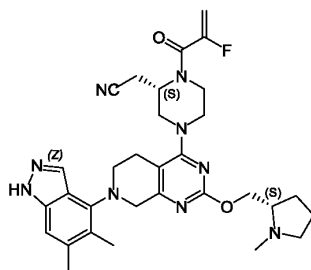
После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (500 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 695.

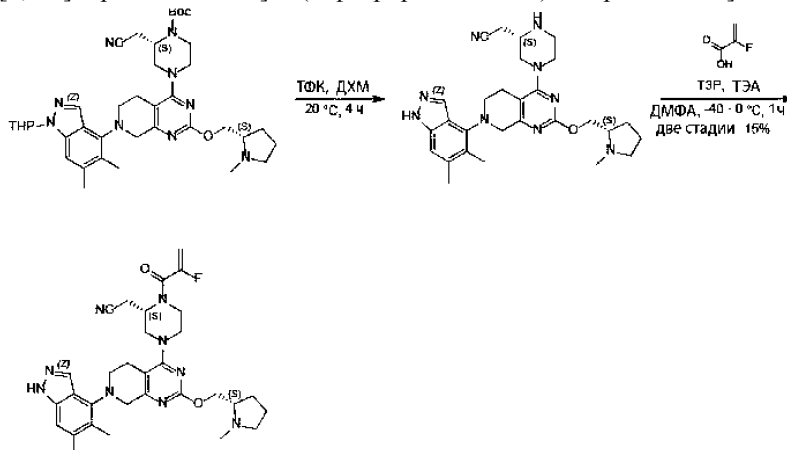
Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-[(Е)-4-бромбут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (500 мг, 720 мкмоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (995 мг, 7,20 ммоль, 10,0 экв.) в MeCN (12,0 мл) добавляли 3-фторазетидин (482 мг, 4,32 ммоль, 6,0 экв., HCl) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции органический растворитель промывали водой (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир:этилацетат = 3:1-этилацетат:метанол = 100:1), затем неочищенный продукт концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-79%, 10 мин; В%: 45-75%, 12 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 520, 45,8 мг, 66,5 мкмоль, 9,24% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 689.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,63 (м, 2H), 7,47 - 7,32 (м, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 6,88 (уш. д., J=15,3 Гц, 1H), 6,42 (уш. д., J=15,4 Гц, 1H), 5,27 - 5,05 (м, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,48- 4,41 (м, 1H), 4,31- 4,18 (м, 2H), 4,16 - 3,95 (м, 2H), 3,94 - 3,84 (м, 1H), 3,82 - 3,66 (м, 3H), 3,54 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 3,50 - 3,36 (м, 2H), 3,34 (уш. д., J=3,8 Гц, 2H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,24 - 3,08 (м, 4H), 3,07 - 2,95 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,86 - 2,76 (м, 1H), 2,76 -2,57 (м, 3H), 2,57 - 2,47 (м, 1H), 2,46 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,34 - 2,17 (м, 1H).

Пример 521



2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



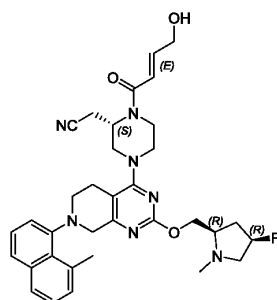
Стадия А: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (720 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (4,62 г, 40,5 ммоль, 3 мл, 39,4 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (880 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (500 мг, неочищенный), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (61,1 мг, 679 мкмоль) и ТЭА (294 мг, 2,91 ммоль, 405 мкл) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЗР (926 мг, 1,45 ммоль, 865 мкл, 50% чистота в EtOAc) при -40°C. Затем смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч и при 0°C в течение дополнительных 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 10-40%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 521, 52,5 мг, 79,8 мкмоль, две стадии 15% выход, 96,4% чистота, МК) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 588.

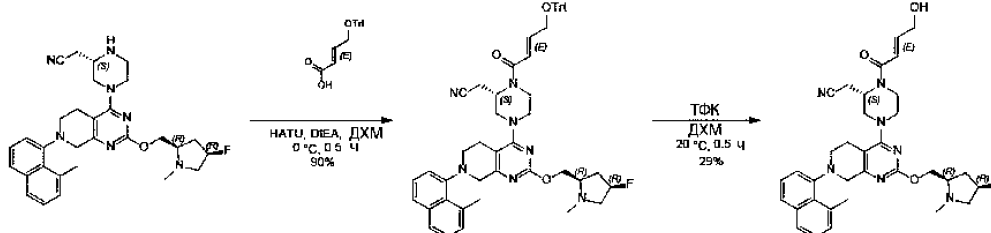
Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,03 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,53 - 5,34 (м, 1H), 5,25 (уш. дд, J=3,2, 16,8 Гц, 1H), 5,02 - 4,61 (м, 3H), 4,43 (дд, J=4,8, 11,6 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,19 (уш. д., J=13,2 Гц, 1H), 4,01 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,68 - 3,56 (м, 1H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,49 - 3,21 (м, 3H), 3,14 (уш. с, 1H), 2,98 (уш. с, 1H), 2,91 - 2,61 (м, 7H), 2,41 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,23 (кв.д, J=8,4, 12,4 Гц, 1H), 2,14 - 1,95 (м, 3H).

Пример 522



2-((S)-4-(2-(((2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(E)-4-гидроксипроп-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



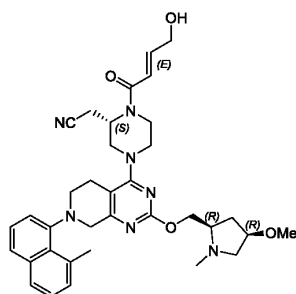
Стадия А: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(E)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 378 мкмоль, 1,0 экв.), (E)-4-третилоксибут-2-еновой кислоты (169 мг, 491 мкмоль, 1,3 экв.) и DIEA (293

мг, 2,27 ммоль, 395 мкл, 6,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли НАТУ (431 мг, 1,13 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петroleйный эфир/этилацетат= от 3/1 до этилацетат:метанол=20:1). Продукт 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (290 мг, 339 мкмоль, 90% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

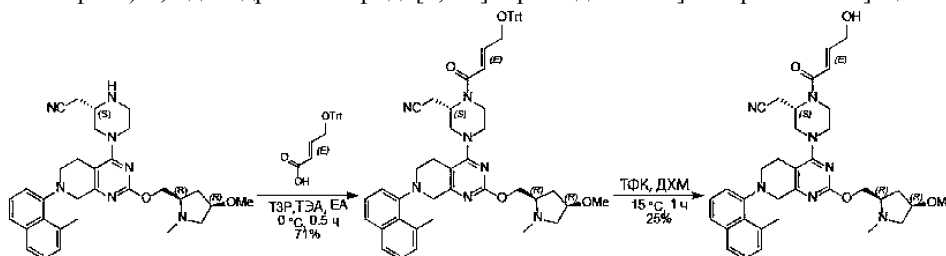
Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-гидроксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (290 мг, 339 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,5 мл, 59,8 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, затем добавляли дихлорметан (10,0 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×10,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петroleйный эфир/этилацетат = от 3/1 до этилацетат: метанол = 20:1). Неочищенный продукт затем повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 45-75%, 12 мин), полученный продукт концентрировали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-гидроксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 522, 61,3 мг, 99,9 мкмоль, 29% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 614.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 - 7,61 (м, 2H), 7,46 - 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,06 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 6,62 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,27 - 4,97 (м, 1H), 4,74 - 4,55 (м, 1H), 4,52 - 4,34 (м, 3H), 4,31-4,16 (м, 2H), 4,15- 3,96 (м, 2H), 3,94 - 3,58 (м, 3H), 3,56 - 3,48 (м, 1H), 3,46 - 3,41 (м, 1H), 3,36 - 3,29 (м, 1H), 3,26 - 3,07 (м, 3H), 3,04 - 2,97 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,85- 2,57 (м, 4H), 2,49 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,45- 2,34 (м, 1H), 2,29 - 1,91 (м, 2H).

Пример 523



2-[(2S)-1-[(E)-4-гидроксибут-2-еноил]-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 369 мкмоль, 1 экв.), (E)-4-третилоксибут-2-еновой кислоты (254 мг, 738 мкмоль, 2 экв.) и ТЭА (374 мг, 3,69 ммоль, 514 мкл, 10 экв.) в EtOAc (4 мл) добавляли ТЗР (705 мг, 1,11 ммоль, 659 мкл, 50% чистота, 3 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (10 мл). Смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (АСН/Вода (0,1% МК) = 70%) с получением 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-

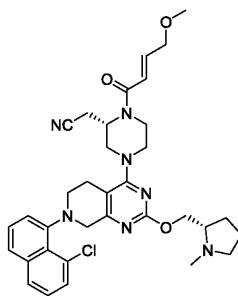
ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (230 мг, 262 мкмоль, 71% выход, 99% чистота) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В: 2-[(2S)-1-[(Е)-4-гидроксипут-2-еноил]-4-[2-[[2(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[2(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-[(Е)-4-третилоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (230 мг, 265 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2,3 мл) добавляли ТФК (3,54 г, 31,1 ммоль, 2,3 мл, 117 экв.), смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) до pH 7–8, затем экстрагировали ДХМ (2×15 мл).

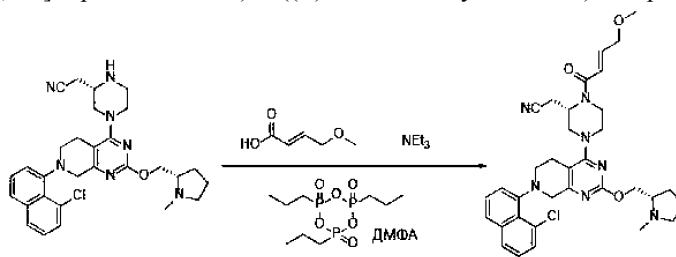
Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 32%). Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 37-67%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-[(Е)-4-гидроксипут-2-еноил]-4-[2-[[2(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 523, 41,7 мг, 66,6 мкмоль, 25% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 626.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45- 7,38 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,07 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 6,62 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,85- 4,55 (м, 1H), 4,51- 4,37 (м, 3H), 4,30 -3,97 (м, 4H), 3,94 - 3,65 (м, 2H), 3,58- 3,40 (м, 2H), 3,29 (д, J=1,6 Гц, 3H), 3,25- 2,96 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,86 - 2,54 (м, 4H), 2,45 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,42 - 2,28 (м, 2H), 1,81 (уш. дд, J=8,9, 13,6 Гц, 1H).

Пример 524



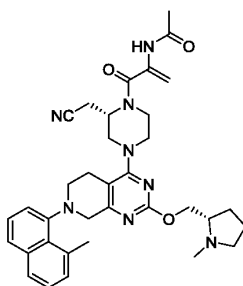
2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-1-((Е)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



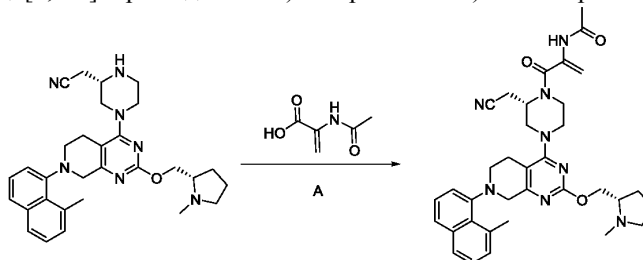
Стадия А: 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-1-((Е)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: перемешиваемую смесь 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (100 мг, 0,1879 ммоль), (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (32,73 мг, 0,2819 ммоль) и N,N-диметилформамида (1 мл, 12,79 ммоль) охлаждали до 0°C, затем добавляли триэтиламин (0,07859 мл, 0,5638 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид, 50% в EtOAc (0,1678 мл, 0,2819 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при нагревании до комнатной температуры. Смесь распределяли между 0,5М Na_2CO_3 (5 мл) и EtOAc (15 мл), и органические слои отделяли. Органические слои затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл каждый), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем хроматографировали на силикагеле, используя 4%MeOH + 0,4% NH_4OH /ДХМ в качестве элюента с получением неочищенного вещества, которое дополнительно очищали с помощью Gilson преп-ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя смесью 5-75% ACN+0,1% ТФК/ H_2O +0,1% ТФК. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и распределяли между ДХМ и насыщенным раствором Na_2CO_3 , и слои разделяли. Органические слои затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением очищенного, указанного в заголовке соединения (пример 524, 33 мг, 28%).

ЭСИ+ХИАД МС m/z 630,3 [M⁺].

Пример 525



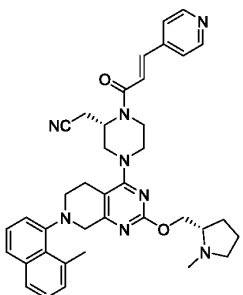
N-(3-(((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)ацетамид



Стадия А: N-(3-(((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)ацетамид: в 25 мл круглодонную колбу, содержащую дихлорметан (2932 мкл, 0,2932 ммоль), охлажденный до 0°C, добавляли 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (150 мг, 0,2932 ммоль) и основание Хунига (307,2 мкл, 1,759 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя порцию 2-ацетидакриловую кислоту (227,1 мг, 1,759 ммоль). Затем, к перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (1047 мкл, 1,759 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. В реакционную смесь добавляли щелочной раствор и водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали на Gilson (препаративная ВЭЖХ), элюируя смесью 5→95% АСN+0,1% ТФК/вода+0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и подщелачивали 1M NaOH, и водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке.

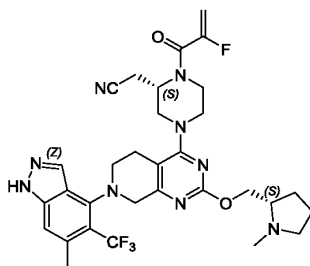
Соединения N-(3-(((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил)ацетамид (пример 525, 124,2 мг, 68,03% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 623,3 [M+H]⁺.

Пример 526

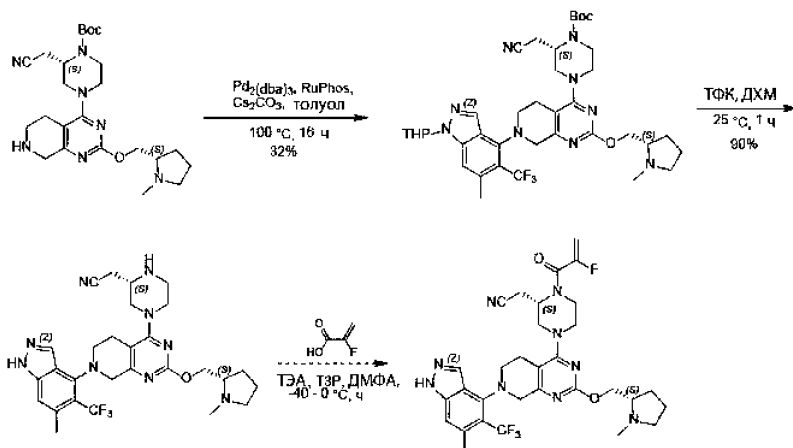
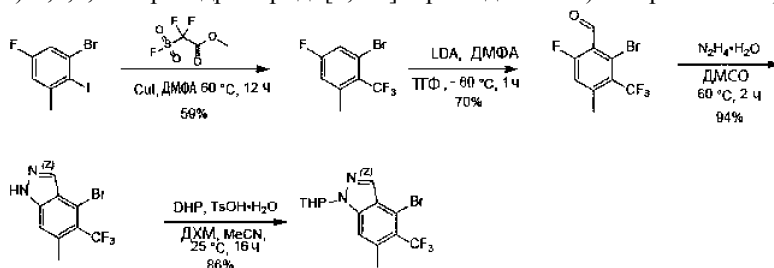


2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-3-(пиридин-4-ил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-3-(пиридин-4-ил)акрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 525, заменяя транс-3-(4-пиридил)акриловую кислоту на 2-ацетидакриловую кислоту на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 643,3 [M+H]⁺.

Пример 527



2-((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(7-(6-метил-5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетонитрил



1-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)бензол. К раствору 1-бром-5-фтор-2-йод-3-метил-бензола (2 г, 6,35 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли CuI (7,26 г, 38,1 ммоль, 6 экв.) и метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетат (7,32 г, 38,1 ммоль, 4,85 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл×3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1). 1-Бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)бензол (1,3 г, 3,74 ммоль, 59% выход, 74% чистота) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,33 (дд, J=2,4, 7,6 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 2,54 (кв, J=3,6 Гц, 3H).

2-бром-6-фтор-4-метил-3-(трифторметил)бензальдегид. К смеси 1-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)бензола (900 мг, 3,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли LDA (2М в ТГФ, 3,50 мл, 2 экв.) при -60°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч, к смеси добавляли ДМФА (768 мг, 10,5 ммоль, 808 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 5/1). 2-бром-6-фтор-4-метил-3-(трифторметил)бензальдегид (700 мг, 2,46 ммоль, 70% выход) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,35 (с, 1H), 7,08 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,66 - 2,58 (м, 3H).

4-Бром-6-метил-5-(трифторметил)-1H-индазол. Раствор 2-бром-6-фтор-4-метил-3-(трифторметил)бензальдегида (600 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.) и моногидрат гидразина (2,11 г, 42,1 ммоль, 2,05 мл, 20 экв.) в ДМСО (8 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом

(50 мл) и промывали водой (3×50 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 4-бром-6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол (550 мг, 1,97 ммоль, 94% выход) получали в виде белого твердого вещества.

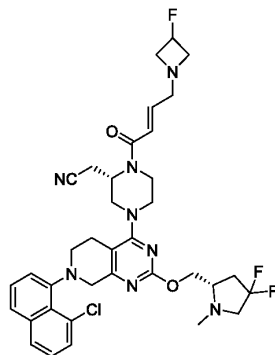
4-Бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол. К раствору 4-бром-6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазола (500 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфокислоты (34,1 мг, 1791 мкмоль, 0,1 экв.) 1, затем добавляли раствор DHP (603 мг, 7,17 ммоль, 655 мкл, 4 экв.) в CH₃CN (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (2×100 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 3/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазола (600 мг, 1,54 ммоль, 86% выход, 93% чистота) в виде светло-желтой смолы. ЖХМС [MSI, M+1]: 363.

Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 848 мкмоль, 1 экв.), 4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазола (431 мг, 1,19 ммоль, 1,4 экв.) Pd₂(dba)₃ (155 мг, 170 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (158 мг, 339 мкмоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (691 мг, 2,12 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли H₂O (20 мл×1) и этилацетат (20 мл×1). Органическую фазу отделяли, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол = 50/1 до 2/1). трет-Бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 535 мкмоль, 32% выход, 80,7% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [MSI, M+1]: 754.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (470 мг, 503 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (2,29 г, 20,1 ммоль, 1,49 мл, 40 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляли дихлорметан (5 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8~9. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (420 мг, 453 мкмоль, 90% выход, 61,4% чистота) в виде желтого твердого вещества и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [MSI, M+1]: 570.

Стадия С: 2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (380 мг, 410 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (18,4 мг, 205 мкмоль, 0,5 экв.) и ТЭА (124 мг, 1,23 ммоль, 171 мкл, 3 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли ТЗР (391 мг, 614 мкмоль, 365 мкл, 50% чистота в ДМФА, 1,5 экв.) при -40°C. Затем смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч и при 0°C в течение дополнительных 0,5 ч. 2-фторпроп-2-еновую кислоту (11 мг) и ТЗР (100 мкл) добавляли и смесь перемешивали при -40°C в течение дополнительных 0,5 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 22% -42%, 7,8 мин) и (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 50-68%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 527) в виде белого твердого вещества.

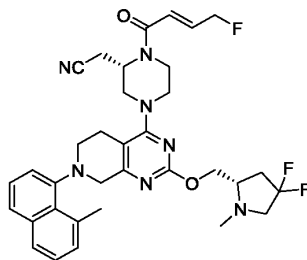
Пример 528



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-(3-фторазетидин-1-ил)бут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 520 путем модификации промежуточного соединения 66, заменяя (S)-(4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол на (1-метилпирролидин-2-ил)метанол в промежуточном соединении 66, стадия E, с модифицированного промежуточного соединения 66 снимали защитную группу с использованием условий промежуточного соединения 71, стадия A, затем заменяли промежуточное соединение 66 в примере 520, стадия A.

Пример 529



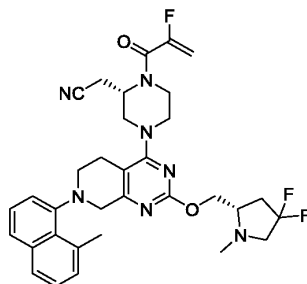
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 467, заменяя (E)-4-фторбут-2-еновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения пример 479, стадия C. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 634.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45- 7,38 (м, 1H), 7,38- 7,32 (м, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,09 - 6,93 (м, 1H), 6,60 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,32 - 4,93 (м, 3H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,45 (тд, J=5,2, 11,2 Гц, 1H), 4,32 -3,63 (м, 6H), 3,58- 3,36 (м, 3H), 3,25- 2,96 (м, 5H), 2,93 (с, 3H), 2,88- 2,77 (м, 1H), 2,75- 2,50 (м, 3H), 2,46 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,34 - 2,15 (м, 1H).

Условия СФХ: колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм.

Пример 530



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

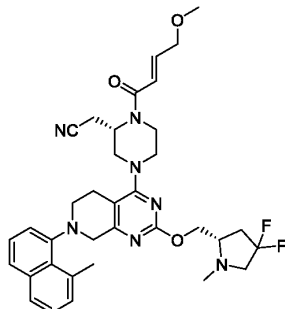
Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 467, заменяя 2-фторпроп-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид, используя условия получения пример 478, стадия A. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 620.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,63 (м, 2H), 7,46 - 7,33 (м, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 5,54 - 5,33 (д, J=47,6 Гц, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,05- 4,62 (м, 1H), 4,58- 4,37 (м, 1H), 4,31- 4,13 (м, 3H), 4,12 - 4,05 (м, 1H), 3,97 - 3,73 (м, 1H), 3,59 - 3,36 (м, 3H), 3,27 - 2,95 (м, 6H), 2,92 (с, 3H), 2,89 - 2,49

(м, 5H), 2,46 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,34 - 2,17 (м, 1H).

СФХ: "Колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

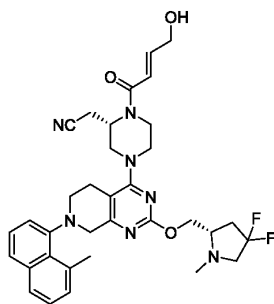
Пример 531



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения пример 467, заменяя (метоксиметил)проп-2-еновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 489, стадия А.

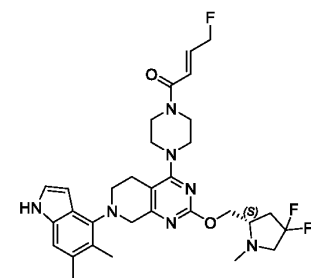
Пример 532



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-гидроксидибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 467, заменяя 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксидибут-2-иновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 483, стадия А.

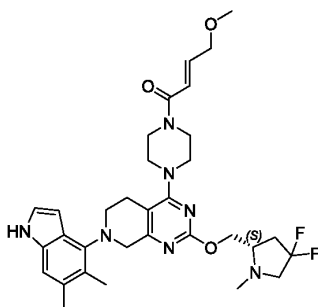
Пример 533



(S,E)-1-(4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-фторбут-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 469, заменяя (E)-4-фторбут-2-еновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 479, стадия С.

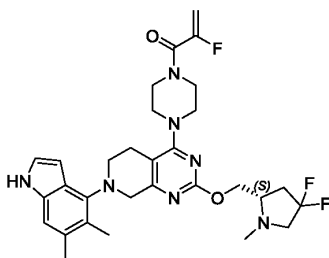
Пример 534



(S,E)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-метоксибут-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 469, заменяя 2-(метоксиметил)проп-2-еновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 489, стадия А.

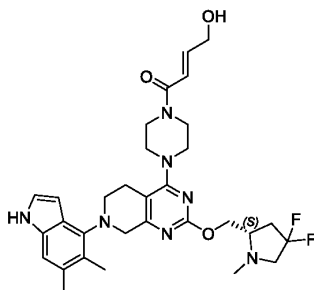
Пример 535



(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 469, заменяя 2-фторакриловую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 478, стадия А.

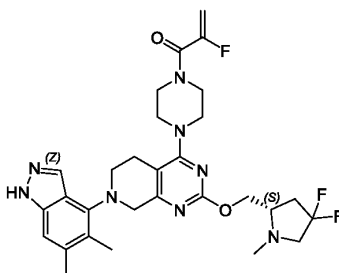
Пример 536



(S,E)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-гидроксипроп-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 469, заменяя 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-2-иновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 469, стадия D, и затем следуя методике получения примера 483, стадия А.

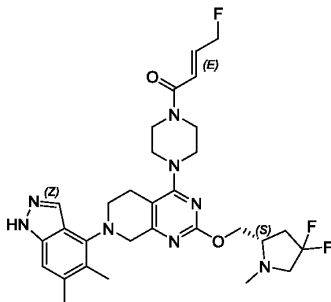
Пример 537



(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 470, заменяя (E)-4-фторбут-2-еновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 478, стадия А.

Пример 538

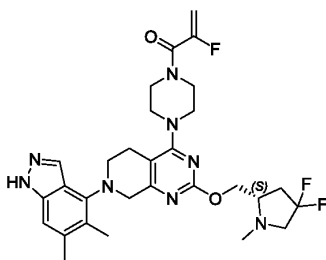


(S,E)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-фторбут-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 470,

заменяя (Е)-4-фторбут-2-еновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 479, стадия С.

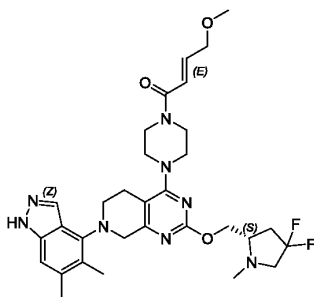
Пример 539



(S)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1Н-индол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 470, заменяя 2-фторакриловую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 478, стадия А.

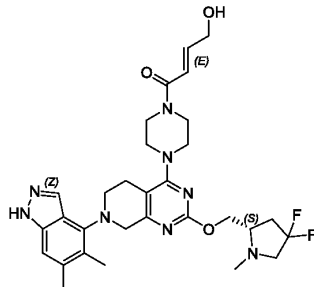
Пример 540



(S,E)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-метоксибут-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 470, заменяя 2-(метоксиметил)проп-2-еновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 489, стадия А.

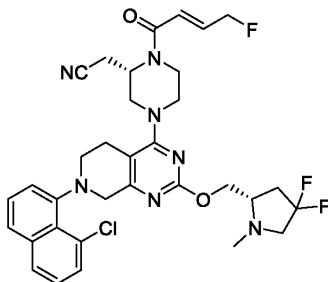
Пример 541



(S,E)-1-(4-(2-((4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-гидроксипроп-2-ен-1-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 470, заменяя 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксипроп-2-иновую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат в примере 470, стадия С, а затем следуя методике получения примера 483, стадия А.

Пример 542



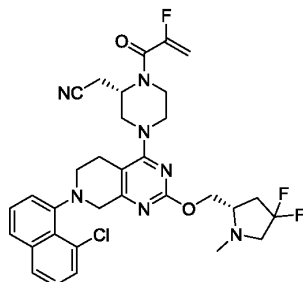
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 468, заменяя 2-фторпроп-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 479, стадия С. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 655.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц,

1H), 7,50 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,08- 6,94 (м, 1H), 6,60 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,26 - 5,03 (м, 2H), 4,90 - 4,58 (м, 1H), 4,52 - 4,38 (м, 2H), 4,31- 4,21 (м, 1H), 4,19 - 3,98 (м, 2H), 3,97 - 3,72 (м, 2H), 3,66 - 7,56 (м, 1H), 3,53 - 3,37 (м, 2H), 3,34 - 3,11 (м, 3H), 3,07 - 2,92 (м, 2H), 2,89 - 2,79 (м, 1H), 2,77 - 2,48 (м, 4H), 2,47 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,35 - 2,18 (м, 1H).

Пример 543



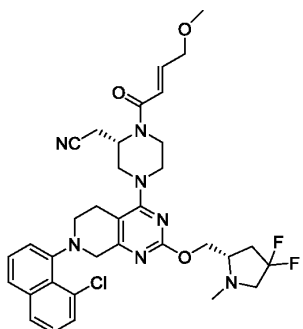
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу для примера 468, заменяя 2-фторпроп-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 478, стадия А. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 640.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 12,4 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 1H), 5,54 - 5,33 (дд, J=2,8, 47,6 Гц, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,85 (уш. с, 1H), 4,51 - 4,38 (м, 2H), 4,31- 3,77 (м, 4H), 3,69 - 3,54 (м, 1H), 3,41 (м, 2H), 3,35 - 2,48 (м, 11H), 2,47 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,35 - 2,16 (м, 1H).

СФХ: "Колонка: Cellucoat 50×4,6мм В.Д., 3 мкм, подвижная фаза: метанол (0,05% ДЭА) в CO₂ от 5% до 40%, скорость потока: 3 мл/мин, длина волны: 220 нм".

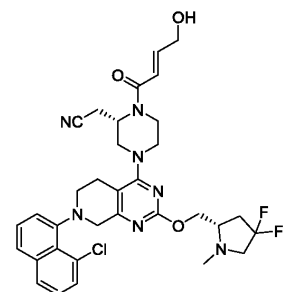
Пример 544



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 468, заменяя (метоксиметил)проп-2-еновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 489, стадия А.

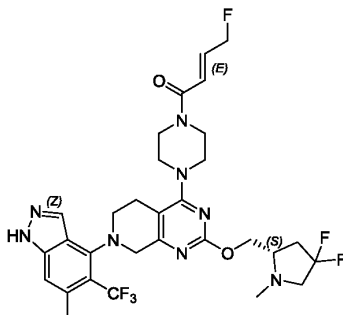
Пример 545



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-гидроксидибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 468, заменяя 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксидибут-2-иновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 483, стадия А.

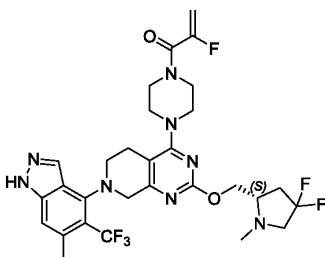
Пример 546



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 527, заменяя 2-фторпроп-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 479, стадия С.

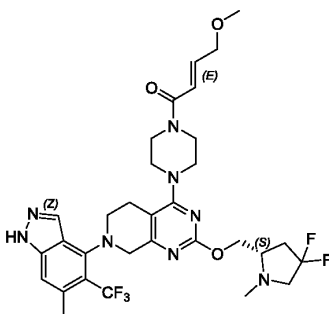
Пример 547



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 527, заменяя 2-фторпроп-2-еноилхлорид на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 478, стадия А.

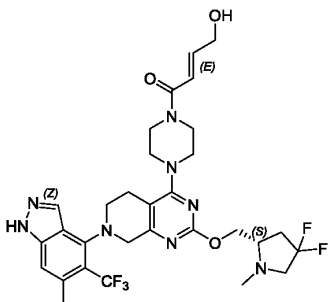
Пример 548



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 527, заменяя (метоксиметил)проп-2-еновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 489, стадия А.

Пример 549

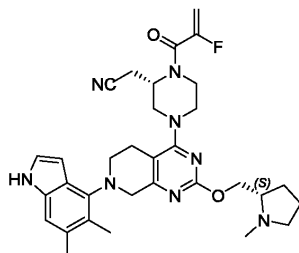


2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-гидроксид-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 527,

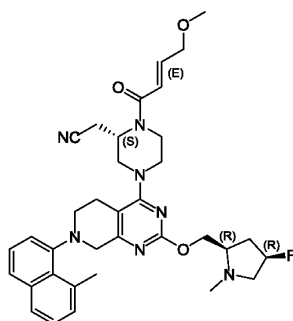
заменяя 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксибут-2-иновую кислоту на акрилоилхлорид, используя условия получения примера 483, стадия А.

Пример 550

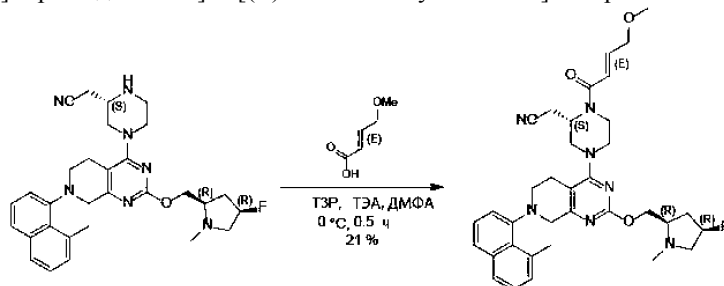


2-((S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(5,6-диметил-1H-индол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом получения примера 466, заменяя 2-фторакриловую кислоту на проп-2-еноил проп-2-еноат, как описано в примере 478, стадия А.

Пример 551



2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил

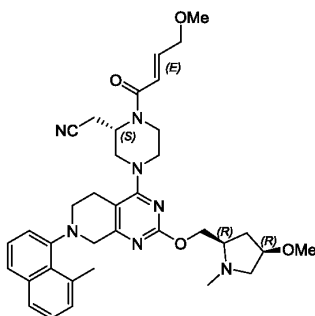


Стадия А: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 378 мкмоль, 1,0 экв.), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (110 мг, 944 мкмоль, 2,5 экв.) в ДМФА (3,0 мл) добавляли ТЭА (382 мг, 3,78 ммоль, 526 мкл, 10,0 экв.) и ТЗР (721 мг, 1,13 ммоль, 674 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции органический растворитель промывали водой (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 1:1), затем неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 48-78%, 9-10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 551, 50 мг, 79,6 мкмоль, 21% выход, 99,9% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 628.

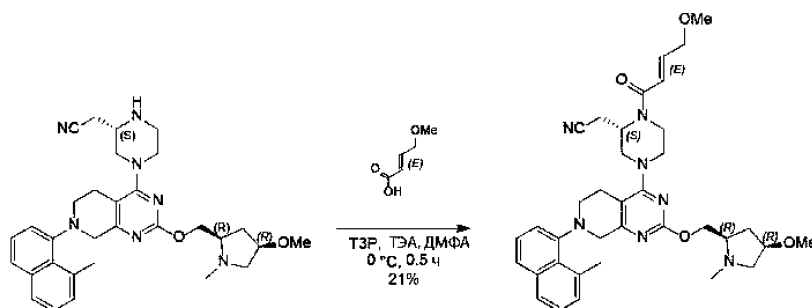
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,62 (м, 2H), 7,45- 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,05- 6,94 (м, 1H), 6,55 (уш. д., J=15,0 Гц, 1H), 5,23 - 5,03 (м, 1H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,52 - 4,42 (м, 1H), 4,30 - 4,18 (м, 2H), 4,18- 3,94 (м, 4H), 3,93 - 3,84 (м, 1H), 3,83 - 3,65 (м, 1H), 3,54 (уш. д., J=6,7 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H),

3,42 - 3,26 (м, 2H), 3,25- 3,15 (м, 2H), 3,05 (уш. дд, J=8,5, 16,4 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,88- 2,58 (м, 4H), 2,57 -2,35 (м, 5H), 2,14 - 1,96 (м, 1H).

Пример 552



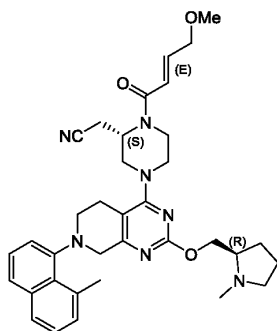
2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



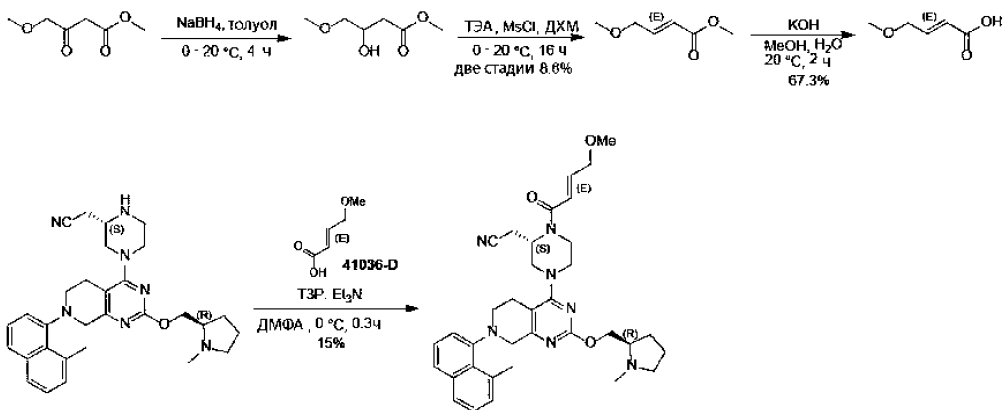
Стадия А: 2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 277 мкмоль, 1 экв.), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (64,3 мг, 554 мкмоль, 2 экв.) и ТЭА (280 мг, 2,77 ммоль, 385 мкл, 10 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЗР (529 мг, 831 мкмоль, 494 мкл, 50% чистота, 3 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (10 мл). Смесь добавляли EtOAc (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 35%). Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 50% -74%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 552, 37,1 мг, 57,2 мкмоль, 21% выход, 98,7% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 640.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,61 (м, 2H), 7,45- 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 6,99 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 6,55 (уш. д., J=15,2 Гц, 1H), 5,07 (уш. с, 1H), 4,51 - 4,40 (м, 1H), 4,31- 4,04 (м, 5H), 3,95- 3,68 (м, 3H), 3,63 - 3,47 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,30 (д, J=1,2 Гц, 3H), 3,24 - 2,96 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,76 (уш. дд, J=8,0, 16,8 Гц, 1H), 2,72 - 2,52 (м, 3H), 2,45 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,41- 2,27 (м, 2H), 1,81 (уш. дд, J=7,2, 14,0 Гц, 1H).

Пример 553



2-[(S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: метил 3-гидрокси-4-метокси-бутаноат. К раствору метил 4-метокси-3-оксо-бутаноата (20 г, 137 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (300 мл) добавляли NaBH_4 (5,44 г, 144 ммоль, 1,05 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (100 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3-гидрокси-4-метокси-бутаноата (7,5 г, неочищенный) в виде желтого масла и использовали его на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 4,23 - 4,15 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,44 - 3,38 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,04 (уш. с, 1H), 2,51 (д, $J=6,4$ Гц, 2H).

Стадия В: метил (Е)-4-метоксибут-2-еноат. К раствору метил 3-гидрокси-4-метокси-бутаноата (7,5 г, неочищенный) в ДХМ (50,0 мл) добавляли ТЭА (5,12 г, 50,6 ммоль, 7,05 мл) и MsCl (8,70 г, 75,9 ммоль, 5,88 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 4 ч, к смеси добавляли ТЭА (10,2 г, 101 ммоль, 14,1 мл) 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50,0 мл), промывали HCl (1N, 15,0 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50:1) с получением метил (Е)-4-метоксибут-2-еноата (1,7 г, 11,8 ммоль, две стадии 8,6% выход, 90% чистота) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 6,93 (тд, $J=4,3$, 15,8 Гц, 1H), 6,04 (тд, $J=2,0$, 15,8 Гц, 1H), 4,06 (дд, $J=2,0$, 4,3 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,36 (с, 3H).

Стадия С: (Е)-4-метоксибут-2-еновая кислота. Смесь метил (Е)-4-метоксибут-2-еноата (300 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) и KOH (517 мг, 9,22 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (2,0 мл) и H_2O (2,0 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь подкисляли с помощью HCl (2N, 5,0 мл) до pH 1-3 и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (200 мг, 1,55 ммоль, 67,3% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества.

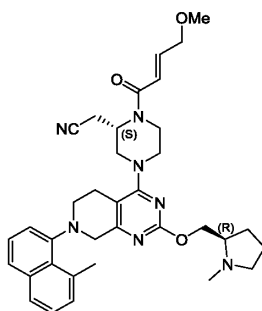
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 11,13 (уш. с, 1H), 7,06 (тд, $J=4,1$, 15,7 Гц, 1H), 6,08 (тд, $J=2,0$, 15,7 Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=2,0$, 4,1 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H).

Стадия D: 2-[(2S)-1-[(Е)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 391 мкмоль, 1 экв.), (Е)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (113 мг, 977 мкмоль, 2,5 экв.), ТЭА (395 мг, 3,91 ммоль, 544 мкл, 10 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли ТЗР (746 мг, 1,17 ммоль, 697 мкл, 50% чистота, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (10 мл×3). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/ MeOH = от 100/1 до 10:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston pH - lex 150*25 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФК) - ACN]; В%: 35-59%, 8 мин). Смесь собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-[(Е)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4- d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (пример 553, 37,5 мг, 60,4 мкмоль, 15% выход, 98,2% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ , $M+1$]: 610.

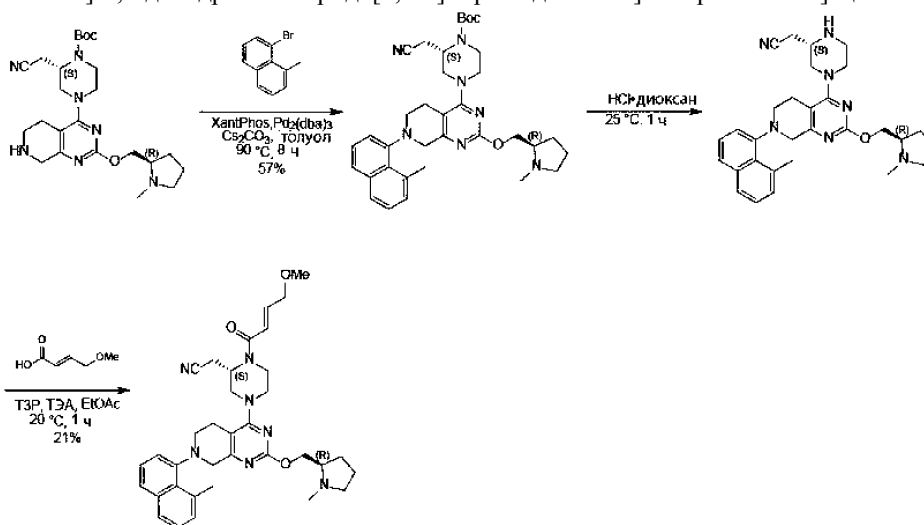
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,77 - 7,57 (м, 2H), 7,46 - 7,37 (м, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 6,99 (уш. д., $J=14,4$ Гц, 1H), 6,55 (уш. д., $J=14,8$ Гц, 1H), 5,24 - 4,49 (м, 1H), 4,46 - 4,32 (м, 1H), 4,32 - 3,74 (м, 7H), 3,73 - 3,25 (м, 6H), 3,25 - 2,94 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,86 - 2,54 (м, 4H), 2,49 (д,

J=5,6 Гц, 3H), 2,38 - 2,23 (м, 1H), 2,11 - 2,00 (м, 1H), 1,93 - 1,65 (м, 3H).

Пример 554



2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 1,80 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена (1,20 г, 5,41 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (330 мг, 360 мкмоль, 0,20 экв.), Xantphos (417 мг, 721 мкмоль, 0,40 экв.) и Cs_2CO_3 (1,76 г, 5,41 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь промывали 2 н HCl (2×15,0 мл). Водную фазу подщелачивали твердым NaHCO_3 до pH ~ 7 и экстрагировали этилацетатом (2×50,0 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ [C18, 0,1% МК в воде, 0 - 65% MeCN] и pH доводили с помощью твердого NaHCO_3 до ~ 7, и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (650 мг, 1,03 ммоль, 57% выход, 97% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 612.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72 - 7,61 (м, 2H), 7,44 - 7,37 (м, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 4,63 - 4,52 (м, 1H), 4,46 - 4,36 (м, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 2H), 4,09 - 3,95 (м, 2H), 3,93 - 3,73 (м, 2H), 3,57 - 3,47 (м, 1H), 3,42 - 3,27 (м, 1H), 3,22 - 3,04 (м, 4H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,81 - 2,54 (м, 4H), 2,53 - 2,47 (м, 3H), 2,40 - 2,26 (м, 1H), 2,12 - 2,05 (м, 1H), 1,92 - 1,71 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 981 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 3,0 мл, 12,2 экв.) при 25°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (8,0 мл) при 0°C, а затем разбавляли H_2O (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (410 мг, неочищенный) в виде желтого

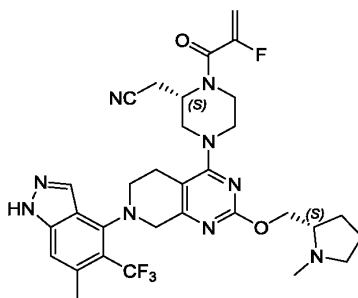
твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С: 2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 293 мкмоль, 1,0 экв.), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (102 мг, 880 мкмоль, 3,0 экв.) в этилацетате (3,0 мл) добавляли ТЭА (237 мг, 2,35 ммоль, 326 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (560 мг, 880 мкмоль, 523 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до этилацетат:метанол = 50:1), затем неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% аммоний гидроксид об/об)-MeCN]; В%: 50-77%, 10 мин) и лиофилизировали. Соединение 2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (38,6 мг, 62,4 мкмоль, 21% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

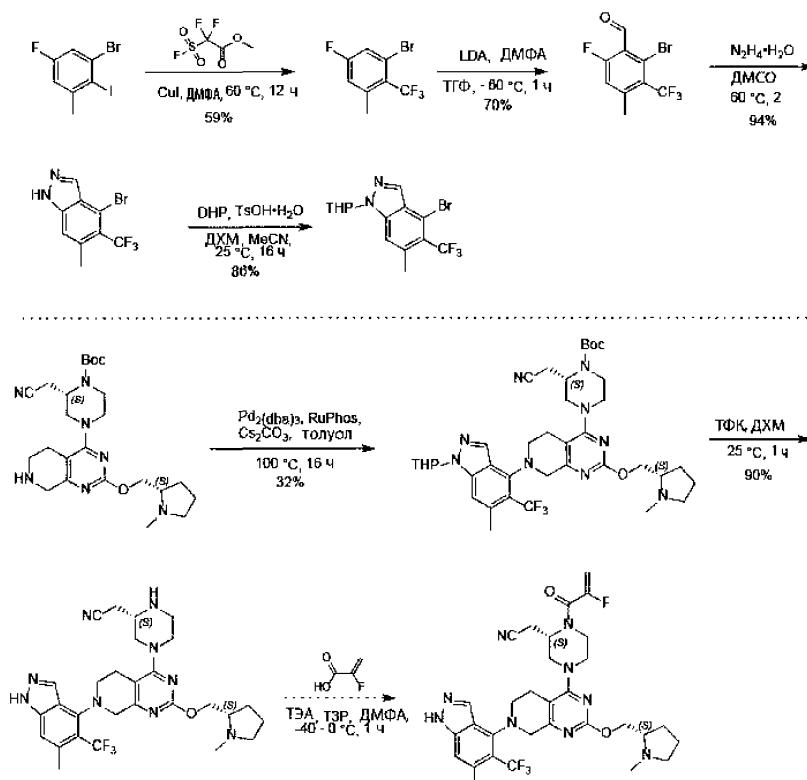
Стадия D: 2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 293 мкмоль, 1,0 экв.), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (102 мг, 880 мкмоль, 3,0 экв.) в этилацетате (3,0 мл) добавляли ТЭА (237 мг, 2,35 ммоль, 326 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (560 мг, 880 мкмоль, 523 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до этилацетат:метанол = 50:1), затем неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% аммоний гидроксид об/об)-MeCN]; В%: 50-77%, 10 мин) и лиофилизировали. Соединение 2-[(2S)-1-[(E)-4-метоксибут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2-(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (38,6 мг, 62,4 мкмоль, 21% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 610.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 - 7,62 (м, 2H), 7,45- 7,31 (м, 2H), 7,26 - 7,17 (м, 2H), 6,99 (уш. д., J=15,2 Гц, 1H), 6,55 (уш. д., J=15,6 Гц, 1H), 5,20 - 4,50 (м, 1H), 4,43 - 4,33 (м, 1H), 4,29 - 3,96 (м, 6H), 3,94 - 3,83 (м, 1H), 3,81 - 3,63 (м, 1H), 3,58- 3,37 (м, 5H), 3,23 - 2,96 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,87 - 2,54 (м, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 3H), 2,33 - 2,24 (м, 1H), 2,13 - 2,01 (м, 1H), 1,87 - 1,72 (м, 3H).

Пример 555



2-(((S)-1-(2-Фторакилоил)-4-(7-(6-метил-5-(трифторметил)-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



1-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)бензол. К раствору 1-бром-5-фтор-2-йод-3-метил-бензола (2 г, 6,35 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли CuI (7,26 г, 38,1 ммоль, 6 экв.) и метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонилатацетат (7,32 г, 38,1 ммоль, 4,85 мл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл×3). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1). 1-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)бензол (1,3 г, 3,74 ммоль, 59% выход, 74% чистота) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,33 (дд, J=2,4, 7,6 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 2,54 (кв, J=3,6 Гц, 3H).

2-бром-6-фтор-4-метил-3-(трифторметил)бензальдегид. К смеси 1-бром-5-фтор-3-метил-2-(трифторметил)бензола (900 мг, 3,50 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли LDA (2М в ТГФ, 3,50 мл, 2 экв.) при -60 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч, к смеси добавляли ДМФА (768 мг, 10,5 ммоль, 808 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при -60 °C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 200/1 до 5/1). 2-бром-6-фтор-4-метил-3-(трифторметил)бензальдегид (700 мг, 2,46 ммоль, 70% выход) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,35 (с, 1H), 7,08 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,66 - 2,58 (м, 3H).

4-бром-6-метил-5-(трифторметил)-1H-индазол. Раствор 2-бром-6-фтор-4-метил-3-(трифторметил)бензальдегида (600 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.) и моногидрат гидразина (2,11 г, 42,1 ммоль, 2,05 мл, 20 экв.) в ДМСО (8 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (3×50 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 4-бром-6-метил-5-(трифторметил)-1H-индазол (550 мг, 1,97 ммоль, 94% выход) получали в виде белого твердого вещества.

4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол. К раствору 4-бром-6-метил-5-(трифторметил)-1H-индазола (500 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфонокислоты (34,1 мг, 1791 мкмоль, 0,1 экв.) с последующим добавлением раствора DHP (603 мг, 7,17 ммоль, 655 мкл, 4 экв.) в CH₃CN (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (2×100 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и кон-

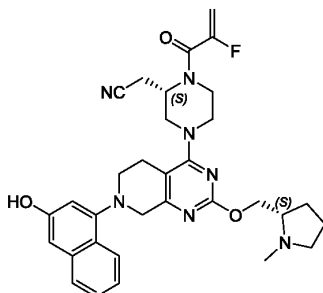
центрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20/1 до 3/1). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазола (600 мг, 1,54 ммоль, 86% выход, 93% чистота) в виде светло-желтой смолы. ЖХМС [MSI, M+1]: 363.

Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 848 мкмоль, 1 экв.), 4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазола (431 мг, 1,19 ммоль, 1,4 экв.) Pd₂(dba)₃ (155 мг, 170 мкмоль, 0,2 экв.), RuPhos (158 мг, 339 мкмоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (691 мг, 2,12 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли H₂O (20 мл×1) и этилацетат (20 мл×1). Органическую фазу отделяли, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/метанол = от 50/1 до 2/1). трет-Бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 535 мкмоль, 32% выход, 80,7% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [MSI, M+1]: 754.

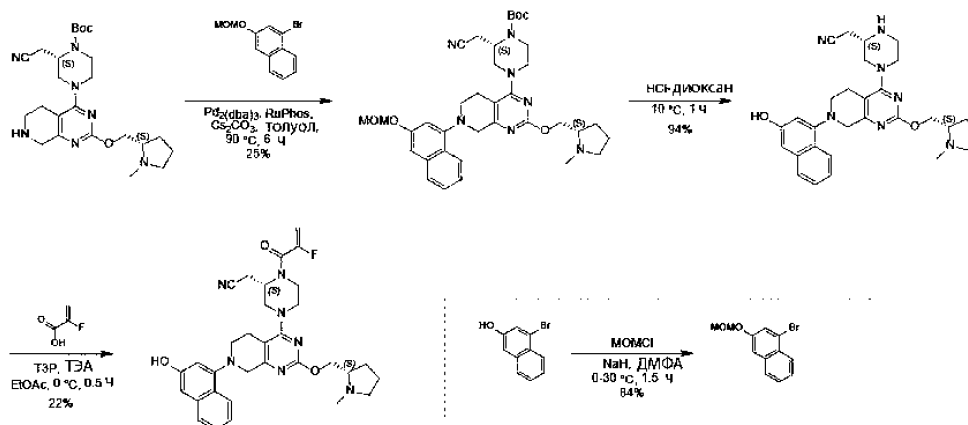
Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-5-(трифторметил)индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (470 мг, 503 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (2,29 г, 20,1 ммоль, 1,49 мл, 40 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляли дихлорметан (5 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8 ~ 9. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (420 мг, 453 мкмоль, 90% выход, 61,4% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [MSI, M+1]: 570.

Стадия С: 2-((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(7-(6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (380 мг, 410 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (18,4 мг, 205 мкмоль, 0,5 экв.) и ТЭА (124 мг, 1,23 ммоль, 171 мкл, 3 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли ТЗР (391 мг, 614 мкмоль, 365 мкл, 50% чистота в ДМФА, 1,5 экв.) при -40°C. Затем смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч и при 0°C в течение дополнительных 0,5 ч. 2-фторпроп-2-еновую кислоту (11 мг) и ТЗР (100 мкл) добавляли и смесь перемешивали при -40°C в течение дополнительных 0,5 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)- MeCN]; В%: 22% -42%, 7,8 мин) и (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 мм NH₄HCO₃)- MeCN]; В%: 50-68%, 12 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(7-(6-метил-5-(трифторметил)-1Н-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 642.

Пример 556



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



3-бром-1-(метоксиметокси)нафтаден. К раствору 4-бромнафтаден-2-ола (3,50 г, 15,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (35,0 мл) добавляли NaH (941 мг, 23,5 ммоль, 60% чистота, 1,50 экв.). После добавления, смесь перемешивали при данной температуре в течение 0,5 ч, а затем по каплям добавляли хлор(метокси)метан (5,90 г, 73,3 ммоль, 5,57 мл, 4,67 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. После завершения реакции объединенную реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 1/0 до 100/1). Соединение 3-бром-1-(метоксиметокси)нафтала (3,50 г, 13,1 ммоль, 84% выход) получали в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 - 8,12 (м, 1H), 7,78- 7,71 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,52 - 7,44 (м, 2H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,53 (с, 3H).

Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,70 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-3-(метоксиметокси)нафтала (680 мг, 2,54 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,21 г, 6,79 ммоль, 4,00 экв.), RuPhos (158 мг, 339 мкмоль, 0,20 экв.) и Pd₂(dba)₃ (233 мг, 254 мкмоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O 100 мл и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH 7 с помощью водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×50,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (280 мг, 426 мкмоль, 25% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 658.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 1H), 7,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,63 (уш. с, 1H), 4,40 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,33 - 4,22 (м, 2H), 4,21- 4,16 (м, 1H), 4,09 - 3,86 (м, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,51- 3,40 (м, 1H), 3,37 - 3,17 (м, 3H), 3,15- 2,96 (м, 3H), 2,89 - 2,73 (м, 3H), 2,72 - 2,64 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,33 - 2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,05 (м, 1H), 1,91- 1,78 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

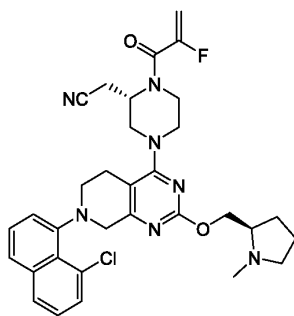
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 395 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 98,8 мкл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (200 мг, 373 мкмоль, 94% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 514.

Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[[2-(S)-1-метилпирролидин-

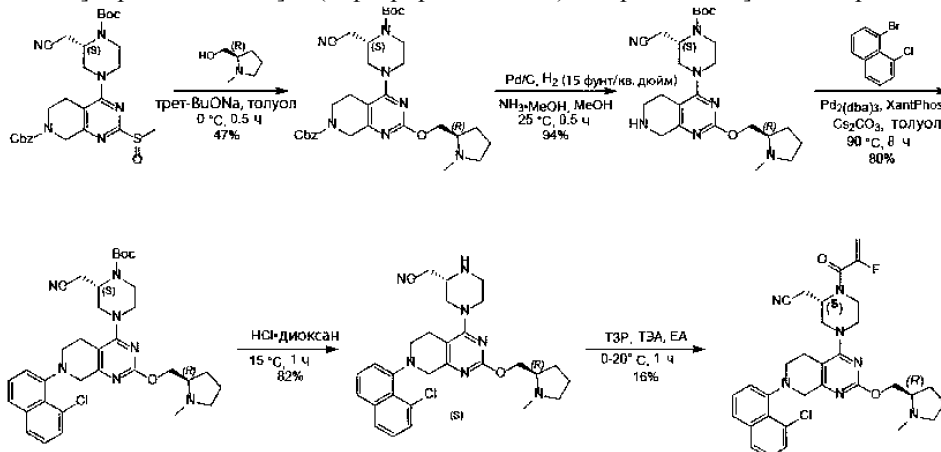
2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2*S*)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 389 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (105 мг, 1,17 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (4,00 мл) добавляли ТЭА (158 мг, 1,56 ммоль, 217 мкл, 4,0 экв.) и ТЗР (743 мг, 1,17 ммоль, 695 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли H₂O (10,0 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат= от 10/1 до ДХМ/ MeOH = 5/1), и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мм NH₄HCO₃)-MeCN]; В%: 45-75%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2*S*)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(3-гидрокси-1-нафтил)-2-[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (50,0 мг, 85,0 мкмоль, 22% выход, 99,6% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 586.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,31- 7,26 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,52 (уш. с, 1H), 5,51- 5,29 (м, 1H), 5,25 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,95- 4,35 (м, 2H), 4,24 (дд, J=4,4, 11,2 Гц, 1H), 4,15- 3,93 (м, 3H), 3,85- 3,69 (м, 1H), 3,45- 3,26 (м, 1H), 3,25- 3,18 (м, 2H), 3,17 - 2,95 (м, 2H), 2,94 - 2,73 (м, 3H), 2,72 - 2,62 (м, 5H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 2,45- 2,35 (м, 1H), 2,15- 2,06 (м, 1H), 2,01- 1,93 (м, 1H), 1,88- 1,74 (м, 3H).

Пример 557



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2*R*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-[(3*S*)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[(2*R*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору [(2*R*)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (934 мг, 8,11 ммоль, 3,0 экв.) и трет-BuONa (780 мг, 8,11 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (15,0 мл) по каплям добавляли раствор бензил 4-[(3*S*)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-7-карбоксилата (1,5 г, 2,70 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 0,5 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли воду (30,0 мл). Неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50,0 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ [C18, 0,1% МК в воде, 0-65% MeCN] и подкисляли с помощью NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил 4-[(3*S*)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-

ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (820 мг, 1,26 ммоль, 47% выход, 93% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 606.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,42 - 7,29 (м, 5H), 5,18 (с, 2H), 4,69 (уш. д., J=18,6 Гц, 1H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,44 (д, J=18,8 Гц, 1H), 4,34 (уш. с, 1H), 4,05- 3,69 (м, 4H), 3,42 (уш. с, 1H), 3,24 (уш. д., J=13,0 Гц, 2H), 3,09 (уш. т, J=7,6 Гц, 1H), 3,02 - 2,90 (м, 1H), 2,81- 2,56 (м, 5H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (дт, J=7,2, 9,4 Гц, 1H), 2,05- 1,99 (м, 1H), 1,89 - 1,67 (м, 4H), 1,51 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. NH₃ барботировали в MeOH (10,0 мл) при -70°C в течение 0,5 ч. Бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (820 мг, 1,35 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (250 мг, 10% чистота) добавляли к вышеуказанной смеси и MeOH (10,0 мл), затем смесь дегазировали и продували H₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм). После завершения реакции неочищенную смесь фильтровали через слой целита. Осадок на фильтре промывали MeOH (50,0 мл) и фильтрат сушили в высоком вакууме. Соединение трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,27 ммоль, 94% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 472.

Стадия С: трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-8-хлор-нафталена (845 мг, 3,50 ммоль, 3,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (160 мг, 175 мкмоль, 0,15 экв.), Xantphos (135 мг, 233 мкмоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (1,14 г, 3,50 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь промывали водным раствором HCl (2 н 2×15 мл). Водную фазу подщелачивали NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ [C18, 0,1% МК в воде, 0-65% MeCN] и подкисляли с помощью NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 930 мкмоль, 80% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 632.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (уш. д., J=8,2 Гц, 1H), 7,61 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (тд, J=7,8, 15,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 -7,17 (м, 1H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,48- 4,34 (м, 2H), 4,10 - 3,91 (м, 3H), 3,90 - 3,78 (м, 1H), 3,63 -3,53 (м, 1H), 3,34 (уш. дд, J=3,6, 13,8 Гц, 1H), 3,30 - 3,01 (м, 5H), 2,95 (дт, J=3,5, 12,3 Гц, 1H), 2,89 - 2,75 (м, 1H), 2,70 (уш. с, 2H), 2,57 (уш. д., J=14,2 Гц, 1H), 2,53 - 2,46 (м, 3H), 2,35 - 2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,06 (м, 1H), 1,93 - 1,66 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

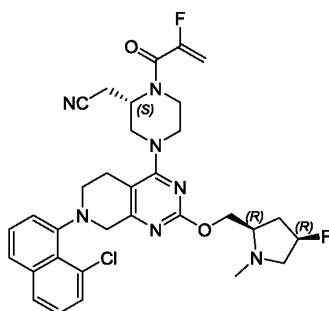
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 316 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2,0 мл, 25,3 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт доводили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ до pH 8, затем концентрировали. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (145 мг, 259 мкмоль, 82% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 532.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (125 мг, 235 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (42,3 мг, 470 мкмоль, 2,0 экв.) в этилацетате (2,0 мл) добавляли ТЭА (190 мг, 1,88 ммоль, 262 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (449 мг, 705 мкмоль, 419 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции органический растворитель промывали водой (5,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель

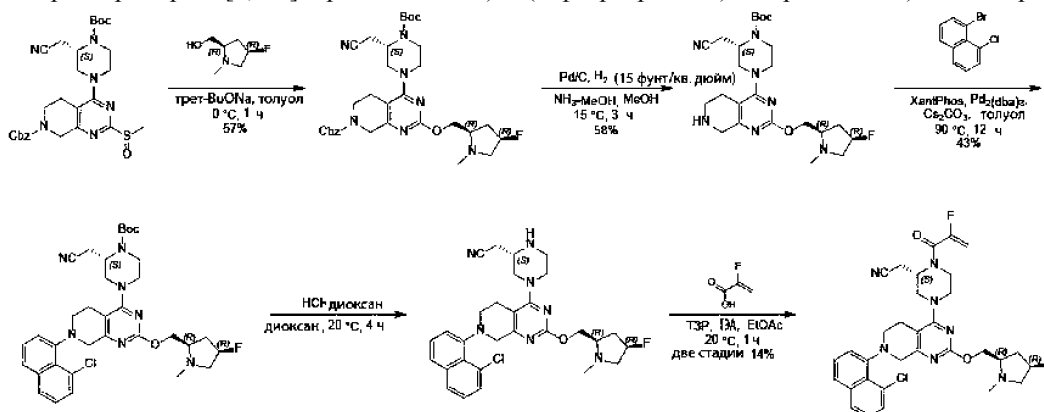
затем удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al_2O_3 , петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до этилацетат:метанол = 50:1), затем неочищенный продукт концентрировали и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 55-85%, 11,5 мин) и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (22,5 мг, 37,1 мкмоль, 16% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 605.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 5,51 - 5,32 (м, 1H), 5,26 (уш. дд, J=3,2, 16,8 Гц, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 4,49 - 4,34 (м, 2H), 4,24 - 4,01 (м, 3H), 3,97 - 3,78 (м, 2H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,44 (уш. с, 1H), 3,32 - 2,95 (м, 5H), 2,94 - 2,43 (м, 7H), 2,38 - 2,20 (м, 1H), 2,14 - 1,99 (м, 1H), 1,91 - 1,71 (м, 3H).

Пример 558



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору [(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (169 мг, 1,27 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (4,0 мл) добавляли трет-BuONa (163 мг, 1,69 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (470 мг, 847 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли к смеси, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь добавляли к воде (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×10,0 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до этилацетат/метанол=20/1) с получением бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (330 мг, 484 мкмоль, 57% выход, 92% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 624.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,40 - 7,30 (м, 5H), 5,24 - 5,03 (м, 3H), 4,69 (д, J=18,8 Гц, 1H), 4,61 - 4,53 (м, 1H), 4,51 - 4,38 (м, 2H), 4,23 (дд, J=7,6, 10,4 Гц, 1H), 4,08 - 3,73 (м, 4H), 3,52 - 3,11 (м, 4H), 3,04 - 2,91 (м, 1H), 2,81 - 2,57 (м, 5H), 2,55 - 2,36 (м, 5H), 2,11 - 1,99 (м, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиrido[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (330 мг, 529 мкмоль, 1,0 экв.) в метаноле (3,0 мл) и $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (529 мкмоль, 3 мл, 20% чистота, 1,0 экв.) добавляли

Pd/C (50 мг, 529 мкмоль, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ТГФ (2×3,0 мл), фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% МК в MeCN). Смесь доводили с помощью твердого NaHCO₃ до pH~8, затем концентрировали. Водный слой (20,0 мл) экстрагировали этилацетатом (2×15,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 299 мкмоль, 58% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 490.

Стадия C: трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 306 мкмоль, 1,0 экв.) и 1-бром-8-хлор-нафталина (148 мг, 618 мкмоль, 2,0 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли XantPhos (35,5 мг, 61,3 мкмоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (42,1 мг, 45,9 мкмоль, 0,15 экв.), и Cs₂CO₃ (399 мг, 1,23 ммоль, 4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат промывали 1 н водным раствором HCl (2×10,0 мл), pH водного слоя доводили до~8 с помощью твердого Na₂CO₃, затем экстрагировали этилацетатом (2×15,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% МК в MeCN). Полученный продукт доводили с помощью твердого NaHCO₃ до pH~8 и концентрировали. Водный слой (20 мл) экстрагировали этилацетатом (2×15,0 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (85 мг, 129 мкмоль, 43% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1, M+23]: 650, 672.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 5,24 - 5,03 (м, 1H), 4,67 - 4,55 (м, 1H), 4,52 - 4,36 (м, 2H), 4,23 (дд, J=7,6, 10,4 Гц, 1H), 4,13 - 3,77 (м, 4H), 3,65 - 3,52 (м, 1H), 3,43 - 2,86 (м, 7H), 2,84 - 2,64 (м, 3H), 2,62 - 2,38 (м, 5H), 2,16 - 1,98 (м, 1H), 1,52 (с, 9H).

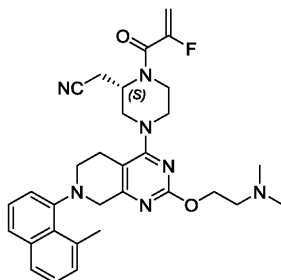
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (85,0 мг, 131 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли 4 М HCl/диоксан (1,0 мл), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, в смесь добавляли дихлорметан (10 мл), затем доводили насыщенным водным раствором Na₂CO₃ до pH~8, органический слой отделяли, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (90 мг, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 550.

Стадия E: 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90,0 мг, 120 мкмоль, 73% чистота, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (21,7 мг, 241 мкмоль, 2,0 экв.) в этилацетате (2,0 мл) добавляли ТЗР (230 мг, 361 мкмоль, 215 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) и ТЭА (97,6 мг, 962 мкмоль, 134 мкл, 8,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (10,0 мл), затем органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10,0 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до этилацетат: метанол = 10:1). Неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 мм NH₄HCO₃)-MeCN]; В%: 48-78%, 12 мин), полученный продукт концентрировали, а затем лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((2R,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (10,9 мг, 17,3 мкмоль, 14% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 622.

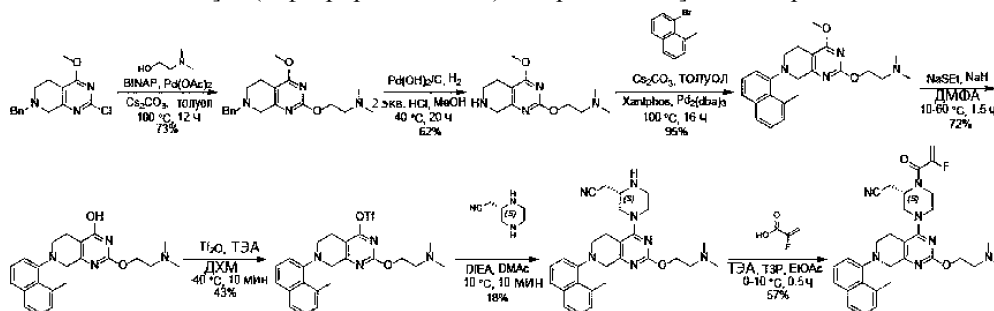
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 5,50 - 5,34 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8

Гц, 1H), 5,22 - 5,04 (м, 1H), 4,98 - 4,72 (м, 1H), 4,54 - 4,37 (м, 2H), 4,30 - 4,02 (м, 3H), 3,96 - 3,75 (м, 2H), 3,66 - 3,54 (м, 1H), 3,51 - 2,99 (м, 6H), 2,98 - 2,67 (м, 3H), 2,64 - 2,36 (м, 6H), 2,14 - 1,97 (м, 1H).

Пример 559



2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: 2-[(7-бензил-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси]-N,N-диметил-этанамин. К раствору 7-бензил-2-хлор-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидина (5 г, 17,3 ммоль, 1 экв.), 2-(диметиламино)этанола (3,08 г, 34,5 ммоль, 3,46 мл, 2 экв.), Cs₂CO₃ (5,62 г, 17,3 ммоль, 1 экв.) и BINAP (2,15 г, 3,45 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (387 мг, 1,73 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли HCl (2 М, 200 мл), затем разделяли. Водную фазу подщелачивали NaHCO₃ и K₂CO₃ до pH 8~9, затем экстрагировали EtOAc (5×80 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(7-бензил-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси]-N,N-диметил-этанамин (4,8 г, 12,6 ммоль, 73% выход, 90% чистота) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40 - 7,28 (м, 5H), 4,40 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,76 - 2,69 (м, 4H), 2,62 - 2,56 (м, 2H), 2,32 (с, 6H).

Стадия В: 2-[(4-Метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси]-N,N-диметил-этанамин. К раствору 2-[(7-бензил-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси]-N,N-диметил-этанамин (4,8 г, 14,0 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (2 г, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 18 ч. К смеси добавляли HCl/MeOH (4 М, 7,01 мл, 2 экв.). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали NH₃·MeOH (10%, 3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и EtOAc (10 мл), затем смесь подщелачивали K₂CO₃ до pH = 11. Смесь экстрагировали EtOAc (8×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси]-N,N-диметил-этанамин (2,58 г, 8,69 ммоль, 62% выход, 85% чистота) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 253.

Стадия С: 2-[[4-метокси-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин. К раствору 2-[(4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси]-N,N-диметил-этанамин (2,28 г, 7,68 ммоль, 1 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена (2,55 г, 11,5 ммоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (7,51 г, 23,0 ммоль, 3 экв.) и Xantphos (889 мг, 1,54 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (70 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (703 мг, 768 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от ПЭ: EtOAc = 10:1~0:1 до EtOAc: MeOH = 1:0~10:1) с получением 2-[[4-

метокси-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (3,2 г, 7,34 ммоль, 95% выход, 90% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 393.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,22 (м, 2H), 4,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,17 - 4,05 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,81 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 1H), 3,20 (дт, J=4,0, 11,2 Гц, 1H), 2,94 - 2,82 (м, 4H), 2,75 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,67 (уш. д., J=16,4 Гц, 1H), 2,34 (с, 6H).

Стадия D: 2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол. К раствору EtSH (1,96 г, 31,5 ммоль, 2,33 мл, 3,64 экв.) в ДМФА (60 мл) добавляли NaN (693 мг, 17,3 ммоль, 60% чистота, 2 экв.), смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 2-[[4-метокси-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси]-N,N-диметил-этанамин (3,4 г, 8,66 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл), смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Водную фазу подкисляли с помощью HCl (2 M) до pH 7~8, затем экстрагировали EtOAc (6×80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ПЭ: EtOAc = 5:1 с получением 2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (2,4 г, 6,28 ммоль, 72% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 379.

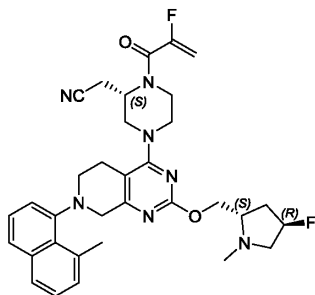
Стадия E: 2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната. К раствору 2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола (1 г, 2,64 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (668 мг, 6,61 ммоль, 919 мкл, 2,5 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли Tf₂O (1,12 г, 3,96 ммоль, 654 мкл, 1,5 экв.) при -40°C, смесь перемешивали при -40°C в течение 10 мин. К смеси добавляли воду (10 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 5:1~0:1) с получением 2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (650 мг, 1,15 ммоль, 43% выход, 90% чистота) в виде коричневого масла.

Стадия F: 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (350 мг, 685 мкмоль, 1 экв.) и 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]ацетонитрила (111 мг, 754 мкмоль, 1,1 экв.) в DMAC (4 мл) добавляли DIEA (177 мг, 1,37 ммоль, 239 мкл, 2 экв.), смесь перемешивали при 10°C в течение 10 мин. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (MeCN/Вода (0,1% МК) = 40%) с получением 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60 мг, 121 мкмоль, 18% выход, 98% чистота) в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 486.

Стадия G: 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60 мг, 123 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (22,2 мг, 247 мкмоль, 2 экв.) и ТЭА (100 мг, 988 мкмоль, 138 мкл, 8 экв.) в EtOAc (1,2 мл) добавляли ТЗР (236 мг, 370 мкмоль, 220 мкл, 50% чистота, 3 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. Воду (5 мл) добавляли к смеси. Смесь экстрагировали EtOAc (2×8 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на Al₂O₃ (EtOAc: MeOH = 1:0~20:1). Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 53-83%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (39,5 мг, 70,4 мкмоль, 57% выход, 99,4% чистота) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 558.

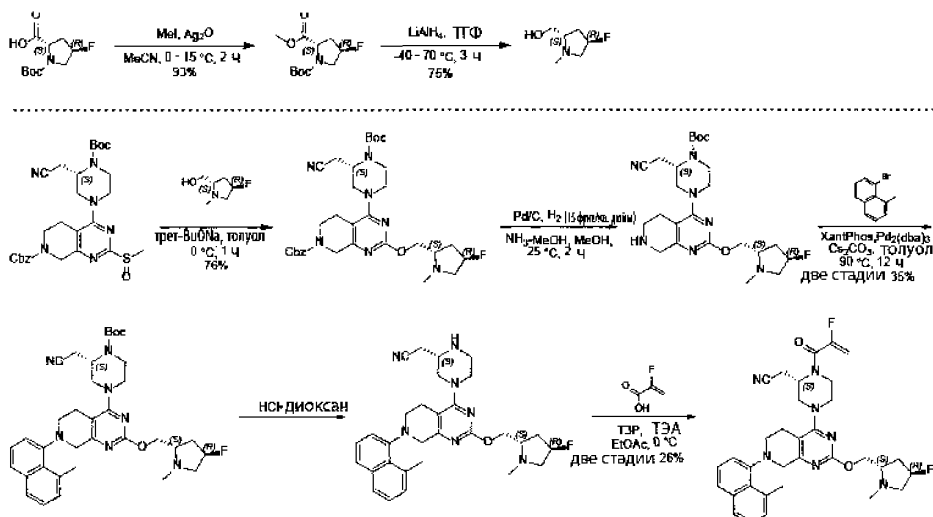
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,38 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 5,52 - 5,33 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,88 (уш. с, 1H), 4,47 - 4,37 (м, 2H), 4,31 - 4,18 (м, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 2H), 3,94 - 3,84 (м, 1H), 3,77 (д, J=18,0 Гц, 1H), 3,58 - 3,41 (м, 2H), 3,25 - 2,95 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,90 - 2,77 (м, 2H), 2,77 - 2,70 (м, 2H), 2,68 - 2,56 (м, 1H), 2,34 (д, J=3,6 Гц, 6H).

Пример 560



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил

1-трет-бутил-2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-фтор-пирролидин-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,58 ммоль, 1,0 экв.) и Ag₂O (3,97 г, 17,2 ммоль, 2,0 экв.) в CH₃CN (20,0 мл) порциями добавляли MeI (2,43 г, 17,2 ммоль, 1,07 мл, 2,0 экв.) при 0°C, реакцию смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь добавляли в воду (30,0 мл), затем органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (30,0 мл×2), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от петролейный эфир:этилацетат=3:1 до этилацетат: метанол=10:1). Продукт 1-трет-бутил-2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,98 г, 8,01 ммоль, 93% выход) получали в виде бесцветного масла.



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,29-5,15 (м, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 3,92-3,74 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,60-3,56 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,44 (д, J=18,0 Гц, 9H).

[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору 1-трет-бутил-2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,98 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20,0 мл) медленно добавляли LiAlH₄ (912 мг, 24,0 ммоль, 3,0 экв.) при -40°C, после завершения смесь перемешивали при данной температуре в течение 0,5 ч, затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли раствор Na₂SO₄ (6,0 мл) при 0°C, а затем разбавляли THF (10,0 мл), затем фильтровали и твердое вещество промывали этилацетатом (30,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (800 мг, 6,01 ммоль, 75% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,13-4,97 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,51-3,37 (м, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,63-2,51 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,99-1,95 (м, 1H).

Стадия А: бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. Смесь [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (480 мг, 3,6 ммоль, 2,0 экв.) и трет-BuONa (295 мг, 3,1 ммоль, 1,7 экв.) в толуоле (8,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 0°C, затем добавляли бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (1 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (8,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции в смесь добавляли H₂O (25,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с полу-

чением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ (^{18}C , 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN). Полученный продукт доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водный слой экстрагировали этилацетатом (100,0 мл×3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (860 мг, 1,38 ммоль, 76% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 624.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,31-7,25 (м, 5H), 5,15-5,02 (м, 3H), 4,63-4,58 (м, 1H), 4,51 (уш. с, 1H), 4,39-4,31 (м, 2H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 3H), 3,71 (уш. д., J=11,2 Гц, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,36 (уш. с, 1H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,99-2,86 (м, 2H), 2,71-2,48 (м, 5H), 2,43 (с, 3H), 2,76-2,17 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,74 (уш. с, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (860 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20,0 мл) и $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (10,0 мл, 50% мас./мас.) добавляли Pd/C (200 мг, 10% чистота, 1,0 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (620 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 490.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,16-5,02 (м, 1H), 4,51 (уш. с, 1H), 4,31 (дд, J=4,8, 11,2 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=6,0, 11,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,76 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,14 (дд, J=3,6, 13,6 Гц, 2H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 3H), 2,74-2,48 (м, 6H), 2,43 (с, 3H), 2,29-2,18 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия С: трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-8-метил-нафталина (812 мг, 3,7 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (168 мг, 184 мкмоль, 0,15 экв.), Cs_2CO_3 (1,2 г, 3,7 ммоль, 3,0 экв.) и Xantphos (142 мг, 246 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (5,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, а затем остаток растворяли в ЭА 15,0 мл, затем доводили с помощью 0,5 М HCl до pH~2. Органический слой промывали H_2O (15,0 мл×3), затем к объединенной водной фазе добавляли твердый NaHCO_3 до тех пор, пока pH не достигнет 8, после чего водную фазу экстрагировали этилацетатом (50,0 мл×3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ (^{18}C , 0,1% ТФК в воде, 0-50% MeCN). Полученный продукт доводили с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водный слой экстрагировали ЭА (100,0 мл×3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 467 мкмоль, 35% выход, 99% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 630.

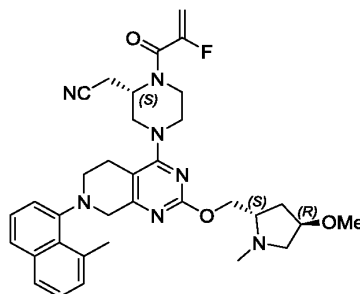
Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-Фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 318 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 2,0 мл, 25,0 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли насыщенного водного раствора NaHCO_3 (6,0 мл) при 0°C, а затем разбавляли H_2O 10,0 мл и экстрагировали ЭА (15,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 530.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-

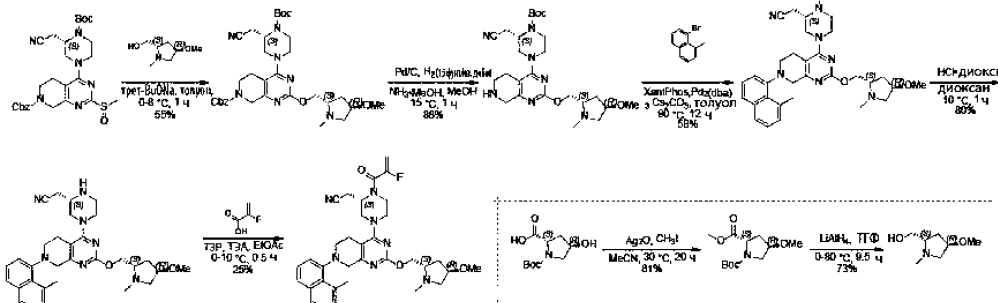
дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 283 мкмоль, 1,0 экв.) в этилацетате (1,0 мл) добавляли раствор 2-фторпроп-2-еновой кислоты (42,9 мг, 476 мкмоль, 1,68 экв.) в этилацетате (0,5 мл), затем добавляли ТЭА (1,93 г, 19 ммоль, 2,65 мл, 67,0 экв.) и ТЗР (455 мг, 715 мкмоль, 425 мкл, 50% чистота, 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 0°C, затем данную реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли H₂O 10,0 мл, а затем экстрагировали этилацетатом (15,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 58-88%, 11,5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (50,1 мг, 82,9 мкмоль, две стадии 26% выход, 99,5% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 602.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 2H), 5,50-5,38 (м, 1H), 5,30-5,11 (м, 2H), 4,89 (уш. с, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 2H), 4,19-4,13 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,62-3,46 (м, 3H), 3,25-3,18 (м, 2H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,67-2,56 (м, 2H), 2,51 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,07-1,89 (м, 1H).

Пример 561



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



1-трет-бутил-2-метил (2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилат. К раствору (2S,4R)-1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (2 г, 8,65 ммоль, 1 экв.) и Ag₂O (6,01 г, 26,0 ммоль, 3 экв.) в MeCN (40 мл) добавляли CH₃I (10,0 г, 70,8 ммоль, 4,41 мл, 8,19 экв.), смесь перемешивали при 30°C в течение 14 ч. К смеси добавляли CH₃I (13,2 г, 93,1 ммоль, 5,80 мл, 10,8 экв.), смесь перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc =20:1-10:1) с получением 1-трет-бутил-2-метил (2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,85 г, 6,99 ммоль, 81% выход, 98% чистота) в виде желтого масла.

[(2S,4R)-4-Метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол. К раствору О1-трет-бутил О2-метил (2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,85 г, 7,13 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли LiAlH₄ (542 мг, 14,3 ммоль, 2 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем LiAlH₄ (542 мг, 14,27 ммоль, 2 экв.) добавляли при 10°C, смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 6 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (5 мл), затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ТГФ (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (840 мг, 5,21 ммоль, 73% выход, 90% чистота) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 3,93 - 3,83 (м, 1H), 3,68 (дд, J=3,2, 11,2 Гц, 1H), 3,48- 3,36 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,67 - 2,58 (м, 1H), 2,40 - 2,30 (м, 4H), 2,08 (тд, J=8,0, 13,2 Гц, 1H), 1,90 - 1,79 (м, 1H).

Стадия А: бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S,4R)-4-

метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (367 мг, 2,52 ммоль, 2 экв.) в толуоле (18 мл) добавляли трет-BuONa (364 мг, 3,79 ммоль, 3 экв.) при 0°C, затем бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (700 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.) добавляли при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 8°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл). Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (MeCN/Вода (0,1% МК) = 30%) с получением бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (450 мг, 694 мкмоль, 55% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 636.

Стадия В: трет-бутил-(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (490 мг, 771 мкмоль, 1 экв.) и NH₃·MeOH (5 мл, 25% чистота) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (360 мг, 682 мкмоль, 88% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия С: трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 718 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена (238 мг, 1,08 ммоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (701 мг, 2,15 ммоль, 3 экв.) и Xantphos (83,0 мг, 143 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (65,7 мг, 71,8 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от ПЭ: EtOAc = 5:1~1:1 до EtOAc: MeOH = 1:0~20:1). Затем остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (ACN/Вода (0,1% МК) = 45%) с получением трет-бутил(2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 414 мкмоль, 58% выход, 95% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 642.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,60 (м, 2H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 4,61 (уш. с, 1H), 4,39 (ддд, J=4,8, 6,8, 11,2 Гц, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 1H), 4,16 - 4,11 (м, 1H), 4,11 - 3,89 (м, 4H), 3,88 - 3,68 (м, 1H), 3,56 - 3,47 (м, 1H), 3,46 - 3,32 (м, 2H), 3,30 (д, J=2,4 Гц, 3H), 3,21 - 3,05 (м, 3H), 3,01 - 2,85 (м, 5H), 2,81-2,67 (м, 2H), 2,65 - 2,54 (м, 1H), 2,46 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,35 - 2,26 (м, 1H), 2,11 - 2,05 (м, 1H), 2,00 - 1,88 (м, 1H), 1,52 (с, 9H).

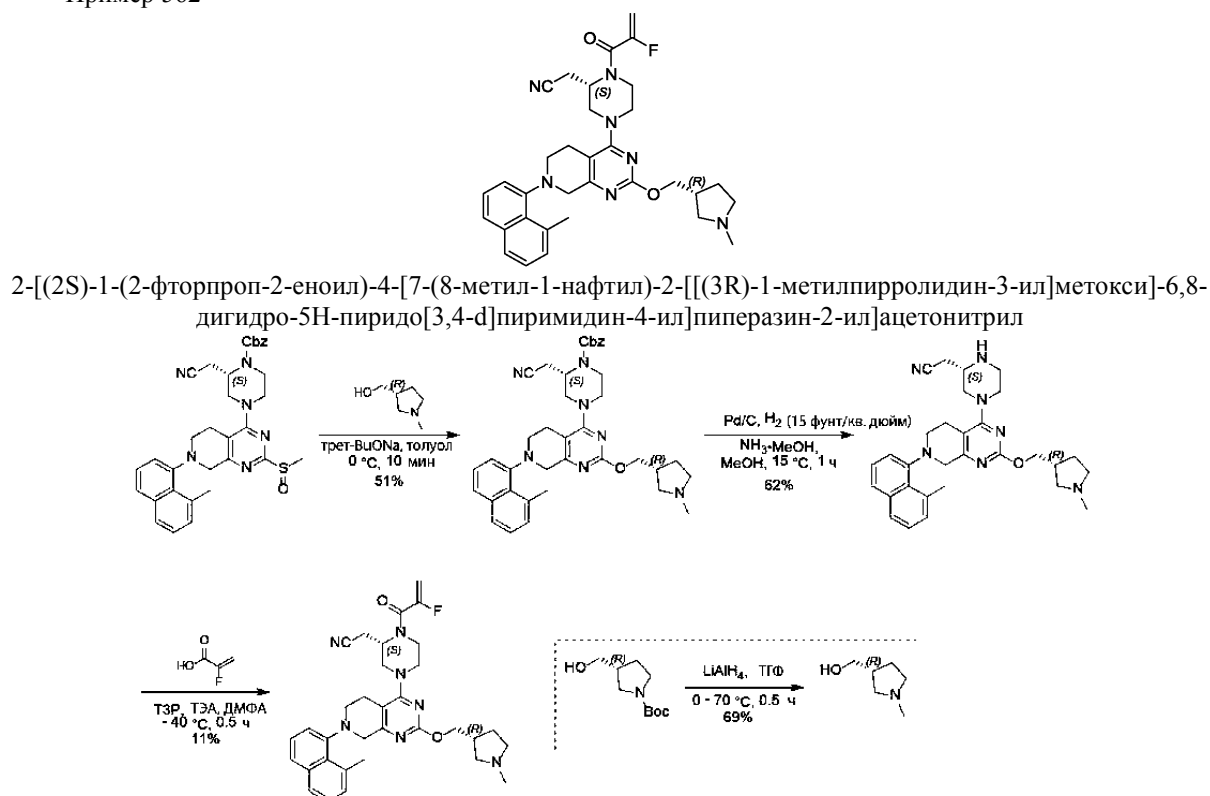
Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 436 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 1,64 мл, 15 экв.) перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь подщелачивали насыщенным NaHCO₃ до pH 8~9 и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (210 мг, 349 мкмоль, 80% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 542.

Стадия E: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 185 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (33,2 мг, 369 мкмоль, 2 экв.) и TЭА (149 мг, 1,48

ммоль, 206 мкл, 8 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЗР (352 мг, 554 мкмоль, 329 мкл, 50% чистота, 3 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (3 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Ximate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-82%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (28,1 мг, 45,5 мкмоль, 25% выход, 99,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 614.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,65- 7,54 (м, 2H), 7,38 - 7,30 (м, 1H), 7,27 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 - 7,10 (м, 2H), 5,46 - 5,26 (м, 1H), 5,18 (уш. дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,83 (уш. с, 1H), 4,37 - 4,27 (м, 1H), 4,23 - 3,94 (м, 4H), 3,92 - 3,85 (м, 1H), 3,84 - 3,76 (м, 1H), 3,70 (уш. д., J=18,0 Гц, 1H), 3,46 (уш. д., J=8,8 Гц, 1H), 3,42 - 3,31 (м, 2H), 3,22 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,18- 3,07 (м, 2H), 3,06 - 2,87 (м, 2H), 2,87 - 2,64 (м, 6H), 2,59 - 2,49 (м, 1H), 2,38 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,24 (ддд, J=3,2, 6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,93 - 1,81 (м, 1H).

Пример 562



[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанол. К раствору трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1- карбоксилата (0,5 г, 2,48 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли LiAlH₄ (189 мг, 4,97 ммоль, 2 экв.) при 0°C, затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь вливали в насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (1 мл). Осадок отфильтровывали и осадок на фильтре промывали ТГФ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (220 мг, 1,72 ммоль, 69% выход, 90% чистота) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,67 - 3,57 (м, 1H), 3,50 (дд, J=6,0, 10,0 Гц, 1H), 3,45- 3,18 (м, 1H), 2,70 (дт, J=4,8, 8,8 Гц, 1H), 2,56 - 2,44 (м, 2H), 2,42 - 2,24 (м, 5H), 2,04 - 1,90 (м, 1H), 1,68- 1,54 (м, 1H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 841 мкмоль, 1 экв.) и [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (194 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (162 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После завершения реакции смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/MeOH

50/1 до 3/1) с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (290 мг, 427 мкмоль, 51% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

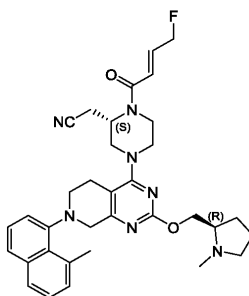
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,61 (м, 2H), 7,45- 7,37 (м, 5H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 5,28- 5,15 (м, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,30 - 4,01 (м, 6H), 4,00 - 3,73 (м, 2H), 3,56 - 3,31 (м, 2H), 3,26 - 3,06 (м, 3H), 3,05- 2,94 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,82 -2,70 (м, 4H), 2,70 - 2,57 (м, 2H), 2,47 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,20 - 2,07 (м, 1H), 1,80 - 1,67 (м, 1H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (290 мг, 449 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли NH₃·MeOH (2 мл, 15% чистота), Pd/C (100 мг, 449 мкмоль, 10% чистота, 1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 279 мкмоль, 62% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

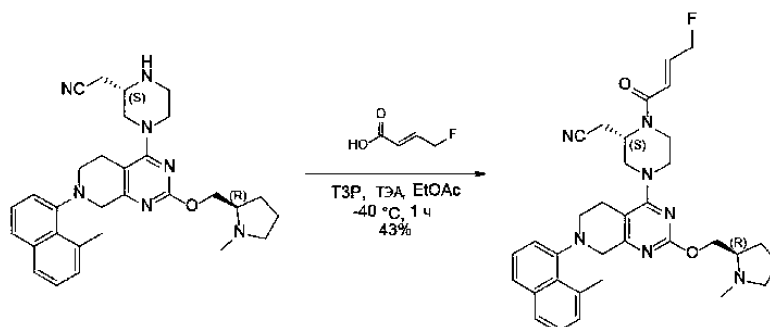
Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 235 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (42,2 мг, 469 мкмоль, 2 экв.) и ТЭА (71,2 мг, 704 мкмоль, 97,9 мкл, 3 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР (224 мг, 352 мкмоль, 209 мкл, 50% чистота в EtOAc, 1,5 экв.) при -40°C. Затем смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали смесью растворителей (EtOAc/MeOH 10/1, 5×5 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 50/1 до 20/1) с последующим добавлением мпреп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 50-100%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (16,0 мг, 26,5 мкмоль, 11% выход, 96,5% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 584.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,61 (м, 2H), 7,45- 7,38 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,55- 5,32 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,88 (уш. с, 1H), 4,33 - 4,02 (м, 5H), 4,01- 3,65 (м, 2H), 3,61- 3,36 (м, 2H), 3,27 - 2,97 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,90 - 2,74 (м, 2H), 2,74 - 2,56 (м, 4H), 2,55- 2,42 (м, 2H), 2,36 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,14 - 1,99 (м, 1H), 1,66 - 1,52 (м, 1H).

Пример 563



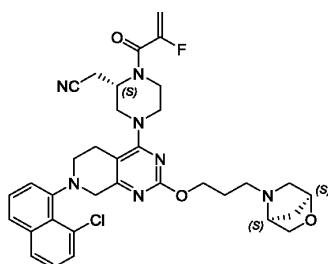
2-[(2S)-1-(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



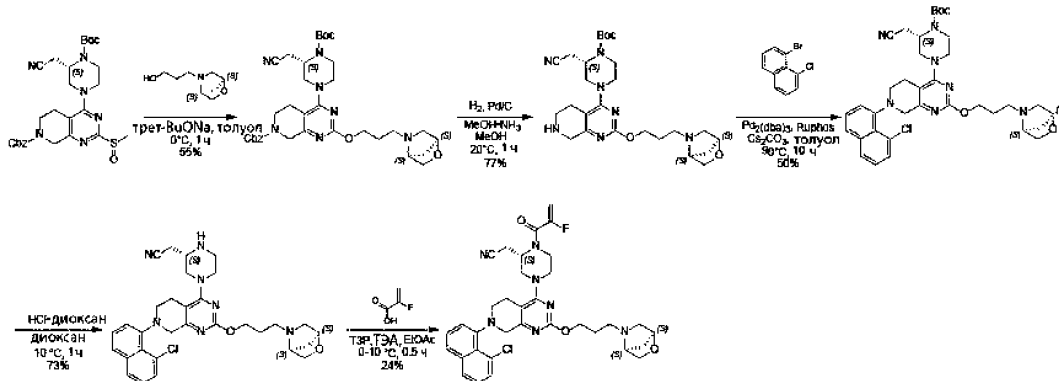
2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (260 мг, 508 мкмоль, 1,0 экв.) в этилацетате (1,5 мл) добавляли раствор (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (106 мг, 1,02 ммоль, 2,0 экв.) в этилацетате (0,5 мл), ТЭА (206 мг, 2,03 ммоль, 283 мкл, 4,0 экв.) и ТЗР (647 мг, 1,02 ммоль, 605 мкл, 50% чистота, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при -40°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли H₂O (10,0 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×15,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 25-45%, 7,8 мин). pH полученного продукта доводили до ~8 насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем концентрировали, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (132 мг, 220 мкмоль, 43% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 598.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,70 - 7,62 (м, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 7,04 - 6,94 (м, 1H), 6,59 (д, J=14,4 Гц, 1H), 5,17 - 4,60 (м, 3H), 4,41 - 4,35 (м, 1H), 4,28 - 3,44 (м, 9H), 3,20 - 3,08 (м, 4H), 3,05 - 2,99 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,83 - 2,77 (м, 1H), 2,72 - 2,62 (м, 2H), 2,47 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,32 - 2,25 (м, 1H), 2,09 - 2,01 (м, 1H), 1,88 - 1,70 (м, 3H).

Пример 564



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат. К раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (800 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли трет-BuONa (277 мг, 2,88 ммоль, 2 экв.) и 3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-

ил]пропан-1-ол (340 мг, 2,16 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (500 мг, 725 мкмоль, 50% выход, 94% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 648.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,44 - 7,30 (м, 5H), 5,19 (с, 2H), 4,79 - 4,53 (м, 2H), 4,51 - 4,30 (м, 4H), 4,09 - 3,71 (м, 5H), 3,67 - 3,58 (м, 1H), 3,54 - 3,36 (м, 2H), 3,32 - 3,12 (м, 2H), 3,04 - 2,87 (м, 2H), 2,85 - 2,46 (м, 7H), 2,00 - 1,89 (м, 2H), 1,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил 4-[(3S)-4-трет-бутоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (900 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10% чистота) и NH₃·MeOH (20 мл, 25% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (650 мг, 1,06 ммоль, 77% выход, 84% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 514.

Стадия С: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 350 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-8-хлор-нафталена (127 мг, 526 мкмоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (342 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.) и RuPhos (65,4 мг, 140 мкмоль, 0,4 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (64,2 мг, 70,1 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от ПЭ: EtOAc = 5:1~1:1 до EtOAc: MeOH = 1:0~20:1) с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 173 мкмоль, 50% выход, 90% чистота) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 674.

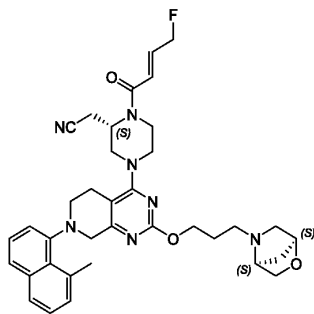
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 222 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (0,6 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 556 мкл, 10 экв.), смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (15 мл) и EtOAc (10 мл), затем слои разделяли. Водную фазу подщелачивали твердым NaHCO₃ до pH 8~9 и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 162 мкмоль, 73% выход, 93% чистота) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 574.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 174 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (31,4 мг, 348 мкмоль, 2 экв.) и ТЭА (141 мг, 1,39 ммоль, 194 мкл, 8 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЗР (332 мг, 522 мкмоль, 311 мкл, 50% чистота, 3 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли воду (3 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным

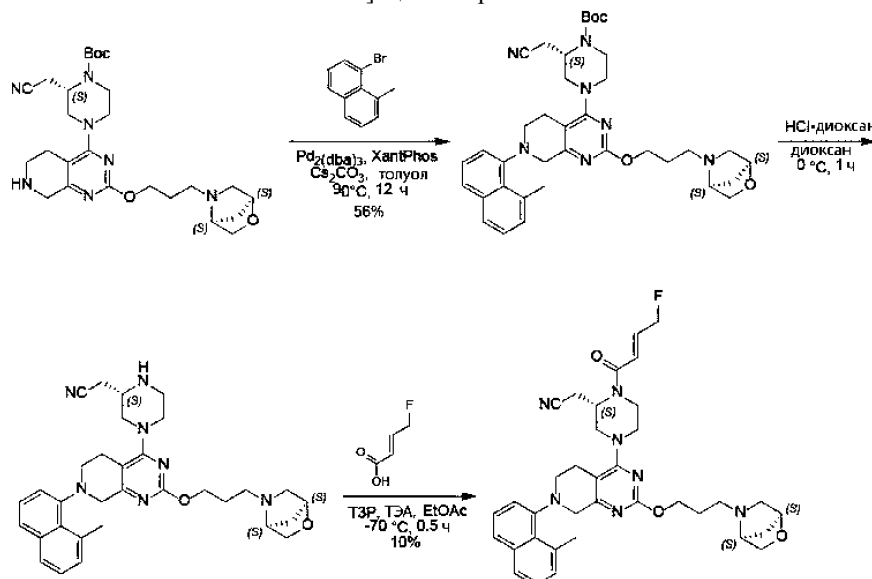
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Ximate C18 10 мкм 250 мм *50 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 12 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (26,5 мг, 41 мкмоль, 24% выход, 99,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 646.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 12,4 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 5,53 - 5,32 (м, 1H), 5,25 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,12 - 4,64 (м, 1H), 4,49 - 4,31 (м, 4H), 4,21 - 3,98 (м, 3H), 3,95 - 3,76 (м, 2H), 3,68 - 3,55 (м, 2H), 3,52 - 3,36 (м, 2H), 3,33 - 2,97 (м, 4H), 2,95 - 2,66 (м, 5H), 2,64 - 2,49 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,84 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 1,71 (уш. д., J=10,0 Гц, 1H).

Пример 565



2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 681 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-8-метил-нафталена (226 мг, 1,02 ммоль, 1,5 экв.), Xantphos (78,9 мг, 136 мкмоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (62,4 мг, 68,1 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (555 мг, 1,70 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = от 300/1 до 10/1). трет-Бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (270 мг, 379 мкмоль, 56% выход, 92% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 654.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75 - 7,61 (м, 2H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,26 - 7,15 (м, 2H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,45 - 4,31 (м, 3H), 4,30 - 4,16 (м, 1H), 4,10 - 3,70 (м, 5H), 3,61 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 3,57 - 3,44 (м, 2H), 3,43 - 3,25 (м, 1H), 3,24 - 3,05 (м, 3H), 3,03 - 2,86 (м, 5H), 2,84 - 2,67 (м, 4H),

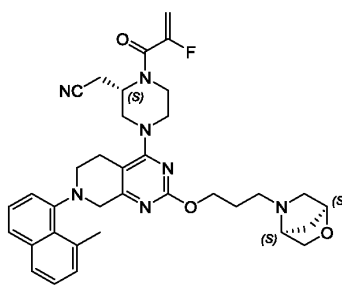
2,66 - 2,48 (м, 2H), 2,00 - 1,88 (м, 2H), 1,84 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,72 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 382 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1,91 мл, 1,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл), а затем смесь доводили до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. 2-[(2S)-4-[7-(8-Метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (260 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 554.

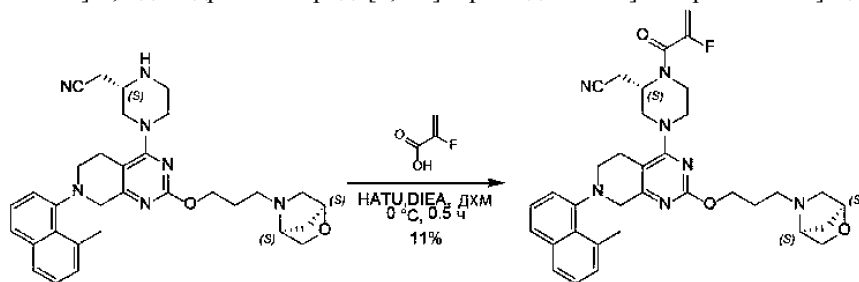
Стадия С: 2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 216 мкмоль, 1 экв.), ТЭА (87,7 мг, 866 мкмоль, 121 мкл, 4 экв.) и (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (45,1 мг, 433 мкмоль, 2 экв.) в этилацетате (2 мл) добавляли ТЗР (276 мг, 433 мкмоль, 258 мкл, 50% чистота, 2 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли HCl (1N, 1 мл), а затем разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 40-70%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (14,5 мг, 22,5 мкмоль, 10% выход, 99,3% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 640.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45- 7,30 (м, 2H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 7,09 - 6,91 (м, 1H), 6,59 (д, J=15,2 Гц, 1H), 5,29 - 4,48 (м, 3H), 4,44 - 4,31 (м, 3H), 4,29 - 3,72 (м, 6H), 3,71- 3,40 (м, 4H), 3,28- 2,96 (м, 4H), 2,95- 2,88 (м, 4H), 2,87 - 2,56 (м, 5H), 2,52 (д, J=10,0 Гц, 1H), 1,99 - 1,87 (м, 2H), 1,84 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J=9,6 Гц, 1H).

Пример 566



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил

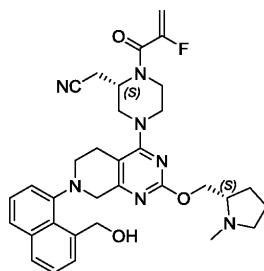


2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 181 мкмоль, 1 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (32,5 мг, 361 мкмоль, 2

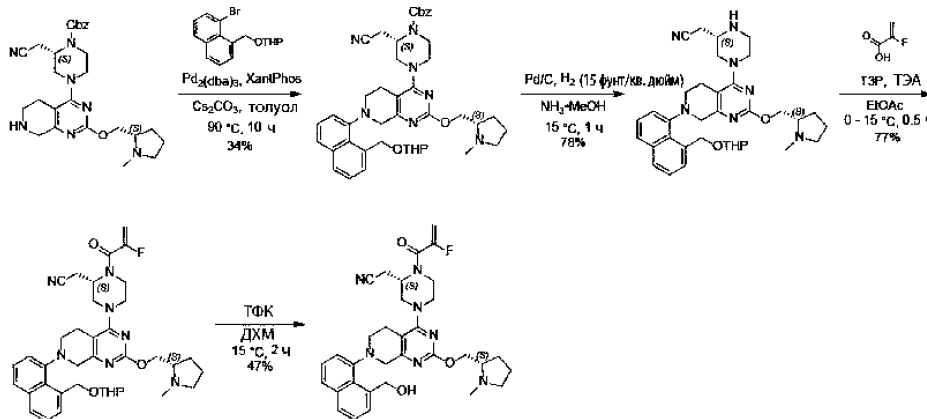
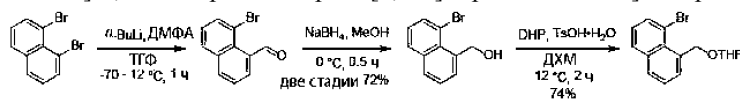
экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли НАТУ (137 мг, 361 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (93,4 мг, 722 мкмоль, 126 мкл, 4 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Ximate C18 10 мкм 250 мм *50 мм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 45-75%, 12 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (12 мг, 19,1 мкмоль, 11% выход, 99,6% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 626.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 - 7,23 (м, 2H), 7,19 - 7,09 (м, 2H), 5,35 (д, J=48,8 Гц, 1H), 5,18 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,04 - 4,40 (м, 1H), 4,37 - 3,89 (м, 7H), 3,86 - 3,61 (м, 2H), 3,59 - 3,32 (м, 4H), 3,20 - 2,40 (м, 14H), 1,95 - 1,81 (м, 2H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,65 (д, J=9,6 Гц, 1H).

Пример 567



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-[8-(гидроксиметил)-1-нафтил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



8-бромнафтален-1-карбальдегид. К раствору 1,8-дибромнафталена (5 г, 17,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 9,09 мл, 1,3 экв.) при -70°C. После перемешивания в течение 30 мин при -70°C, добавляли по каплям ДМФА (12,8 г, 175 ммоль, 13,5 мл, 10 экв.). Смесь нагревали до 12°C и перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 8-бромнафтален-1-карбальдегида (4,5 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 11,4 (с, 1H), 8,04 - 7,92 (м, 2H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,60 - 7,55 (м, 1H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H).

(8-Бром-1-нафтил)метанол. К смеси 8-бромнафтален-1-карбальдегида (4,5 г, 19,1 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли NaBH₄ (2,90 г, 76,6 ммоль) одной порцией при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции к смеси добавляли воду (1 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органиче-

ские слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 30/1 до 3/1) с получением (8-бром-1-нафтил)метанола (3,3 г, 12,5 ммоль, две стадии 72% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,92 - 7,82 (м, 3H), 7,71 (д, J =6,8 Гц, 1H), 7,49 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 1H), 5,48 (уш. с, 2H).

2-[(8-бром-1-нафтил)метокси]тетрагидропиран. К раствору (8-бром-1-нафтил)метанола (0,5 г, 2,11 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DHP (355 мг, 4,22 ммоль, 386 мкл, 2 экв.), с последующим добавлением $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40,1 мг, 211 мкмоль, 0,1 экв.) при 12°C. Смесь перемешивали при 12°C в течение 2 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (2 мл) и разбавляли водой (5 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 500/1 до 100/1) с получением 2-[(8-бром-1-нафтил)метокси]тетрагидропирана (560 мг, 1,57 ммоль, 74% выход, 90% чистота) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,94 - 7,88 (м, 2H), 7,85 (т, J =8,4 Гц, 2H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,92 (т, J =3,6 Гц, 1H), 4,07 - 3,97 (м, 1H), 3,69 - 3,61 (м, 1H), 2,08 - 1,76 (м, 4H), 1,75 - 1,65 (м, 2H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. 2-[(8-бром-1-нафтил)метокси]тетрагидропиран (476 мг, 1,48 ммоль, 1,5 экв.), бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 989 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (806 мг, 2,47 ммоль, 2,5 экв.), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенил-фосфана (229 мг, 396 мкмоль, 0,4 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (181 мг, 198 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовывали насыщенный водный раствор NaHCO_3 , концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 338 мкмоль, 34% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 746.

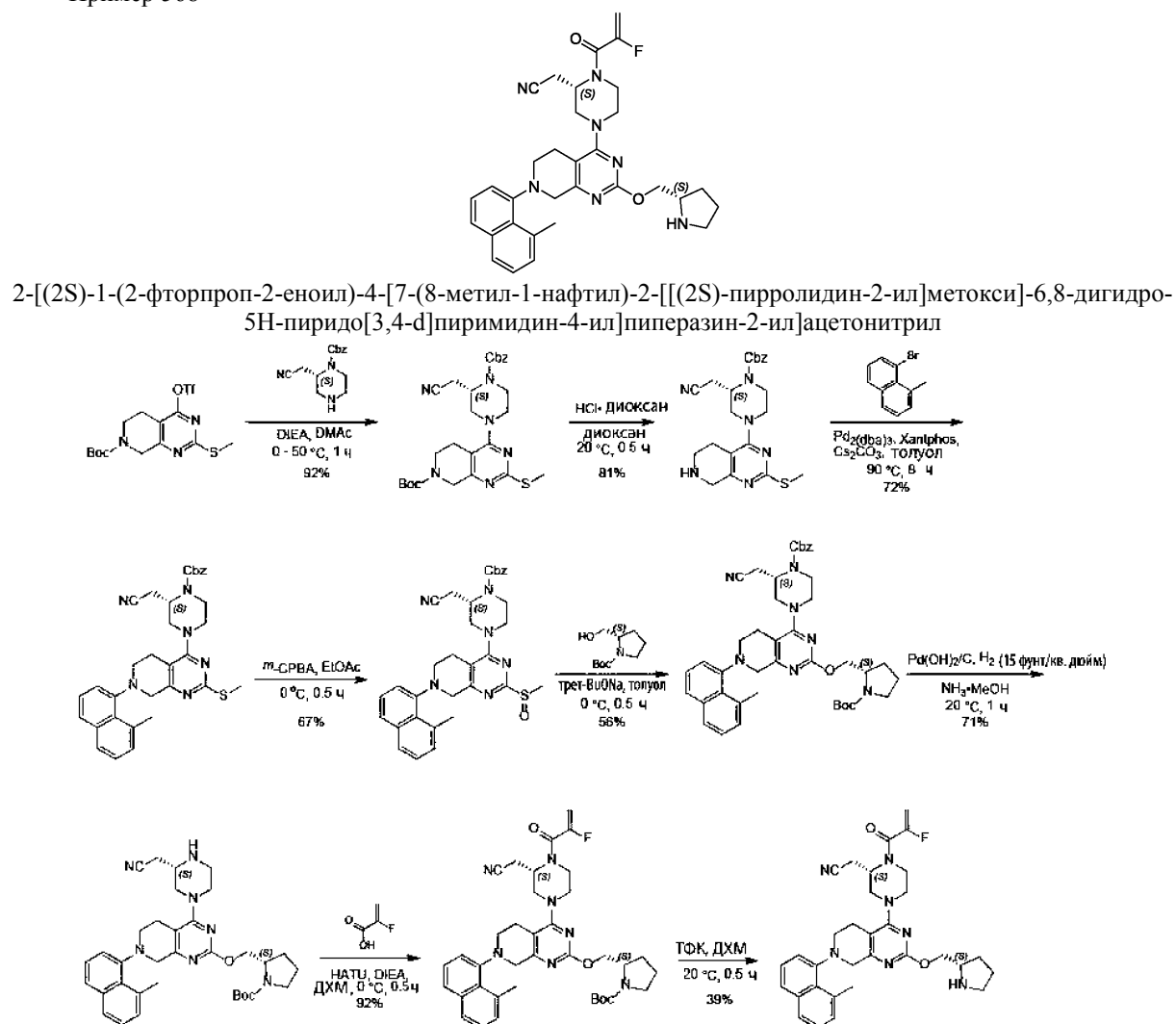
Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 375 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли NH_3/MeOH (4 мл, 20% чистота), Pd/C (120 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (200 мг, 294 мкмоль, 78% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 612.

Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (180 мг, 294 мкмоль, 1 экв.), ТЗР (562 мг, 883 мкмоль, 525 мкл, 50% чистота в EtOAc, 3 экв.) и ТЭА (238 мг, 2,35 ммоль, 328 мкл, 8 экв.) в EtOAc (4 мл) добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (53,0 мг, 588 мкмоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали NaHCO_3 , концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (160 мг, 227 мкмоль, 77% выход, 97% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 684.

Стадия D: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-[8-(гидроксиметил)-1-нафтил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-[8-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)-1-нафтил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 219 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (160 мкл) добавляли ТФК (250 мг, 2,19 ммоль, 162 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли дихлорметаном (3 мл) и доводили pH 9 насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Отделенную водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 42-72%, 8 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-[8-(гидроксиметил)-1-нафтил]-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (62,0 мг, 103 мкмоль, 47% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 600.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=3,2, 7,2 Гц, 1H), 7,55- 7,44 (м, 3H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 5,55- 5,32 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,21- 4,94 (м, 2H), 4,89 (уш. т, J=13,2 Гц, 1H), 4,41- 3,90 (м, 7H), 3,66 - 3,39 (м, 2H), 3,37 - 3,00 (м, 5H), 3,00 - 2,58 (м, 4H), 2,50 - 2,43 (м, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 1H), 2,11 - 1,98 (м, 1H), 1,90 - 1,73 (м, 3H).

Пример 568



Стадия А: трет-бутил 4-[(S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. К смеси трет-бутил 2-метилсульфанил-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (20,0 г, 46,6 ммоль, 1,00 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (13,3 г, 51,2 ммоль, 1,10 экв.) в DMAc (250 мл) порциями добавляли DIEA (18,1 г, 140 ммоль, 24,3 мл, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь

разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 1/1). Соединение трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (23,0 г, 42,7 ммоль, 92% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 539.

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (23,0 г, 42,7 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (200 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 192 мл, 18,0 экв.). После перемешивания при 20°C и в течение 0,5 ч, реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре растворяли в этилацетате (200 мл). pH доводили до 8-9 с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3 и затем разбавляли водой (20,0 мл). Отделенный водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (16,1 г, 34,5 ммоль, 81% выход, 94% чистота) получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,42 - 7,33 (м, 5H), 5,25- 5,12 (м, 2H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,11- 4,04 (м, 1H), 4,03 - 3,90 (м, 3H), 3,84 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 3,34 - 3,17 (м, 2H), 3,11 (тд, J=5,2, 10,4 Гц, 1H), 3,04 - 2,93 (м, 2H), 2,88- 2,76 (м, 1H), 2,75 - 2,56 (м, 3H), 2,50 (с, 3H).

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (16,1 г, 36,7 ммоль, 1,00 экв.) и 1-бром-8-метил-нафталена (10,6 г, 47,7 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле (350 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,72 г, 7,34 ммоль, 0,20 экв.), Xantphos (8,50 г, 14,7 ммоль, 0,40 экв.) и Cs_2CO_3 (35,9 г, 110 ммоль, 3,00 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза. После перемешивания при 90°C в течение 8 ч, реакционную смесь разбавляли водой (1×100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 100/1 до 2/1) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (15,3 г, 26,5 ммоль, 72% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,68 - 7,55 (м, 2H), 7,40 - 7,28 (м, 7H), 7,22 (с, 2H), 5,22 - 5,09 (м, 2H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,27 - 4,14 (м, 1H), 4,05- 3,84 (м, 2H), 3,83 - 3,68 (м, 1H), 3,55 - 3,30 (м, 2H), 3,18 - 3,03 (м, 3H), 3,01- 2,79 (м, 5H), 2,78 - 2,50 (м, 3H), 2,45 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Стадия D: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (13,3 г, 23,0 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (200 мл) добавляли m-CPBA (4,67 г, 23,0 ммоль, 85% чистота, 1,00 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) при 0°C. Отделенный органический слой разбавляли водой (1×100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 50/1 до 0/1). Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (9,60 г, 15,3 ммоль, 67% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 595.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,63 (м, 2H), 7,47 - 7,31 (м, 7H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,25 - 5,17 (м, 2H), 4,67 (уш. с, 1H), 4,4 - 4,21 (м, 2H), 4,10 - 3,88 (м, 2H), 3,66 - 3,46 (м, 2H), 3,42 - 3,04 (м, 4H), 3,02 - 2,83 (м, 6H), 2,81 - 2,60 (м, 1H), 2,81 - 2,60 (м, 3H).

Стадия Е: трет-бутил (2S)-4-[2-[[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 841 мкмоль, 1,00 экв.) и трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (338 мг, 1,68 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) порциями добавляли трет-BuONa (242 мг, 2,52 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, в реакционную смесь добавляли хлористоводородную кислоту

(1М) 2 мл при 0°C и воды (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл×1) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 0/1). Соединение трет-бутил (2S)-4-[2-[[[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (330 мг, 473 мкмоль, 56% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,61 (м, 2H), 7,47 - 7,31 (м, 7H), 7,26 - 7,15 (м, 2H), 5,27 - 5,14 (м, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,42 - 4,17 (м, 3H), 4,07 - 3,73 (м, 3H), 3,58-3,29 (м, 5H), 3,25- 2,88 (м, 8H), 2,86 - 2,51 (м, 3H), 2,03 - 1,76 (м, 4H), 1,44 (д, J=4,8 Гц, 9H).

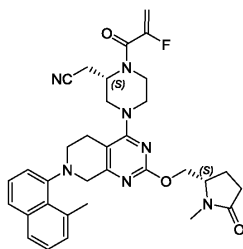
Стадия F: трет-бутил (2S)-2-[[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил (2S)-4-[2-[[[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (330 мг, 473 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (15 мл) порцией добавляли NH₃·MeOH (15 мл, 20% чистота), Pd(OH)₂/C (80 мг, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение трет-бутил (2S)-2-[[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 335 мкмоль, 71% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 598.

Стадия G: трет-бутил (2S)-2-[[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил (2S)-2-[[4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 318 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (42,9 мг, 477 мкмоль, 1,50 экв.) в ДХМ (15,0 мл) добавляли DIEA (123 мг, 954 мкмоль, 166 мкл, 3,00 экв.) и HATU (181 мг, 477 мкмоль, 1,50 экв.) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, ДХМ: MeOH = от 50:1 до 5:1). Соединение трет-бутил (2S)-2-[[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (210 мг, 292 мкмоль, 92% выход, 93% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 670.

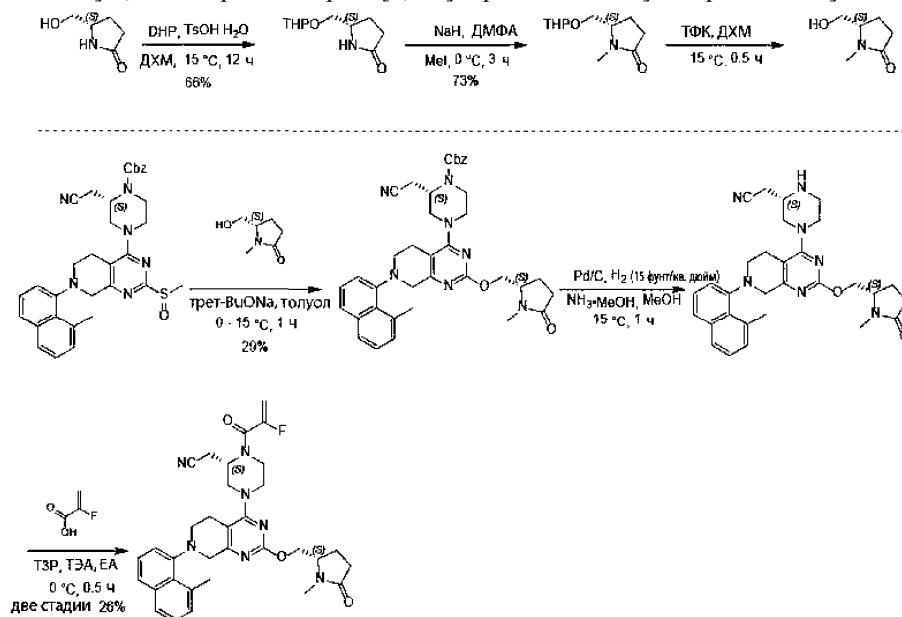
Стадия H: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси трет-бутил (2S)-2-[[4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 314 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТФК (1,07 г, 9,41 ммоль, 696 мкл, 30,0 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. После перемешивания при 20°C в течение 30 мин, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - ACN]; В%: 20-50%, 5 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (75,5 мг, 122 мкмоль, 39% выход, 99,8% чистота, МК) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 570.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,61 (м, 2H), 7,44 - 7,30 (м, 2H), 7,27 - 7,14 (м, 2H), 6,49 - 5,98 (м, 1H), 5,55- 5,32 (м, 1H), 5,25 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,58- 4,42 (м, 2H), 4,36 - 3,87 (м, 5H), 3,86 - 3,67 (м, 1H), 3,64 - 3,37 (м, 2H), 3,35 - 3,26 (м, 2H), 3,25- 2,94 (м, 4H), 2,92 - 2,70 (м, 5H), 2,66 - 2,51 (м, 1H), 2,18 - 1,81 (м, 4H).

Пример 569



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



(5S)-5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)пирролидин-2-он. К смеси (5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (5,00 г, 43,4 ммоль, 1,00 экв.) и DHP (3,65 г, 43,4 ммоль, 3,97 мл, 1,00 экв.) в ДХМ (80,0 мл) добавляли TsOH·H₂O (826 мг, 4,34 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1). Соединение (5S)-5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)пирролидин-2-он (5,70 г, 28,6 ммоль, 66% выход) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 6,36 - 6,01 (м, 1H), 4,66 - 4,47 (м, 1H), 3,92 - 3,71 (м, 2,5H), 3,64 - 3,43 (м, 2H), 3,24 (дд, J=8,0, 9,6 Гц, 0,5H), 2,42 - 2,10 (м, 3H), 1,86 - 1,64 (м, 3H), 1,62 - 1,48 (м, 4H).

(5S)-1-метил-5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)пирролидин-2-он. К смеси (5S)-5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)пирролидин-2-она (5,60 г, 28,1 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (60,0 мл) порцией добавляли NaH (1,35 г, 33,7 ммоль, 60% чистота, 1,20 экв.) при -40°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин, затем добавляли CH₃I (6,58 г, 46,4 ммоль, 2,89 мл, 1,65 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHSO₃ (30,0 мл) и экстрагировали ЭА (3×50,0 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1). Соединение (5S)-1-метил-5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)пирролидин-2-он (4,40 г, 20,6 ммоль, 73% выход) получали в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 4,59 (тд, J=3,2, 13,6 Гц, 1H), 3,93 - 3,73 (м, 2H), 3,63 - 3,71 (м, 1H), 3,57 - 3,44 (м, 2H), 2,88 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,54 - 2,40 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,07 - 2,20 (м, 1H), 1,93 - 1,53 (м, 7H).

(5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-он. К смеси (5S)-1-метил-5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)пирролидин-2-она (2,20 г, 10,3 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20,0 мл) добавляли ТФК (23,5 г, 206 ммоль, 15,3 мл, 20,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение (5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-он (2,60 г, неочищенный) получали в виде красного масла.

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси (5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-она (543 мг, 4,20 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (30,0 мл) порцией добавляли трет-BuONa (808 мг, 8,41 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 841 мкмоль, 1,00 экв.) и нагревали до 15°C, и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раство-

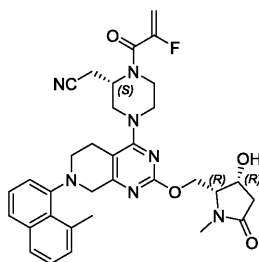
ром NaHCO_3 (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл×2). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (162 мг, 243 мкмоль, 29% выход, 99% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 660.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 197 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (1,00 мл, 20% чистота) и Pd/C (35,0 мг, 10% чистота). Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (70,0 мг, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 526.

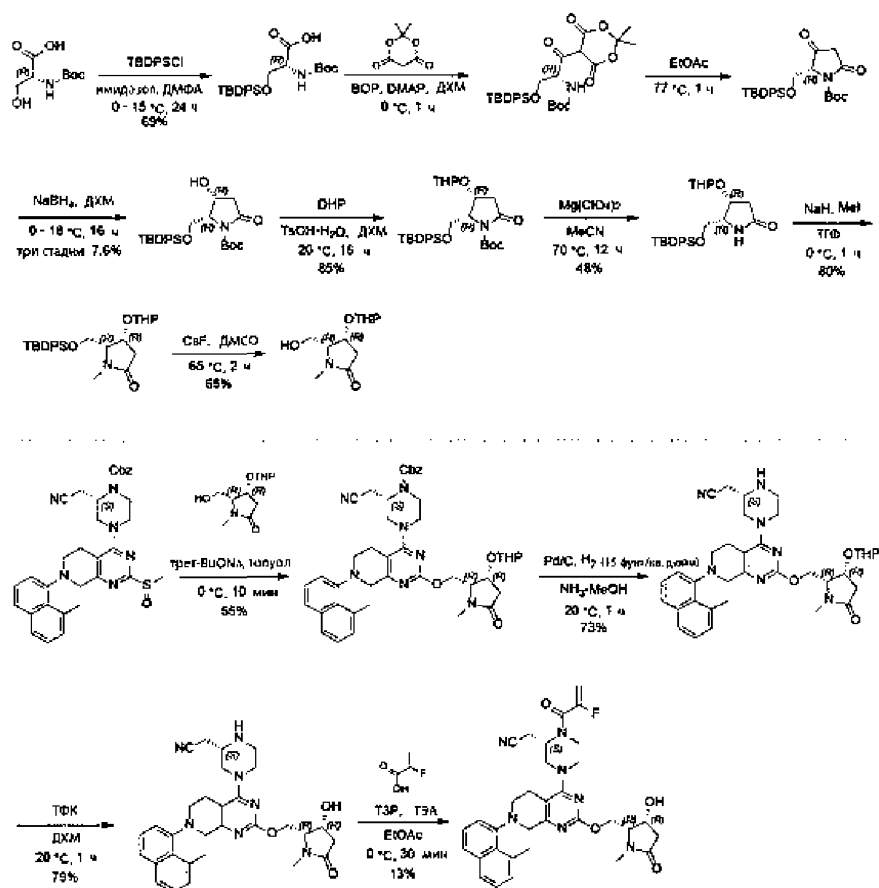
Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60,0 мг, 114 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (20,6 мг, 228 мкмоль, 2,00 экв.) в ЭА (1,00 мл) добавляли ТЭА (92,4 мг, 913 мкмоль, 127 мкл, 8,00 экв.), ТЗР (218 мг, 342 мкмоль, 204 мкл, 50% чистота, 3,00 экв.) порцией при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (10,0 мл×1) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10,0 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колошка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 42-72%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (26,8 мг, 43,9 мкмоль, две стадии 26% выход, 98% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 598.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,62 (м, 2H), 7,46 - 7,38 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,55- 5,32 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,08 - 4,63 (м, 1H), 4,53 - 4,39 (м, 1H), 4,37 - 4,26 (м, 1H), 4,25- 4,00 (м, 3H), 3,97 - 3,71 (м, 3H), 3,59 - 3,35 (м, 2H), 3,29 - 2,98 (м, 4H), 2,91 (д, J=5,6 Гц, 8H), 2,69 - 2,58 (м, 1H), 2,57 - 2,45 (м, 1H), 2,42 - 2,29 (м, 1H), 2,28 - 2,14 (м, 1H), 2,06 - 1,91 (м, 1H).

Пример 570



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропановая кислота. К раствору (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидроксипропановой кислоты (27 г, 132 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (270 мл) добавляли имидазол (45,4 г, 667 ммоль, 5,07 экв.) при 0°C в атмосфере азота. После того, как раствор стал прозрачным, добавляли TBDPSCI (90,4 г, 329 ммоль, 84,5 мл, 2,5 экв.).

Реакционную смесь нагревали до 15°C. После перемешивания при 15°C в течение 24 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли эфиром (250 мл) и выливали в насыщенный NaCl (100 мл). Отделенный органический слой промывали смесью 10% HCl (25 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ацетонитрилом, а затем образовывался белый осадок. Осадок фильтровали и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропановой кислоты (45 г, 90 ммоль, 69% выход, 89% чистота) в виде белого твердого вещества.

трет-Бутил N-[(1R)-1-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-2-оксо-этил]карбамат. К перемешиваемому раствору (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[трет-бутил(дифенил)силил]оксипропановой кислоты (24 г, 54,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (400 мл) при 0°C добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (8,19 г, 56,8 ммоль, 1,05 экв.) и DMAP (16,0 г, 131 ммоль, 2,42 экв.), с последующим добавлением маленькими порциями BOP (25,1 г, 56,8 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После завершения реакции смесь промывали 1 н KHSO₄ (2×360 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением трет-бутил N-[(1R)-1-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-2-оксо-этил]карбамата (35 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

трет-Бутил (2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,5-диоксо-пирролидин-1-карбоксилат. трет-Бутил N-[(1R)-1-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-2-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-2-оксо-этил]карбамат (35 г, 61,43 ммоль, 1 экв.) нагревали с обратным холодильником в EtOAc (600 мл) при 77°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,5-диоксо-пирролидин-1-карбоксилата (30 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил (2R,3R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-гидрокси-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилат. трет-Бутил (2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3,5-диоксо-пирролидин-1-

карбоксилат (30 г, 64,2 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (480 мл) при 0°C, с последующим добавлением NaBH_4 (3,78 г, 99,9 ммоль, 1,56 экв.) маленькими порциями. Суспензию перемешивали при 18°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в воду (300 мл) и перемешивали пока не осталось твердого вещества. Отделенный органический слой промывали водой (150 мл), сушили над Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс от 10/1 до 2/1) с последующим очищением с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали NaHCO_3 , концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN , а затем экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2R,3R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-гидрокси-5-оксо-пирролидин-1- карбоксилата (2,13 г, 3,99 ммоль, три стадии 7,6% выход, 88% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7,72 (дд, J =1,6, 8,0 Гц, 2H), 7,59 (дд, J =1,2, 8,0 Гц, 2H), 7,47 - 7,39 (м, 6H), 5,67 (д, J =4,0 Гц, 1H), 4,57 - 4,46 (м, 1H), 4,09 - 3,97 (м, 2H), 3,83 (дд, J =2,8, 10,0 Гц, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,62 - 2,53 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 0,93 (с, 9H).

трет-Бутил (2R,3R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2R,3R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-3-гидрокси-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилата (2,55 г, 5,43 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли DHP (913 мг, 10,9 ммоль, 993 мкл, 2 экв.), с последующим добавлением $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (103 мг, 543 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После завершения реакции в реакцию смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл), разбавляли воду (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс от 15/1 до 7/1) с получением трет-бутил (2R,3R)-2-[[трет-бутил (дифенил)силил]оксиметил]-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,62 г, 4,64 ммоль, 85% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,75 (тд, J =1,2, 7,6 Гц, 2H), 7,66 (тд, J =1,6, 8,0 Гц, 2H), 7,47 - 7,34 (м, 6H), 4,75- 4,68 (м, 1H), 4,63 - 4,51 (м, 1H), 4,20 - 4,17 (м, 1H), 3,99 - 3,88 (м, 2H), 3,87 - 3,74 (м, 1H), 3,60 - 3,50 (м, 1H), 3,23 - 3,01 (м, 1H), 2,76 (ддд, J =8,8, 10,4, 16,8 Гц, 1H), 2,01- 1,80 (м, 2H), 1,79 - 1,62 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,02 (д, J =8,0 Гц, 9H).

(4R,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-он. К раствору трет-бутил (2R,3R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,62 г, 4,73 ммоль, 1 экв.) в MeCN (50 мл) добавляли $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (211 мг, 946 мкмоль, 95,6 мкл, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4R,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-она (1,14 г, 2,29 ммоль, 48% выход, 91% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, $M+1$]: 454.

(4R,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-он. К раствору (4R,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-она (0,95 г, 2,09 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (168 мг, 4,19 ммоль, 60% чистоты в минеральном масле, 2 экв.) порцией при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли CH_3I (594 мг, 4,19 ммоль, 261 мкл, 2 экв.). После перемешивания при 0°C в течение дополнительных 0,5 ч, в смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали ЕтОАс (2×30 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4R,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-она (820 мг, 1,67 ммоль, 80% выход, 95% чистота) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,75- 7,70 (м, 2H), 7,70 - 7,65 (м, 2H), 7,48 - 7,36 (м, 6H), 4,68- 4,60 (м, 1H), 4,59 - 4,48 (м, 1H), 4,07 - 3,77 (м, 2H), 3,77 - 3,66 (м, 1H), 3,65- 3,56 (м, 1H), 3,55- 3,40 (м, 1H), 2,89 - 2,79 (м, 3H), 2,79 - 2,53 (м, 2H), 1,90 - 1,69 (м, 2H), 1,68- 1,53 (м, 4H), 1,09 - 1,03 (м, 9H).

(4R,5R)-5-(гидроксиметил)-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-он. К смеси (4R,5R)-5-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-она (1,07 г, 2,29 ммоль, 1 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли CsF (1,04 г, 6,86 ммоль, 253 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al_2O_3 , ЕтОАс/ MeOH 50/1 до 5/1) с получением (4R,5R)-5-(гидроксиметил)-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-она (380 мг, 1,49 ммоль, 65% выход, 90% чистота) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 4,80 - 4,52 (м, 2H), 3,98- 3,81 (м, 3H), 3,72 - 3,61 (м, 1H), 3,60 -

3,48 (м, 1H), 2,87 (д, J=9,6 Гц, 3H), 2,67 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,60 - 2,46 (м, 1H), 1,86 - 1,74 (м, 2H), 1,67 - 1,51 (м, 4H).

Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 471 мкмоль, 1 экв.) и (4R,5R)-5-(гидроксиметил)-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-она (140 мг, 612 мкмоль, 1,3 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли трет-BuONa (90,5 мг, 942 мкмоль, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 258 мкмоль, 55% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 760.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,63 (м, 2H), 7,47 - 7,31 (м, 7H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,84 - 4,43 (м, 5H), 4,30 - 3,70 (м, 8H), 3,59 - 3,34 (м, 3H), 3,25-2,98 (м, 4H), 2,96 - 2,90 (м, 6H), 2,81 - 2,56 (м, 4H), 1,83 - 1,63 (м, 2H), 1,60 - 1,47 (м, 4H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 197 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли NH₃/MeOH (3 мл, 20% чистота), Pd/C (75 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 144 мкмоль, 73% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 626.

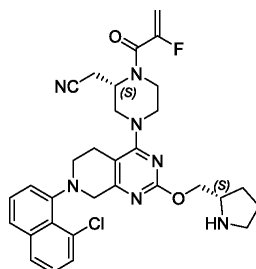
Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[2(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 160 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мкл) добавляли ТФК (273 мг, 2,40 ммоль, 177 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 8. Отделенный водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[2(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80 мг, 126 мкмоль, 79% выход, 85% чистота) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[2(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[2(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80 мг, 148 мкмоль, 1 экв.), ТЭА (44,8 мг, 443 мкмоль, 61,7 мкл, 3 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (26,6 мг, 295 мкмоль, 2 экв.) в ЭА (3 мл) добавляли ТЗР (141 мг, 222 мкмоль, 132 мкл, 50% чистота в EtOAc, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH от 1/0 до 10/1) с последующим очищением преп-ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 34-64%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[2(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (11,8 мг, 19,1 мкмоль, 13% выход, 99,3% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 614.

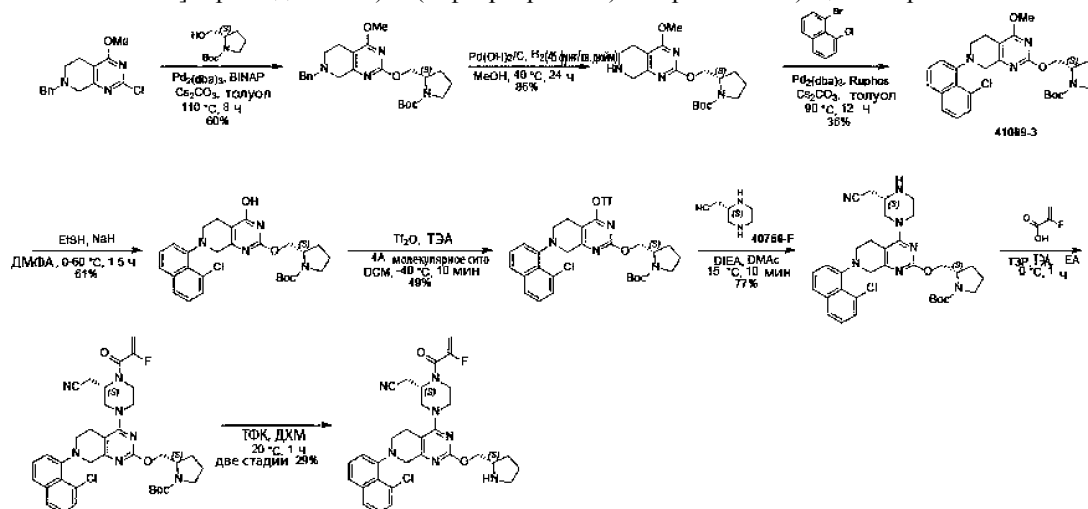
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 - 7,63 (м, 1H), 7,41 (кв, J=7,6 Гц,

1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 2H), 5,55- 5,33 (м, 1H), 5,27 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=5,6, 12,0 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=5,6, 12,0 Гц, 1H), 4,63 - 4,49 (м, 2H), 4,39 - 3,94 (м, 3H), 3,89 - 3,77 (м, 2H), 3,76 - 3,63 (м, 1H), 3,61- 3,44 (м, 2H), 3,38- 2,99 (м, 4H), 2,91 (д, J=7,2 Гц, 6H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,70 - 2,55 (м, 2H), 2,46 (дт, J=5,2, 16,0 Гц, 1H).

Пример 571



2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-((S)-пирролидин-2-илметокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-[(7-бензил-4-метокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил) оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору 7-бензил-2-хлор-4-метокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидина (4,00 г, 13,8 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (5,56 г, 27,6 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (80,0 мл) добавляли BINAP (1,72 г, 2,76 ммоль, 0,20 экв.), Pd(OAc)₂ (310 мг, 1,38 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (13,5 г, 41 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли H₂O (200 мл) и этилацетатом (200 мл). Смесь подкисляли до pH~3 водным раствором HCl (2 н). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 20/1 до 1/1) с получением трет-бутил (2S)-2-[(7-бензил-4-метокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил) оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (3,80 г, 8,26 ммоль, 60% выход, 99% чистота) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 455.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 - 7,27 (м, 5H), 4,50 - 4,35 (м, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,43 - 3,33 (м, 2H), 2,76 - 2,72 (м, 2H), 2,62 - 2,57 (м, 2H), 2,04 - 1,90 (м, 3H), 1,85 - 1,76 (м, 1H), 1,61- 1,54 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил (2S)-2-[(4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-[(7-бензил-4-метокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (3,80 г, 8,36 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (1,00 г, 10,3 ммоль, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (45 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение трет-бутил (2S)-2-[(4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (2,70 г, 7,17 ммоль, 86% выход, 97% чистота) получали в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 365.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,54 - 4,35 (м, 1H), 4,25- 4,10 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,86 (с, 2H),

3,48 (с, 1H), 3,43 - 3,33 (м, 2H), 3,13 - 3,04 (м, 2H), 2,56 - 2,46 (м, 2H), 2,10 - 1,93 (м, 3H), 1,87 - 1,82 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Стадия С: трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-[(4-метокси-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,86 ммоль, 1,0 экв.) и 1-бром-8-хлор-нафталена (3,31 г, 13,7 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,26 г, 1,37 ммоль, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (5,59 г, 17,2 ммоль, 2,5 экв.), и RuPhos (1,28 г, 2,74 ммоль, 0,4 экв.), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×80 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 10/1 до 3/1). Продукт трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (1,3 г, 2,46 ммоль, 36% выход, 99% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 525.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (уш. д., J = 7,6 Гц, 1H), 4,60 - 4,37 (м, 1H), 4,34 - 4,16 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,87 (уш. д., J=17,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,57 (м, 1H), 3,45 - 3,30 (м, 2H), 3,21 - 3,10 (м, 1H), 2,99 (уш. с, 1H), 2,62 (уш. д., J=16,8 Гц, 1H), 2,07 - 1,79 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

Стадия D: трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-гидрокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору NaN (168 мг, 4,19 ммоль, 60% чистота, 2,0 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли EtSH (391 мг, 6,29 ммоль, 465 мкл, 3,0 экв.) порциями при 15°C. После перемешивания в течение 0,5 ч, раствор трет-бутил(2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-метокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (7,0 мл) добавляли к смеси, затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл), затем смесь доводили 1 н водным раствором HCl до pH 7~8, смесь фильтровали, слой на фильтре растворяли дихлорметаном (10 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , от петролейный эфир/этилацетат=3/1 до этилацетат: метанол=10:1) с получением трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-гидрокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (670 мг, 1,28 ммоль, 61% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 511.

Стадия E: трет-бутил(2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-гидрокси-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (640 мг, 1,25 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (380 мг, 3,76 ммоль, 523 мкл, 3,0 экв.), 4А молекулярные сита (500 мг), и Ti_2O (530 мг, 1,88 ммоль, 310 мкл, 1,5 экв.) при -40°C, и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 10 мин. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) порциями при -40°C, затем реакционную смесь нагревали до 15°C и органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат= от 10/1 до 3/1). Продукт трет-бутил(2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 616 мкмоль, 49% выход, 99% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 643.

Стадия F: трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (400 мг, 622 мкмоль, 1,0 экв.) в DMAC (4,0 мл) добавляли 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]ацетонитрил (86,5 мг, 622 мкмоль, 1,0 экв.) и DIEA (161 мг, 1,24 ммоль, 217 мкл, 2,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл), осажденное твердое вещество отфильтровывали, растворяли в этилацетате (15 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (условия 0,1% МК, 20-30% MeCN в воде), полученный продукт доводили твердым NaHCO_3 до pH~8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 480 мкмоль, 77% выход, 99% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 618.

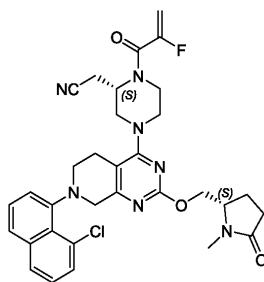
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (уш. т, J=6,2 Гц, 1H), 4,71 - 4,31 (м, 2H), 4,29 - 4,06 (м, 3H), 3,95 - 3,69 (м, 2H), 3,63 - 3,28 (м, 4H), 3,26 - 2,82 (м, 7H), 2,72 - 2,46 (м, 3H), 2,02 - 1,79 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

Стадия G: трет-бутил(2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(3S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 162 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (29,1 мг, 324 мкмоль, 2,0 экв.) в этилацетате (1,5 мл) добавляли ТЭА (131 мг, 1,29 ммоль, 180 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (309 мг, 485 мкмоль, 289 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) порциями при 0°C, реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (10 мл), затем органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до 1/1). Продукт трет-бутил(2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилат (110 мг, неочищенный) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 690.

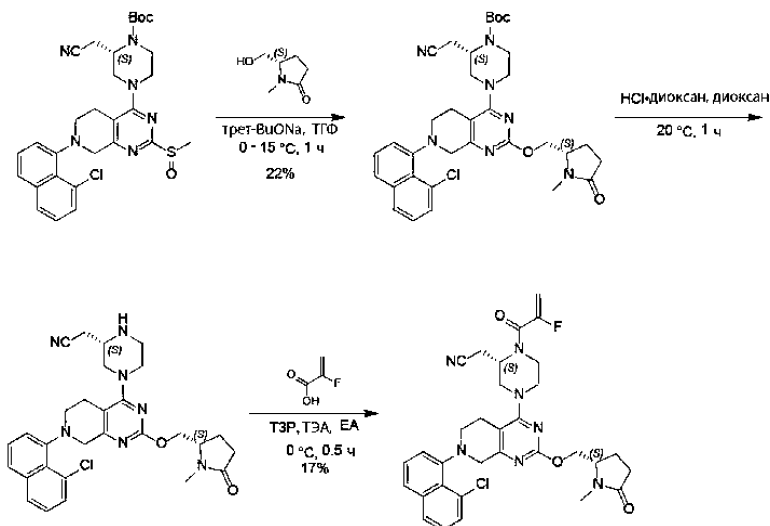
Стадия H: 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-((S)-пирролидин-2-илметокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-[[7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]пирролидин-1-карбоксилата (90,0 мг, 130,40 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 51,8 экв.), и реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали, затем разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (1×10 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от петролейный эфир/этилацетат= 3/1 до этилацетат: метанол=10:1), затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - АСН]; В%: 20-50%, 10 мин), полученный продукт концентрировали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-((S)-пирролидин-2-илметокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (24,7 мг, 38,1 мкмоль, 29% выход, 98% чистота, МК) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 590.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,54 - 7,50 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 5,53 - 5,32 (м, 1H), 5,25 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,52 (м, 1H), 4,64 - 4,45 (м, 2H), 4,42 - 4,23 (м, 2H), 4,17 - 3,92 (м, 4H), 3,89 - 3,78 (м, 2H), 3,51 - 3,42 (м, 1H), 3,35 - 3,05 (м, 5H), 2,95 - 2,73 (м, 2H), 2,62 - 2,51 (м, 1H), 2,21 - 1,84 (м, 4H).

Пример 572



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси (5S)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-2-она (556 мг, 4,30 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли трет-BuONa (827 мг, 8,60 ммоль, 10,0 экв.) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, с последующим добавлением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 860 мкмоль, 1,00 экв.). Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50,0 мл) и промывали водой (30 мл×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл×3). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (125 мг, 193 мкмоль, 22% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,45 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 - 7,28 (м, 1H), 7,23 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 4,70 - 4,31 (м, 3H), 4,10 - 3,82 (м, 4H), 3,65- 3,51 (м, 1H), 3,46 - 2,99 (м, 5H), 2,98- 2,82 (м, 3H), 2,79 - 2,37 (м, 5H), 2,22 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 1,93 - 1,59 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

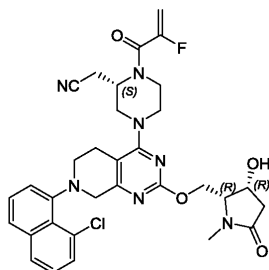
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 155 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,50 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 967 мкл, 25,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли этилацетатом (10,0 мл) и подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором NaHCO₃ (3,00 мл), и экстрагировали этилацетатом (5,00 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10,0 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (80,0 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 546.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60,0 мг, 110 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (19,8 мг, 220 мкмоль, 2,00 экв.) в ЭА (1 мл) добавляли ТЭА (89,0 мг, 879 мкмоль, 122 мкл, 8,00 экв.), ТЗР (210 мг, 330 мкмоль, 196 мкл, 50% чистота в этилацетате, 3,00 экв.) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл×1) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остат-

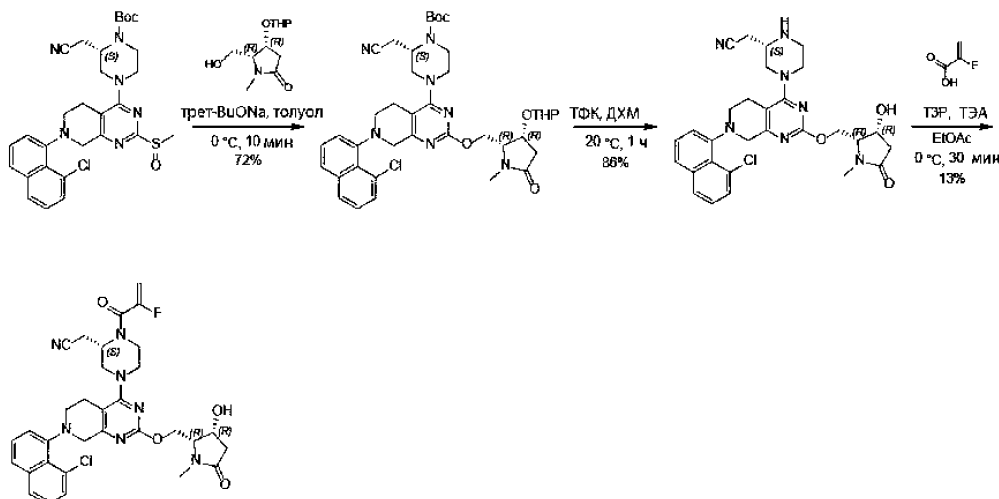
ка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 35-65%, 10 мин). Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (11,3 мг, 18,2 мкмоль, 17% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 618.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,46 (тд, J = 8,0, 10,4 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,20 (м, 1H), 5,52 - 5,34 (м, 1H), 5,26 (дд, J = 3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,92 (уш. с, 1H), 4,52 - 4,31 (м, 3H), 4,27 - 3,77 (м, 5H), 3,61 (уш. д., J = 10,8 Гц, 1H), 3,46 (уш. д., J = 12,0 Гц, 1H), 3,36 - 2,94 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,90 - 2,79 (м, 1H), 2,64 - 2,48 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,28 - 2,17 (м, 1H), 2,05 - 1,95 (м, 1H).

Пример 573



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 482 мкмоль, 1 экв.) и (4R,5R)-5-(гидроксиметил)-1-метил-4-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-он (144 мг, 626 мкмоль, 1,3 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли трет-BuONa (92,6 мг, 964 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После завершения реакции смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 345 мкмоль, 72% выход, 92% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 746.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (уш. д., J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (м, 1H), 7,53 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,50 - 7,41 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 4,88-4,69 (м, 1H), 4,68-4,47 (м, 4H), 4,46 - 4,35 (м, 1H), 4,11 - 3,74 (м, 6H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,44 - 2,99 (м, 5H), 2,96 (дд, J = 2,8, 8,4 Гц, 3H), 2,91-2,51 (м, 5H), 1,81 - 1,64 (м, 2H), 1,52 (с, 13H).

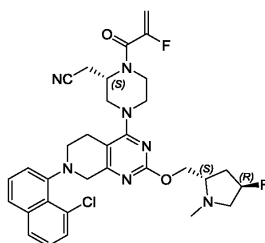
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,3R)-1-метил-5-оксо-3-тетрагидропиран-2-илокси-

пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 268 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (0,15 мл) добавляли ТФК (458 мг, 4,02 ммоль, 298 мкл, 15 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 8. Отделенный водный слой экстрагировали EtOAc (5×5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 230 мкмоль, 86% выход, 86% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 562.

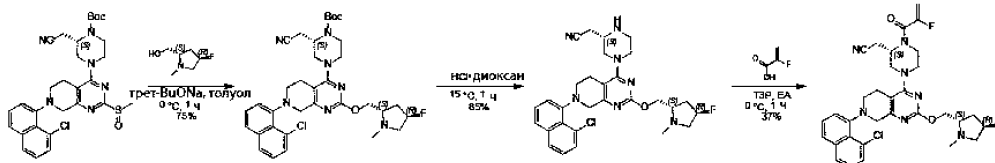
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 267 мкмоль, 1 экв.), ТЭА (81,0 мг, 801 мкмоль, 111 мкл, 3 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (48,1 мг, 534 мкмоль, 2 экв.) в EtOAc (4 мл) добавляли ТЗР (255 мг, 400 мкмоль, 238 мкл, 50% чистота в EtOAc, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH от 1/0 до 20/1) с последующим очищением с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 33-63%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2R,3R)-3-гидрокси-1-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (22,0 мг, 34,5 мкмоль, 13% выход, 99,6% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 634.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 (дт, J = 6,0, 8,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 1H), 5,54 - 5,33 (м, 1H), 5,27 (дд, J = 2,8, 17,2 Гц, 1H), 4,88 (дд, J = 1,6, 12,0 Гц, 1H), 4,80 (дд, J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,64 - 4,48 (м, 2H), 4,47 - 3,94 (м, 4H), 3,91 - 3,65 (м, 3H), 3,64 - 3,43 (м, 2H), 3,37 - 2,98 (м, 4H), 2,91 (д, J = 7,6 Гц, 3H), 2,89 - 2,76 (м, 1H), 2,70 - 2,53 (м, 2H), 2,46 (дт, J = 5,2, 16,4 Гц, 1H).

Пример 574



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (275 мг, 2,06 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (12,0 мл) добавляли трет-BuONa (198 мг, 2,06 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C, после перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции добавляли воду (15,0 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1%ТФК в воде, 30-50% MeCN), полученный продукт доводили твердым NaHCO₃ до pH 8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-

(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (510 мг, 769 мкмоль, 75% выход, 98% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 650.

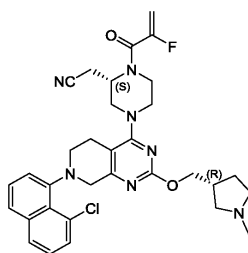
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,80 - 7,72 (м, 1H), 7,62 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 5,29 - 5,07 (м, 1H), 4,65- 4,57 (м, 1H), 4,50 - 4,34 (м, 2H), 4,30 - 4,17 (м, 1H), 4,06 - 3,76 (м, 3H), 3,65- 3,47 (м, 2H), 3,41- 2,86 (м, 7H), 2,84 - 2,45 (м, 7H), 2,40 - 2,24 (м, 1H), 2,04 - 1,86 (м, 1H), 1,52 (с, 9H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 769 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (5,0 мл) добавляли 4 н HCl-диоксан (5,0 мл), реакцию перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали, и твердое вещество растворяли дихлорметаном (15,0 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (360 мг, 635 мкмоль, 85% выход, 97% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 550.

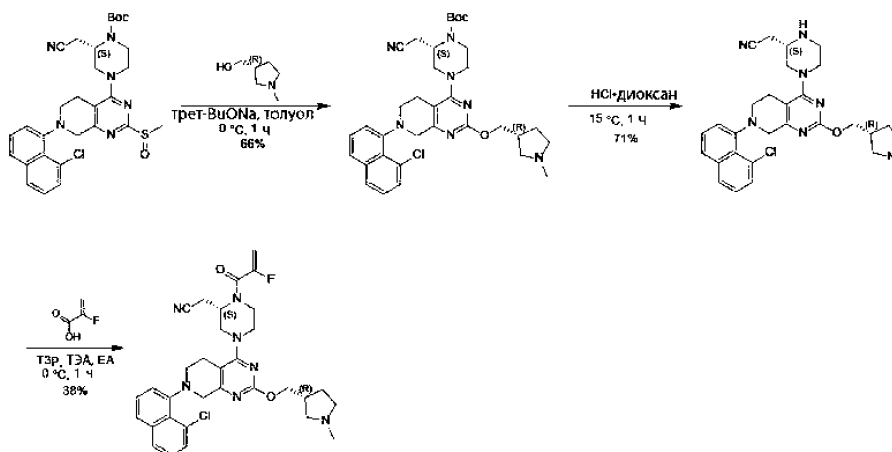
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (120 мг, 218 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (39,3 мг, 436 мкмоль, 2,0 экв.) в этилацетате (1,2 мл) добавляли ТЭА (177 мг, 1,75 ммоль, 243 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (416 мг, 654 мкмоль, 389 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) при 0°C, реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до этилацетат/метанол=20/1), неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 10 мин]; В%: 45-75%, 10 мин), полученный продукт концентрировали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (50,9 мг, 81,0 мкмоль, 37% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 622.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 5,55- 5,33 (м, 1H), 5,30 - 5,07 (м, 2H), 5,01 - 4,66 (м, 1H), 4,53 - 4,35 (м, 2H), 4,29 - 3,98 (м, 3H), 3,96 - 3,78 (м, 2H), 3,73 - 3,33 (м, 3H), 3,32 - 2,98 (м, 5H), 2,94 - 2,71 (м, 2H), 2,68 - 2,53 (м, 2H), 2,51 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,39 - 2,23 (м, 1H), 2,08 - 1,87 (м, 1H).

Пример 575



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (297 мг, 2,58 ммоль, 2,50 экв.) в толуоле (6,0 мл) добавляли трет-BuONa (198 мг, 2,06 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к вышеуказанной жидкости. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 0,5 ч. После завершения реакции добавляли воду (20,0 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением соединения трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (430 мг, 680 мкмоль, 66% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 632.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48- 7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,15 (м, 1H), 4,67 - 4,55 (м, 1H), 4,50 - 4,35 (м, 1H), 4,27 - 4,17 (м, 2H), 4,08- 3,75 (м, 4H), 3,65- 3,50 (м, 1H), 3,39 - 3,02 (м, 5H), 3,00 - 2,86 (м, 1H), 2,81- 2,64 (м, 4H), 2,62 - 2,46 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,15-2,05(м, 1H), 1,52(с, 9H).

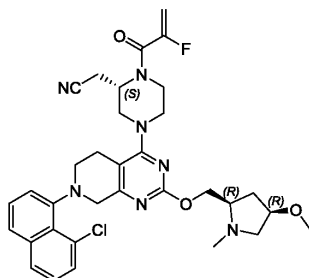
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 632 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4,0 М, 2,0 мл, 12,6 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали. Остаток доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10,0 мл) до pH~7, а затем экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (240 мг, 451 мкмоль, 71% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 532.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80,0 мг, 150 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (27,1 мг, 301 мкмоль, 2,0 экв.) и ТЭА (122 мг, 1,20 ммоль, 167 мкл, 8,0 экв.) в этилацетате (2,0 мл) добавляли ТЗР (287 мг, 451 мкмоль, 268 мкл, 50% чистота в этилацетате, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь вливали в HCl (12,0 М, 60,0 мкл в 2,0 мл воды). pH смеси доводили до ~ 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 25-45%, 8 мин), затем концентрировали. Водный слой доводили насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH ~ 8 и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (35,9 мг, 57,5 мкмоль, 38% выход, 96,8% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 604.

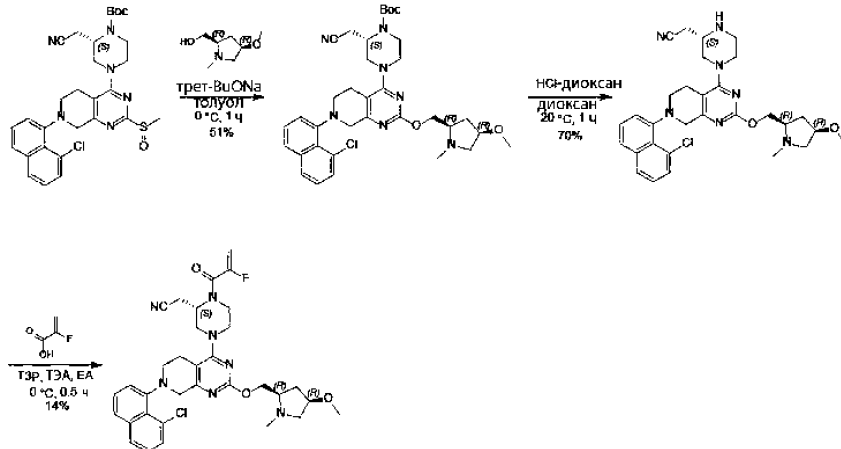
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,78- 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2

Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 5,54 - 5,32 (м, 1H), 5,30 - 5,21 (м, 1H), 5,04 - 4,75 (м, 1H), 4,48- 4,36 (м, 1H), 4,27 - 4,17 (м, 2H), 4,16 - 3,96 (м, 2H), 3,89 - 3,75 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,51- 3,32 (м, 1H), 3,30 - 2,98 (м, 4H), 2,96 - 2,67 (м, 4H), 2,66 - 2,46 (м, 4H), 2,37 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,70 - 1,57 (м, 1H).

Пример 576



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 516 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5,00 мл) добавляли трет-BuONa (124 мг, 1,29 ммоль, 2,5 экв.) и [(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (149 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = 100/1 до 10/1). трет-Бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 265 мкмоль, 51% выход, 88% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 662.

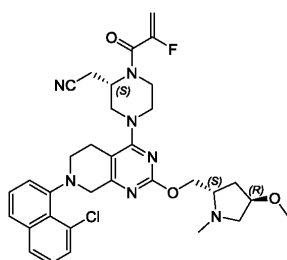
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 302 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1,13 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (20 мл). Смесь доводили до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (110 мг, 154,60 мкмоль, 70% выход, 79% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 562.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (110 мг, 195 мкмоль, 1 экв.) в

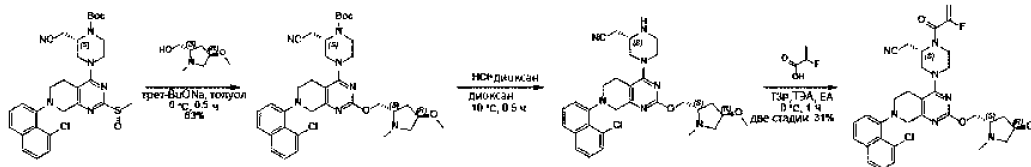
этилацетате (1,00 мл) добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (35,3 мг, 391 мкмоль, 2 экв.), ТЗР (374 мг, 587 мкмоль, 349 мкл, 50% чистота, 3 экв.) и ТЭА (158 мг, 1,57 ммоль, 218 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол = 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 45-75%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (17 мг, 26,7 мкмоль, 14% выход, 99,8% чистота) получали в виде белой смолы. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 634.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 5,42 (д, J=49,2 Гц, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,91 (уш. с, 1H), 4,54 - 4,34 (м, 2H), 4,27 - 4,00 (м, 3H), 3,96 - 3,77 (м, 2H), 3,67 - 3,54 (м, 1H), 3,51 - 3,37 (м, 1H), 3,37 - 2,96 (м, 9H), 2,95 - 2,64 (м, 3H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,52 - 2,27 (м, 5H), 1,91 - 1,74 (м, 1H).

Пример 577



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (300 мг, 2,06 ммоль, 2,0 экв.) и трет-BuONa (149 мг, 1,55 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (7,0 мл) добавляли трет-бутил(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции добавляли воду (20,0 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением соединения трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (450 мг, 652 мкмоль, 63% выход, 96% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 662.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 1H), 4,63 - 4,56 (м, 1H), 4,50 - 4,35 (м, 2H), 4,23 - 4,15 (м, 1H), 4,12 - 3,91 (м, 4H), 3,90 - 3,75 (м, 1H), 3,65 - 3,53 (м, 1H), 3,50 - 3,39 (м, 1H), 3,38 - 3,32 (м, 1H), 3,30 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,28 - 3,06 (м, 3H), 3,02 - 2,85 (м, 2H), 2,83 - 2,64 (м, 2H), 2,62 - 2,52 (м, 1H), 2,47 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,35 - 2,29 (м, 1H), 2,11 - 2,06 (м, 1H), 2,03 - 1,91 (м, 1H), 1,52 (с, 9H).

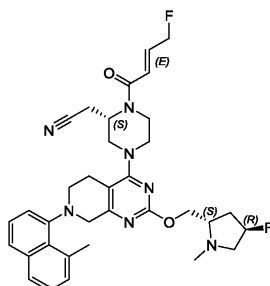
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 680 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 4,0 мл, 23,6 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали. Остаток доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10,0 мл) до pH~7, а затем экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (300 мг, неочищенный) в виде желтого твердого веще-

ства, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 562.

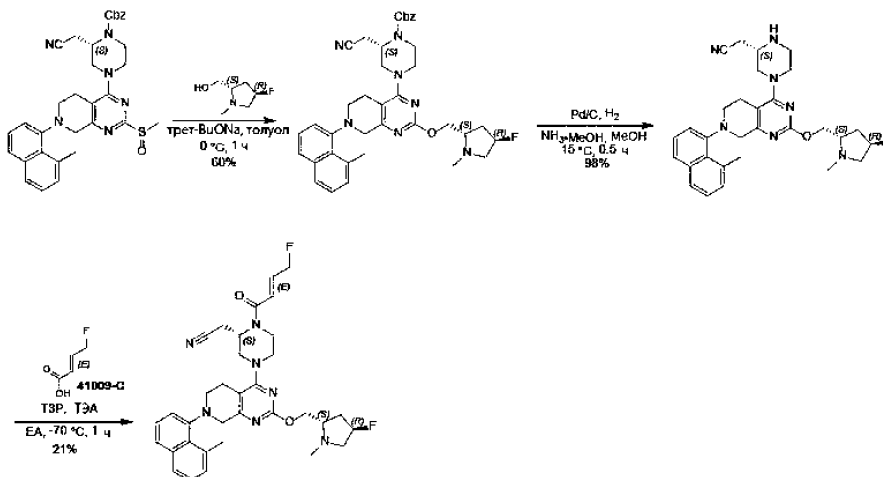
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90,0 мг, 160 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (28,8 мг, 320 мкмоль, 2,0 экв.) и ТЭА (130 мг, 1,28 ммоль, 178 мкл, 8,0 экв.) в ЭА (3,0 мл) добавляли ТЗР (306 мг, 480 мкмоль, 286 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (10,0 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 50-80%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метил-пирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (32,0 мг, 50,3 мкмоль, 31% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 635.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,49 - 7,40 (м, 1Н), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,26 - 7,17 (м, 1Н), 5,54 - 5,32 (м, 1Н), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1Н), 5,10 - 4,70 (м, 1Н), 4,52 - 4,34 (м, 2Н), 4,27 - 3,80 (м, 6Н), 3,69 - 3,54 (м, 1Н), 3,50 - 3,37 (м, 2Н), 3,30 (д, J=1,6 Гц, 3Н), 3,28 - 3,02 (м, 4Н), 2,98-2,68 (м, 3Н), 2,65 - 2,53 (м, 1Н), 2,47 (д, J=2,4 Гц, 3Н), 2,37 - 2,28 (м, 1Н), 2,13 - 2,03 (м, 1Н), 2,02 - 1,90 (м, 1Н).

Пример 578



2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



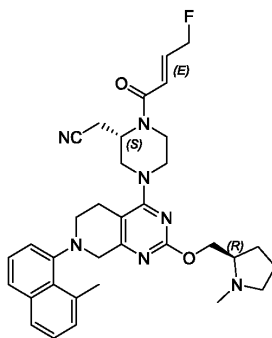
Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 840 мкмоль, 1,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли трет-БуONa (202 мг, 2,10 ммоль, 2,50 экв.) и [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (224 мг, 1,68 ммоль, 2,00 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = 100/1 до 10/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (340 мг, 502 мкмоль, 60% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 664.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 301 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,0 мл) добавляли Pd/C (30,0 мг, 10% чистота) и NH₃/MeOH (5,00 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 0,5 ч. Катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (159 мг, 294 мкмоль, 98% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 530.

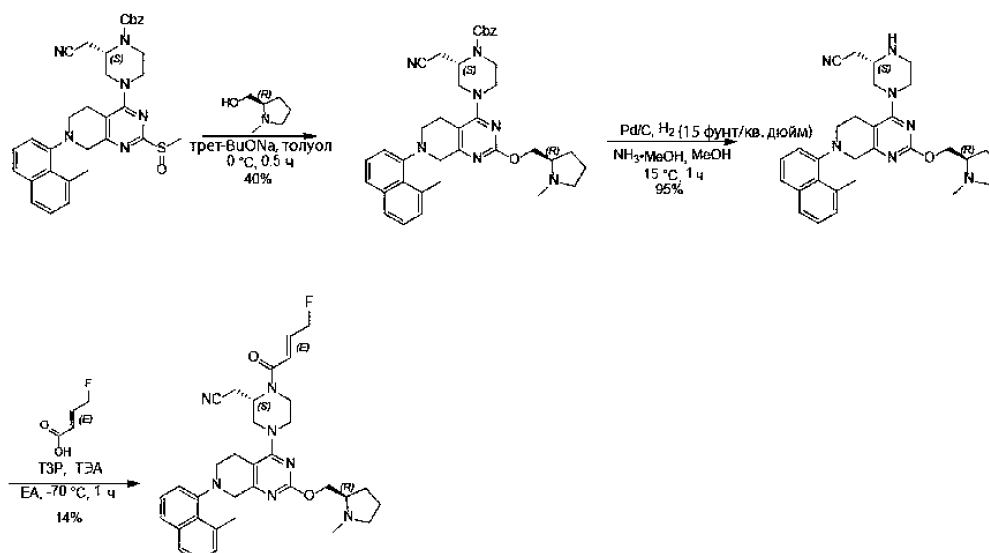
Стадия С: 2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (140 мг, 264 мкмоль, 1,00 экв.) и (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (82,5 мг, 793 мкмоль, 3,00 экв.) в этилацетате (2,00 мл) добавляли ТЭА (160 мг, 1,59 ммоль, 220 мкл, 6,00 экв.) и ТЗР (505 мг, 793 мкмоль, 472 мкл, 50% чистота, 3,00 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в HCl (12 н, 130 мкл в 2 мл воды) при -70°C. Смесь нагревали до 0°C и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 45-75%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (34,5 мг, 55,8 мкмоль, 21% выход, 99,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 616.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74 - 7,62 (м, 2H), 7,46 - 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,09 - 6,93 (м, 1H), 6,59 (д, J=15,2 Гц, 1H), 5,30 - 4,51 (м, 4H), 4,48- 4,35 (м, 1H), 4,30 - 3,66 (м, 6H), 3,63 - 3,34 (м, 3H), 3,24 - 2,96 (м, 5H), 2,92 (с, 3H), 2,87 - 2,53 (м, 4H), 2,50 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,40 - 2,22 (м, 1H), 2,10-1,86 (м, 1H) (м, 3H).

Пример 579



2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 841 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет-БуОНa (242 мг, 2,52 ммоль, 3 экв.) и [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (194 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/MeOH = 100/1 до 10/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (240 мг, 338 мкмоль, 40% выход, 91% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 372 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10% чистота) и NH₃·MeOH (5 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

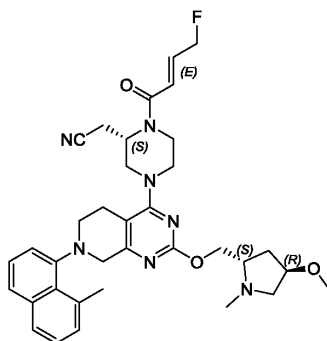
2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (180 мг, 352 мкмоль, 95% выход) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

Стадия С: 2-[(2S)-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 195 мкмоль, 1 экв.) и (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (40,7 мг, 391 мкмоль, 2 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЭА (79,1 мг, 782 мкмоль, 109 мкл, 4 экв.) и ТЗР (249 мг, 391 мкмоль, 232 мкл, 50% чистота в EtOAc, 2 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в HCl (60 мкл (12 M) а 2 мл воды). Смесь доводили до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 25-45%, 7,8 мин) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 52-79%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (16,6 мг, 27,7 мкмоль, 14% выход, 99,6% чистота) получали в виде желтой смолы. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 598.

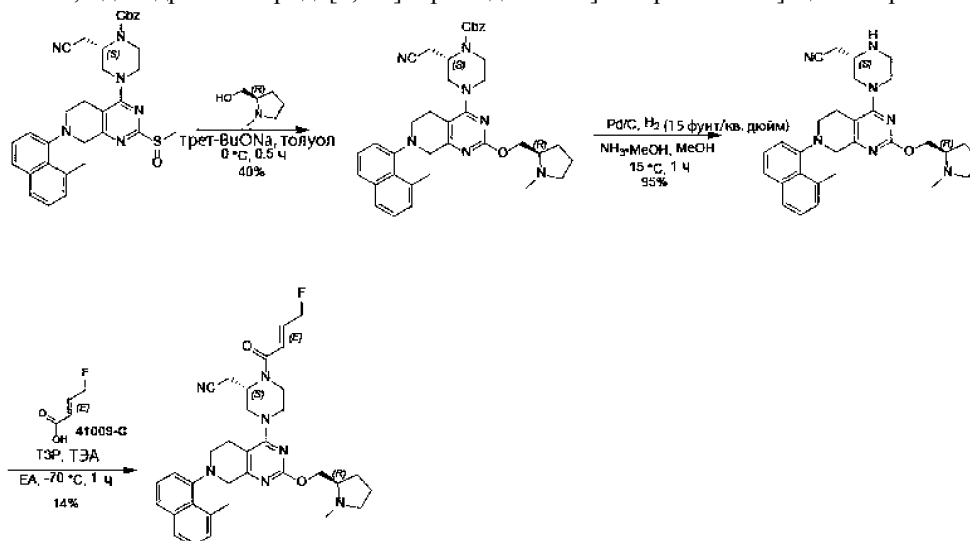
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,62 (м, 2H), 7,45- 7,32 (м, 2H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 7,07 - 6,93 (м, 1H), 6,60 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,26 - 4,51 (м, 3H), 4,39 (с, 1H), 4,31-3,33 (м, 9H), 3,27 - 2,97 (м, 5H),

2,92 (с, 3H), 2,87 - 2,76 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,49 (уш. д., J=4,6 Гц, 3H), 2,29 (м, 1H), 2,15-1,96 (м, 1H), 1,92 - 1,67 (м, 3H).

Пример 580



2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 841 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (242 мг, 2,52 ммоль, 3 экв.) и [(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (194 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/MeOH = 100/1 до 10/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (240 мг, 338 мкмоль, 40% выход, 91% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 646.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 372 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10% чистота) и NH₃·MeOH (5 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт./кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

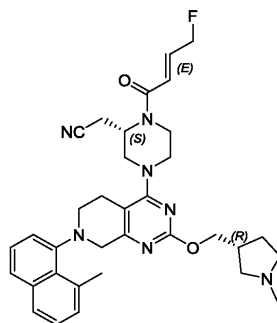
2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (180 мг, 352 мкмоль, 95% выход) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

Стадия С: 2-[(2S)-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-

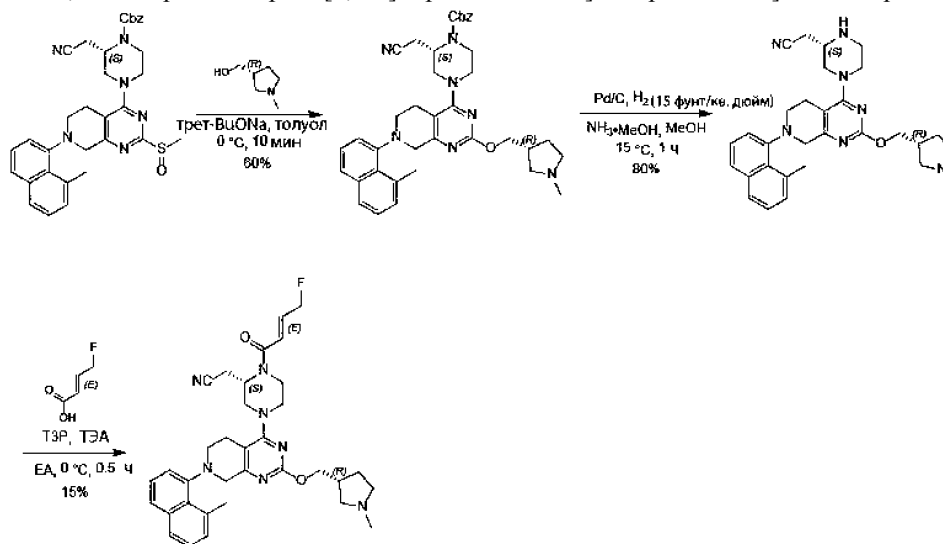
d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 195 мкмоль, 1 экв.) и (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (40,7 мг, 391 мкмоль, 2 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЭА (79,1 мг, 782 мкмоль, 109 мкл, 4 экв.) и ТЗР (249 мг, 391 мкмоль, 232 мкл, 50% чистота в EtOAc, 2 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в HCl (60 мкл (12 М) в 2 мл воды). Смесь доводили до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-MeCN]; В%: 25-45%, 7,8 мин) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)- MeCN]; В%: 52-79%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-[(2S)-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (16,6 мг, 27,7 мкмоль, 14% выход, 99,6% чистота) получали в виде желтой смолы. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 628.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,62 (м, 2H), 7,45- 7,32 (м, 2H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,08-6,93 (м, 1H), 6,60 (уш. д., J=16,0 Гц, 1H), 5,26 - 4,54 (м, 3H), 4,40 (м, 1H), 4,31 - 3,69 (м, 7H), 3,61- 3,36 (м, 3H), 3,30 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,24 - 2,96 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,91- 2,55 (м, 4H), 2,47 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,37 - 2,26 (м, 1H), 2,13 - 2,03 (м, 1H), 2,01 - 1,89 (м, 1H).

Пример 581



2-[(2S)-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 757 мкмоль, 1 экв.) и [(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метанола (131 мг, 1,13 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (9 мл) добавляли трет-BuONa (145 мг, 1,51 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После завершения реакции добавляли воду (15

мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-

метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 455 мкмоль, 60% выход, 98% чистота) в виде розового твердого вещества.

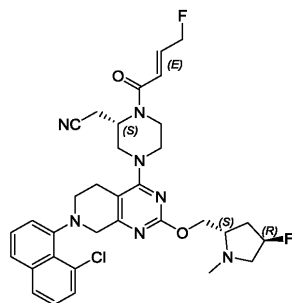
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,73 - 7,60 (м, 2H), 7,45- 7,37 (м, 5H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,26 - 7,16 (м, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,30 - 3,78 (м, 7H), 3,59 - 3,29 (м, 2H), 3,25- 2,94 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 2,82 - 2,62 (м, 4H), 2,62 - 2,53 (м, 2H), 2,53 - 2,42 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,66 - 1,51 (м, 1H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 465 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10% чистота), NH_3/MeOH (4 мл, 20% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (210 мг, 369 мкмоль, 80% выход, 90% чистота) в виде розового твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 512.

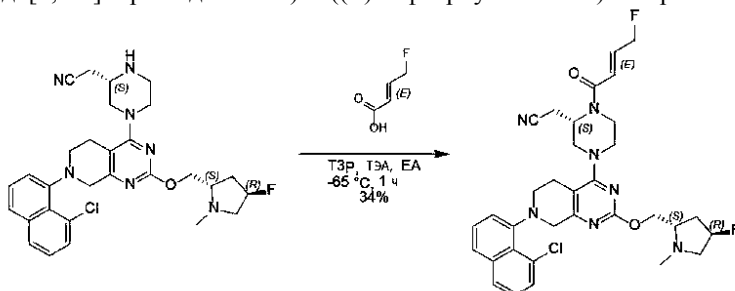
Стадия С: 2-[(2S)-1-Н-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (70 мг, 137 мкмоль, 1 экв.), ТЭА (41,5 мг, 410 мкмоль, 57,1 мкл, 3 экв.) и (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (28,5 мг, 274 мкмоль, 2 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЗР (131 мг, 205 мкмоль, 122 мкл, 50% чистота в EtOAc, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 1 М HCl (0,4 мл) при -40°C и перемешивали до тех пор, пока не осталось льда. Отделенный водный слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК)-MeCN]; В%: 20-50%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-1-[(Е)-4-фторбут-2-еноил]-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (13,7 мг, 20,8 мкмоль, 15% выход, 97,7% чистота, МК) в виде серого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 598.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 7,66 - 7,59 (м, 1H), 7,59 - 7,51 (м, 1H), 7,32 (тд, J=7,6, 11,6 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 - 7,07 (м, 2H), 7,00 - 6,83 (м, 1H), 6,52 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,21- 4,31 (м, 3H), 4,29 - 3,96 (м, 3H), 3,94 - 3,53 (м, 7H), 3,45 (уш. д., J=6,8 Гц, 4H), 3,15 - 2,88 (м, 7H), 2,84 (с, 3H), 2,81- 2,74 (м, 1H), 2,61 - 2,47 (м, 2H), 2,18 (уш. с, 1H), 1,85 (уш. с, 1H).

Пример 582



2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

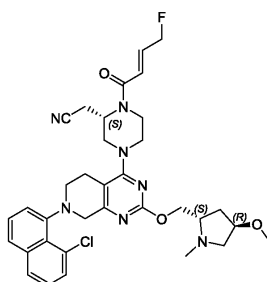


2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (180 мг, 327 мкмоль, 1,0 экв.) и (Е)-4-

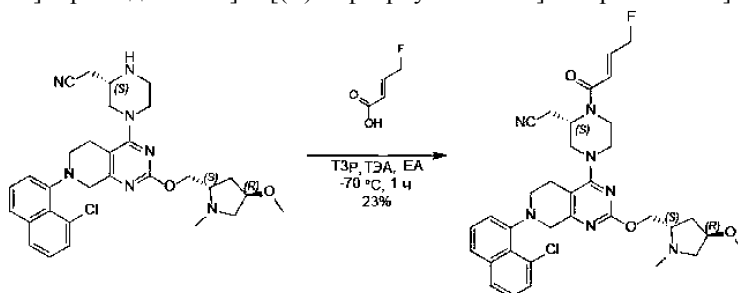
фторбут-2-еновой кислоты (102 мг, 982 мкмоль, 3,0 экв.) добавляли ТЭА (265 мг, 2,62 ммоль, 364 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (833 мг, 1,31 ммоль, 778 мкл, 50% чистота, 4,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 2 н HCl до pH~7 при -65°C, затем органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до этилацетат/метанол=20/1), неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 50-80%, 8 мин), полученный продукт концентрировали и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (72,2 мг, 113 мкмоль, 34% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 637.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,79 - 7,73 (м, 1H), 7,62 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 1H), 7,08-6,93 (м, 1H), 6,59 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,29 - 5,03 (м, 3H), 4,54 - 4,52 (м, 1H), 4,50 - 4,35 (м, 2H), 4,30 - 3,78 (м, 5H), 3,76 - 3,35 (м, 3H), 3,32 - 2,96 (м, 5H), 2,91 - 2,54 (м, 4H), 2,51 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,39 - 2,23 (м, 1H), 2,08 - 1,86 (м, 1H).

Пример 583



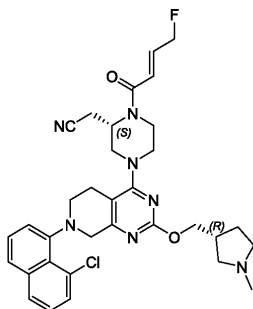
2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



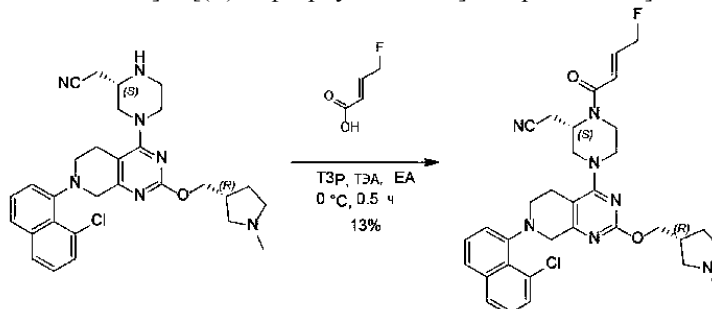
2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 267 мкмоль, 1,0 экв.), (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (55,6 мг, 534 мкмоль, 2,0 экв.) и ТЭА (108 мг, 1,07 ммоль, 149 мкл, 4,0 экв.) в этилацетате (4,0 мл) добавляли ТЗР (340 мг, 534 мкмоль, 317 мкл, 50% чистота, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в HCl (12 М, 60,0 мкл в 2,0 мл воды). Смесь доводили до pH~8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 50-80%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (39,6 мг, 60,9 мкмоль, 23% выход, 99% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 619.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 7,08- 6,94 (м, 1H), 6,67 - 6,54 (м, 1H), 5,25 - 5,03 (м, 2H), 4,80 - 4,60 (м, 1H), 4,48 - 4,34 (м, 2H), 4,21- 3,77 (м, 5H), 3,65- 3,55 (м, 1H), 3,51 - 3,37 (м, 1H), 3,31 - 2,97 (м, 5H), 2,88 - 2,54 (м, 4H), 2,48 (д, J=3,6 Гц, 3H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,11 - 2,01 (м, 1H), 1,90 - 1,69 (м, 3H).

Пример 584



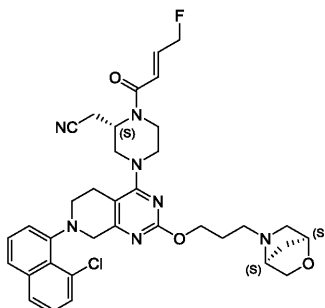
2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



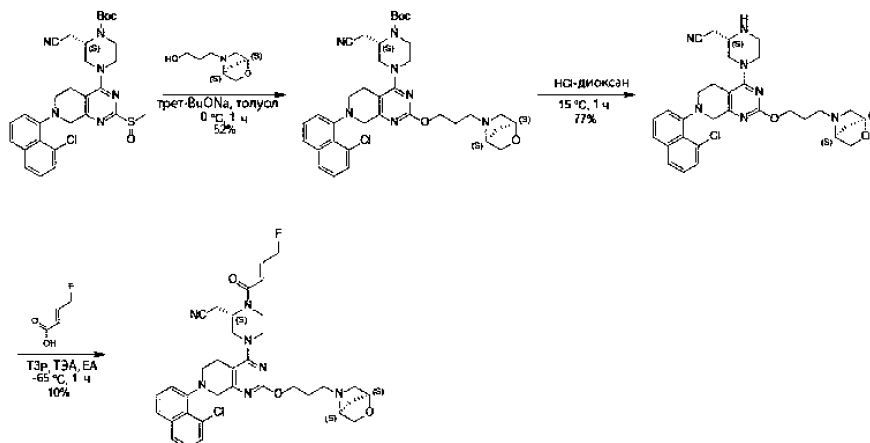
2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.), (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (39,1 мг, 376 мкмоль, 2,0 экв.) и ТЭА (95,1 мг, 940 мкмоль, 131 мкл, 5,0 экв.) в этилацетате (3,0 мл) добавляли ТЗР (179 мг, 282 мкмоль, 168 мкл, 50% чистота, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в HCl (12 М, 5,0 экв.) при -40 °С. Смесь доводили до pH ~8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК)-MeCN]; В%: 30-50%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[3(R)-1-метилпирролидин-3-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (15,7 мг, 24,9 мкмоль, 13% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 619.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65- 7,59 (м, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,48- 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,08 - 6,92 (м, 1H), 6,74 - 6,46 (м, 1H), 5,25- 4,95 (м, 3H), 4,75 - 4,55 (м, 1H), 4,47 - 4,36 (м, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 4,14 - 3,92 (м, 2H), 3,91 - 3,76 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,53 - 3,35 (м, 1H), 3,33 - 3,04 (м, 7H), 3,03 - 2,72 (м, 4H), 2,67 (д, J=4,0 Гц, 3H), 2,64 - 2,51 (м, 1H), 2,31 - 2,19 (м, 1H), 1,98 - 1,85 (м, 1H).

Пример 585



2-[(S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси 3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропан-1-ола (150 мг, 954 мкмоль, 1,85 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли трет-BuONa (99,2 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C, после перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, к смеси добавляли трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 516 мкмоль, 1,0 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции добавляли воду (15 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1%ТФК в воде, 30-50% MeCN), полученный продукт доводили твердым NaHCO₃ до pH~8, затем концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×15 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 267 мкмоль, 52% выход, 100% чистота) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 674.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,76 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48- 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 1H), 4,66 - 4,54 (м, 1H), 4,50 - 4,29 (м, 4H), 4,08- 3,77 (м, 5H), 3,65- 3,54 (м, 2H), 3,51- 3,44 (м, 1H), 3,39 - 3,31 (м, 1H), 3,29 - 3,02 (м, 4H), 3,00 - 2,87 (м, 2H), 2,84 - 2,46 (м, 6H), 1,99 - 1,82 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

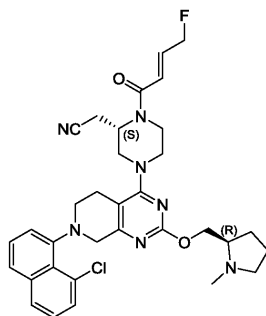
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 222 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли 4 н HCl-диоксан (1,0 мл), реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, добавляли дихлорметан (10 мл), затем промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (1×10 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (100 мг, 172 мкмоль, 77% выход, 98% чистота) получали в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 574.

Стадия С: 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]пропокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90,0 мг, 157 мкмоль, 1,0 экв.) и (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (48,9 мг, 470 мкмоль, 3,0 экв.) в этилацетате (1,0 мл) добавляли ТЭА (127 мг, 1,25 ммоль, 175 мкл, 8,0 экв.) и ТЗР (399 мг, 627 мкмоль, 373 мкл, 50% чистота, 4,0 экв.) порциями при -65°C, реакционную смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 2 н HCl до pH~7 при -65°C, затем органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (основание Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат= от 3/1 до этилацетат/метанол=20/1), неочищенный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 44-74%, 8 мин), полученный продукт концентрировали, и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пропокси)-7-(8-хлорнафтален-1-ил)-5,6,7,8-

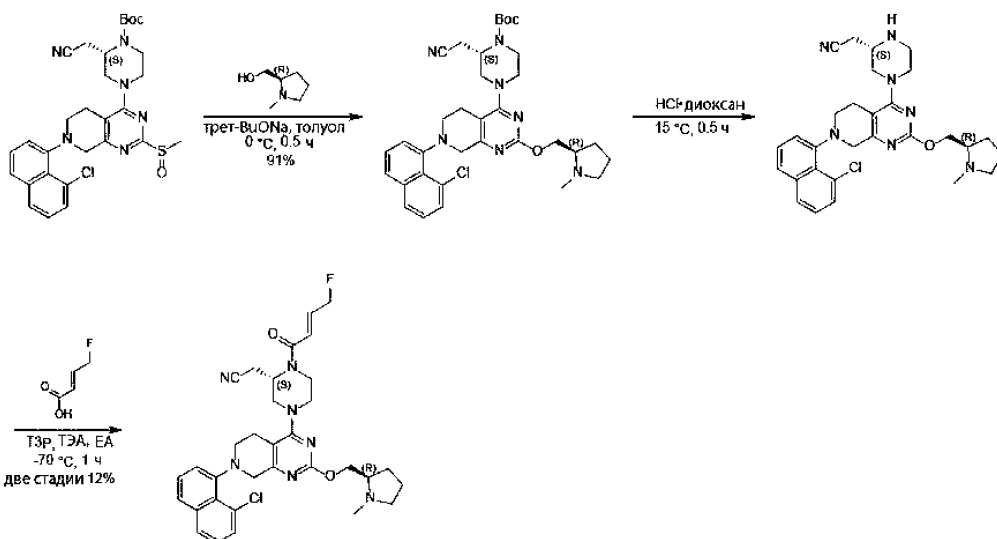
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (10,6 мг, 16,0 мкмоль, 10% выход, 99% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 660.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,09 - 6,93 (м, 1H), 6,60 (уш. д., J=14,0 Гц, 1H), 5,26 - 5,01 (м, 2H), 4,76 - 7,54 (м, 1H), 4,52 - 4,29 (м, 4H), 4,19 - 3,97 (м, 3H), 3,95 - 3,69 (м, 2H), 3,66 - 3,37 (м, 4H), 3,33 - 2,99 (м, 4H), 2,97 - 2,67 (м, 5H), 2,65 - 2,48 (м, 2H), 2,01 - 1,90 (м, 2H), 1,90 - 1,82 (м, 1H), 1,76 - 1,69 (м, 1H).

Пример 586



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-((цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (99,1 мг, 860 мкмоль, 2,50 экв.) в толуоле (5,0 мл) порциями добавляли трет-BuONa (66,2 мг, 688 мкмоль, 2,0 экв.) и трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-((цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 344 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции добавляли воду (20,0 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (C18, 0,1% МК в воде, 0-60% MeCN) с получением соединения трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-((цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 313 мкмоль, 91% выход, 99% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 632.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 - 7,73 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,50 (м, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 1H), 4,67 - 4,56 (м, 1H), 4,47 - 4,35 (м, 2H), 4,23 - 4,15 (м, 1H), 4,09 - 3,89 (м, 3H), 3,88 - 3,77 (м, 1H), 3,63 - 3,53 (м, 1H), 3,41 - 3,30 (м, 1H), 3,22 - 3,03 (м, 4H), 3,01 - 2,85 (м, 1H), 2,74 - 2,67 (м, 2H), 2,63 - 2,51 (м, 2H), 2,49 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,36 - 2,25 (м, 1H), 2,11 - 2,05 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 3H), 1,52 (с, 9H).

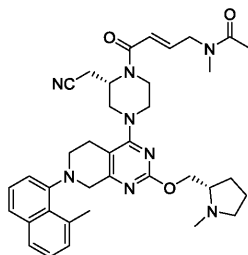
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[2(R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-2-((цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 316 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли HCl-диоксан (4,0 М, 3,0 мл, 37,9 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. После завершения

реакции реакционную смесь концентрировали. Остаток доводили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10,0 мл) до pH~7, а затем экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (150 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 532.

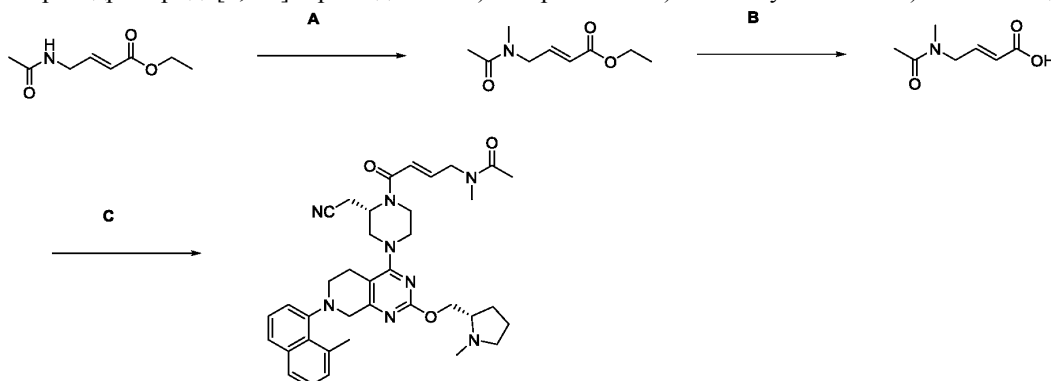
Стадия C: 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.) и (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (39,1 мг, 376 мкмоль, 2,0 экв.) в этилацетате (2,0 мл) добавляли ТЭА (76,1 мг, 752 мкмоль, 105 мкл, 4,0 экв.) и ТЗР (239 мг, 376 мкмоль, 224 мкл, 50% чистота, 2,0 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в HCl (12,0 М, 60,0 мкл в 2,0 мл воды). Смесь и pH доводили до = 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об)-MeCN]; В%: 598-89%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения 2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (13,97 мг, 22,2 мкмоль, 12% выход, 98,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 619.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,76 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 1H), 7,34 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 7,08- 6,94 (м, 1H), 6,67 - 6,54 (м, 1H), 5,25 - 5,03 (м, 2H), 4,80 - 4,60 (м, 1H), 4,48- 4,34 (м, 2H), 4,21 - 3,77 (м, 5H), 3,65 - 3,55 (м, 1H), 3,51 - 3,37 (м, 1H), 3,31 - 2,97 (м, 5H), 2,88- 2,54 (м, 4H), 2,48 (д, J=3,6 Гц, 3H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,11 - 2,01 (м, 1H), 1,90 - 1,69 (м, 3H).

Пример 587



N-((E)-4-((S)-2-(Цианометил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N-метилацетамид



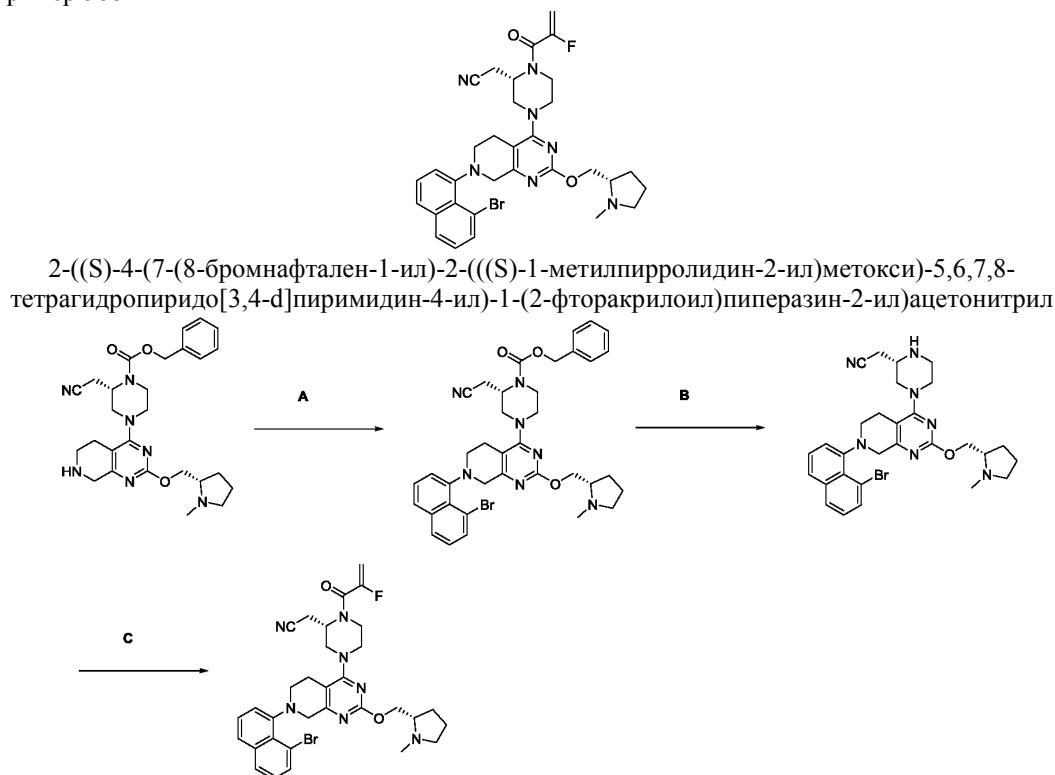
Стадия A: этил (E)-4-(N-метилацетида)бут-2-еноат: этил (E)-4-ацетидабут-2-еноат (140 мг, 0,818 ммоль) разбавляли ДМФА (4 мл), затем добавляли NaNH (21,6 мг, 0,900 ммоль) и MeI (56,2 мкл, 0,900 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-70% этилацетат/смесь изомеров гексана с получением этил (E)-4-(N-метилацетида)бут-2-еноата (120 мг, 0,648 ммоль, 79,2% выход).

Стадия B: (E)-4-(N-метилацетида)бут-2-еновой кислоты: этил (E)-4-(N-метилацетида)бут-2-еноат (20 мг, 0,11 ммоль) разбавляли метанолом (1 мл), затем добавляли NaOH (270 мкл, 0,54 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч, реакционную смесь разбавляли 2 н HCl до pH ~4 и водный слой

экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (E)-4-(N-метилацетида)бут-2-еновой кислоты (15 мг, 0,095 ммоль, 88% выход).

Стадия С: N-((E)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N-метилацетамид: 2-((S)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (20 мг, 0,039 ммоль) разбавляли ДМФА, затем добавляли DIEA (13,65 мкл, 0,07817 ммоль). Добавляли (E)-4-(N-метилацетида)бут-2-еновой кислоты (9,83 мг, 0,0625 ммоль), затем добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (39,6 мкл, 0,0664 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением N-((E)-4-((S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N-метилацетида (2,1 мг, 0,0032 ммоль, 8,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 651,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 588



Стадия А: бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (140 мг, 0,277 ммоль), 1,8-дибромнафтаген (238 мг, 0,831 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25,4 мг, 0,0277 ммоль), Cs_2CO_3 (451 мг, 1,38 ммоль) и XANTPHOS (32,0 мг, 0,0554 ммоль) разбавляли толуолом (111 мкл, 0,277 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 110°C при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и разбавляли этилацетатом, и водой. Слои разделяли и этилацетатный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 1-10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,113 ммоль, 40,7% выход).

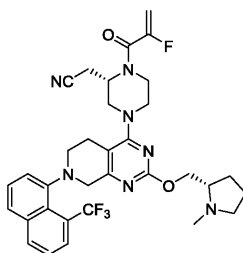
Стадия В: 2-((S)-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (80 мг, 0,11 ммоль) разбавляли ТФК (2 мл), помещали в атмосферу азота и нагревали до 90°C . После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Вещество разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия.

ДХМ слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением 2-((S)-4-(7-(8-бромнафтаген-1-ил)-2-

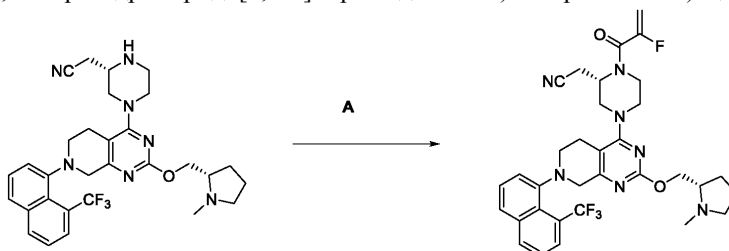
((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (23 мг, 0,040 ммоль, 35% выход).

Стадия С: 2-((S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (23 мг, 0,040 ммоль) разбавляли ДМФА (350 мкл), затем добавляли DIEA (22 мкл, 0,13 ммоль) и 2-фторакиловую кислоту (5,4 мг, 0,060 ммоль). 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (25 мг, 0,040 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением 2-((S)-4-(7-(8-бромнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (9 мг, 0,014 ммоль, 35% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 650,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 589

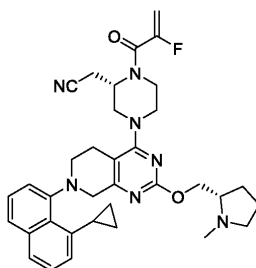


2-((S)-1-(2-Фторакилоил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

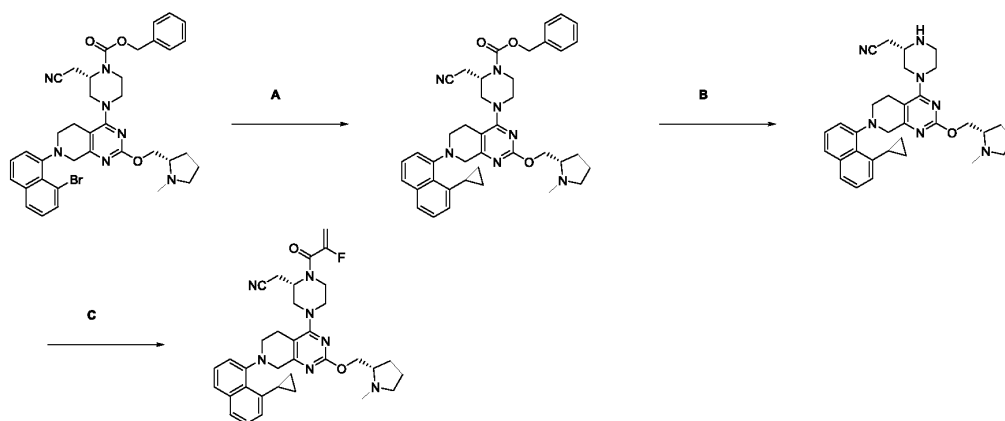


Стадия А: 2-((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (24 мг, 0,042 ммоль) разбавляли ДМФА (400 мкл), добавляли DIEA (19 мкл, 0,11 ммоль), затем добавляли 2-фторакиловую кислоту (6,1 мг, 0,068 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (30 мкл, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в 5% раствор гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 1-10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением 2-((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафтаден-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (5 мг, 0,0078 ммоль, 18% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 638,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 590



2-((S)-4-(7-(8-циклопропилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

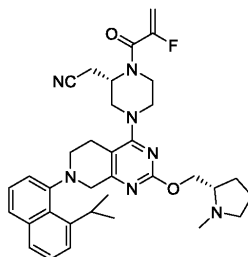


Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил (S)-4-(7-(8-бромнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (30 мг, 0,042 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорметан (14 мг, 0,017 ммоль) разбавляли бромид циклопропилцинка (253 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 90°C. После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь оставляли охлаждаться и разбавляли этилацетатом, и водой. Слои разделяли и этилацетатный слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (7 мг, 0,010 ммоль, 25% выход).

Стадия В: 2-(((S)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (9 мг, 0,01 ммоль) разбавляли метанолом (1 мл), затем добавляли Pd-C (1 мг, 0,01 ммоль). К емкости с реакционной смесью подсоединяли баллон с водородом и продували три раза, с последующим перемешиванием в атмосфере водорода в течение 4 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали метанолом и объединенный органический слой концентрировали с получением 2-(((S)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (7 мг, 0,01 ммоль, 97% выход).

Стадия С: 2-(((S)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-(((S)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (10 мг, 0,019 ммоль) разбавляли ДМФА (500 мкл), затем добавляли DIEA (11 мкл, 0,065 ммоль), 2-фторакиловую кислоту (2,5 мг, 0,028 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (13 мкл, 0,020 ммоль). После перемешивания в течение 12 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и этилацетатный слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/ДХМ (1% NH_4OH) с получением 2-(((S)-4-(7-(8-циклопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (0,9 мг, 0,0015 ммоль, 7,9% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 610,3 $[M+H]^+$.

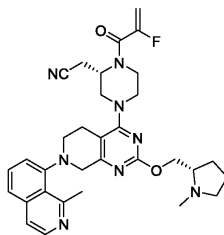
Пример 591



2-(((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(7-(8-изопропилнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Получали в соответствии с методикой получения примера 590, заменяя изопропилбромид цинка на циклопропилбромид цинка на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 612,3 $[M+H]^+$.

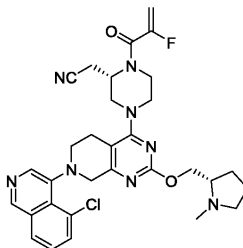
Пример 592



2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(1-метилизохинолин-8-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Получали таким же образом, как пример 588, заменяя 8-бром-1-метилизохинолин на 1,8-дибромнафтаден на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 585,3 $[M+H]^+$.

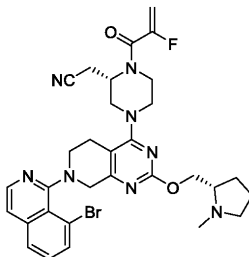
Пример 593



2-((S)-4-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Получали таким же образом, как пример 588, заменяя 4-бром-5-хлоризохинолин на 1,8-дибромнафтаден на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 605,2 $[M+H]^+$.

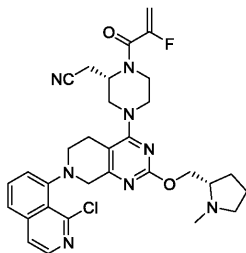
Пример 594



2-((S)-4-(7-(8-бромизохинолин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Получали таким же образом, как пример 588, заменяя 8-бром-1-хлоризохинолин на 1,8-дибромнафтаден на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 651,2 $[M+H]^+$.

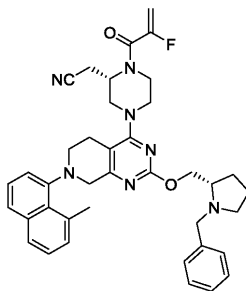
Пример 595



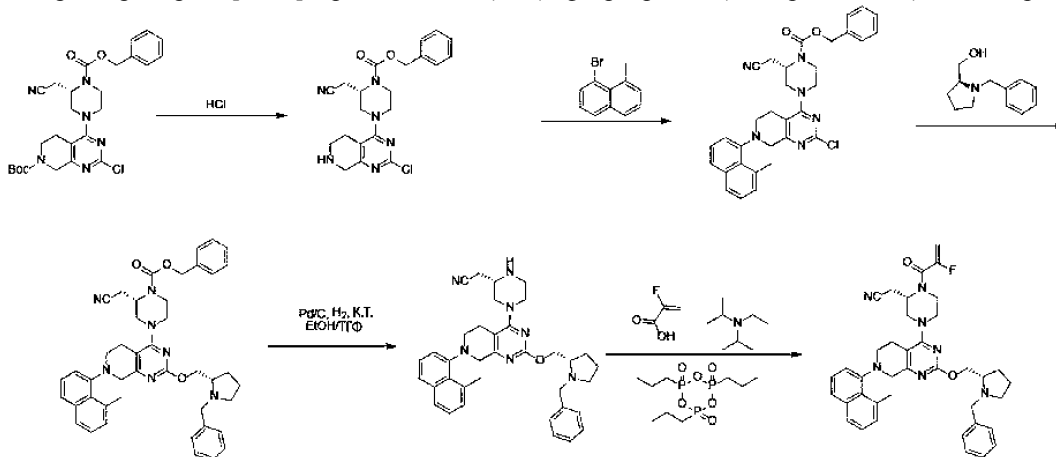
2-((S)-4-(7-(1-хлоризохинолин-8-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Получали таким же образом, как пример 589, заменяя 8-бром-1-хлоризохинолин на 1,8-дибромнафтаден на стадии А. ЭСИ+ХИАД МС m/z 605,3 $[M+H]^+$.

Пример 596



2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (3 г, 5,7 ммоль) растворяли в ДХМ (57 мл, 5,7 ммоль) и добавляли раствор соляной кислоты (4,0М в 1,4-диоксане) (7,1 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 1М NaOH. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2×), объединенный органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,4 г, 5,6 ммоль, 99% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 427,2 [M+H]⁺.

Стадия В: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (1,030 г, 1,124 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (1,301 г, 2,249 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (56,22 мл, 5,622 ммоль) и продували в атмосфере аргона в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 15 мин и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (2,4 г, 5,622 ммоль), 1-бром-8-метилнафтаген (3,729 г, 16,87 ммоль) и карбонат цезия (5,495 г, 16,87 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь закрывали в атмосфере аргона и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали нормально-фазовой хроматографией (2×) на комбифлэш, используя 0→75% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве элюента с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,532 г, 4,465 ммоль, 79,42% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 [M+H]⁺.

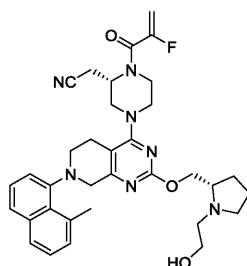
Стадия С: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения раствор бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,441 ммоль) в диоксане (2204 мкл, 0,441 ммоль) продували аргоном в течение 5 мин. Последовательно добавляли (S)-(-)-1-бензил-2-пирролидинметанол (169 мг, 0,882 ммоль), Cs₂CO₃ (431 мг, 1,32 ммоль), метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (37,5 мг, 0,0441 ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь продували

Ag в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали, и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0→20% ДХМ/MeOH + 2% NH₄OH. Все фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (120 мг, 0,204 ммоль, 77,2% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 722,4 [M+H]⁺.

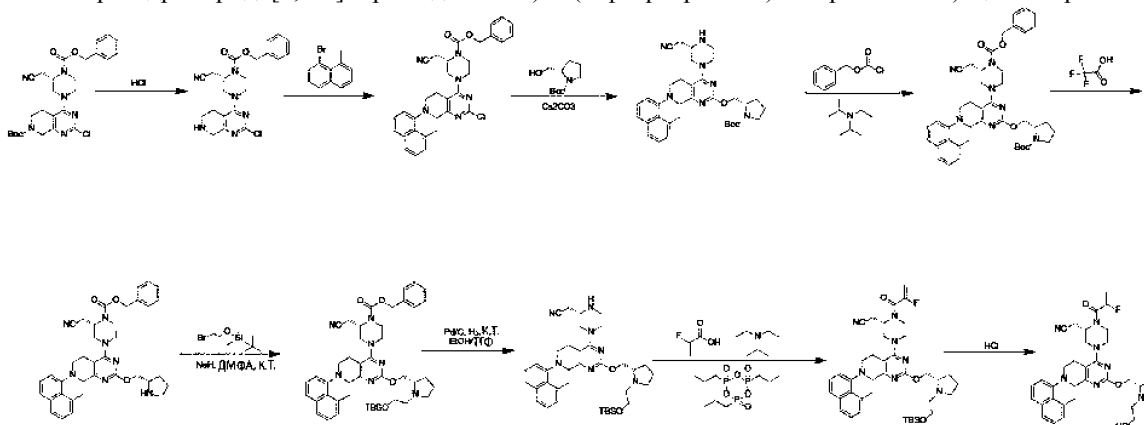
Стадия D: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,277 ммоль) в EtOH (2770 мкл, 0,277 ммоль) и ТГФ (2770 мкл, 0,277 ммоль) продували N₂ в течение 5 мин. К этому раствору добавляли палладий (73,7 мг, 0,0693 ммоль) (тип Degussa, 10% мас., 50% H₂O), и немедленно закрывали и продували N₂ в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (160 мг, 0,272 ммоль, 98,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 588,4 [M+H]⁺.

Стадия E: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: в 25 мл круглодонную колбу, содержащую дихлорметан (2722 мкл, 0,272 ммоль) при 0°C добавляли 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (160 мг, 0,272 ммоль) и основание Хунига (95,1 мкл, 0,544 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя 2-фторакиловую кислоту (98,1 мг, 1,09 ммоль) в одну порцию. Затем, циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (243 мкл, 0,408 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. В реакционную смесь добавляли щелочной раствор и водный слой экстрагировали ДХМ (3×). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток ресуспендировали в смеси 60:40 смесь MeCN:H₂O и очищали (преп- ВЭЖХ), элюируя смесью 5→95% MeCN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК с получением продукта. Очищенные фракции объединяли и разбавляли EtOAc, и 1 н NaOH и слои разделяли. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-4-(2-(((S)-1-бензилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (8 мг, 0,0121 ммоль, 4,45% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 660,4 [M+H]⁺.

Пример 597



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтален-1-ил)-2-(((S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (2 г, 3,795 ммоль) растворяли в ДХМ (37,95 мл, 3,795 ммоль) и добавляли раствор соляной кислоты (4,0 М в 1,4-диоксане) (4,744 мл, 18,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали 1М NaOH и водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Органическую фазу объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,619 г, 3,792 ммоль, 99,93% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 427,2 [M+H]⁺.

Стадия В: бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,6946 г, 0,7585 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (0,8778 г, 1,517 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (37,92 мл, 3,792 ммоль), продували аргоном в течение 5 мин и перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 15 мин, и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли бензил (S)-4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (1,619 г, 3,792 ммоль), 1-бром-8-метилнафтаген (2,515 г, 11,38 ммоль), и карбонат цезия (3,707 г, 11,38 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь закрывали в атмосфере аргона и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали нормально-фазовой хроматографией (2×), используя 0→75% смесь изомеров гексана/EtOAc в качестве элюента с получением бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (958 мг, 1,689 ммоль, 44,54% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 567,2 [M+H]⁺.

Стадия С: трет-бутил (S)-2-(((4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат: в пробирке для проведения реакций под воздействием микроволнового излучения, через раствор бензил (S)-4-(2-хлор-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (250 мг, 0,441 ммоль) в диоксане (2204 мкл, 0,441 ммоль) барботировали аргон в течение 5 мин. Последовательно добавляли (S)-(-)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пирролидинеметанол (222 мг, 1,10 ммоль), Cs₂CO₃ (431 мг, 1,32 ммоль) и метансульфонат(2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-изопропокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (37,5 мг, 0,0441 ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь продували Ar в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь закрывали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат. Твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя 0→20% ДХМ/MeOH + 2% NH₄OH. Все фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (306 мг, 0,418 ммоль, 94,8% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 598,3 [M+H]⁺.

Стадия D: бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил (S)-2-(((4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (93 мг, 0,1556 ммоль) растворяли в дихлорметане (1556 мкл, 0,1556 ммоль) и добавляли основание Хунига (135,9 мкл, 0,7779 ммоль) и бензилкарбонохлоридат (33,31 мкл, 0,2334 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и воды, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии используя 0→15% ДХМ/MeOH + 2% NH₄OH в качестве элюента. Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (367 мг, 0,5014 ммоль, 322,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 732,4 [M+H]⁺.

Стадия E: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (367 мг, 0,501 ммоль) растворяли в ДХМ (5014 мкл, 0,501 ммоль) и добавляли ТФК (193 мкл, 2,51 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакции не наблюдалось. Смесь концентрировали при пониженном давлении и ресуспендировали в ДХМ. К данной смеси добавляли HCl (4М в диоксане, 500 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реак-

ционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между 1М NaOH и ДХМ. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (192 мг, 0,304 ммоль, 60,6% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 632,3 $[M+H]^+$.

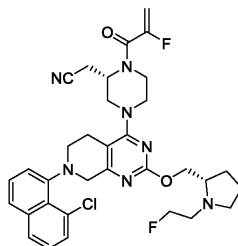
Стадия F: бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат: к перемешиваемому раствору бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,23742 ммоль) в 2,5 мл ДМФА добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле (8,5465 мг, 0,35614 ммоль)). После 15 мин, добавляли (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (142,00 мг, 0,59356 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой, и EtOAc, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенный органический слой промывали дополнительным количеством воды, и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (187 мг, 0,237 ммоль, 99,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 790,4 $[M+H]^+$.

Стадия G: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: раствор бензил (S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (187 мг, 0,237 ммоль) в EtOH (2367 мкл, 0,237 ммоль) и ТГФ (2367 мкл, 0,237 ммоль) продували N_2 в течение 5 мин. К этому раствору добавляли палладий (63,0 мг, 0,0592 ммоль) (тип Degussa, 10% мас., 50% H_2O) и немедленно закрывали, и продували N_2 в течение дополнительных 5 мин. Затем раствор перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь разбавляли MeOH и фильтровали через слой целита. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (134 мг, 0,204 ммоль, 86,3% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 656,4 $[M+H]^+$.

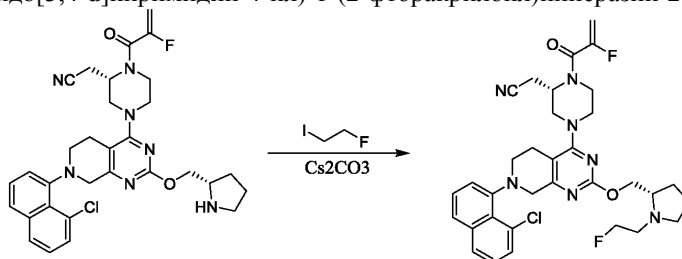
Стадия H: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: при 0°C, в 25 мл круглодонную колбу, содержащую N,N-диметилформамид (2043 мкл, 0,204 ммоль), добавляли 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (134 мг, 0,204 ммоль) и основание Хунига (71,4 мкл, 0,409 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя 2-фторакиловую кислоту (22,1 мг, 0,245 ммоль) в одну порцию. Затем, к перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (182 мкл, 0,306 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. В реакционную смесь добавляли водным NaOH и водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (120 мг, 0,165 ммоль, 80,7% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 728,4 $[M+H]^+$.

Стадия I: 2-(((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(2-(((S)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (50 мг, 0,069 ммоль) растворяли в дихлорметане (687 мкл, 0,069 ммоль) и добавляли соляную кислоту (52 мкл, 0,21 ммоль) (4М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и ресуспендировали в смеси 60:40 MeCN: H_2O и очищали (преп-ВЭЖХ), элюируя смесью 5→95% MeCN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие продукт, объединяли и распределяли между 1М NaOH и ДХМ, и слои разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством ДХМ. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(((S)-1-(2-фторакилоил)-4-(2-(((S)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (2,7 мг, 0,0044 ммоль, 6,4% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 614,3 $[M+H]^+$.

Пример 598

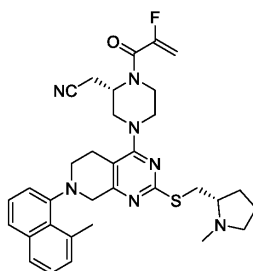


2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

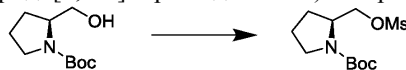


Стадия А: 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,0508 ммоль) растворяли в ацетонитриле (508 мкл, 0,0508 ммоль) и одной порцией добавляли карбонат цезия (19,9 мг, 0,0610 ммоль). Затем к этой смеси добавляли 1-фтор-2-йодэтан (3,72 мкл, 0,0458 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно суспендировали смесью 60:40 MeCN:вода и очищали (преп-ВЭЖХ), элюируя смесью 5→95% MeCN/0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и распределяли между EtOAc и 1M NaOH, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (2×). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (4,8 мг, 0,00755 ммоль, 14,8% выход). ЭСИ+ХИАД МС m/z 636,3 [M+H]⁺.

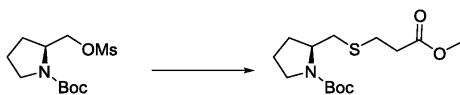
Пример 599



2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтаген-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

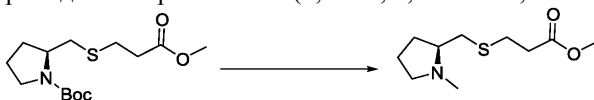


Стадия А: к трет-бутил (S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат: к раствору трет-бутил (S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилату (3,0 г, 14,91 ммоль) в ДХМ (74,53 мл, 14,91 ммоль), охлажденному до 0°C, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,01 мл, 22,36 ммоль), затем добавляли метансульфонилхлорид (1,38 мл, 17,89 ммоль) в течение 1 мин и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь промывали смесью 1:1 вода/насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл) и слои разделяли. Объединенный органический слой затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем вещество очищали с помощью хроматографии, используя 0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением трет-бутил (S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,786 г, 13,55 ммоль, 90,9% выход).

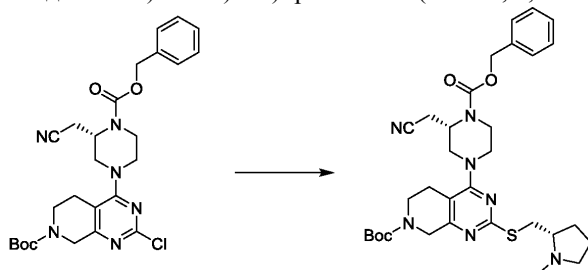


Стадия В: трет-бутил (S)-2-(((3-метокси-3-оксопропил)тио)метил)пирролидин-1-карбоксилат: трет-бутил (S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат

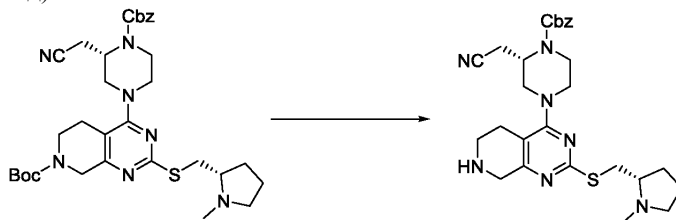
(2,00 г, 7,16 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,665 г, 14,32 ммоль) помещали в диоксане (10 мл) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли NaOH (0,5 М) и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением трет-бутил (S)-2-(((3-метокси-3-оксопропил)тио)метил)пирролидин-1-карбоксилата (2,172 г, 7,16 ммоль, 99% выход).



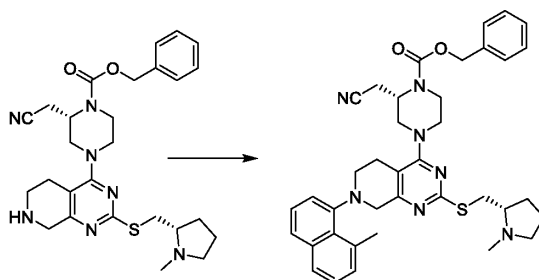
Стадия С: метил (S)-3-(((1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)пропаноат: в вials добавляли трет-бутил (S)-2-(((3-метокси-3-оксопропил)тио)метил)пирролидин-1-карбоксилат (2,172 г, 7,16 ммоль) в муравьиной кислоте (6,751 мл, 179,0 ммоль), затем добавляли формальдегид (10,76 мл, 143,2 ммоль) (37% водный раствор). Смесь затем нагревали до 65°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и медленно добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, и смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (3×20 мл). Экстракты объединяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-20% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением метил (S)-3-(((1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)пропаноата (186 мг, 0,86 ммоль, 12% выход).



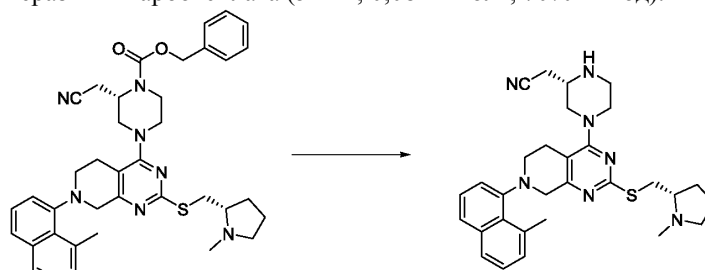
Стадия D: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат: метил (S)-3-(((1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)пропаноат (186 мг, 0,854 ммоль) помещали в диоксане (5 мл). Добавляли KOtBu (1708 мкл, 1,71 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли трет-бутил (S)-4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (300 мг, 0,569 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Экстракты объединяли и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ с 0,25% NH_4OH) с получением трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилата (72 мг, 0,116 ммоль, 20,3% выход).



Стадия Е: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: трет-бутил 4-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат (72 мг, 0,12 ммоль) помещали в ДХМ (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли HCl (145 мкл, 0,58 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и помещали в ДХМ. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (61 мг, 0,12 ммоль).



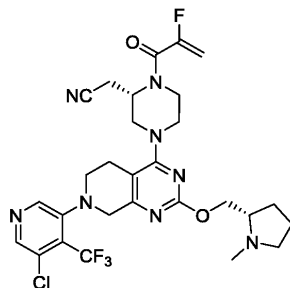
Стадия F: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору бензил (S)-2-(цианометил)-4-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (61 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли 1-бром-8-метилнафтаден (78 мг, 0,35 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем добавляли Cs₂CO₃ (190 мг, 0,58 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21 мг, 0,023 ммоль) и Xantphos (27 мг, 0,047 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали с помощью хроматографии, используя 1→12% MeOH/ДХМ с 2% NH₄OH в качестве добавки с получением бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (54 мг, 0,082 ммоль, 70% выход).



Стадия G: 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (54 мг, 0,082 ммоль) помещали в ДХМ (10 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли АСОН (14,01 мкл, 0,244 ммоль) и TMS-I (69,67 мкл, 0,490 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбонат натрия и смесь экстрагировали ДХМ. Экстракты концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (5-95% MeCN в воде с 0,1% ТФК). Затем выделенный продукт высвобождали, добавляя ДХМ и добавляя насыщенный раствор гидрокарбонат натрия. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (8 мг, 0,15 ммоль, 19%).

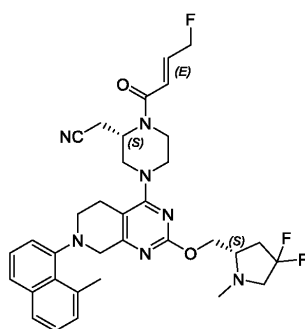
Стадия H: 2-(((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил: к раствору при 0°C N,N-диметилформамида (152 мкл, 0,015 ммоль) добавляли 2-(((S)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (8,0 мг, 0,015 ммоль) и триэтиламин (7,37 мкл, 0,053 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали, добавляя 2-фторакриловую кислоту (4,10 мг, 0,046 ммоль) в одну порцию. Затем, к перемешиваемой смеси медленно добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (13,5 мкл, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали ДХМ, и экстракты концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ с 0,25% NH₄OH) с получением 2-(((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтаден-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)тио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (2,3 мг, 0,0038 ммоль, 25,3% выход). ЭС+ХИАД МС m/z 600,3 [M+H]⁺.

Пример 600

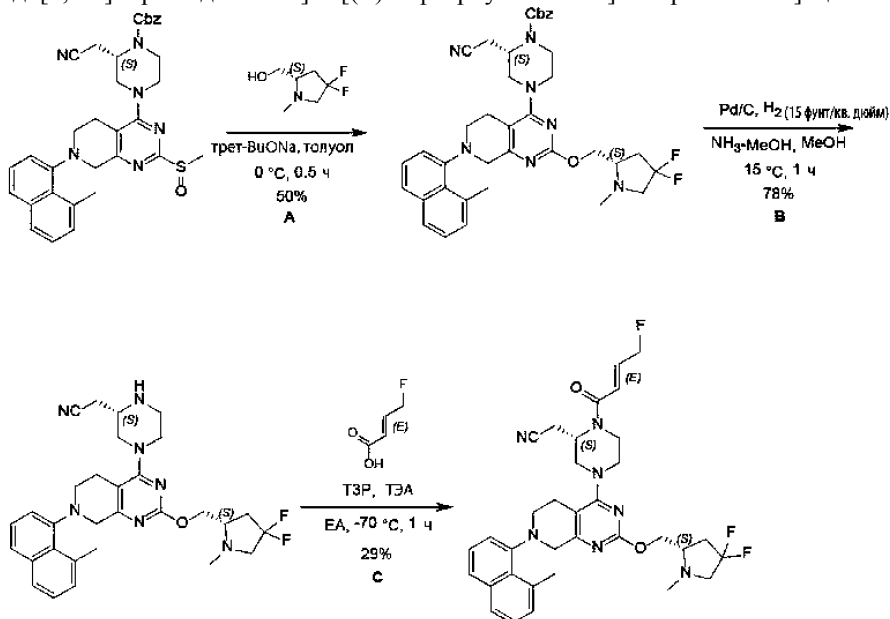


2-((S)-4-(7-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил
2-((S)-4-(7-(5-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиrido[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, получали подобно примеру 359, заменяя 3,5-дихлор-4-(трифторметил)пиридин на 1-бром-8-метилнафтаген на стадии А. ЭС+ХИАД МС m/z 623,2 [M+H]⁺.

Пример 601



2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 841 мкмоль, 1 экв.) и [(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (191 мг, 1,26 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (162 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. После завершения реакции смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с по-

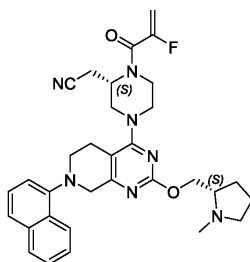
лучением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 418 мкмоль, 50% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 682.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 381 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 10% чистота), NH₃/MeOH (3 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (180 мг, 296 мкмоль, 78% выход, 90% чистота) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 548.

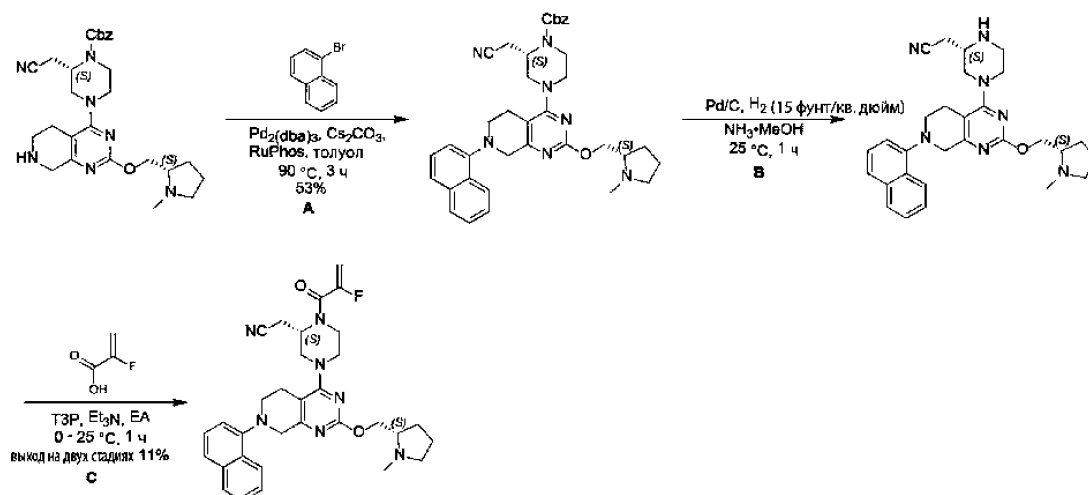
Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(Е)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (150 мг, 274 мкмоль, 1 экв.), ТЭА (222 мг, 2,19 ммоль, 305 мкл, 8 экв.) и (Е)-4-фторбут-2-еновой кислоты (57,0 мг, 548 мкмоль, 2 экв.) в ЭА (3 мл) добавляли ТЗР (523 мг, 822 мкмоль, 489 мкл, 50% чистота в ЭА, 3 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 1 М HCl (2,2 мл) при -70°C, перемешивали до тех пор, пока не осталось льда. Слои разделяли. Органический слой подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al₂O₃, EtOAc/MeOH от 1/0 до 20/1) с последующим добавлением преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(Е)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (50,6 мг, 78 мкмоль, 29% выход, 98% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 634.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45- 7,38 (м, 1H), 7,38- 7,32 (м, 1H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 7,09 - 6,93 (м, 1H), 6,60 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,32 - 4,93 (м, 3H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,45 (тд, J=5,2, 11,2 Гц, 1H), 4,32 -3,63 (м, 6H), 3,58- 3,36 (м, 3H), 3,25- 2,96 (м, 5H), 2,93 (с, 3H), 2,88- 2,77 (м, 1H), 2,75- 2,50 (м, 3H), 2,46 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,34 - 2,15 (м, 1H).

Пример 602



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



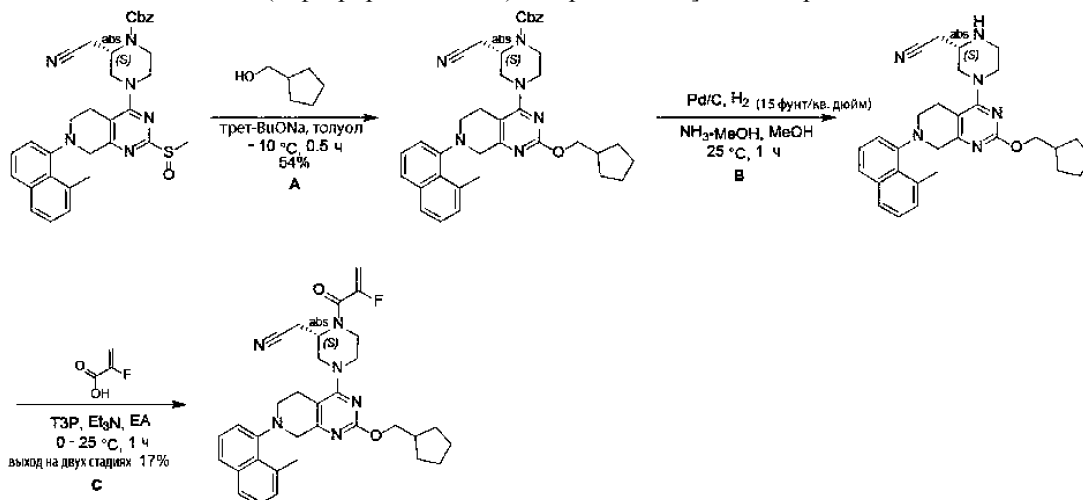
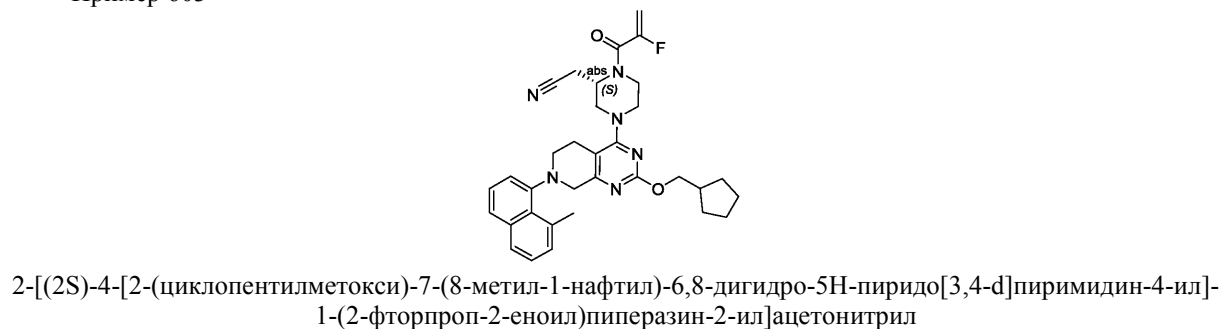
Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 593 мкмоль, 1,0 экв.), 1-бромнафтадена (184 мг, 890 мкмоль, 124 мкл, 1,5 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,3 мг, 59,3 мкмоль, 0,1 экв.), Cs_2CO_3 (483 мг, 1,48 ммоль, 2,5 экв.) и RuPhos (55,4 мг, 119 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (1×50 мл), и органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% МК). Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH ~ 8, а затем экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 317 мкмоль, 53% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 632.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 158 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10% чистота) и $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (8 мл, 20% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (70 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующих стадиях без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 498.

Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60 мг, 121 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (21,7 мг, 241 мкмоль, 2,0 экв.) и Et_3N (97,6 мг, 965 мкмоль, 134 мкл, 8,0 экв.) в этилацетате (6 мл) добавляли ТЗР (230 мг, 362 мкмоль, 215 мкл, 50% чистота, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0 - 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (6 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол = от 20/1 до 5/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 60-78%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (7,23 мг, 12,7 мкмоль, 11% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 571.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,27 - 8,16 (м, 1H), 7,91- 7,81 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55- 7,47 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,56 - 5,33 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,2, 16,8 Гц, 1H), 4,85 (уш. с, 1H), 4,41 (дд, J=5,2, 10,8 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 2H), 4,22 - 3,96 (м, 4H), 3,75- 3,21 (м, 4H), 3,12 (уш. т, J=6,8 Гц, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,70 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,38- 2,23 (м, 1H), 2,15- 1,99 (м, 1H), 1,94 - 1,73 (м, 3H).

Пример 603



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору циклопентилметанола (50,5 мг, 504 мкмоль, 54,6 мкл, 3,0 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 168 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли трет-BuONa (48,5 мг, 504 мкмоль, 3,0 экв.) при -10°C. Смесь перемешивали при -10°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакцию смесь вливали в воду (5 мл) при -10°C, а затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 до 3/1). Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (58 мг, 91,6 мкмоль, 54% выход, 99,6% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 631.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,61 (м, 2H), 7,46 - 7,30 (м, 7H), 7,26 - 7,16 (м, 2H), 5,27 - 5,15 (м, 2H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,32 - 3,72 (м, 7H), 3,59 - 3,30 (м, 2H), 3,24 - 2,87 (м, 7H), 2,87 - 2,30 (м, 4H), 1,90 - 1,76 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,57 - 1,51 (м, 1H), 1,42 - 1,21 (м, 3H).

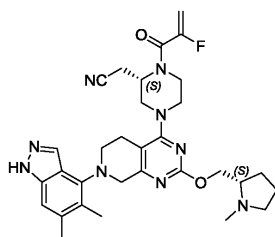
Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (58 мг, 92,0 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10% чистота) и NH₃·MeOH (2 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (34 мг, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали на следующих стадиях без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 497.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (30 мг, 60,4 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (16,3 мг, 181 мкмоль, 3,0 экв.) и Et₃N (55,0 мг, 544 мкмоль, 75,7 мкл, 9,0 экв.) в ЭА (2,0 мл) добавляли ТЗР (154 мг, 242 мкмоль, 144 мкл, 50% чистота, 4,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (6 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным

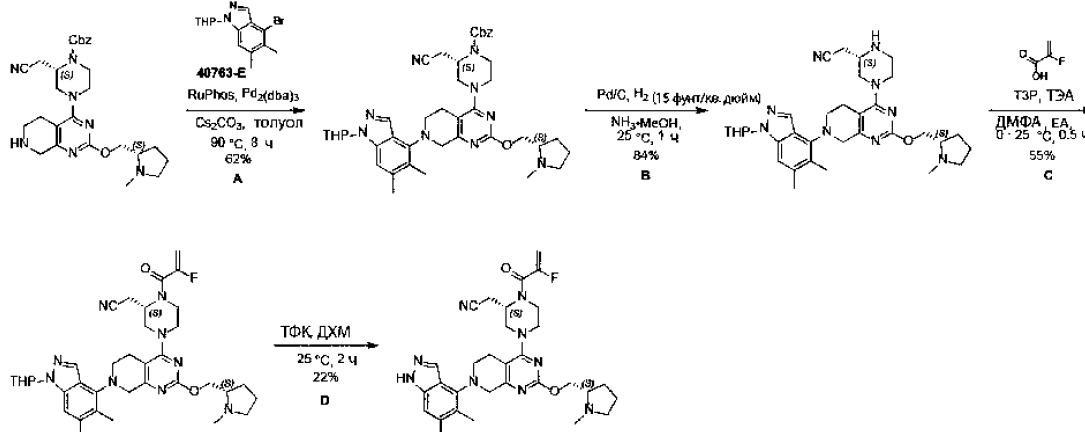
раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 65-95%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[2-(циклопентилметокси)-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (8,85 мг, 15,3 мкмоль, две стадии 17% выход, 98,2% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 569.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,70 (уш. д., J=8,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,61 (м, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 5,56 - 5,32 (м, 1H), 5,25 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,89 (уш. с, 1H), 4,33 - 3,98 (м, 5H), 3,95 - 3,72 (м, 2H), 3,60 - 3,39 (м, 2H), 3,30 - 2,96 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,91 - 2,73 (м, 2H), 2,69 - 2,54 (м, 1H), 2,45 - 2,29 (м, 1H), 1,93 - 1,74 (м, 2H), 1,69 - 1,62 (м, 2H), 1,60 - 1,53 (м, 2H), 1,45 - 1,25 (м, 2H).

Пример 604



2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 1,98 ммоль, 1 экв.), 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-илиндазола (795 мг, 2,57 ммоль, 1,3 экв.), RuPhos (369 мг, 791 мкмоль, 0,4 экв.), Cs₂CO₃ (1,61 г, 4,94 ммоль, 2,5 экв.) и Pd₂(dba)₃ (362 мг, 396 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (20 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали твердым NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 1,23 ммоль, 62% выход, 100% чистота) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,98 (с, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 5H), 7,22 (с, 1H), 5,66 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,0 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,18 - 4,14 (м, 1H), 4,04 (уш. д., J=12,0 Гц, 2H), 3,95 - 3,84 (м, 1H), 3,75 (дт, J=2,8, 10,8 Гц, 1H), 3,50 (уш. т, J=5,2 Гц, 2H), 3,30 (уш. с, 2H), 3,13 - 2,98 (м, 2H), 2,95 - 2,52 (м, 6H), 2,47 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,30 - 2,23 (м, 1H), 2,22 - 2,11 (м, 1H), 2,07 (уш. д., J=3,2 Гц, 1H), 1,89 - 1,63 (м, 8H).

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-

индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,9 г, 1,23 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли NH₃·MeOH (20 мл, 20% чистота), Pd/C (0,45 г, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. По завершении катализатор удаляли фильтрованием через слой целита. Растворитель удаляли при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (620 мг, 1,03 ммоль, 84% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 600.

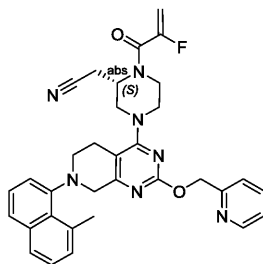
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (600 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (180 мг, 2,00 ммоль, 2 экв.) в ЭА (4 мл) и ТЭА (304 мг, 3,00 ммоль, 414 мкл, 3 экв.) с последующим добавлением ТЗР (955 мг, 1,50 ммоль, 892 мкл, 50% чистота в EtOAc, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали твердым NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (380 мг, 554 мкмоль, 55% выход, 98% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 672.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,98 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 5,66 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 5,51- 5,32 (м, 1H), 5,25 (уш. дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,09 - 4,59 (м, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 1H), 4,26 (уш. с, 2H), 4,19 - 4,14 (м, 1H), 4,05 (уш. д., J=14,4 Гц, 2H), 4,00 - 3,91 (м, 1H), 3,76 (дт, J=2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,59 - 3,39 (м, 3H), 3,37 - 3,21 (м, 1H), 3,14 - 3,02 (м, 2H), 2,90-2,52 (м, 6H), 2,48 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,29 - 2,23 (м, 1H), 2,22 - 2,08 (м, 2H), 1,90 -1,69 (м, 8H).

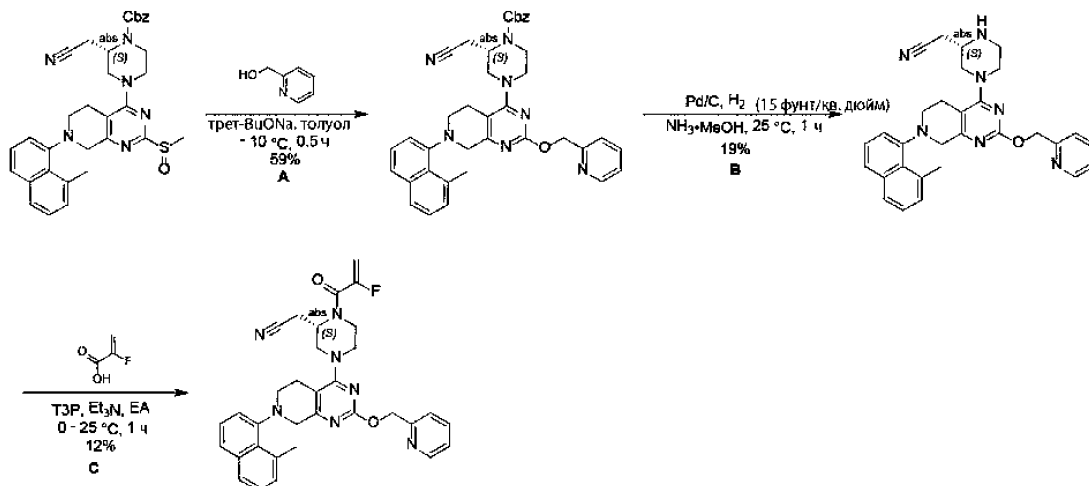
Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (360 мг, 536 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (0,4 мл) добавляли ТФК (1,22 г, 10,7 ммоль, 794 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Отделенный водный слой экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали твердым NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 40-70%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (73,3 мг, 120 мкмоль, 22% выход, 96,6% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 588.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,97 (уш. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,55- 5,31 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 5,08 - 4,50 (м, 1H), 4,39 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,20 - 3,68 (м, 4H), 3,65 - 3,27 (м, 4H), 3,10 (уш. т, J=7,8 Гц, 2H), 3,02 - 2,72 (м, 4H), 2,71 - 2,60 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,31 - 2,24 (м, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 1H), 1,93 - 1,73 (м, 3H).

Пример 605



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-пиридилметанола (55,1 мг, 504 мкмоль, 48,7 мкл, 3,0 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 168 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (5,00 мл) добавляли трет-BuONa (48,5 мг, 504 мкмоль, 3,0 экв.) при -10°C. Смесь перемешивали при -10°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1 до 1/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (64,0 мг, 98,8 мкмоль, 59% выход, 98,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 641.

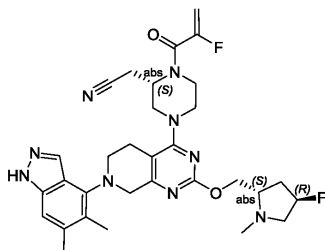
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (64,0 мг, 100 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляли Pd/C (20,0 мг, 10% чистота) и NH₃·MeOH (2,00 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан/метанол = от 100/1 до 8/1). 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (15,0 мг, 19,3 мкмоль, 19% выход, 64,9% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 506.

Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (10,0 мг, 19,8 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (5,34 мг, 59,3 мкмоль, 3,0 экв.) и Et₃N (18,0 мг, 178 мкмоль, 24,8 мкл, 9,0 экв.) в EtOAc (2,00 мл) добавляли ТЗР (50,3 мг, 79,1 мкмоль, 47,1 мкл, 50% чистота в этилацетате, 4,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (3,00 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол = от 50/1 до 10/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%:

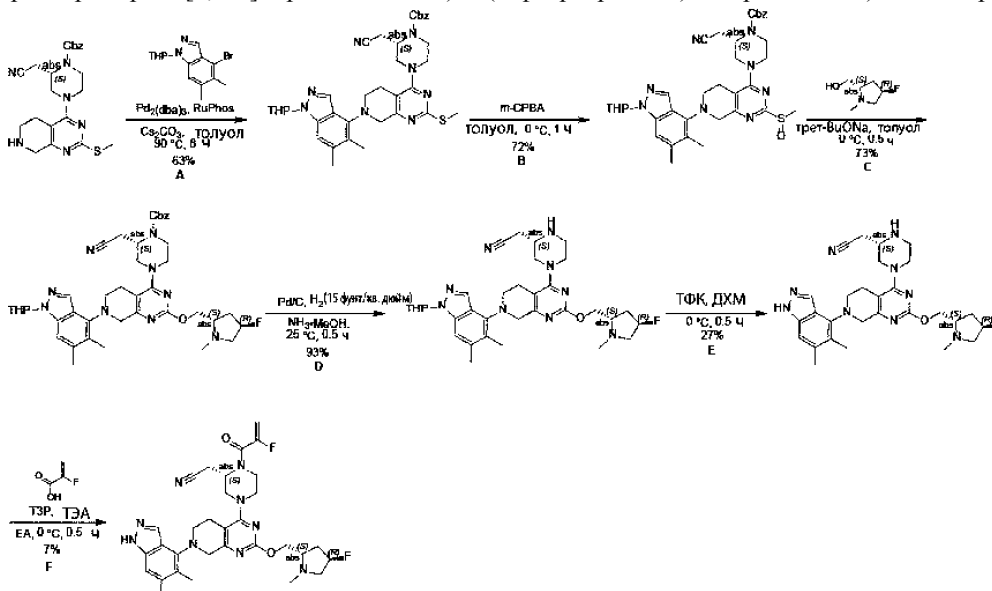
50-80%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-(2-пиридилметокси)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (1,41 мг, 2,44 мкмоль, 12% выход, 99,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 579.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,61 - 8,55 (м, 1H), 7,74 - 7,62 (м, 3H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,45 - 7,32 (м, 2H), 7,26 - 7,17 (м, 3H), 5,52 - 5,48 (м, 2H), 5,47 - 5,33 (м, 1H), 5,25 (д, J=3,6, 17,2 Гц, 1H), 4,79 (уш. с, 1H), 4,38 - 3,73 (м, 6H), 3,61 - 3,41 (м, 2H), 3,26 - 3,12 (м, 2H), 3,09 - 2,95 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,85 - 2,56 (м, 2H).

Пример 606



2-((S)-4-(7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакирилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.), 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (7,05 г, 22,8 ммоль, 2,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (2,09 г, 2,28 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos (2,13 г, 4,56 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (9,29 г, 28,5 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (100 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 8 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 2/1) и дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (4,90 г, 7,20 ммоль, 63% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 667.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,98 (с, 1H), 7,50 - 7,31 (м, 5H), 7,22 (с, 1H), 5,66 (д, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 5,27 - 5,13 (м, 2H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,13 - 3,97 (м, 3H), 3,89 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,81-3,68 (м, 1H), 3,51 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,30 (уш. с, 2H), 3,04 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,93 - 2,66 (м, 4H), 2,62 - 2,48 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,23 - 2,12 (м, 1H), 2,11 - 2,05 (м, 1H), 1,85- 1,67 (м, 3H).

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 749 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли m-CPBA (152 мг, 749 мкмоль, 85% чистота, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 539 мкмоль, 72% выход, 92% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 683.

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 512 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли трет-BuONa (148 мг, 1,54 ммоль, 3,0 экв.) и [(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (136 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (280 мг, 372 мкмоль, 73% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 752.

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 306 мкмоль, 1,0 экв.) в метаноле (2,0 мл) добавляли сухой Pd/C (50,0 мг, 10% чистота) и NH₃/метанол (1,00 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (180 мг, 285 мкмоль, 93% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 618.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (30 мг, 48,6 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (300 мкл) добавляли ТФК (221 мг, 1,94 ммоль, 144 мкл, 40 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Смесь доводили до pH ~ 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 26-56%, 1 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-2-[[[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (7,08 мг, 13,1 мкмоль, 27% выход, 98,5% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 534.

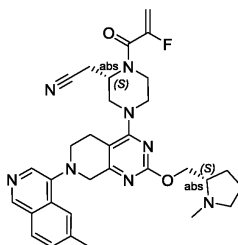
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,14 (уш. с, 1H), 8,04 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,32 - 5,03 (м, 1H), 4,44 (дд, J=4,4, 11,2 Гц, 1H), 4,33 - 4,19 (м, 3H), 4,00 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,82 (уш. д., J=12,0 Гц, 1H), 3,65- 3,41 (м, 3H), 3,27 (уш. д., J=6,4 Гц, 1H), 3,17 - 2,95 (м, 4H), 2,90 (уш. дд, J=10,0, 12,4 Гц,

1H), 2,83 - 2,47 (м, 8H), 2,41 (с, 3H), 2,38 - 2,23 (м, 4H), 2,09 - 1,90 (м, 1H).

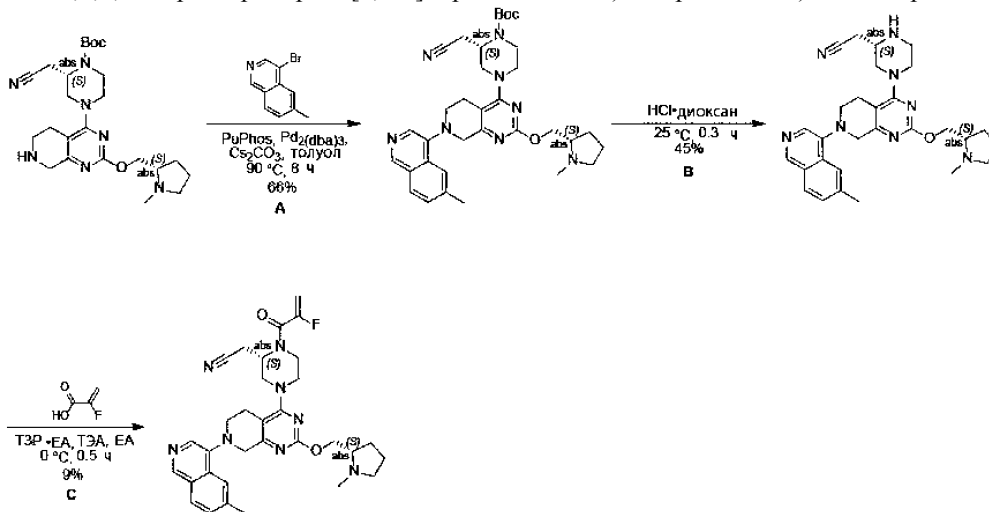
Стадия Е: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 187 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (25,3 мг, 281 мкмоль, 1,5 экв.) в этилацетате (2,0 мл) добавляли ТЗР (477 мг, 749 мкмоль, 446 мкл, 50% чистота в этилацетате, 4,0 экв.) и ТЭА (114 мг, 1,12 ммоль, 156 мкл, 6,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол= 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-68%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (8 мг, 12,8 мкмоль, 7% выход, 96,9% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 606.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,03 (уш. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,42 (д, J=6,4 Гц, J=47,2 Гц 1H), 5,31- 5,05 (м, 2H), 5,04 - 3,76 (м, 9H), 3,65- 3,47 (м, 3H), 3,42 - 3,25 (м, 1H), 3,20 - 2,70 (м, 6H) 2,70 - 2,55 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,38 - 2,25 (м, 4H), 2,10 - 1,87 (м, 1H).

Пример 607



2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(6-метилизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 530 мкмоль, 1,0 экв.), 4-бром-6-метил-изохинолина (235 мг, 1,06 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos (98,9 мг, 212 мкмоль, 0,4 экв.), Pd₂(dba)₃ (97,1 мг, 106 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (432 мг, 1,33 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом

(3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. трет-Бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (230 мг, 349 мкмоль, 66% выход, 93% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 613.

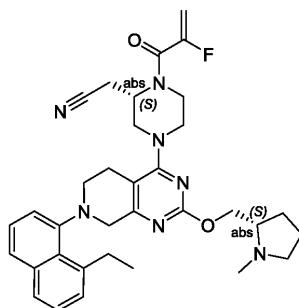
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 81,6 мкмоль, 1,0 экв.) в диоксане (400 мкл) добавляли HCl /диоксан (4 М, 408 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Смесь доводили до pH ~ 8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 28-58%, 1 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (19 мг, 37 мкмоль, 45% выход, 99,9% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 513.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,94 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 - 7,83 (м, 2H), 7,45 (дд, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,17 (дд, J=6,8, 10,8 Гц, 1H), 4,03 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,86 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,42 (уш. т., J=5,2 Гц, 2H), 3,33 - 3,22 (м, 1H), 3,17 - 2,80 (м, 7H), 2,72 - 2,63 (м, 1H), 2,61 - 2,52 (м, 5H), 2,47 (с, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 1H), 2,11 - 2,06 (м, 1H), 1,89 - 1,68 (м, 3H).

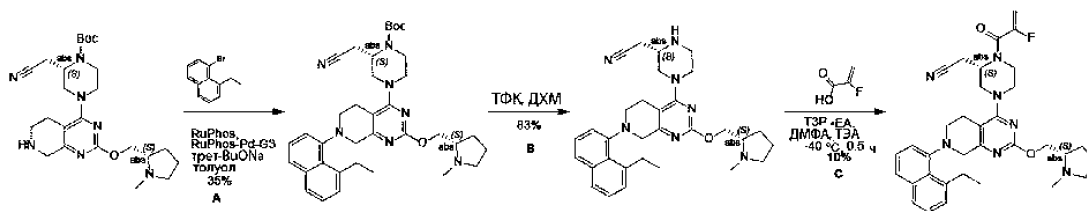
Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 195 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (35,1 мг, 390 мкмоль, 2,0 экв.) в этилацетате (2 мл) добавляли ТЗР (372 мг, 585 мкмоль, 348 мкл, 50% чистота в этилацетате, 3,0 экв.) и ТЭА (158 мг, 1,56 ммоль, 217 мкл, 8,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол= от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-62%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(6-метил-4-изохинолил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (11 мг, 18,6 мкмоль, 9% выход, 98,9% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 585.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,96 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 2H), 7,46 (дд, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 5,49 - 5,36 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,88 (уш. с, 1H), 4,50 - 4,29 (м, 3H), 4,27 - 3,96 (м, 4H), 3,61 - 3,30 (м, 4H), 3,22 - 3,06 (м, 2H), 3,04 - 2,77 (м, 4H), 2,75 - 2,65 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,31 - 2,29 (м, 1H), 2,15 - 1,97 (м, 1H), 1,80 - 1,77 (м, 3H).

Пример 608



2-[(2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 508,91 мкмоль, 1 экв.), трет-BuONa (146,72 мг, 1,53 ммоль, 3 экв.), RuPhos (47,50 мг, 101,78 мкмоль, 0,2 экв.) и RuPhos Pd G3 (85,13 мг, 101,78 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли 1-бром-8-этил-нафтален (239,31 мг, 1,02 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. В смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-ВЭЖХ (C18, 0,1% МК в воде, 0-45% MeCN). Продукт трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (113 мг, 180,57 мкмоль, 35,48% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:626.

Стадия В: 2-[[2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору трет-бутил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (103 мг, 164,59 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (2 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) при 25°C до pH 8, а затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 2-[[2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (81 мг, неочищенный) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 526.

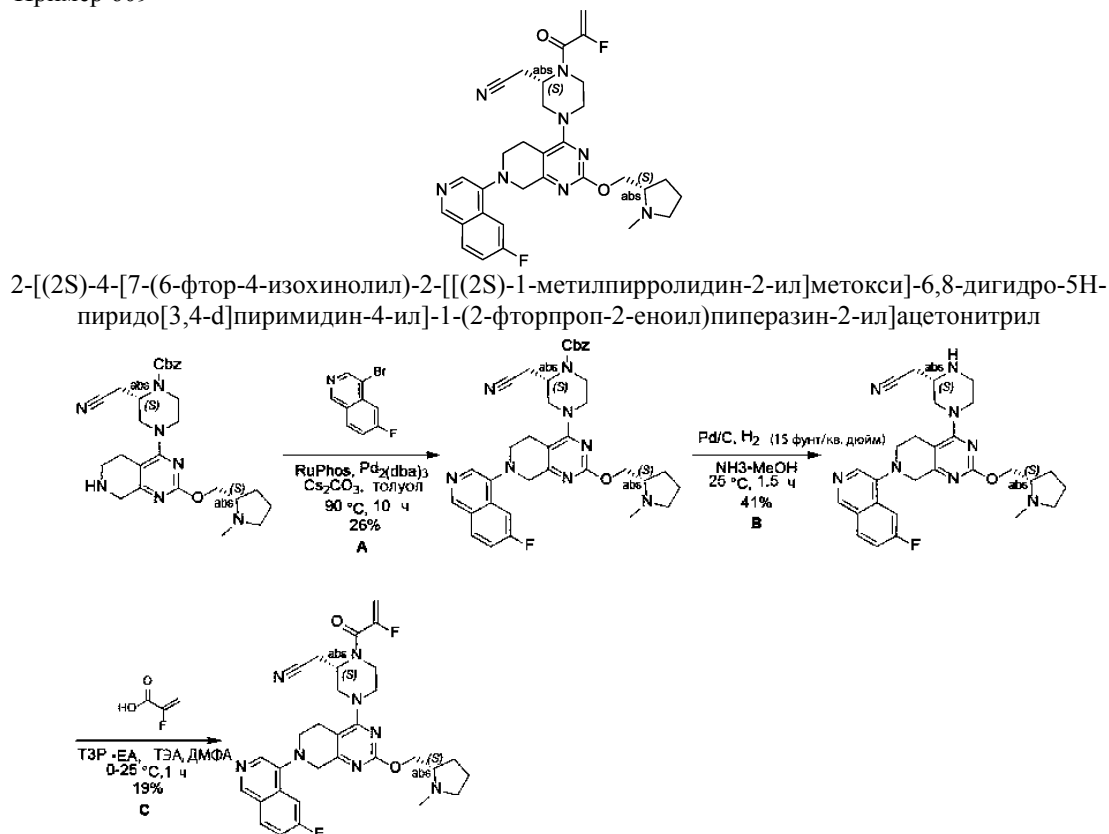
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,66 - 7,55 (м, 2H), 7,37 - 7,25 (м, 2H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,19 - 7,14 (м, 1H), 4,36 - 4,26 (м, 1H), 4,21 - 4,02 (м, 2H), 4,00 - 3,62 (м, 3H), 3,56 - 2,73 (м, 11H), 2,65 - 2,34 (м, 7H), 2,26 - 2,14 (м, 1H), 2,02 - 1,88 (м, 1H), 1,82 - 1,62 (м, 4H), 1,13 - 1,02 (м, 3H).

Стадия С: 2-[[2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[[2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (61 мг, 116,04 мкмоль, 1 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (20,90 мг, 232,08 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (281,81 мг, 2,78 ммоль, 387,63 мкл, 24 экв.) и ТЗР (332,29 мг, 1,04 ммоль, 310,55 мкл, 9 экв.) при -40°C. После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (3×20 мл) и разбавляли этилацетатом (3×20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин). Смесь разбавляли водой (3×20 мл) и разбавляли этилацетатом (3×20 мл).

Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[[2S)-4-[7-(8-этил-1-нафтил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (7 мг, 11,63 мкмоль, 10,02% выход, 99,3% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]:598.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,67 - 7,54 (м, 2H), 7,39 - 7,26 (м, 2H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,45 - 5,24 (м, 1H), 5,23 - 5,12 (м, 1H), 4,95 - 4,58 (м, 1H), 4,33 - 4,25 (м, 1H), 4,25 - 3,63 (м, 6H), 3,57 - 3,33 (м, 3H), 3,21 - 2,49 (м, 10H), 2,44 - 2,35 (м, 3H), 2,27 - 2,15 (м, 1H), 2,03 - 1,90 (м, 1H), 1,82 - 1,66 (м, 3H), 1,13 - 1,04 (м, 3H).

Пример 609



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 791 мкмоль, 1,0 экв.), 4-бром-6-фторизохинолина (215 мг, 949 мкмоль, 1,2 экв.), Cs₂CO₃ (773 мг, 2,37 ммоль, 3,0 экв.) и RuPhos (148 мг, 316 мкмоль, 0,4 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (145 мг, 158 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували N₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографией [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и подщелачивали твердым NaHCO₃, концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 204 мкмоль, 26% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества.

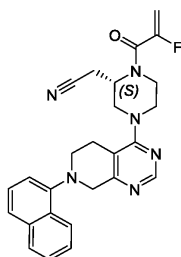
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 46,1 мкмоль, 1,0 экв.) и NH₃·MeOH (0,3 мл, 20% чистота) в MeOH (0,3 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-60%, 1 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (9,78 мг, 18,9 мкмоль, 41% выход, 99,9% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 517.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,00 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (дд, J=5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 7,39 (дт, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,18 (дд, J=6,8, 10,4 Гц, 1H), 4,02 (уш. д., J=12,4 Гц, 1H), 3,91 - 3,82 (м, 1H), 3,47 - 3,35 (м, 2H), 3,33 - 3,24 (м, 1H), 3,18 - 3,07 (м, 3H), 3,07 - 2,97 (м, 1H), 2,93 (дд, J=9,6, 12,8 Гц, 1H), 2,85 (уш. с, 2H), 2,73 - 2,64 (м, 1H), 2,56 (дд, J=2,4, 6,4 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,34 - 2,24 (м, 1H), 2,13 - 2,00 (м, 1H), 1,91 - 1,76 (м, 3H).

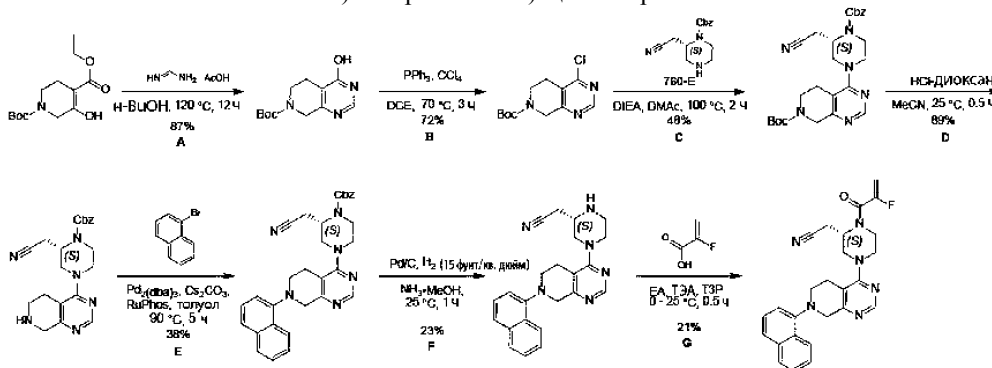
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80 мг, 155 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (41,8 мг, 464 мкмоль, 3,0 экв.) и ТЭА (235 мг, 2,32 ммоль, 323 мкл, 15 экв.) в этилацетате (1,5 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли ТЗР (493 мг, 774 мкмоль, 460 мкл, 50% чистота, 5,0 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (10 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 40-70%, 1 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(6-фтор-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрила (17,4 мг, 29,3 мкмоль, 19% выход, 99,2% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 589.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 9,01 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,03 (дд, J=5,6, 8,8 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1Н), 7,40 (дт, J=2,4, 8,8 Гц, 1Н), 5,52 - 5,35 (м, 1Н), 5,27 (дд, J=3,6, 17,2 Гц, 1Н), 5,02 - 4,62 (м, 1Н), 4,46 - 4,38 (м, 1Н), 4,36 - 4,25 (м, 2Н), 4,24 - 4,07 (м, 3Н), 4,02 (уш. д., J=13,2 Гц, 1Н), 3,62 - 3,29 (м, 4Н), 3,13 (уш. с, 2Н), 3,03 - 2,93 (м, 2Н), 2,91-2,77 (м, 2Н), 2,72 (уш. с, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 2,32 (уш. д., J=8,4 Гц, 1Н), 2,13 - 2,02 (м, 1Н), 1,92 - 1,70 (м, 3Н).

Пример 610



(S)-2-(1-(2-фторакилоил)-4-(7-(нафтаген-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. К смеси О1-трет-бутил О4-этил 3-оксипиперидин-1,4-дикарбоксилата (5,00 г, 18,4 ммоль, 1,00 экв.) в *n*-BuOH (30,0 мл) добавляли уксусную кислоту; одной порцией метанимидамида (9,59 г, 92,2 ммоль, 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя. В остаток добавляли воду (30,0 мл) и фильтровали. Осадок промывали водой (30,0 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение трет-бутил 4-гидрокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (4,10 г, 16,1 ммоль, 87% выход, 98,4% чистота) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 196.

Стадия В: трет-бутил 4-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. К смеси трет-бутил 4-гидрокси-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилата (3,30 г, 13,1 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (60,0 мл) добавляли PPh₃ (6,89 г, 26,3 ммоль, 2,00 экв.), CCl₄ (6,06 г, 39,4 ммоль, 3,79 мл, 3,00 экв.) одной порцией в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат= от 20/1 до 1/1). Соединение трет-бутил 4-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат (2,54 г, 9,42 ммоль, 72% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 214.

Стадия С: трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-7-карбоксилат. К смеси трет-бутил 4-хлор-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-

d]пиримидин-7-карбоксилата (1,30 г, 4,82 ммоль, 1,00 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,86 ммоль, 0,80 экв.) в DMAc (30,0 мл) добавляли DIEA (3,11 г, 24,1 ммоль, 4,20 мл, 5,00 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали водой (30 мл×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1). Соединение трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилат (1,18 г, 2,30 ммоль, 48% выход, 96% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 493.

Стадия D: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил 4-[(3S)-4-бензилоксикарбонил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбоксилата (1,20 г, 2,44 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4,00 М, 12,2 мл, 20,0 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил) пиперазин-1-карбоксилат (883 мг, 2,16 ммоль, 89% выход, 96% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 393.

Стадия E: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 764 мкмоль, 1,00 экв.) и 1-бромнафталена (317 мг, 1,53 ммоль, 212 мкл, 2,00 экв.) в толуоле (15,0 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (140 мг, 153 мкмоль, 0,20 экв.), RuPhos (143 мг, 306 мкмоль, 0,40 экв.) Cs₂CO₃ (747 мг, 2,29 ммоль, 3,00 экв.) в одну порцию в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл×2). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 289 мкмоль, 38% выход) получали в виде желтого твердого вещества.

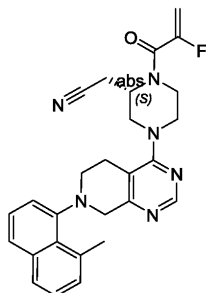
Стадия F: 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 96,4 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляли Pd/C (30,0 мг, 10% чистота), NH₃·MeOH (0,50 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 35-59%, 10 мин). Соединение 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (8,63 мг, 22,4 мкмоль, 23% выход, 99,8% чистота) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 385.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,63 (с, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 1H), 7,91- 7,84 (м, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,48 (м, 2H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,99 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,83 (уш. д., J=12,8 Гц, 1H), 3,53 - 3,23 (м, 3H), 3,20 -3,07 (м, 2H), 3,07 - 2,90 (м, 4H), 2,63 - 2,49 (м, 2H).

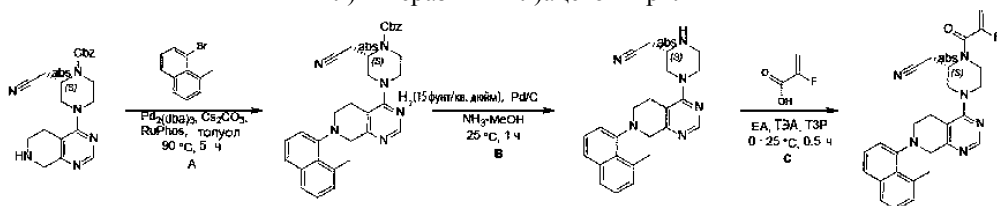
Стадия G: к смеси 2-[(2S)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60,0 мг, 156 мкмоль, 1,00 экв.) в этилацетате (0,60 мл) добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (56,2 мг, 624 мкмоль, 4,00 экв.), ТЭА (253 мг, 2,50 ммоль, 348 мкл, 16,0 экв.) и ТЗР (596 мг, 936 мкмоль, 557 мкл, 50% чистота, 6,00 экв.) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду (1,00 мл) при 0°C, а затем экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5,00 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 40-70%, 10 мин). Соединение 2-[(2S)-1-(2-люоропроп-2-еноил)-4-[7-(1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (15,2 мг, 32,8 мкмоль, 21% выход, 98,9% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 457.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,67 (с, 1H), 8,26 - 8,18 (м, 1H), 7,91 - 7,84 (м, 1H), 7,63 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 2H), 7,45 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,18 (д, J =6,8 Гц, 1H), 5,54 - 5,34 (м, 1H), 5,27 (дд, J =4,0, 17,2 Гц, 1H), 4,91 (уш. с, 1H), 4,46 - 4,29 (м, 2H), 4,14 (уш. д., J =13,6 Гц, 1H), 3,99 (уш. д., J =13,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,32 (м, 4H), 3,16 (уш. т, J =11,2 Гц, 2H), 2,99 (уш. дд, J =8,0, 16,4 Гц, 3H), 2,90 - 2,77 (м, 1H).

Пример 611



(S)-2-(1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(8-метилнафтален-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 255 мкмоль, 1,00 экв.) и 1-бром-8-метил-нафталена (113 мг, 510 мкмоль, 10,6 мкл, 2,00 экв.) в толуоле (8,00 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46,7 мг, 51,0 мкмоль, 0,20 экв.), RuPhos (47,6 мг, 102 мкмоль, 0,40 экв.) Cs_2CO_3 (249 мг, 764 мкмоль, 3,00 экв.) в одну порцию в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл $\times$ 1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 (5,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл $\times$ 2). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50,0 мг, 93,9 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (1,00 мл) добавляли $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (93,9 мкмоль, 0,2 мл, 20% чистота, 1,00 экв.), Pd/C (15,0 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-62%, 10 мин). Соединение 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (6,13 мг, 15,3 мкмоль, 16% выход, 99,5% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС[ЭСИ, $M+1$]: 399.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,61 (д, J =4,8 Гц, 1H), 7,74 - 7,63 (м, 2H), 7,41 (дт, J =2,8, 7,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,27 - 7,22 (м, 2H), 4,32 (уш. д., J =18,0 Гц, 1H), 4,07 - 3,92 (м, 1H), 3,92 - 3,86 (м, 1H), 3,86 - 3,67 (м, 1H), 3,56 - 3,48 (м, 1H), 3,30 - 3,24 (м, 1H), 3,24 - 3,18 (м, 1H), 3,18 - 2,96 (м, 4H), 2,94 (д, J =2,4 Гц, 3H), 2,92 (уш. с, 1H), 2,92 - 2,83 (м, 1H), 2,69 - 2,59 (м, 1H), 2,57 - 2,53 (м, 2H).

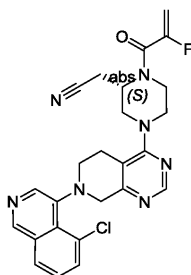
Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-(7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60,0 мг, 151 мкмоль, 1,00 экв.) в этилацетате (1,00 мл) добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (54,2 мг, 602 мкмоль, 4,00 экв.), ТЭА (244 мг, 2,41 ммоль, 335 мкл, 16,0 экв.) и ТЗР (575 мг, 903 мкмоль, 537 мкл, 50% чистота, 6,00 экв.) одной порцией при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду (1,00 мл) при 0°C , а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 3).

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5

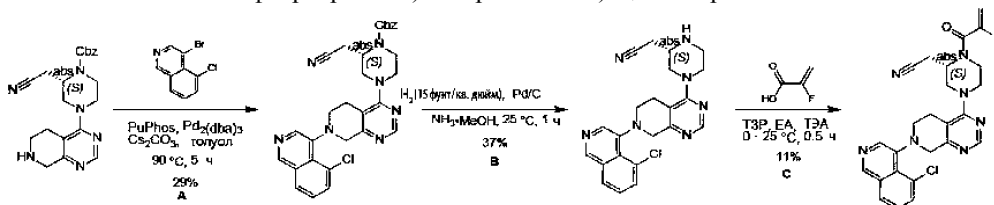
мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 40-70%, 10 мин). Соединение 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (8,97 мг, 18,7 мкмоль, 12% выход, 98,2% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 492.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,64 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 - 7,64 (м, 2H), 7,47 - 7,39 (м, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 7,29 (уш. д., J=1,2 Гц, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 1H), 5,53 - 5,33 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 17,2 Гц, 1H), 4,87 (уш. с, 1H), 4,33 (уш. дд, J=14,8, 18,0 Гц, 1H), 4,19 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 4,12 - 3,97 (м, 2H), 3,95 - 3,84 (м, 1H), 3,61 - 3,42 (м, 2H), 3,27 - 3,04 (м, 4H), 2,92 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,89 - 2,62 (м, 3H).

Пример 612



(S)-2-(4-(7-(5-хлоризохинолин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси бензил (2S)-2-(цианометил)-4-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 764 мкмоль, 1,00 экв.) и 4-бром-5-хлор-изохинолина (371 мг, 1,53 ммоль, 10,6 мкл, 2,00 экв.) в толуоле (15,0 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (140 мг, 153 мкмоль, 0,20 экв.), RuPhos (143 мг, 306 мкмоль, 0,40 экв.), Cs₂CO₃ (747 мг, 2,29 ммоль, 3,00 экв.) в одну порцию в атмосфере N₂. Смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза и перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение бензил (2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 223 мкмоль, 29% выход, 95% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 554.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (30,0 мг, 54,2 мкмоль, 1,00 экв.) в метаноле (3,00 мл) добавляли NH₃·MeOH (0,50 мл, 20% чистота), Pd/C (35,0 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 22-46%, 10 мин). Соединение 2-[(2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (8,51 мг, 20,1 мкмоль, 37% выход, 99,4% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 420.

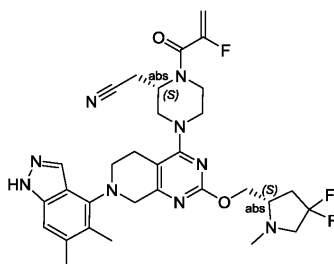
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,02 (с, 1H), 8,60 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,54 (уш. д., J=17,2 Гц, 1H), 4,06 - 3,61 (м, 4H), 3,41 - 3,08 (м, 5H), 3,07 - 2,85 (м, 2H), 2,72 - 2,59 (м, 1H), 2,58 - 2,49 (м, 2H).

Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К смеси 2-[(2S)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-

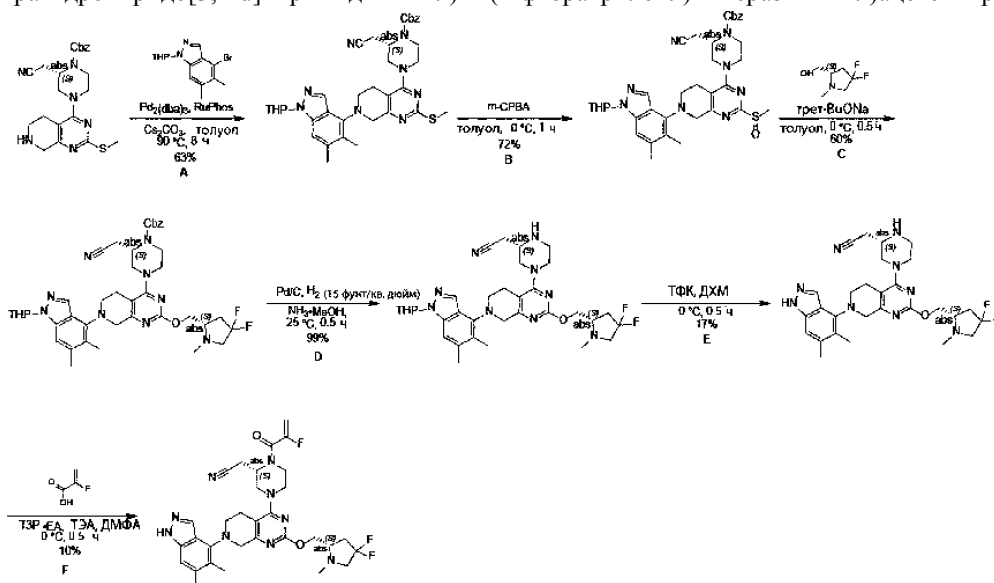
дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (60,0 мг, 143 мкмоль, 1,00 экв.) в этилацетате (0,80 мл) добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (25,7 мг, 286 мкмоль, 2,00 экв.), ТЭА (86,8 мг, 857 мкмоль, 119 мкл, 6,00 экв.) и ТЗР (273 мг, 429 мкмоль, 255 мкл, 50% чистота, 3,00 экв.) одной порцией при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли воду (1,00 мл) при 0°C, а затем экстрагировали этилацетатом (10,0 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5,00 мл×1), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150×25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 22-52%, 10 мин). Соединение 2-[(2*S*)-4-[7-(5-хлор-4-изохинолил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (7,88 мг, 16,0 мкмоль, 11% выход, 100% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 492.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 9,04 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (м, 1H), 7,76 (дд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,47 (м, 1H), 5,55- 5,33 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,2, 16,8 Гц, 1H), 5,03 - 4,70 (м, 1H), 4,55 (уш. дд, J=6,4, 18,0 Гц, 1H), 4,23 - 3,84 (м, 4H), 3,69 (уш. д., J=6,4 Гц, 1H), 3,50 (уш. д., J=13,6 Гц, 1H), 3,35- 3,19 (м, 3H), 3,16 - 3,00 (м, 1H), 2,97 - 2,61 (м, 3H).

Пример 613



2-((*S*)-4-(2-(((*S*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2*S*)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2*S*)-2-(цианометил)-4-(2-метилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.), 4-бром-5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (7,05 г, 22,8 ммоль, 2,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (2,09 г, 2,28 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos (2,13 г, 4,56 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (9,29 г, 28,5 ммоль, 2,5 экв.) в толуоле (100 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 2/1) и дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (4,90 г, 7,20 ммоль, 63% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 667.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,98 (с, 1H), 7,50 - 7,31 (м, 5H), 7,22 (с, 1H), 5,66 (дд, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 5,27 - 5,13 (м, 2H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,13 - 3,97 (м, 3H), 3,89 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,81-3,68 (м, 1H), 3,51 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,30 (уш. с, 2H), 3,04 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,93 - 2,66 (м, 4H), 2,62 - 2,48 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,23 - 2,12 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,85-1,67 (м, 3H).

Стадия В: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфанил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 749 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли m-CPBA (152 мг, 749 мкмоль, 85% чистота, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и доводили до pH ~ 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 539 мкмоль, 72% выход, 92% чистота) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 683.

Стадия С: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 1,32 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли трет-BuONa (379 мг, 3,95 ммоль, 3,0 экв.) и [(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (398 мг, 2,64 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол= от 100/1 до 10/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (630 мг, 793 мкмоль, 60% выход, 97% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 770.

Стадия D: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 519 мкмоль, 1,0 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли сухой Pd/C (50 мг, 10% чистота) и NH₃/метанол (1 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (330 мг, 519 мкмоль, 99% выход) получали в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 636.

Стадия E: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (50 мг, 78,6 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мкл) добавляли ТФК (359 мг, 3,15 ммоль, 233 мкл, 40 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (10 мл). Смесь доводили до pH ~ 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол= 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-60%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1Н-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-

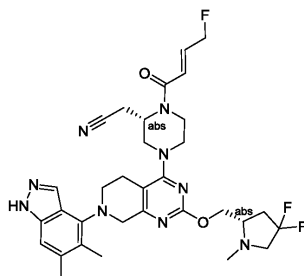
2-ил]ацетонитрил (7,29 мг, 13,2 мкмоль, 17% выход, 99,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 552.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 9,95 (уш. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,48 (дд, $J=4,4$, 10,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,19 (м, 3H), 4,00 (уш. д., $J=11,6$ Гц, 1H), 3,83 (уш. д., $J=11,6$ Гц, 1H), 3,51 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,42 (дт, $J=5,6$, 11,7 Гц, 1H), 3,26 (уш. с, 1H), 3,17 - 2,95 (м, 4H), 2,94 - 2,85 (м, 1H), 2,84 - 2,62 (м, 3H), 2,61 - 2,49 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,32 - 2,18 (м, 1H).

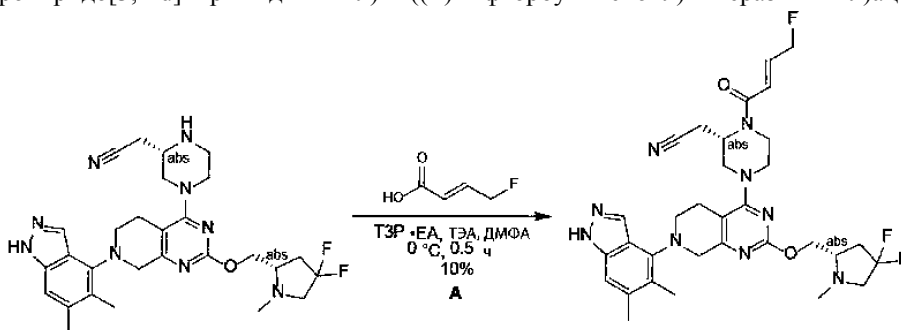
Стадия F: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 181 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (24,5 мг, 272 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР (461 мг, 725 мкмоль, 431 мкл, 50% чистота в этилацетате, 4,0 экв.) и ТЭА (147 мг, 1,45 ммоль, 202 мкл, 8,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол= 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 38-68%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (11 мг, 17,5 мкмоль, 10% выход, 99,2% чистота, 100% э.и.) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 624.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 10,27 - 9,49 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,55 - 5,34 (м, 1H), 5,26 (дд, $J=3,6$, 16,8 Гц, 1H), 4,86 (уш. с, 1H), 4,46 (дд, $J=4,8$, 10,8 Гц, 1H), 4,34 - 3,88 (м, 6H), 3,66 - 3,25 (м, 5H), 3,19 - 2,62 (м, 7H), 2,60 - 2,45 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,32 - 2,19 (м, 1H).

Пример 614



2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил

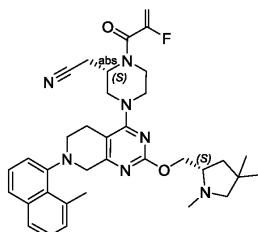


Стадия A: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 181 мкмоль, 1,0 экв.) и (E)-4-фторбут-2-еновой кислоты (28,3 мг, 272 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР (461 мг, 725 мкмоль, 431 мкл, 50% чистота в этилацетате, 4,0 экв.) и ТЭА (147 мг, 1,45 ммоль, 202 мкл, 8,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол= 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммо-

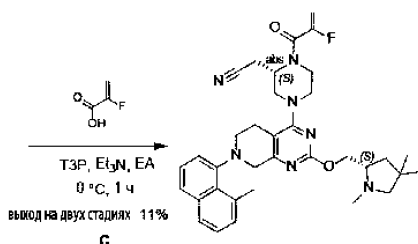
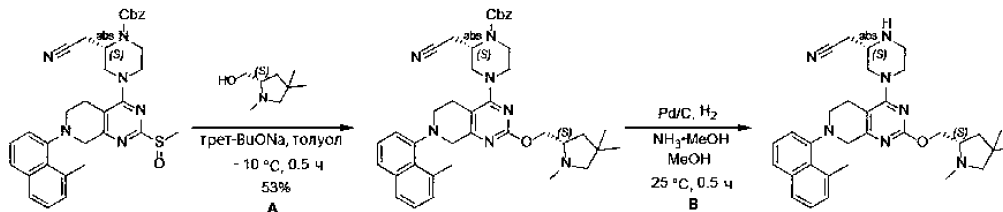
ния об/об) - ACN]; B%: 40-70%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-[(E)-4-фторбут-2-еноил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (12 мг, 18,3 мкмоль, 10% выход, 97,3% чистота, 95% э.и.) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 638.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 10,06 (уш. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,07 - 6,97 (м, 1H), 6,61 (уш. д., J=14,8 Гц, 1H), 5,20 - 5,07 (м, 3H), 4,48 (дд, J=4,8, 11,2 Гц, 1H), 4,31 - 4,27 (м, 3H), 4,20 - 3,80 (м, 3H), 3,55 (уш. т, J=5,2 Гц, 3H), 3,49 - 3,27 (м, 2H), 3,13 (уш. с, 1H), 3,05 - 2,63 (м, 6H), 2,62 - 2,46 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,33 - 2,21 (м, 1H).

Пример 615



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метанола (217 мг, 1,51 ммоль, 68,2 мкл, 3 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 504 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли трет-BuONa (145 мг, 1,51 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Отделенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 267 мкмоль, 53% выход, 99,8% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 675.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,73 - 7,60 (м, 2H), 7,27 (с, 9H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,47 - 4,34 (м, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 2H), 4,13 - 4,04 (м, 1H), 3,95- 3,69 (м, 2H), 3,56 - 3,34 (м, 2H), 3,28- 2,48 (м, 13H), 2,47 - 2,33 (м, 3H), 2,22 - 2,11 (м, 1H), 1,88 (уш. дд, J=8,4, 12,6 Гц, 1H), 1,56 (ддд, J=4,6, 7,8, 12,6 Гц, 1H), 1,16 (д, J=4,0 Гц, 3H), 1,10 - 0,98 (м, 3H).

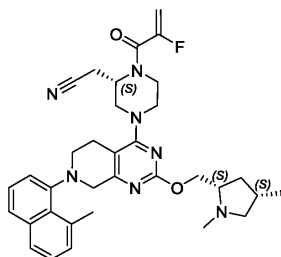
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 193 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл)

добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (2 мл, 15% чистота) и Pd/C (26 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (100 мг, 159 мкмоль, 85,9% чистота) получали в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 540.

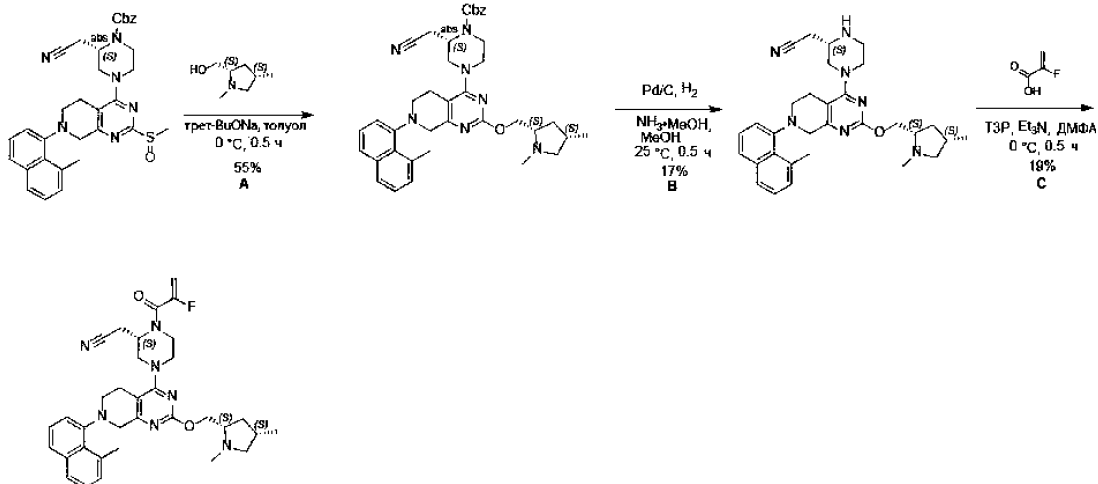
Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90 мг, 143 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (38,7 мг, 430 мкмоль, 3 экв.) и Et_3N (130 мг, 1,29 ммоль, 179 мкл, 9 экв.) в этилацетате (15 мл) добавляли ТЗР (365 мг, 573 мкмоль, 341 мкл, 50% чистота в этилацетате, 4 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь разбавляли водой (3 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол = от 20/1 до 10/1). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 62-89%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-[(2S)-1,4,4-триметилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (12,7 мг, 20,6 мкмоль, 99,7% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 612.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,79 - 7,56 (м, 2H), 7,51 - 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,08 (м, 2H), 5,65 - 5,08 (м, 2H), 4,85 (уш. с, 1H), 4,49 - 4,32 (м, 1H), 4,30 - 3,96 (м, 4H), 3,95 - 3,71 (м, 1H), 3,59 - 3,35 (м, 2H), 3,28 - 2,54 (м, 13H), 2,42 (уш. с, 3H), 2,16 (уш. д., J=8,8 Гц, 1H), 1,96 - 1,81 (м, 1H), 1,63 - 1,45 (м, 1H), 1,15 (уш. с, 3H), 1,06 (уш. с, 3H).

Пример 616



2-[(2S)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. К раствору [(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метанола (326 мг, 2,52 ммоль, 68,2 мкл, 3 экв.) и бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(8-метил-1-нафтил)-2-метилсульфинил]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 841 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли трет-БуОНa (242 мг, 2,52 ммоль, 3 экв.) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции

в смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% МК). Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (328 мг, 461 мкмоль, 55% выход, 92,7% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 661.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 151 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли NH₃·MeOH (2 мл, 20% чистота) и Pd/C (20 мг, 10% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - ACN]; В%: 13-43%, 10 мин). После остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (13,9 мг, 26,4 мкмоль, 17% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 526.

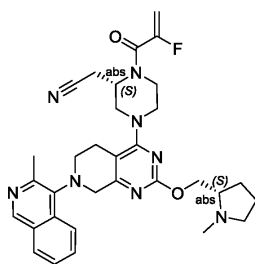
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,69 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=2,6, 7,6 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=4,0, 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 4,43 (дт, J=4,8, 10,2 Гц, 1H), 4,28 - 4,11 (м, 2H), 4,07 - 3,70 (м, 3H), 3,48 (уш. д., J=11,8 Гц, 1H), 3,38 - 2,82 (м, 11H), 2,80 - 2,64 (м, 2H), 2,61 - 2,53 (м, 3H), 2,49 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,42 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,35-2,15 (м, 2H), 1,39 - 1,25 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия С: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (100 мг, 190 мкмоль, 1 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (51,4 мг, 571 мкмоль, 3 экв.) и Et₃N (173 мг, 1,71 ммоль, 238 мкл, 9 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЗР (484 мг, 761 мкмоль, 452 мкл, 50% чистота, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, дихлорметан/метанол = 10/1).

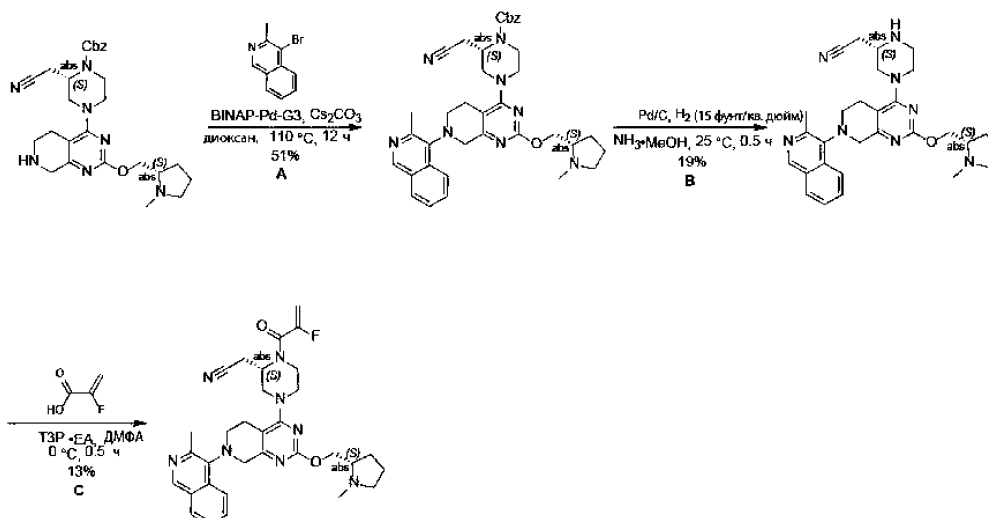
После чего, остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 60-90%, 10 мин). Остаток концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN, а затем лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4S)-1,4-диметилпирролидин-2-ил]метокси]-7-(8-метил-1-нафтил)-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (22,2 мг, 37,1 мкмоль, 19% выход, 99,8% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 598.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 - 7,61 (м, 2H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 2H), 5,53 - 5,32 (м, 1H), 5,26 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,86 (уш. с, 1H), 4,48 - 4,35 (м, 1H), 4,30 - 3,99 (м, 4H), 3,95 - 3,73 (м, 1H), 3,60 - 3,39 (м, 2H), 3,29 - 2,94 (м, 5H), 2,93 - 2,67 (м, 7H), 2,66 - 2,56 (м, 1H), 2,55 - 2,47 (м, 1H), 2,43 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,35 - 2,13 (м, 2H), 1,36 - 1,25 (м, 1H), 1,09 (дд, J=3,0, 6,8 Гц, 3H).

Пример 617



2-((S)-1-(2-фторакрилоил)-4-(7-(3-метилизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат. Смесь бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 593 мкмоль, 1,0 экв.), 4-бром-3-метил-изохинолина (198 мг, 890 мкмоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (483 мг, 1,48 ммоль, 2,5 экв.), BINAP-Pd-G3 (118 мг, 119 мкмоль, 0,2 экв.) в диоксане (6 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Смесь нагревали при 110 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол= от 100/1 до 10/1). Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 303 мкмоль, 51% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 647.

Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 77,3 мкмоль, 1,0 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли сухой Pd/C (10 мг, 10% чистота) и NH₃/MeOH (1 мл, 20% чистота) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25 °C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 30-60%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (7,81 мг, 14,9 мкмоль, 19% выход, 98,3% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 513.

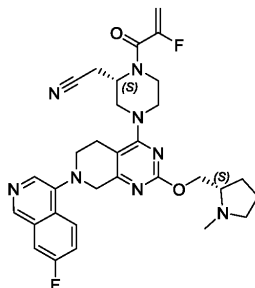
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,07 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (дт, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 4,41 (уш. дд, J=4,8, 10,4 Гц, 1H), 4,3 (с, 2H), 4,16 (дд, J=6,8, 10,8 Гц, 1H), 4,10 - 3,93 (м, 1H), 3,91-3,77 (м, 1H), 3,57-3,37 (м, 2H), 3,36-3,21 (м, 1H), 3,18-2,85 (м, 6H), 2,75-2,61 (м, 5H), 2,56 (уш. д., J=6,8 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 3H).

Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (80 мг, 156 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (28,1 мг, 312 мкмоль, 2,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР (297 мг, 468 мкмоль, 278 мкл, 50% чистота в этилацетате, 3,0 экв.) и ТЭА (126 мг, 1,25 ммоль, 173 мкл, 8,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, этилацетат/метанол= от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge 150 * 25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 35-65%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(3-метил-4-изохинолил)-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-

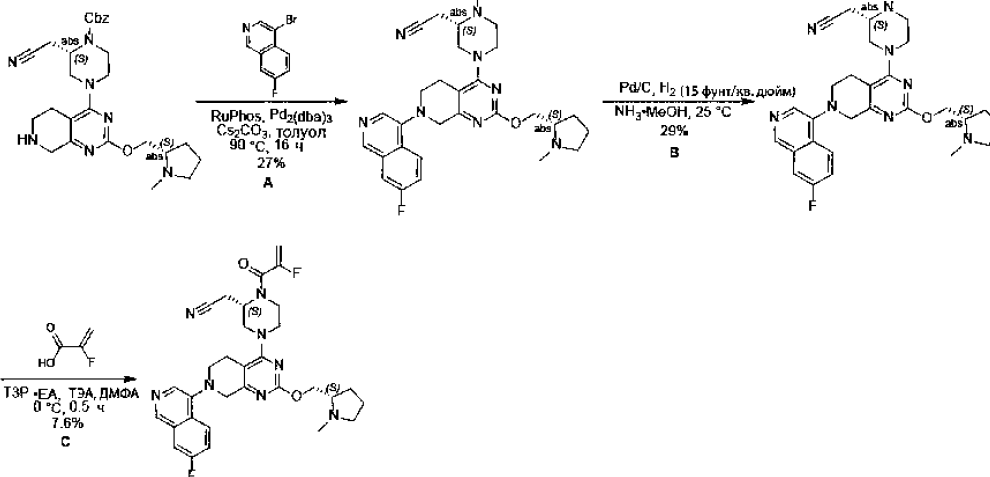
пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (12 мг, 19,9 мкмоль, 13% выход, 97,4% чистота, 100% э.и.) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 585.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,08 (с, 1H), 8,26 - 8,04 (м, 1H), 7,97 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,60 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 5,42 (д, J=47,6 Гц, 1H), 5,27 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,85 (уш. с, 1H), 4,45-3,92 (м, 7H), 3,83 - 3,25 (м, 4H), 3,22 - 2,59 (м, 10H), 2,49 (с, 3H), 2,36 - 2,24 (м, 1H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,92 - 1,76 (м, 3H).

Пример 618



(S)-бензил-2-(цианометил)-4-(7-(7-фторизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Стадия А: (S)-бензил-2-(цианометил)-4-(7-(7-фторизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли 4-бром-7-фтор-изохинолин (268 мг, 1,19 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos (111 мг, 237 мкмоль, 0,40 экв.), Cs₂CO₃ (483 мг, 1,48 ммоль, 2,5 экв.) и Pd₂(dba)₃ (109 мг, 118 мкмоль, 0,20 экв.) при 25°C, смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×5,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от петролейный эфир/этилацетат = 1/1 до петролейный эфир/этилацетат/EtOH (2% NH₃H₂O) = 4/3/1). Затем неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% МК). Желаемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-бензил-2-(цианометил)-4-(7-(7-фторизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (105 мг, 160 мкмоль, 27% выход, 99% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 651.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 2,04 - 2,08 (м, 4H), 2,69 (д, J=5,64 Гц, 1H), 2,73 (д, J=5,52 Гц, 1H), 2,81- 2,85 (м, 3H), 2,87 - 3,02 (м, 3H), 3,09 - 3,19 (м, 1H), 3,32 -3,45 (м, 3H), 3,45- 3,55 (м, 1H), 3,57 - 3,68 (м, 1H), 3,99 (уш. д., J=12,52 Гц, 1H), 4,09 - 4,17 (м, 1H), 4,28- 4,34 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,46 (дд, J=11,84, 4,31 Гц, 1H), 4,63 - 4,74 (м, 1H), 4,80 (уш. дд, J=11,32, 6,82 Гц, 1H), 5,20 - 5,23 (м, 2H), 5,30 - 5,32 (м, 2H), 7,35 - 7,42 (м, 5H), 7,47 - 7,53 (м, 1H), 7,60 (дд, J=8,68, 2,56 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=9,24, 5,25 Гц, 1H), 8,22 - 8,25 (м, 1H), 8,95 - 9,00 (м, 1H).

Стадия В: 2-((S)-4-(7-(7-фторизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. К раствору (S)-бензил 2-(цианометил)-4-(7-(7-фторизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30,0 мг, 46,1 мкмоль, 1,0 экв.) в

MeOH (1,0 мл) добавляли NH_3/MeOH (46,1 мкмоль, 1,5 мл, 15% чистота, 1,0 экв.) и Pd/C (20,0 мг, 46,1 мкмоль, 10% чистота, 1,0 экв.) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 (93,1 мкг, 46,1 мкмоль, 1,0 экв.) несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 45°C с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (щелочные условия) (колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 43-73%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали.

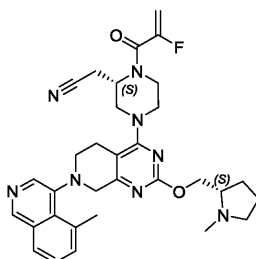
2-(((S)-4-(7-(7-фторизохинолин-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (7 мг, 13,3 мкмоль, 28,8% выход, 98% чистота) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 517.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 1,75- 1,90 (м, 3H), 1,99 - 2,13 (м, 1H), 2,24 - 2,34 (м, 1H), 2,45 - 2,51 (м, 3H), 2,53 - 2,58 (м, 2H), 2,64 - 2,74 (м, 1H), 2,80 - 2,88 (м, 2H), 2,89 - 2,96 (м, 1H), 2,97 - 3,06 (м, 1H), 3,07 - 3,18 (м, 3H), 3,22 - 3,33 (м, 1H), 3,38- 3,48 (м, 2H), 3,82 - 3,89 (м, 1H), 4,03 (уш. д., J=12,36 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=10,56, 6,69 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,40 (дд, J=10,64, 4,75 Гц, 1H), 7,49 (ддд, J=9,16, 8,35, 2,63 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,76, 2,50 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=9,24, 5,38 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).

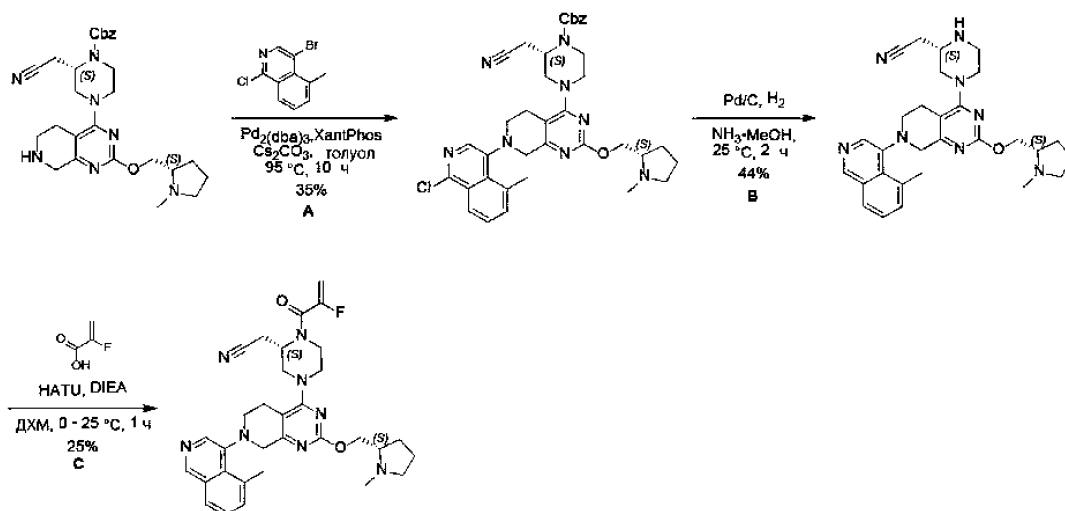
Стадия С: 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (90,7 мг, 175 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (31,6 мг, 351 мкмоль, 2,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЗР (335 мг, 526 мкмоль, 313 мкл, 50% чистота в этилацетате, 3,0 экв.) и ТЭА (142 мг, 1,40 ммоль, 195 мкл, 8,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , этилацетат/метанол= от 100/1 до 10/1) и дополнительно очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 32-59%, 10 мин). Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали. 2-[(2S)-4-[7-(7-фтор-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил (8 мг, 13,4 мкмоль, 7,6% выход, 98,3% чистота, 100% э.и.) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+1]: 589.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,97 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (дд, J=5,2, 9,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,40 (м, 1H), 5,55- 5,33 (м, 1H), 5,27 (дд, J=3,6, 16,8 Гц, 1H), 4,87 (уш. с, 1H), 4,44 - 3,94 (м, 7H), 3,72 - 3,28 (м, 4H), 3,22 - 3,06 (м, 2H), 3,04 - 2,93 (м, 2H), 2,93 - 2,74 (м, 2H), 2,72 - 2,66 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,13 - 2,03 (м, 1H), 1,92 - 1,76 (м, 3H).

Пример 619



2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(5-метил-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил



Стадия А: бензил (2S)-4-[7-(1-хлор-5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат. Бензил (2S)-2-(цианометил)-4-[2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 593 мкмоль, 1,0 экв.), 4-бром-1-хлор-5-метил-изохинолин (198 мг, 771 мкмоль, 1,3 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (109 мг, 119 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (483 мг, 1,48 ммоль, 2,5 экв.), XantPhos (137 мг, 237 мкмоль, 0,4 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали, а затем нагревали до 95°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al_2O_3 , петролейный эфир/этилацетат от 2/1 до 0/1) с последующим очищением с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовывали твердым NaHCO_3 , концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил (2S)-4-[7-(1-хлор-5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 209 мкмоль, 35% выход, 95% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 681.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,08- 7,99 (м, 1H), 7,60 - 7,51 (м, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 5H), 5,25- 5,17 (м, 2H), 4,74 - 4,60 (м, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 1H), 4,28- 4,14 (м, 2H), 4,08 - 3,88 (м, 2H), 3,83 (уш. д., $J=17,6$ Гц, 1H), 3,61 - 3,51 (м, 1H), 3,50 - 3,36 (м, 1H), 3,31- 2,94 (м, 6H), 2,91 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,81 - 2,59 (м, 4H), 2,46 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), 2,33 - 2,21 (м, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,92 - 1,72 (м, 3H).

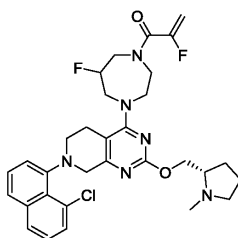
Стадия В: 2-[(2S)-4-[7-(5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору бензил (2S)-4-[7-(1-хлор-5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 191 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (2 мл, 20% чистота), Pd/C (65 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. По завершении катализатор удаляли фильтрованием через слой целита. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 80 мг неочищенного продукта. 20 мг неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 28-58%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-4-[7-(5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (10,8 мг, 21,0 мкмоль, 44% выход, 99,9% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, $\text{M}+1$]: 513.

Стадия С: 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил. К раствору 2-фторпроп-2-еновой кислоты (24,6 мг, 273 мкмоль, 2,0 экв.) и DIEA (70,6 мг, 546 мкмоль, 95,1 мкл, 4,0 экв.) в ДХМ (1,4 мл) добавляли HATU (77,9 мг, 205 мкмоль, 1,5 экв.) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 20 мин, к смеси добавляли 2-[(2S)-4-[7-(5-метил-4-изохинолил)-2-[[2-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрил (70 мг, 137 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 40 мин. После завершения реакции смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном (6×5 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (Al_2O_3 , от петролейный эфир/этилацетат 1/1 до этилацетат/метанол 10/1) с последующим очищением преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза:

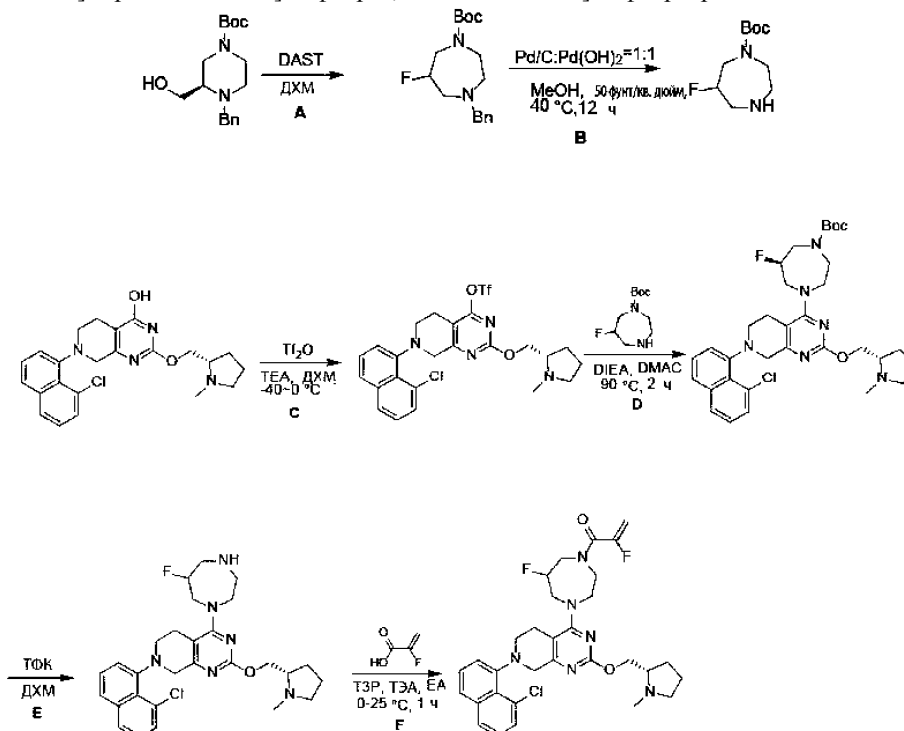
[вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 35-65%, 10 мин). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением 2-[(2S)-1-(2-фторпроп-2-еноил)-4-[7-(5-метил-4-изохинолил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиперазин-2-ил]ацетонитрила (20,6 мг, 34,3 мкмоль, 25% выход, 97,3% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 585.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,03 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=16,8 Гц, 1H), 7,83 (уш. д., J=7,6 Гц, 1H), 7,55- 7,44 (м, 2H), 5,54 - 5,32 (м, 1H), 5,31-5,18 (м, 1H), 5,09 -4,48 (м, 1H), 4,43 - 4,34 (м, 1H), 4,32 - 4,07 (м, 4H), 4,06 - 3,81 (м, 2H), 3,64 - 3,42 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,25- 2,96 (м, 4H), 2,92 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,90 - 2,73 (м, 2H), 2,72 - 2,61 (м, 2H), 2,51 - 2,42 (м, 3H), 2,34 - 2,23 (м, 1H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,92 - 1,73 (м, 3H).

Пример 620



1-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил]-2-фтор-проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил 4-бензил-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. трет-Бутил 4-бензил-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (3R)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,90 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли DAST (3,95 г, 24,48 ммоль, 3,23 мл, 5 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. В смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 млx2). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EA=20~5:1) с получением трет-бутил 4-бензил-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (980 мг, 3,18 ммоль, 64,91% выход) в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 309.

Стадия В: трет-бутил 6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил 4-бензил-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (900,00 мг, 2,92 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (200 мг, 2,92 ммоль, 10% чистота, 1 экв.) и Pd(OH)₂ (179,92 мг, 1,28 ммоль, 4,39e-1 экв.) в MeOH (20 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм). Смесь фильтровали, концентрировали с получением трет-бутил 6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (630 мг, 2,89 ммоль, 98,90% выход) в виде бесцветного масла.

Стадия С: [7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфонат. К раствору 7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-

метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ола (700 мг, 1,65 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (500,09 мг, 4,94 ммоль, 687,88 мкл, 3 экв.), 4А молекулярных сит (500 мг) в ДХМ (7 мл) добавляли TiF_2O (697,18 мг, 2,47 ммоль, 407,71 мкл, 1,5 экв.) при -40°C , и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В смесь добавляли воду (2 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА=10~1:1) с получением 7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (470 мг, 843,83 мкмоль, 51,22% выход) в виде красного масла. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 557.

Стадия D: трет-бутил 4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилат. К раствору 7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ила, трифторметансульфоната (440 мг, 789,97 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (258,64 мг, 1,18 ммоль, 1,5 экв.) в DMAC (5 мл) добавляли DIEA (306,29 мг, 2,37 ммоль, 412,79 мкл, 3 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии на силикагеле (0,001 МК) с получением трет-бутил 4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (260 мг, 415,88 мкмоль, 52,65% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 625.

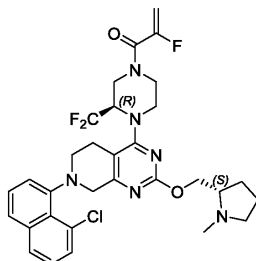
Стадия E: 7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин. К раствору трет-бутил 4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-6-фтор-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (240,00 мг, 383,89 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (12,32 г, 108,05 ммоль, 8,00 мл, 281,45 экв.), и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали и добавляли ДХМ (10 мл), промывали насыщ. Na_2CO_3 (5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением 7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (200 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Часть этого вещества (160 мг, 304,73 мкмоль) использовали непосредственно на следующем этапе. 40 мг неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%МК) - АСН]; В%: 4-34%, 10 мин), затем остаток очищали преп-ВЭЖХ (колонок: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - АСН]; В%: 60-90%, 10 мин) с получением 7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (9 мг, 16,99 мкмоль). ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 523.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,76 (д, J =8,07 Гц, 1H) 7,61 (т, J =8,38 Гц, 1H) 7,52 (уш. д., J =7,46 Гц, 1H) 7,44 (дт, J =15,86, 7,90 Гц, 1H) 7,34 (т, J =7,76 Гц, 1H) 7,25 - 7,18 (дд, J =7,46 Гц, 1H) 4,80 - 5,24 (м, 1H) 4,31 - 4,46 (м, 2 H) 4,08 - 4,30 (м, 2H) 3,71 - 4,04 (м, 3H) 3,50 - 3,68 (м, 2H) 2,81 - 3,37 (м, 7H) 2,46 - 2,73 (м, 5H) 2,25 - 2,35 (м, 1H) 2,01 - 2,14 (м, 1H) 1,82 - 1,91 (м, 3H).

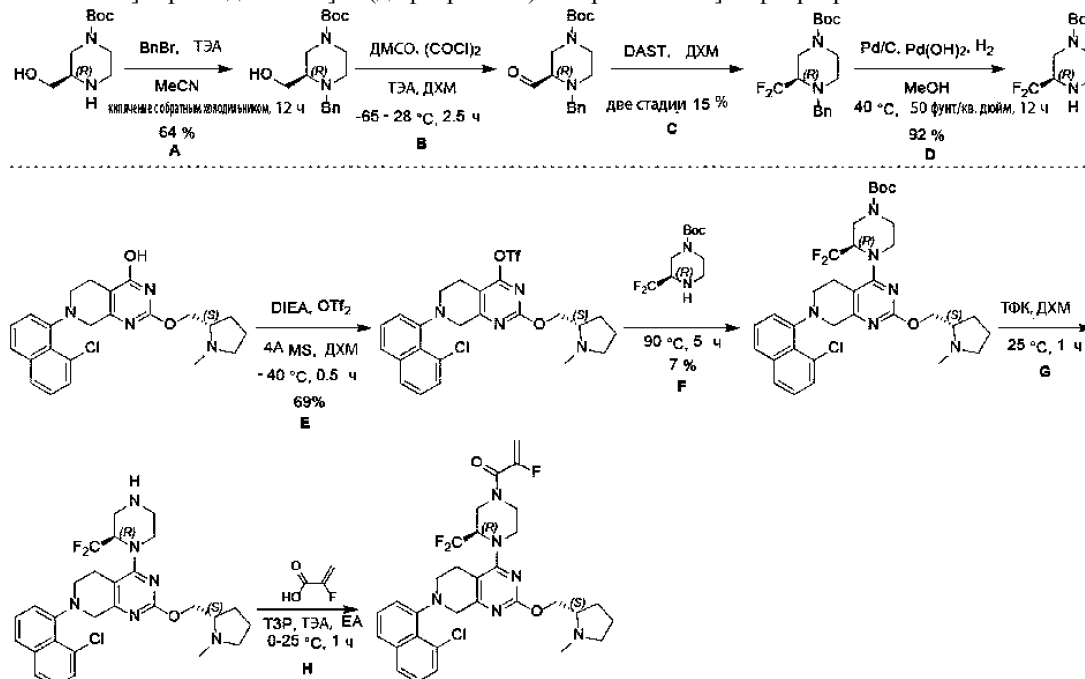
Стадия F: 1-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил]-2-фтор-проп-2-ен-1-он. К раствору 7-(8-хлор-1-нафтил)-4-(6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидина (150,00 мг, 285,68 мкмоль, 1 экв.) и 2-фторпроп-2-еновой кислоты (51,45 мг, 571,36 мкмоль, 2 экв.) в ЭА (2 мл) добавляли ТЗР (50 М, 17,14 мкл, 3 экв.) и ТЭА (231,27 мг, 2,29 ммоль, 318,11 мкл, 8 экв.) при -40°C , и смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл×2). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% МК) - АСН]; В%: 18-48%, 10 мин) с получением 1-[4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-6-фтор-1,4-дiazепан-1-ил]-2-фтор-проп-2-ен-1-она (90 мг, 140,78 мкмоль, 49,28% выход, 93,4% чистота) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 597.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,76 (д, J =8,19 Гц, 1H) 7,58 - 7,66 (м, 1H) 7,50 - 7,56 (м, 1H) 7,38 - 7,50 (м, 1H) 7,31 - 7,37 (м, 1H) 7,24 - 7,16 (м, 1H) 4,90 - 5,55 (м, 3H) 4,32 - 4,48 (м, 2H) 3,48 - 4,27 (м, 1H) 3,21 - 3,43 (м, 1H) 2,80 - 3,16 (м, 2H) 2,44 - 2,73 (м, 5H) 2,25 - 2,36 (м, 1H) 2,00 - 2,14 (м, 1H) 1,77 - 1,91 (м, 3H).

Пример 621



1-[(3R)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-(диформетил)пиперазин-1-ил]-2-фтор-проп-2-ен-1-он



Стадия А: трет-бутил (3R)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат. Реакционную смесь трет-бутил (3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (10 г, 46,2 ммоль, 1 экв.), VnBr (8,70 г, 50,9 ммоль, 6,04 мл, 1,1 экв.) и ТЭА (7,02 г, 69,36 ммоль, 9,65 мл, 1,5 экв.) в MeCN (100 мл) нагревали до 80°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (30 мл) и этилацетате (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= от 5:1 до 3:1). трет-Бутил (3R)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (9 г, 29,4 ммоль, 64% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 307.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,28 - 7,20 (м, 5H), 3,95 (уш. д., J=13,2 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=5,6, 11,6 Гц, 1H), 3,61 (уш. дд, J=3,2, 13,6 Гц, 1H), 3,52 (уш. дд, J=4,0, 11,2 Гц, 2H), 3,35 (уш. д., J=13,3 Гц, 2H), 3,09 (уш. с, 1H), 2,77 - 2,65 (м, 1H), 2,51 (уш. с, 1H), 2,20 (ддд, J=3,2, 8,4, 12,0 Гц, 1H), 1,38 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил (3R)-4-бензил-3-формил-пиперазин-1-карбоксилат.

DMCO (13,8 г, 176 ммоль, 13,8 мл, 6,0 экв.) добавляли при -65°C к раствору (COCl)₂ (11,2 г, 88,1 ммоль, 7,71 мл, 3,0 экв.) в дихлорметане (90 мл). После 10 мин, медленно добавляли раствор трет-бутил (3R)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (9 г, 29,4 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (40 мл) в течение 15 мин. После перемешивания при -65°C в течение 1 ч, добавляли ТЭА (29,7 г, 294 ммоль, 40,9 мл, 10,0 экв.). Смесь нагревали до 28°C в течение 30 мин, а затем перемешивали в течение дополнительных 30 мин при данной температуре. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду (5 мл) и слои разделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил (3R)-4-бензил-3-формил-пиперазин-1-карбоксилат (8,9 г, 29 ммоль) получали в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия С: трет-бутил (3R)-4-бензил-3-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил (3R)-4-бензил-3-формил-пиперазин-1-карбоксилата (8,9 г, 29,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (180 мл) добавляли DAST (9,43 г, 58,5 ммоль, 7,73 мл, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли

насыщенный водный раствор NaHCO_3 (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1). трет-Бутил (3R)-4-бензил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,5 г, 4,48 ммоль, две стадии 15% выход, 97,5% чистота) получали в виде желтого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 327.

Стадия D: трет-бутил (3R)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил (3R)-4-бензил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,60 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10% чистота), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (150 мг, 20% чистота) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при 40°C в течение 12 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил (3R)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,23 ммоль, 92% выход) получали в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,91 - 5,43 (м, 1H), 4,17 - 3,78 (м, 2H), 3,13 - 2,66 (м, 5H), 1,48 (с, 9H).

Стадия E: [7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфонат. К раствору 7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ила (1,0 г, 2,35 ммоль, 1 экв.), 4A молекулярных сит (1,0 г) и ТЭА (953 мг, 9,41 ммоль, 1,31 мл, 4,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли Tf_2O (996 мг, 3,53 ммоль, 582 мкл, 1,5 экв.) при -40°C и перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (15 мл). Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат отделяли и водные слои экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = от 5:1 до 0:1) с получением [7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (1,0 г, 1,63 ммоль, 69% выход, 91% чистота) в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 557.

Стадия F: трет-бутил (3R)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. Реакционную смесь [7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]трифторметансульфоната (1,0 г, 1,80 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил (3R)-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (780 мг, 3,30 ммоль, 1,84 экв.) перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь растворяли в MeCN (5 мл). Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии [вода (0,1% МК)/ацетонитрил]. Фракции подщелачивали твердым NaHCO_3 до pH >7 и концентрировали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (дихлорметан:MeOH=7:1) с получением трет-бутил (3R)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 122 мкмоль, 7% выход, 98% чистота) в виде коричневого масла. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 643.

Стадия G: 7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(2R)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору трет-бутил (3R)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 31,1 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (0,05 мл) добавляли ТФК (70,9 мг, 622 мкмоль, 46,0 мкл, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (4 мл) и экстрагировали дихлорметаном:MeOH (10:1, 3×8 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 43-73%, 10 мин). Данные фракции концентрировали и лиофилизировали. 7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(2R)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин (4,22 мг, 7,77 мкмоль, 25% выход, 100% чистота) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, M+1]: 543.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,81 - 7,74 (м, 1H), 7,66 - 7,59 (м, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,16 (м, 1H), 6,69 - 6,09 (м, 1H), 4,68 - 4,54 (м, 1H), 4,51 - 4,34 (м, 2H), 4,30 - 4,11 (м, 1H), 4,07 - 3,68 (м, 2H), 3,63 - 3,46 (м, 2H), 3,44 - 3,31 (м, 2H), 3,30 - 3,21 (м, 1H), 3,20 - 2,97 (м, 4H), 2,92 - 2,83 (м, 1H), 2,78 - 2,67 (м, 1H), 2,58 - 2,49 (м, 3H), 2,38 - 2,26 (м, 1H), 2,15 - 2,02 (м, 1H), 1,94 - 1,73 (м, 3H).

Стадия H: 1-[(3R)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметил)пиперазин-1-ил]-2-фтор-проп-2-ен-1-он. К раствору

7-(8-хлор-1-нафтил)-4-[(2R)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил]-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидина (45 мг, 82,9 мкмоль, 1,0 экв.), 2-фторпроп-2-еновой кислоты (22,4 мг, 249 мкмоль, 3,0 экв.) в этилацетате (1 мл) добавляли 4А молекулярные сита (100 мг). После перемешивания при 25°C в течение 0,5 ч, добавляли ТЭА (126 мг, 1,24 ммоль, 173 мкл, 15 экв.) и ТЗР (211 мг, 331 мкмоль, 197 мкл, 50% чистота, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петролейный эфир:этилацетат= от 3:1 до 0:1), с последующим очищением преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об/об) - ACN]; В%: 55-85%, 10 мин) с получением 1-[(3R)-4-[7-(8-хлор-1-нафтил)-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-6,8-дигидро-5Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-3-(дифторметил)пиперазин-1-ил]-2-фтор-проп-2-ен-1-она (5,98 мг, 9,72 мкмоль, 11% выход, 99,4% чистота) в виде белого твердого вещества. ЖХМС [ЭСИ, М+1]: 615.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,81- 7,75 (м, 1H), 7,67 - 7,61 (м, 1H), 7,55 (тд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,41 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,28- 7,17 (м, 1H), 6,48-5,83 (м, 1H), 5,47 - 5,31 (м, 1H), 5,27 - 5,19 (м, 1H), 4,88- 4,65 (м, 1H), 4,59 - 4,31 (м, 4H), 4,21-4,10 (м, 1H), 4,04 - 3,76 (м, 2H), 3,69 - 3,44 (м, 3H), 3,33 - 2,92 (м, 4H), 2,75- 2,64 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,49 - 2,48 (м, 3H), 2,36 - 2,25 (м, 1H), 2,13 - 2,02 (м, 1H), 1,88 - 1,72 (м, 3H).

Примеры 622-678, перечисленные в табл. 1, получали с использованием коммерчески доступных промежуточных соединений и/или тех промежуточных соединений, которые раскрыты в данном документе, следуя способам, изложенным в общих схемах реакций и в методиках примерных примеров.

Таблица 1
Примеры 622-678

Пример №	Структура	Пример №	Структура
622		650	

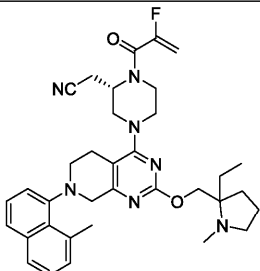
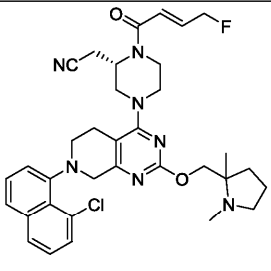
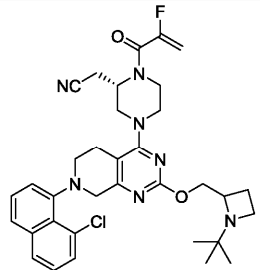
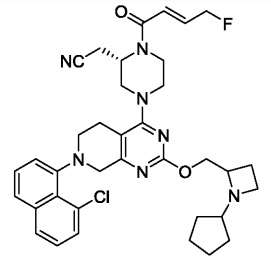
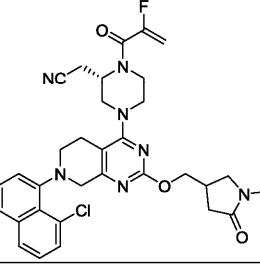
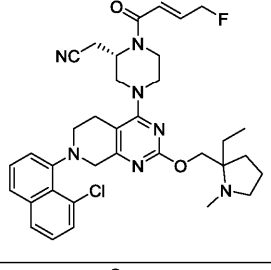
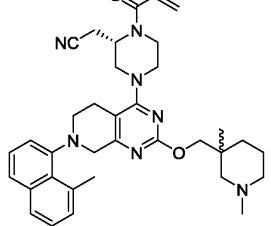
623		651	
624		652	
625		653	
626		654	
627		655	

628		656	
629		657	
630		658	
631		659	
632		660	

633		661	
634		662	
635		663	
636		664	
637		665	

638		666	
639		667	
640		668	
641		669	
642		670	

643		671	
644		672	
645		673	
646		674	

647		675	
648		676	
649		677	
		678	

Пример А. Анализ модификации KRas G12C.

Данный пример с помощью анализа ЖХМС для обнаружения ковалентного аддукта типового соединения и KRas G12C иллюстрирует, что типовые соединения по данному изобретению ковалентно связываются с KRas G12C.

Концентрацию белка K-Ras (1-169), нагруженного ГДФ, G12C, C51S, C80L, C118S и K-Ras (нагруженного ГТФ) (1-169) G12C, C51S, C80L, C118S, Q61H довели до 2 мкМ в буфере для анализа K-Ras (25 мМ ГЭПЭС, 150 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂ и 10 мМ октил-bbb-глюкопиранозид при pH 7,5). Затем аликвоту 10 мкл раствора каждого белка переносили в 384-луночный микролитровый микропланшет. Исходные растворы соединений были получены с концентрацией в пятьдесят раз выше их желаемой конечной концентрации в ДМСО.

Типовые соединения формулы (I) разбавляли в 25 раз в буфере для анализа K-Ras до конечной концентрации, в два раза превышающей их конечную концентрацию. Затем аликвоту 10 мкл каждого разбавленного раствора соединения добавляли к каждому раствору белка в микролитровом микропланшете для инициирования реакции. Типовые конечные концентрации соединений составляли 3,0, 5,0 и 25,0 мкМ. В каждый момент времени реакции добавляли 20 мкл 25 мМ раствора уксусной кислоты. Обычные конечные точки анализа составляли 15, 180 и 1440 мин. После того, как все реакции остановили, планшеты запаивали и образцы вводили в систему ЖХ/МС для сбора данных.

Сбор данных осуществлялся на масс-спектрометре с определением точной массы Agilent 6520 Q-TOF. Образцы вводили в состоянии жидкой фазы в колонку с обращенной фазой C-3 для удаления буфера для анализа и подготовки образцов для масс-спектрометрии. Белки элюировали из колонки с использованием градиента ацетонитрила и подавали непосредственно в масс-анализатор. Первоначальный анализ исходных данных проводился с помощью программного обеспечения Agilent MassHunter сразу после сбора данных.

Исходные данные анализа интактного белка представляли собой исключительно деконволюцию нескольких зарядовых состояний каждого белка в растворе с использованием максимальной энтропийной деконволюции, представленной в Mass Hunter. С целью минимизировать сложность, для анализа рассматривались только данные в ограниченных диапазонах масс с минимальным интервалом шага массы

один Дальтон. Высоты всех мас., выявленных в ходе анализа необработанных данных, были экспортированы для дальнейшего анализа в программном обеспечении для анализа данных Spotfire®.

Окончательный анализ данных представлял собой многоступенчатый процесс в программном пакете для анализа данных Spotfire®. Вкратце, массу каждого белка рассчитывали как процент от общего сигнала данного образца, затем данный процент нормализовали к проценту сигнала белка в отсутствие реакционноспособных соединений. Эти нормализованные сигналы были представлены как нормализованный процент контроля (РОС). Повышенное значение РОС указывает на соединение, которое проявляет более высокую степень модификации в данном состоянии по сравнению с другими соединениями в тех же условиях. Результаты для типовых соединений формулы (I) и формулы (II), испытанных при концентрации 5 мкМ в течение 3 ч, показаны в табл. 2. Обозначения: "А" $\leq 25\%$ РОС; "В" $> 25\%$ РОС - $\leq 50\%$ РОС; "С" $> 50\%$ РОС и ND = не определено.

Таблица 2
Ингибирование активности KRas G12C типовыми соединениями

Пример №	РОС	Пример №	РОС
1	В	291	С
2	А	292	А
3	А	293	С
4	А	294	С
5	А	295	А
6	В	296	С
7	А	297	С
8	В	298	С
9	С	299	С
10	С	300	С
11	С	301	С
12	С	302	С
13	С	303	С
14	С	304	С
15	С	305	С
16	С	306	С
17	В	307	С
18	С	308	С
19	С	309	С
20	С	310	С
21	С	311	С
22	С	312	С
23	С	313	С
24	А	314	С
25	А	315	С
26	С	316	С

042980

27	C	317	C
28	C	318	C
29	C	319	C
30	A	320	C
31	B	321	B
32	C	322	C
33	B	323	C
34	A	324	C
35	C	325	C
36	C	326	C
37	C	327	C
38	C	328	C
39	C	329	C
40	C	330	C
41	A	331	C
42	A	332	C
43	C	333	C
44	C	334	C
45	A	335	C
46	A	336	C
47	C	337	C
48	C	338	C
49	B	339	C
50	C	340	C
51	A	341	C
52	C	342	C
53	C	343	C
54	A	344	C
55	C	345	C
56	C	346	C
57	C	347	C
58	C	348	C
59	C	349	C
60	C	350	C
61	C	351	C
62	C	352	C
63	C	353	C
64	C	354	C
65	C	355	A
66	C	356	C
67	C	357	A
68	A	358	C
69	A	359	C
70	C	360	C
71	A	361	C
72	C	362	C
73	C	363	C

042980

74	C	364	C
75	C	365	C
76	C	366	C
77	C	367	C
78	C	368	C
79	A	369	C
80	C	370	C
81	C	371	C
82	C	372	C
83	C	373	C
84	A	374	C
85	C	375	C
86	A	376	C
87	A	377	C
88	C	378	C
89	C	379	C
90	C	380	C
91	A	381	C
92	C	382	C
93	C	383	C
94	A	384	C
95	A	385	C
96	A	386	C
97	C	387	C
98	C	388	C
99	C	389	C
100	C	390	C
101	C	391	C
102	C	392	C
103	C	393	C
104	C	394	C
105	B	395	C
106	A	396	C
107	C	397	C
108	C	398	C
109	C	399	C
110	C	400	C
111	C	401	C
112	A	402	C
113	C	403	C
114	B	404	C
115	C	405	C
116	C	406	C
117	C	407	C
118	A	408	C
119	B	409	C
120	C	410	C

121	C	411	C
122	C	412	C
123	A	413	C
124	C	414	C
125	A	415	C
126	C	416	C
127	C	417	C
128	C	418	C
129	C	419	C
130	C	420	C
131	C	421	C
132	C	422	C
133	C	423	C
134	C	424	C
135	C	425	C
136	C	426	C
137	C	427	C
138	C	428	C
139	C	429	C
140	C	430	C
141	C	431	C
142	C	432	C
143	C	433	C
144	C	434	C
145	C	435	C
146	B	436	C
147	C	437	C
148	C	438	C
149	B	439	C
150	C	440	C
151	B	441	C
152	C	442	C
153	C	443	C
154	C	444	C
155	C	445	C
156	C	446	C
157	C	447	C
158	C	448	C
159	C	449	C
160	C	450	C
161	C	451	C
162	B	452	C
163	C	453	C
164	C	454	C
165	C	455	C
166	B	456	C
167	B	457	C

168	C	458	C
169	C	459	C
170	C	460	C
171	C	461	C
172	C	462	C
173	C	463	C
174	C	464	C
175	C	465	C
176	C	466	C
177	C	467	N.D.
178	C	468	N.D.
179	C	469	N.D.
180	C	470	N.D.
181	C	471	C
182	C	472	C
183	C	473	C
184	C	474	C
185	C	475	C
186	B	476	C
187	C	477	C
188	C	478	C
189	C	479	C
190	C	480	C
191	C	481	C
192	C	482	C
193	C	483	C
194	C	484	C
195	C	485	A
196	C	486	C
197	C	487	A
198	C	488	B
199	C	489	C
200	C	490	C
201	B	491	C
202	C	492	A
203	C	493	C
204	C	494	C
205	C	495	C
206	C	496	C
207	C	497	C
208	C	498	C
209	C	499	C
210	C	500	C
211	C	501	C
212	C	502	C
213	C	503	C
214	C	504	C

215	C	505	C
216	C	506	C
217	C	507	C
218	C	508	C
219	C	509	C
220	C	510	C
221	C	511	C
222	C	512	A
223	C	513	C
224	C	514	A
225	C	515	N.D.
226	C	516	N.D.
227	A	517	N.D.
228	C	518	N.D.
229	C	519	N.D.
230	C	520	N.D.
231	C	521	N.D.
232	C	522	N.D.
233	C	523	N.D.
234	C	524	C
235	C	525	B
236	C	526	C
237	C	527	N.D.
238	C	529	C
239	C	530	C
240	C	542	C
241	C	543	C
242	C	554	C
243	C	555	C
244	C	556	C
245	C	557	C
246	C	558	C
247	C	559	C
248	C	560	C
249	C	561	C
250	C	562	C
251	C	563	C
252	C	564	C
253	C	565	C
254	C	566	C
255	A	567	C
256	C	568	C
257	C	569	N.D.
258	C	570	N.D.
259	C	571	C
260	C	572	C
261	A	573	N.D.

262	A	574	C
263	C	575	C
264	C	576	C
265	C	577	C
266	C	578	C
267	C	579	C
268	C	580	C
269	C	581	C
270	C	582	C
271	C	583	C
272	C	584	N.D.
273	C	585	C
274	C	586	C
275	C	587	A
276	C	588	C
277	C	589	C
278	C	590	B
279	C	591	B
280	C	592	C
281	C	593	C
282	A	594	A
283	C	595	C
284	C	596	C
285	C	597	C
286	C	598	C
287	C	599	C
288	A	600	C
289	C		
290	C		

Пример В. Ингибирование KRas G12C-зависимого роста клеток.

Данный пример иллюстрирует, что типовые соединения по данному изобретению ингибируют рост линий опухолевых клеток, которые экспрессируют KRas G12C.

Клеточное ингибирование KRAs G12C типовыми соединениями по данному изобретению определяли путем измерения количества нижестоящего маркера активности KRas, фосфорилированного ERK ("фосфо-ERK").

Клетки NCI-H358 (ATCC CRL-5807) экспрессирующие KRas G12C выращивали в среде RPMI, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой, пенициллином/стрептомицином и 10 мМ ГЭПЭС. Клетки высевали в покрытые поли-D-лизином 96-луночные планшеты в концентрации 50000 клеток/лунку и оставляли на 8-12 ч для прикрепления. Затем добавляли разбавленные растворы соединения в конечной концентрации 0,5% ДМСО. Через 3 ч среду удаляли, добавляли 150 мкл 4% формальдегида и планшеты инкубировали в течение 20 мин. Планшеты промывали PBS и пермебилизировали с помощью 150 мкл охлажденного на льду 100% метанола в течение 10 мин. Связывание неспецифических антител с планшетами блокировали с использованием 100 мкл блокирующего буфера Licor (Li-Cor Biotechnology, Линкольн, Небраска) в течение 1 ч при комнатной температуре. Образцы положительного контроля и образцы без клеток параллельно обрабатывали тестовыми образцами в качестве стандартов.

Количество фосфо-ERK определяли с использованием антитела, специфичного к фосфорилированной форме ERK, и сравнивали с количеством GAPDH. Первичные антитела, использованные для обнаружения, добавляли следующим образом: фосфо-ERK (Cell Signaling cs9101), разведенный 1:500, и GAPDH (Millipore MAB374), разведенный 1:5000 в блокирующем буфере Licor + 0,05% Твин 20. Планшеты инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Планшеты промывали PBS + 0,05% Твин 20.

Вторичные антитела, используемые для визуализации первичных антител, добавляли следующим образом: добавляли кроличье анти-680, разведенное 1:1000, и мышинное анти-800, разведенное 1:1000 в блокирующем буфере Licor + 0,05% Твин 20 и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты промывали PBS + 0,05% Твин 20. Аликвоту PBS 100 мкл добавляли в каждую лунку и планшеты считывали на устройстве для считывания планшетов LICOR AERIUS.

Сигнал pERK (Thr202/Tyr204) был нормализован с помощью сигнала GAPDH, и был рассчитан процент контрольных значений ДМСО. Значения IC₅₀ были получены с использованием подбора 4 параметров кривой доза-ответ. Результаты для типовых соединений формулы (I) и формулы (II) показаны в табл. 3. Обозначения: "A" $\geq 0,0001$ – ≤ 1 мкМ; "B" > 1 мкМ и ND = не определено.

Таблица 3
Ингибирование KRas G12C-опосредованной пролиферации клеток типовыми соединениями

Пример №	IC ₅₀	Пример №	IC ₅₀
1	B	301	A
2	B	302	A
3	B	303	A
4	B	304	A
5	B	305	B
6	B	306	A
7	B	307	B
8	B	308	A
9	B	309	A
10	B	310	A
11	A	311	A
12	B	312	A
13	B	313	A
14	B	314	A
15	B	315	A
16	B	316	A
17	B	317	A
18	B	318	A
19	A	319	A
20	B	320	A
21	A	321	B
22	B	322	A
23	B	323	A
24	B	324	A
25	B	325	B
26	B	326	A
27	A	327	A
28	A	328	A
29	B	329	A
30	B	330	A
31	B	331	A
32	A	332	A
33	B	333	A
34	B	334	A
35	B	335	A
36	B	336	A
37	B	337	A
38	A	338	A
39	A	339	A
40	A	340	B
41	B	341	A
42	B	342	A
43	B	343	B

44	B	344	A
45	B	345	B
46	B	346	A
47	B	347	A
48	B	348	A
49	B	349	A
50	B	350	A
51	B	351	A
52	A	352	A
53	B	353	B
54	B	354	B
55	A	355	B
56	A	356	B
57	B	357	A
58	B	358	A
59	B	359	A
60	B	360	A
61	B	361	A
62	B	362	A
63	B	363	A
64	A	364	A
65	B	365	A
66	B	366	A
67	A	367	A
68	B	368	B
69	B	369	A
70	B	370	A
71	B	371	A
72	A	372	A
73	B	373	B
74	A	374	B
75	A	375	B
76	B	376	A
77	A	377	A
78	B	378	A
79	B	379	A
80	B	380	A
81	B	381	A
82	A	382	A
83	B	383	A
84	B	384	A
85	B	385	A
86	B	386	A
87	B	387	A
88	A	388	A
89	A	389	B
90	A	390	A

91	B	391	A
92	A	392	B
93	B	393	A
94	B	394	A
95	B	395	A
96	B	396	A
97	A	397	A
98	B	398	A
99	B	399	A
100	B	400	A
101	A	401	A
102	A	402	A
103	A	403	A
104	A	404	A
105	B	405	A
106	B	406	A
107	B	407	B
108	A	408	B
109	B	409	A
110	A	410	A
111	A	411	A
112	B	412	A
113	B	413	A
114	B	414	A
115	A	415	A
116	A	416	A
117	B	417	A
118	B	418	A
119	B	419	A
120	A	420	A
121	B	421	A
122	B	422	A
123	B	423	A
124	B	424	A
125	B	425	A
126	B	426	A
127	A	427	A
128	B	428	A
129	A	429	B
130	A	430	A
131	A	431	B
132	A	432	A
133	B	433	B
134	B	434	A
135	A	435	A
136	B	436	A
137	B	437	A

138	B	438	A
139	B	439	B
140	B	440	A
141	B	441	A
142	B	442	A
143	B	443	A
144	A	444	A
145	A	445	A
146	B	446	B
147	A	447	A
148	A	448	A
149	A	449	A
150	A	450	A
151	B	451	A
152	A	452	A
153	A	453	A
154	A	454	A
155	A	455	A
156	A	456	B
157	B	457	A
158	B	458	A
159	B	459	A
160	B	460	A
161	B	461	A
162	B	462	A
163	B	463	A
164	B	464	A
165	B	465	B
166	B	466	A
167	B	467	N.D.
168	B	468	N.D.
169	A	469	N.D.
170	A	470	N.D.
171	B	471	B
172	B	472	A
173	B	473	A
174	B	474	A
175	A	475	A
176	A	476	A
177	A	477	A
178	A	478	A
179	A	479	A
180	A	480	A
181	B	481	A
182	A	482	A
183	A	483	A
184	B	484	A

185	A	485	A
186	B	486	A
187	A	487	A
188	A	488	B
189	B	489	A
190	A	490	A
191	B	491	A
192	A	492	A
193	A	493	A
194	B	494	B
195	B	495	A
196	A	496	A
197	A	497	A
198	B	498	A
199	B	499	A
200	B	500	A
201	B	501	A
202	A	502	A
203	A	503	B
204	B	504	A
205	B	505	B
206	A	506	A
207	B	507	A
208	B	508	A
209	B	509	A
210	A	510	A
211	A	511	A
212	A	512	B
213	B	513	A
214	B	514	B
215	B	515	N.D.
216	B	516	A
217	B	517	A
218	A	518	A
219	B	519	A
220	A	520	A
221	A	521	A
222	A	522	A
223	A	523	A
224	A	524	A
225	A	525	A
226	A	526	A
227	A	527	A
228	A	528	B
229	A	529	A
230	A	530	A
231	A	542	A

232	B	543	A
233	A	554	A
234	A	555	A
235	A	556	A
236	A	557	A
237	A	558	A
238	A	559	A
239	B	560	A
240	B	561	A
241	B	562	A
242	A	563	A
243	A	564	A
244	A	565	A
245	A	566	A
246	A	567	B
247	B	568	A
248	B	569	B
249	A	570	B
250	B	571	A
251	A	572	B
252	A	573	B
253	A	574	A
254	A	575	A
255	B	576	A
256	B	577	A
257	A	578	A
258	B	579	A
259	A	580	A
260	A	581	A
261	B	582	A
262	B	583	A
263	A	584	A
264	B	585	A
265	A	586	A
266	A	587	B
267	A	588	A
268	A	589	A
269	A	590	B
270	A	591	B
271	A	592	B
272	A	593	A
273	B	594	B
274	A	595	A
275	A	596	A
276	A	597	A
277	A	598	A
278	A	599	B
279	A	600	A
280	A	601	A
281	A	602	A
282	B	603	B
283	A	604	A
284	A	605	B
285	A	606	A
286	A	607	A
287	A	608	A
288	B	609	A
289	B	610	B
290	A	611	B
291	A	612	B
292	B	613	A
293	A	614	A
294	B	615	A
295	B	616	A
296	A	617	B
297	A	618	B
298	A	619	A
299	A	620	N.D.
300	A	621	B

Пример С. Улучшенная стабильность *in vitro* соединений, содержащих заместители при R^A или R^B в цельной крови.

Данный пример иллюстрирует, что типовые соединения согласно данному изобретению, содержащие заместители при R^A или при по меньшей мере одему R^B, демонстрируют улучшенную стабильность в цельной крови по сравнению с соединениями, в которых R и оба заместителя R представляют собой водород.

Материалы: использовались следующие реагенты: ацетонитрил (класс ВЭЖХ, Burdick & Jackson, Мэдисон, Висконсин), фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), pH 7,4 (Sigma-Aldrich, Co., Сент-Луис, Миссури), вода (класс ВЭЖХ, JT Baker, Филлипсбург, Нью-Джерси), DMSO (EM Science, Merck KGaA, Дармштадт, Германия) и изопропанол (ИПС, чистота как для реагентов, EMD Chemicals, Гиббстаун, Нью-Джерси). Пропантелин и эсмолол (Sigma-Aldrich) использовались в качестве положительного контроля в анализе. Диазепам (Sigma-Aldrich) использовали в качестве внутреннего стандарта для количественного определения. Цельная кровь человека была получена от BioIVT (Вестбери, Нью-Йорк) и была взята у мужчин. Все остальные реагенты и растворители были самого высокого аналитического качества, поставляемые компанией Sigma (Сент-Луис, Миссури), и использовались в том виде, в котором они были получены.

Инкубация крови: стабильность *in vitro* типовых соединений-ингибиторов Kras G12C по данному изобретению в присутствии цельной крови проводилась следующим образом. Эсмолол или пропантелин, которые, как известно, подвергаются гидролизу сложноэфирными эстеразами в крови и плазме, использовались в качестве положительного контроля в анализах. 10 мМ исходного раствора пропантелина, эсмолола или соединения по данному изобретению в ДМСО разбавляли до 500 мкМ с помощью ДМСО. Аликвоты цельной крови (600 мкл) в трех экземплярах помещали в соответствующие лунки 96-луночного полипропиленового планшета (Axygen Scientific, Юнион-Сити, Калифорния). Кровь разбавляли до 50%, используя PBS, pH 7,4 (600 мкл). Разбавленную кровь предварительно инкубировали в течение 15 мин при 37°C. В каждую лунку одновременно добавляли 12 мкл исходного раствора 500 мкМ ДМСО до конечной концентрации испытуемых образцов 5 мкМ. Планшеты перемешивали при 600 об/мин в течение 10 с на планшетном шейкере (IKA MTS 2/4 Digital Microtiter Shaker, VWR). Аликвоты по 100 мкл из каждой лунки цельной крови переносили в три отдельные 96-луночные планшеты с лунками, помеченными 0, 60 или 240 мин. В конце каждого назначенного момента времени эритроциты лизировали с 100 мкл воды, перемешивали при 600 об/мин в течение одной минуты и добавляли 800 мкл ацетонитрила, содержащего IS (0,625 мкМ диазепама). Планшеты перемешивали на планшетном шейкере при 600 об/мин в течение одной минуты и вращали в центрифуге при 2095×g в течение 7 мин при комнатной температуре с использованием настольной центрифуги Allegra (Beckman Coulter, Фуллертон, Калифорния). Супернатант (100 мкл) переносили на мелкий 96-луночный планшет (Costar) с использованием системы обработки жидких образцов (Apricot, Perkin-Elmer, Бостон, Массачусетс). К каждому образцу супернатанта добавляли 100 мкл воды до конечного объема 200 мкл. Планшеты герметично закрывали и содержимое каждой лунки анализировали ЖХ-МС/МС.

Аналитический количественный анализ. Система ЖХ-МС/МС состояла из автосэмплера HTS-PAL (Leap Technologies, Каррборо, Северная Каролина), ВЭЖХ HP 1200 (Agilent, Пало-Альто, Калифорния) и тройного квадрупольного масс-спектрометра API4000 (PE Sciex, подразделение Applied Biosystems, Фостер Сити, Калифорния). Хроматографическое разделение аналита и внутреннего стандарта достигается при комнатной температуре с использованием колонки C18 (Kinetex®, размер частиц 30×3,0 мм, 2,6 мкм, Phenomenex, Торранс, Калифорния) в сочетании с градиентными условиями с использованием подвижных фаз А (водная 0,1% муравьиная кислота с 1% изопропилового спирта) и В (0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле). Общее время хроматографирования, включая повторное уравнивание, для одной инъекции составило 2 мин. Масс-спектрометрическое детектирование аналитов осуществляли с использованием режима ионизации ЭСИ⁺. Ионный ток был оптимизирован во время инфузии исходного раствора пропантелина, эсмолола или типового испытуемого соединения. Отклики аналитов, включая IS, измеряли путем селективной регистрации избранных реакций распада нескольких ионов (MRM), уникальных для каждого соединения.

Расчеты: были получены данные и рассчитаны площади пиков для испытуемых соединений и внутреннего стандарта с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.2 (Sciex). Средние отношения площадей пиков рассчитывали путем усреднения отношений площадей пиков (n=3) каждого испытуемого соединения и IS для каждого образца.

Таблицы пиковых площадей были экспортированы в BioAssay Enterprise (CambridgeSoft, Кембридж, Массачусетс), где средние отношения площадей пиков аналита к внутреннему стандарту использовались для расчета процента оставшегося (% REM) и периода полураспада (t_{1/2}). Процент оставшихся (f) рассчитывали путем определения соотношения отношения площадей пиков в каждой временной точке к отношению площадей пиков отсчетов времени ноль, t_{1/2} было определено делением ln(2) на k_m. Скорость исчезновения испытуемого соединения (k_m) определяли путем линейной регрессии -ln(f(t)) в зависимости от времени. В регрессии использовалась форма "y=mx", поэтому модель вызвала перехват ос-

тавшихся 100% и предположила, что метаболизм следовал кинетике первого порядка.

Соединения положительного контроля, пропантелин или эсмолол, и типичные.

Соединения-ингибиторы KRas G12C по данному изобретению инкубировали в присутствии цельной крови человека при 37°C в течение 240-минутного периода инкубации. Период полураспада пропантелина, эсмолола и каждого испытуемого соединения после 240 мин инкубации при 37°C показан в табл.

4. Описание: A ≤ 200 мин; B > 200 мин - ≤ 1000 мин; C > 1000 мин - ≤ 2000 мин; и D > 2000 мин

Таблица 4

Стабильность in vitro типовых ингибиторов KRas G12C в цельной крови человека

Пример №	Период полураспада
пропантелин	A
235	D
236	B
331	B
359	B
367	C
372	D
478	D
479	D
480	D
481	D
482	D
484	A
485	D
490	A
491	A
495	B
498	D
501	A
502	B
504	A
506	C
507	D
509	D
510	C
511	D
512	D
513	C
514	D
515	D
516	D
517	C
524	D
552	D
557	D
579	C

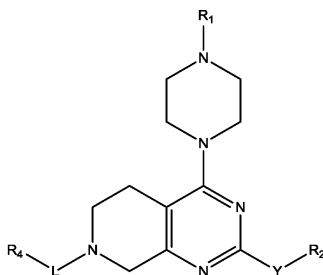
Результаты: как и ожидалось, пропантелин в положительном контроле показал короткий период полураспада 98 мин. Для сравнения, период полураспада типовых соединений-ингибиторов KRas G12C, содержащих заместители при R^A или R^B в цельной крови человека, в некоторых случаях увеличивался более чем в 3 раза или более чем в 4 раза по сравнению с незамещенными соединениями, например, примеры 331 и 359, в результате чего значительно улучшаются фармакодинамические и фармакокинети-

ческие свойства данных соединений, что приводит к большей стабильности *in vivo* и повышенной биодоступности.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами реализации, следует понимать, что оно может быть в дальнейшем модифицировано, и данный патент предназначена для охвата любых вариантов, применений или адаптаций изобретения, следуя, в общем, принципам данного изобретения и включая такие отступления от данного раскрытия, которые соответствуют известной или общепринятой практике в данной области техники, к которой относится данное изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным выше, и следующим образом в объеме прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



Формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 ;

Y представляет собой связь, O или S;

R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p$, где $\equiv$ означает двойную связь, p равно двум, каждый R^B представляет собой водород, а R^A представляет собой галоген;

R^2 представляет собой водород, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -алкиламинил(C_1 - C_3)алкил, ди(C_1 - C_3)алкиламинил(C_1 - C_3)алкил, $-Z-NR^5R^{10}$, гетероциклилалкил, причем каждый из Z, гетероциклилалкила может быть необязательно замещен одним или более R^9 ; и где гетероциклил гетероциклилалкила независимо представляет собой азетидинил, метилазетидинил, N-этилазетидинил, N-изопропилазетидинил, N-трет-бутилазетидинил, фторазетидинил, дифторазетидинил, циклопропилазетидинил, циклопентилазетидинил, тетрагидропиранилазетидинил, тетрагидропиранил, пиридинил, пирролидинил, метилпирролидинил, диметилпирролидинил, (N-метил)-2-метилпирролидинил, (N-метил)-2-этилпирролидинил, (N-метил)-3,3-диметилпирролидинил, изопропилпирролидинил, N-трет-бутилпирролидинил (C_3 - C_6)циклоалкил(C_1 - C_3)алкилпирролидинил, гидроксипирролидинил, гидроксиэтилпирролидинил, фторпирролидинил, дифторпирролидинил, (N-метил)фторпирролидинил, (N-метил)дифторпирролидинил, фторэтилпирролидинил, метоксиэтилпирролидинил, (N-метил)метоксипирролидинил, пиперазинил, диметиламинилпирролидинил, морфолинил, метилморфолинил, N-этилморфолинил, N-изопропилморфолинил, оксетанил, 1,4-оксазепанил, пиперидинил, метилпиперидинил, ацилпиперидинил, цианопиперидинил, C_3 - C_6 -циклоалкилпиперидинил, галогенпиперидинил, дигалогенпиперидинил, фторпиперидинил, дифторпиперидинил, C_1 - C_3 -алкоксипиперидинил, пирролидонил, метилпирролидонил, (N-метил)-2-пирролидин-2-он, (N-этил)-2-пирролидонил, (N-бензил)-2-пирролидонил, гидроксизамещенный-(N-метил)пирролидонил, пиперидинон, гексагидропирролизинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил или азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил;

каждый Z представляет собой C_1 - C_4 -алкилен;

L представляет собой связь, $-C(O)-$ или C_1 - C_3 -алкилен;

R^4 представляет собой гетероарил, имеющий 9 кольцевых атомов, включая от одного до двух атомов азота, фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 ;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, метокси или трифторметил;

R^8 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный циано;

каждый R^9 независимо представляет собой оксо, галоген, C_1 - C_6 -алкил, метокси, галоген(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, при этом C_1 - C_6 -алкил может быть необязательно замещен C_3 - C_6 -циклоалкилом;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил.

2. Соединение по п.1, где Y представляет собой O.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что (N-метил)дифторпирролидинил представляет собой 3,3-дифтор-1-метилпирролидинил.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что гетероцикл ил представляет собой N-метилпирролидинил.

5. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой ди(C_1-C_3)алкиламинил(C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одним или более R^9 .

6. Соединение по п.1, где R^4 представляет собой фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^4 представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

8. Соединение по п.6, отличающееся тем, что каждый из фенила и нафтила необязательно замещен галогеном.

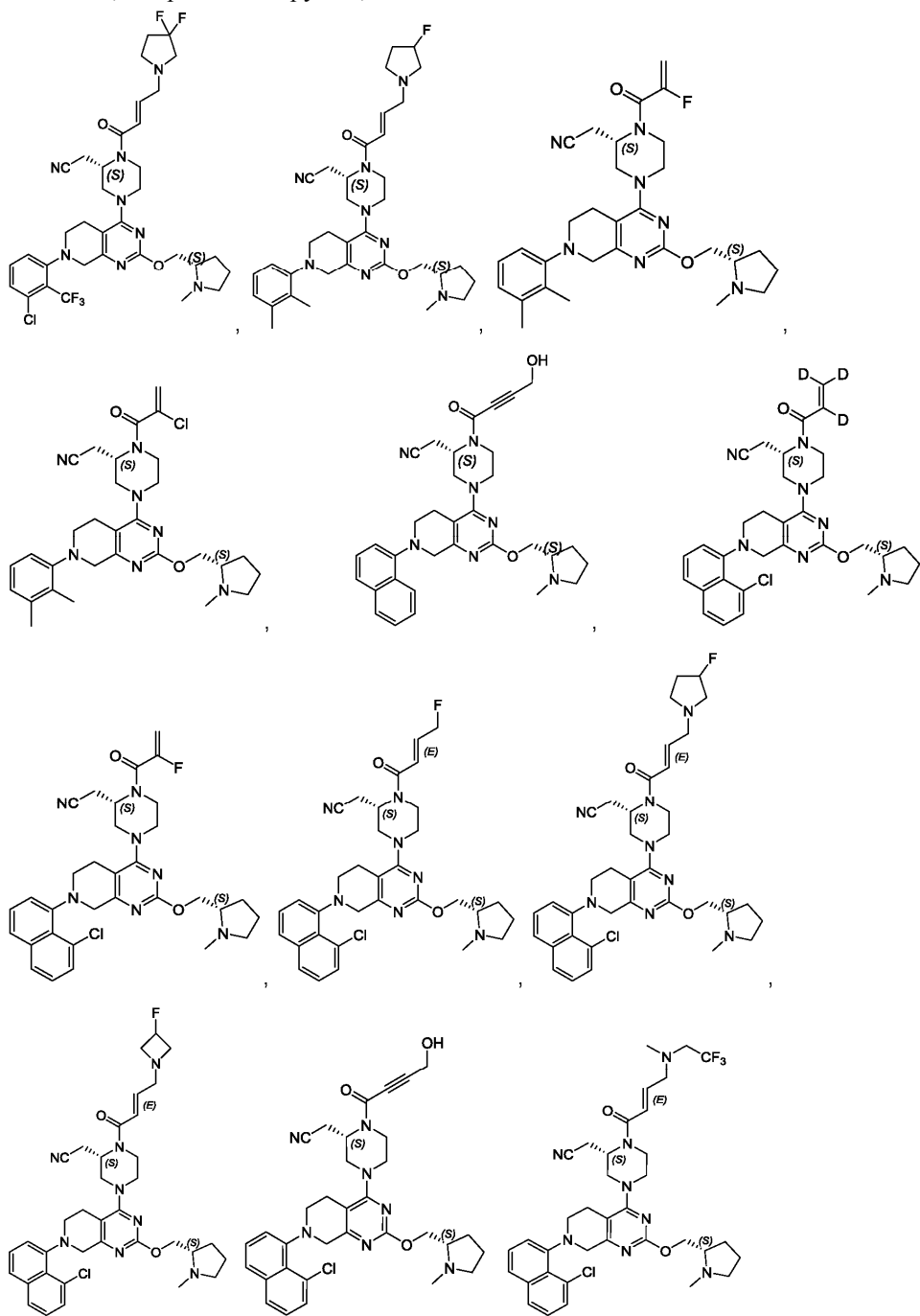
9. Соединение по п.8, где галоген представляет собой хлор.

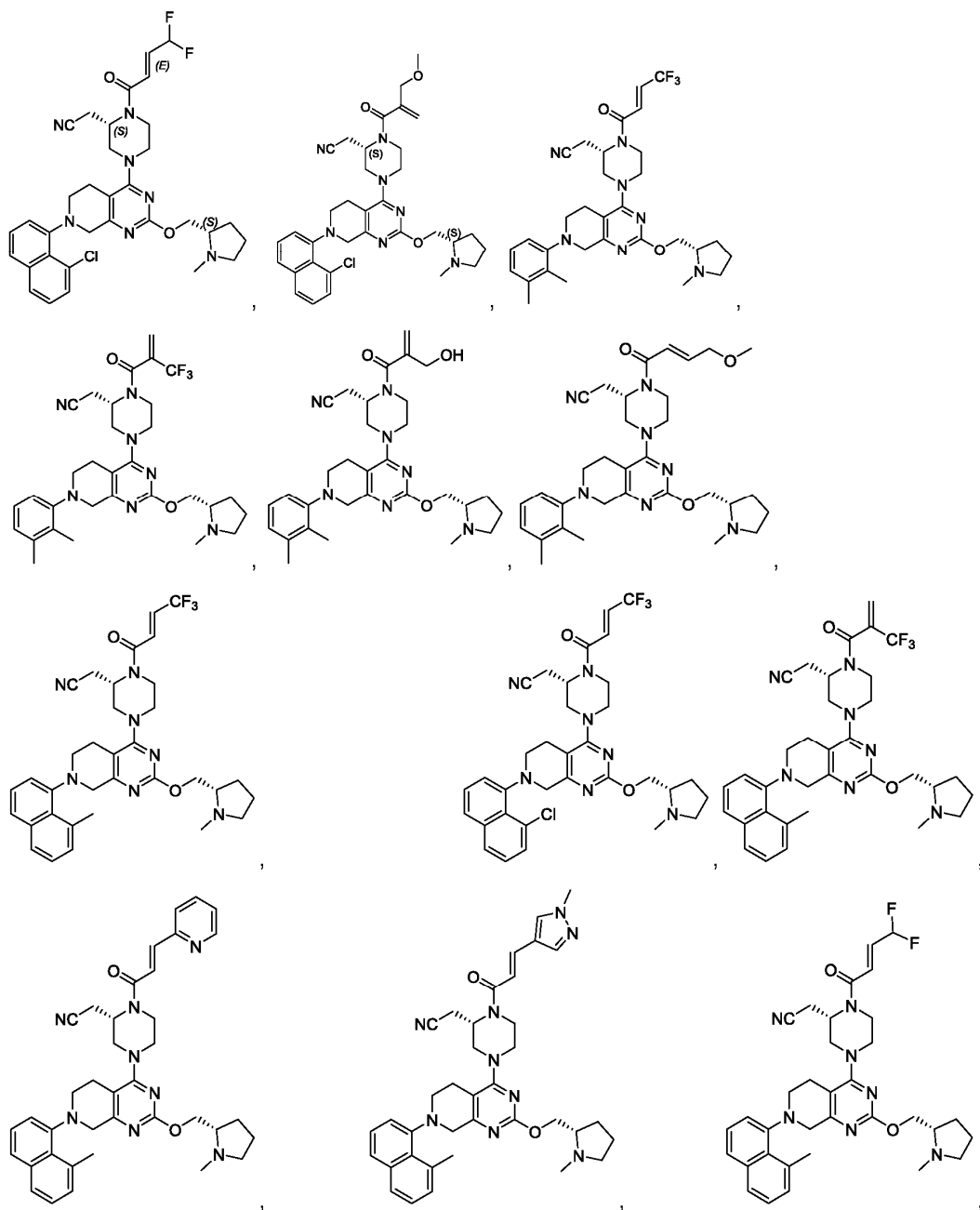
10. Соединение по п.1, где L представляет собой связь.

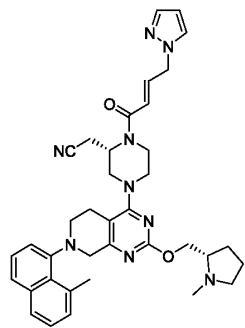
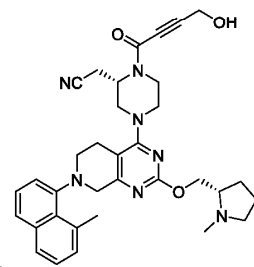
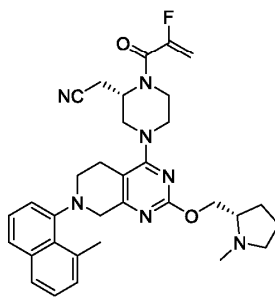
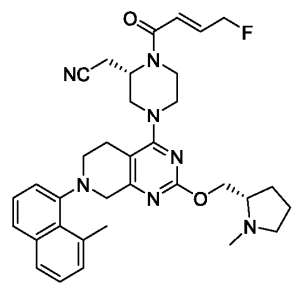
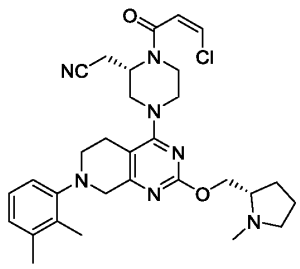
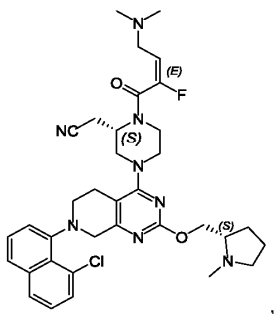
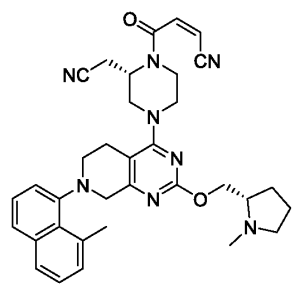
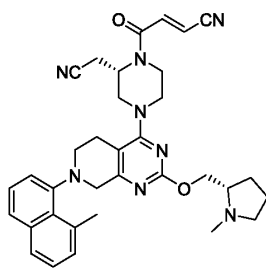
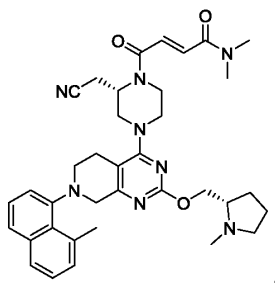
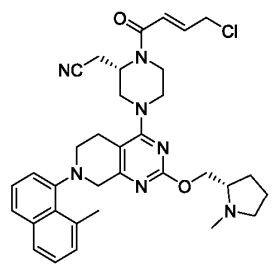
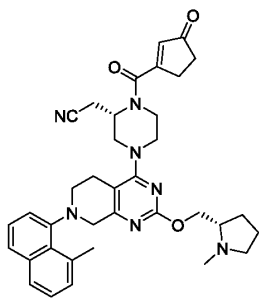
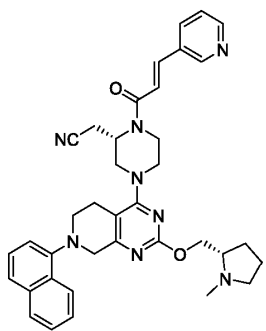
11. Соединение по п.1, где R⁸ представляет собой C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный циано.

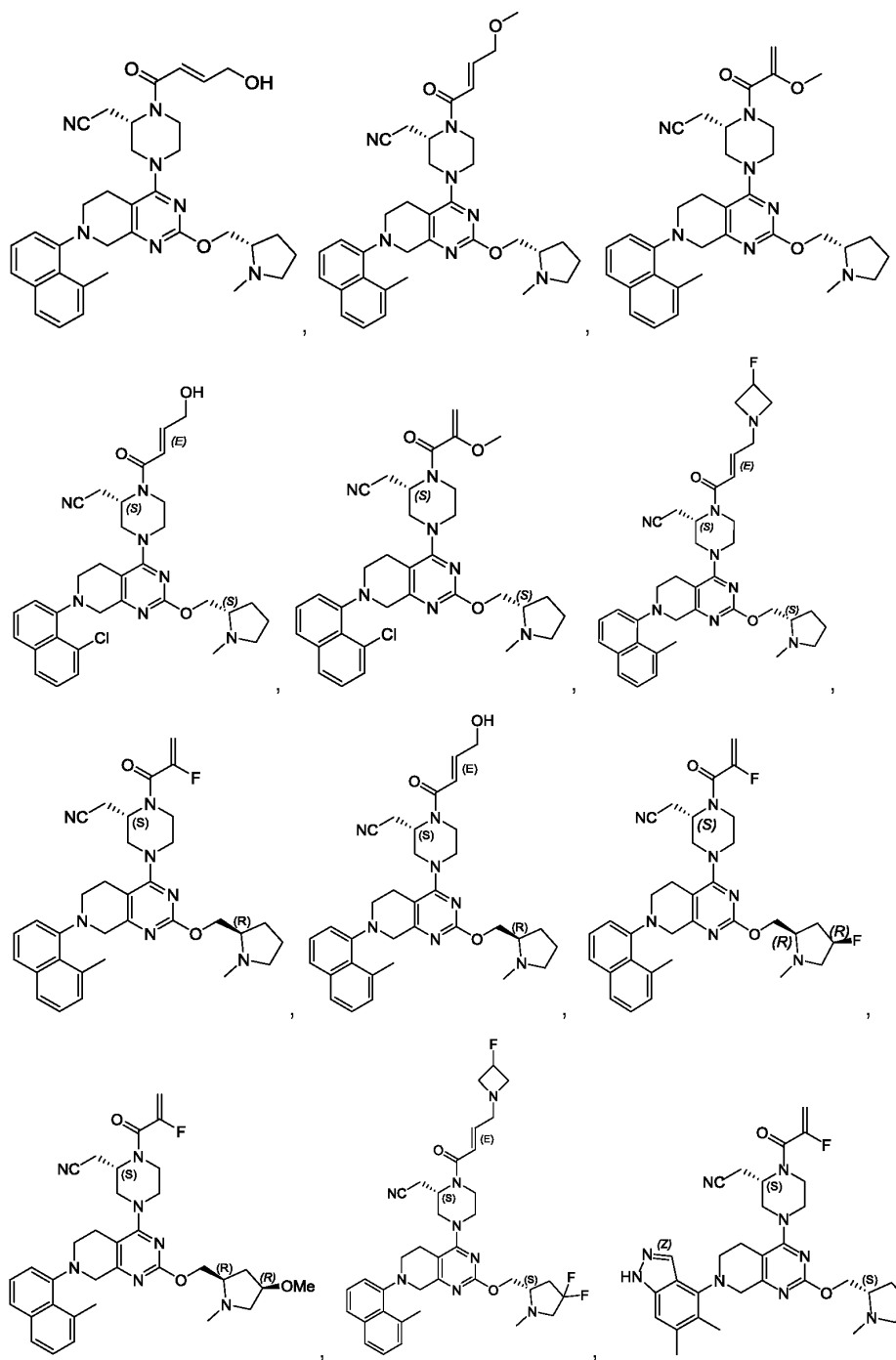
12. Соединение по п.11, где R⁸ представляет собой цианометил.

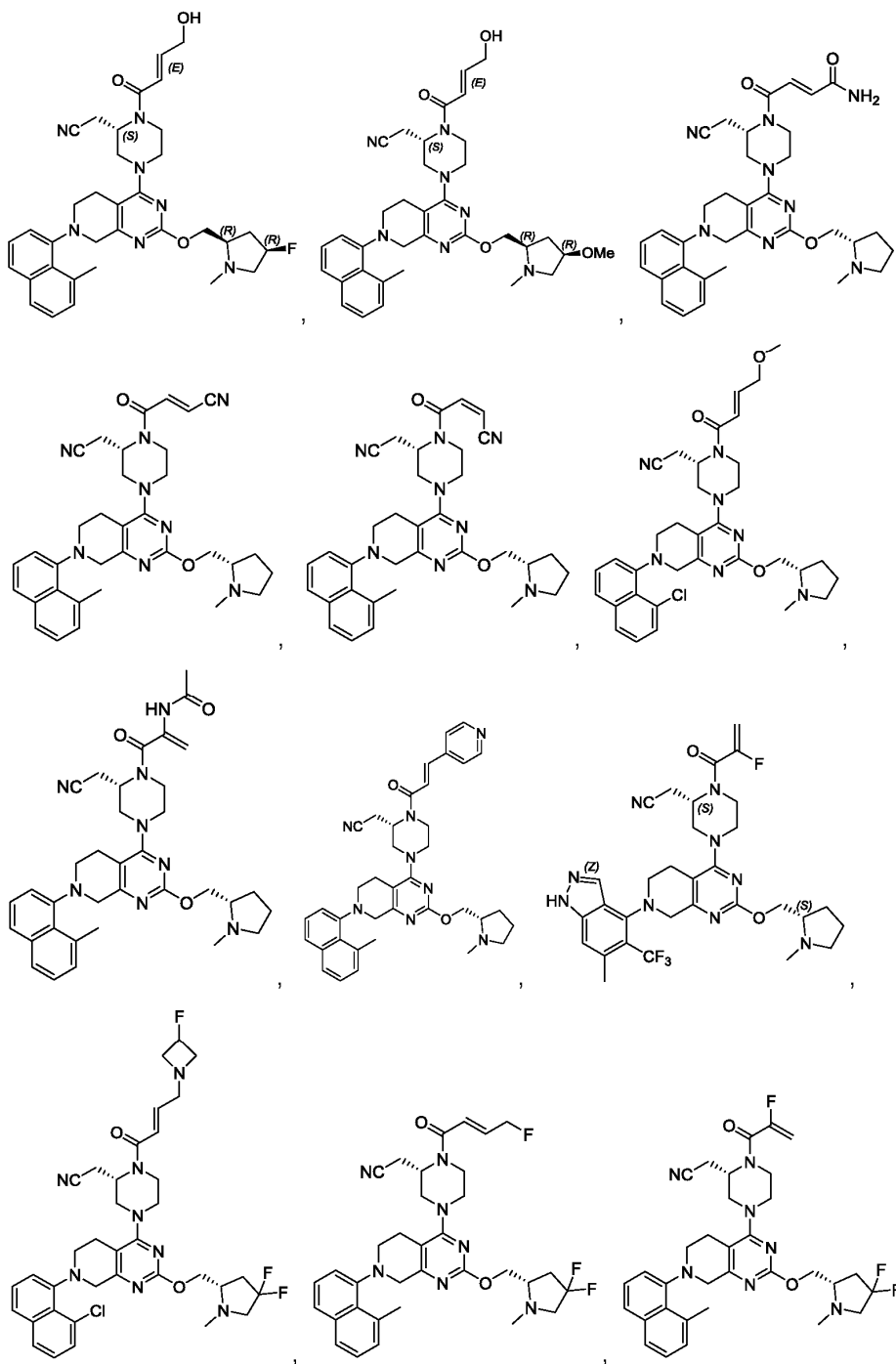
13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

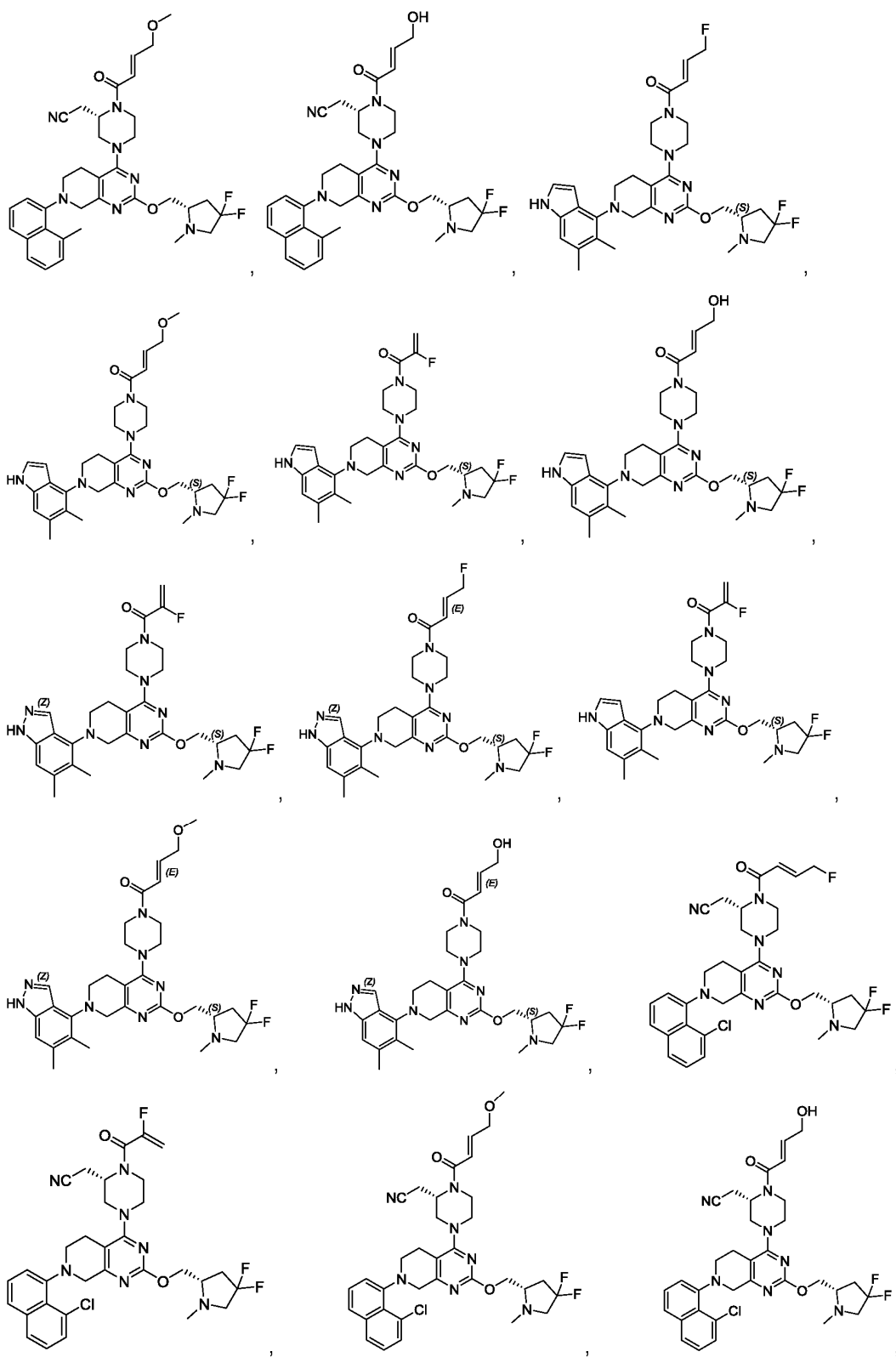


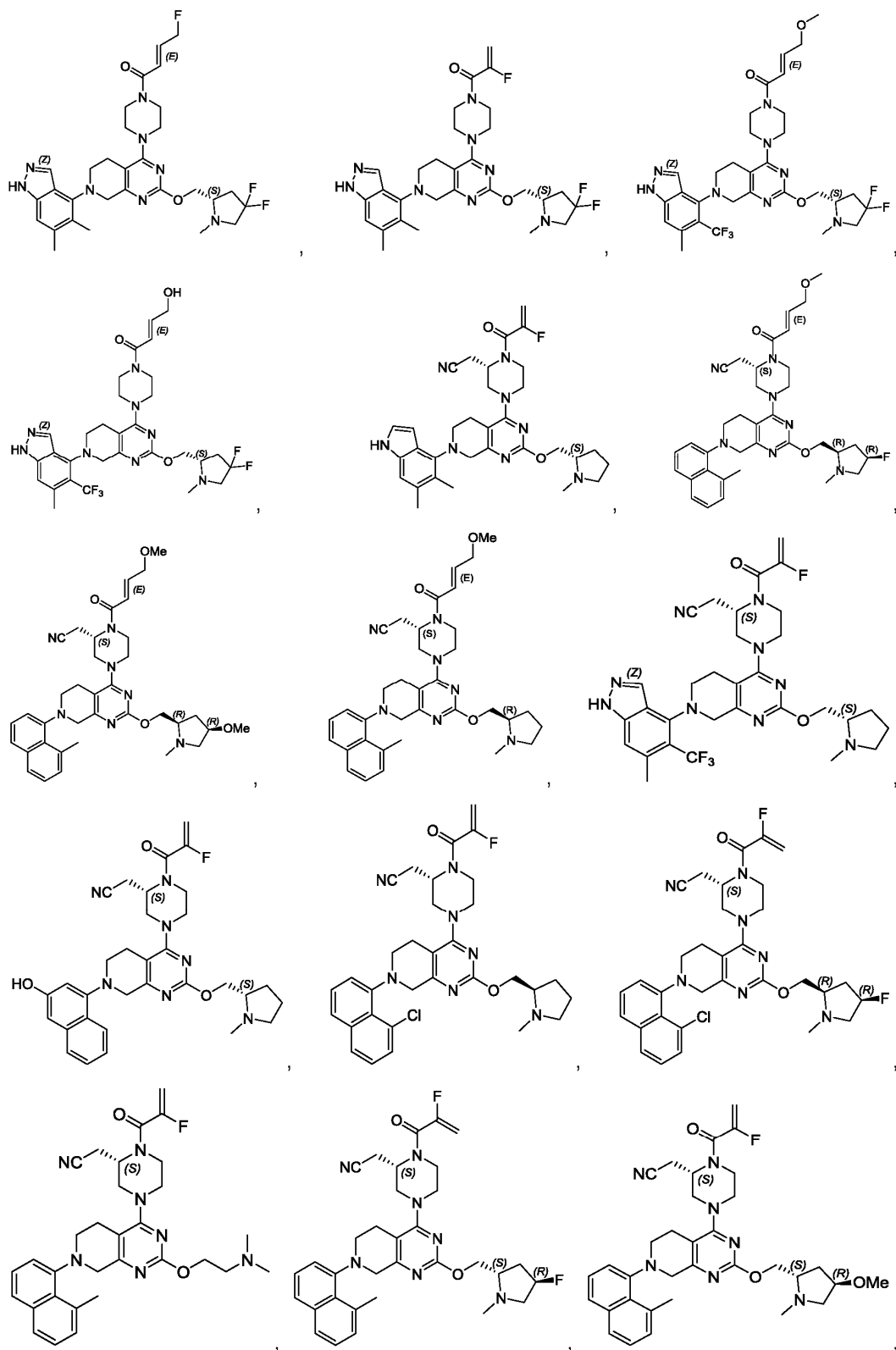


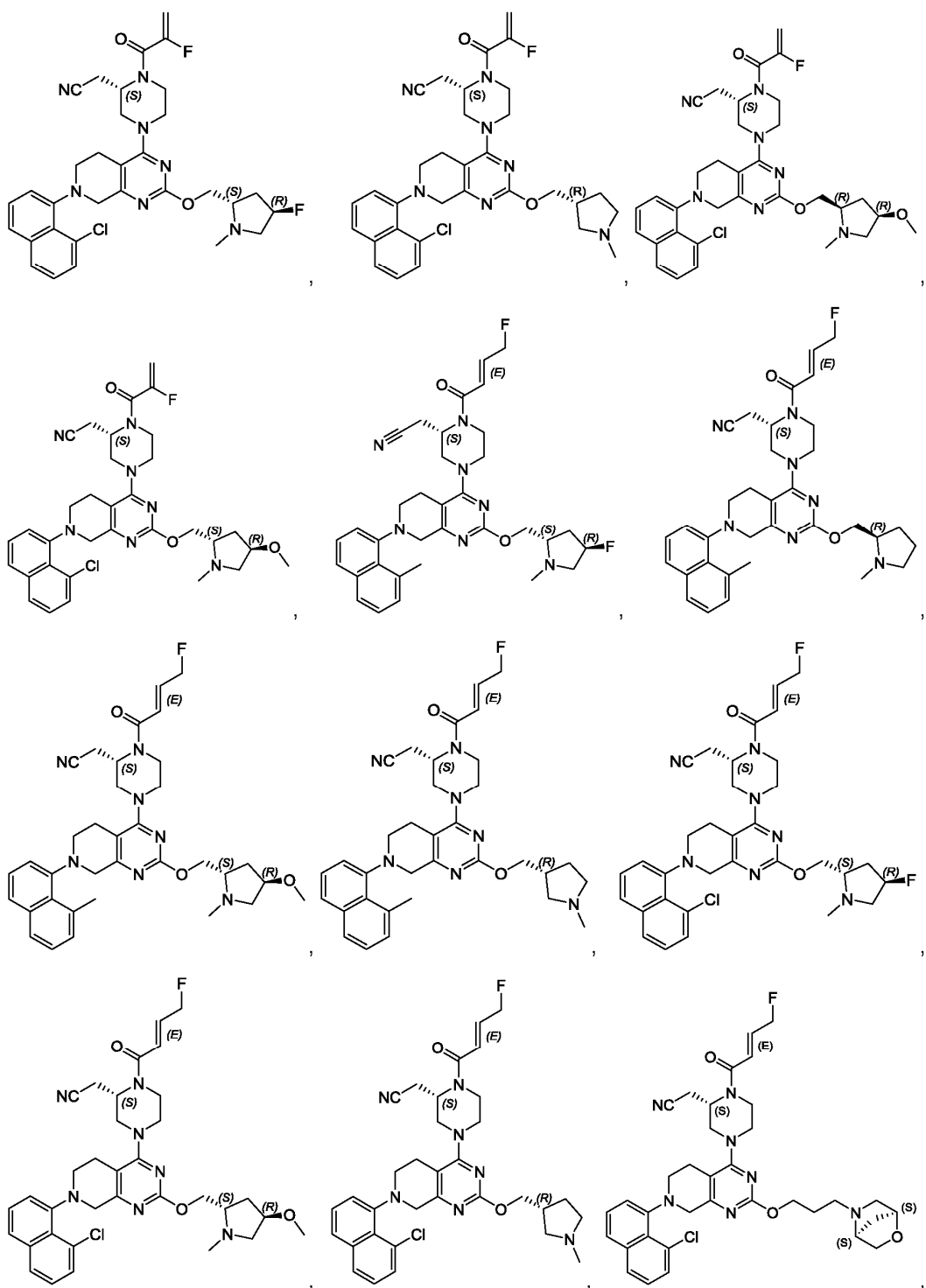


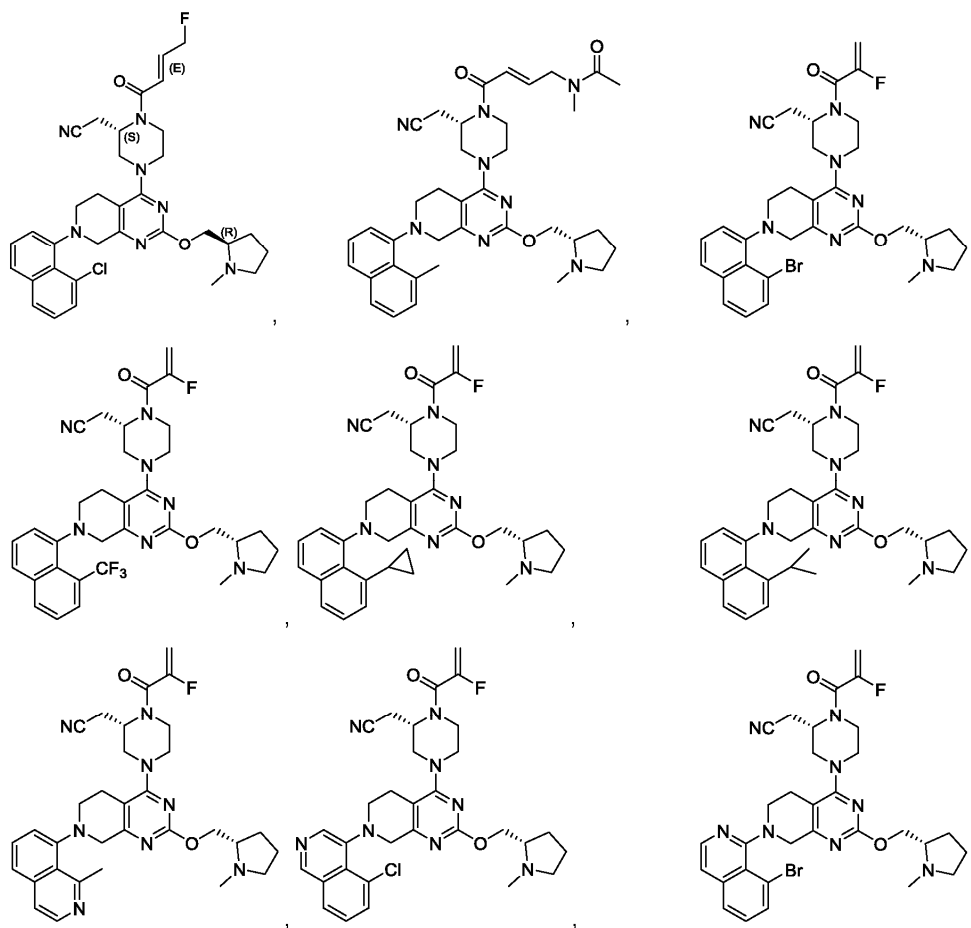


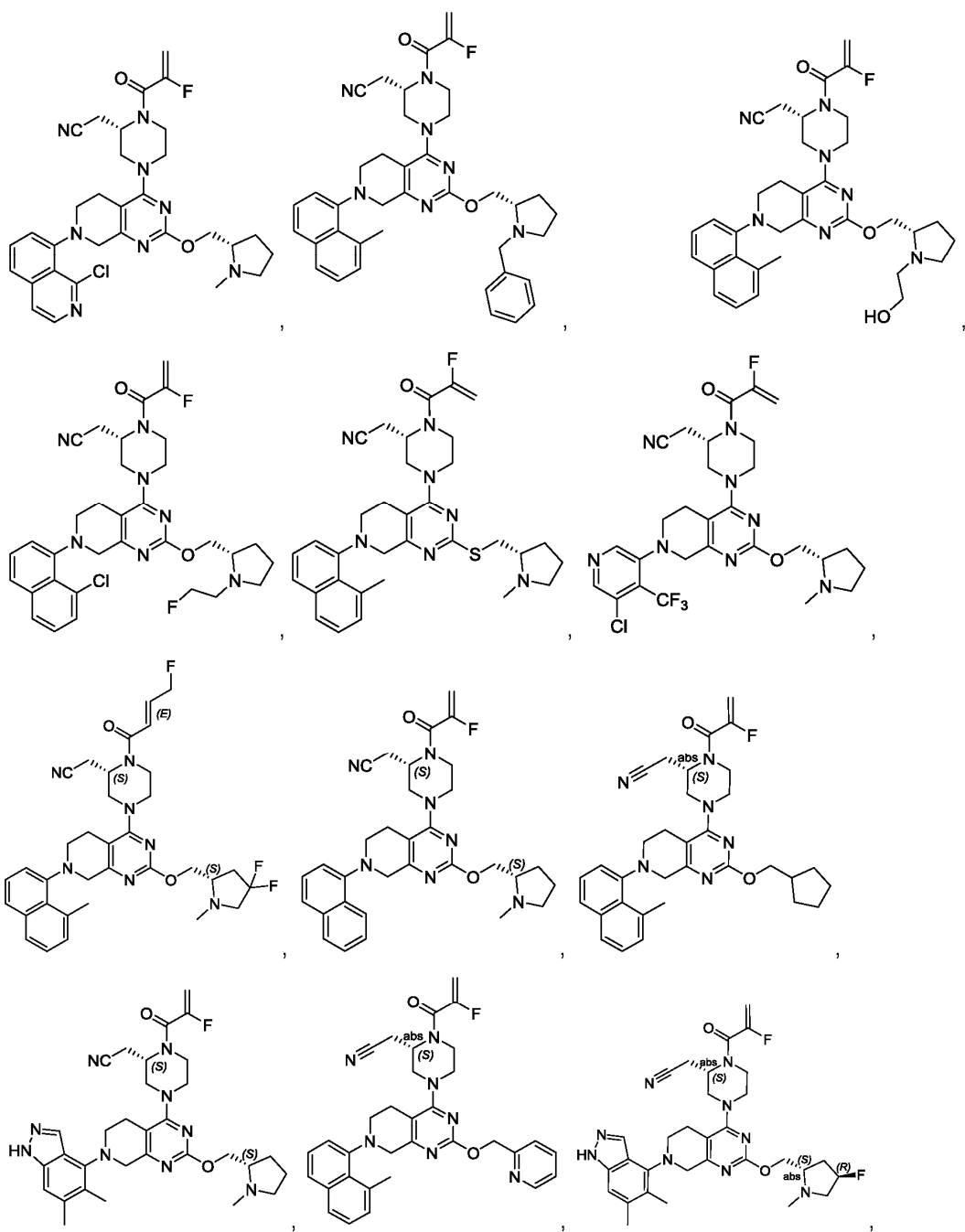


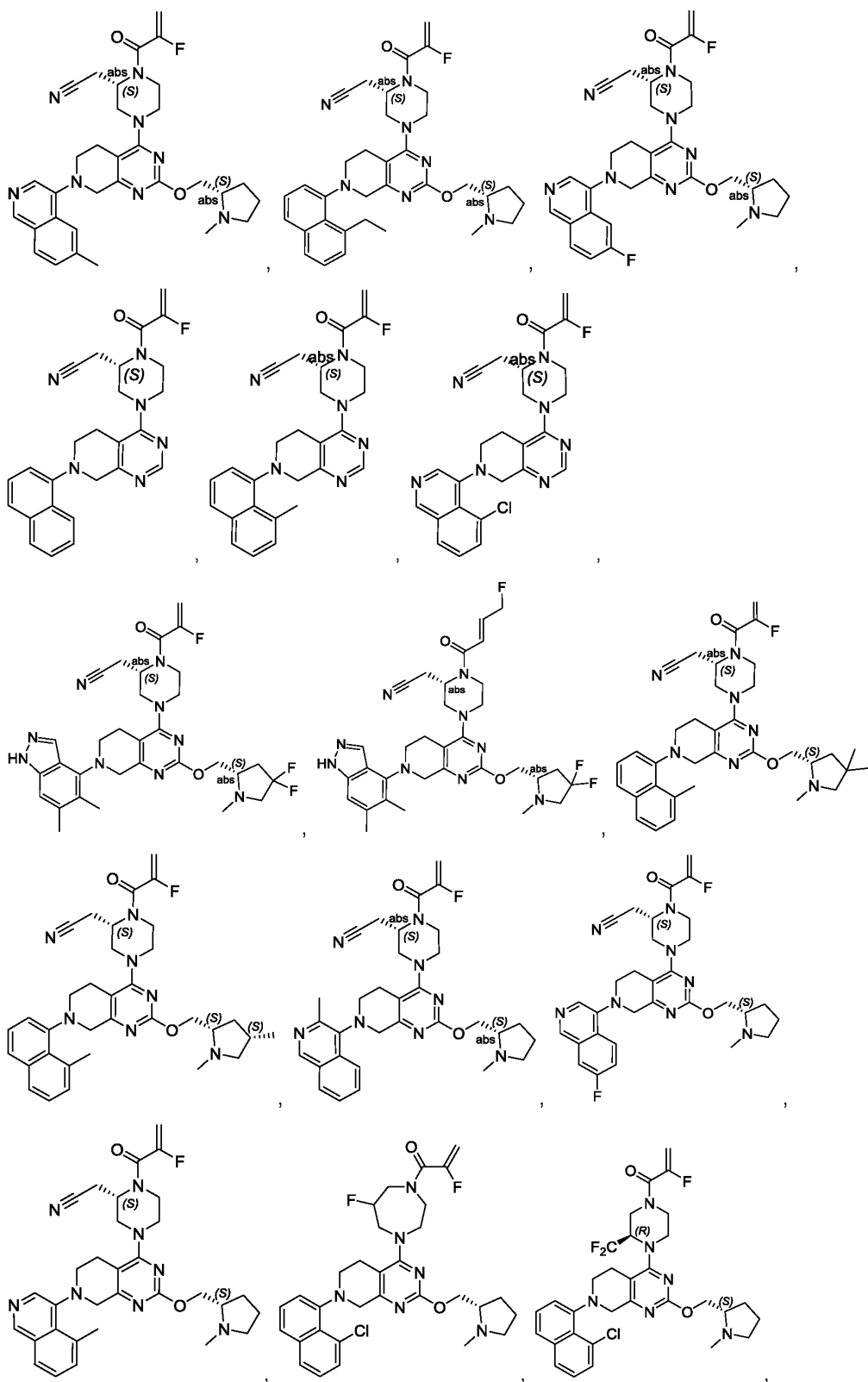


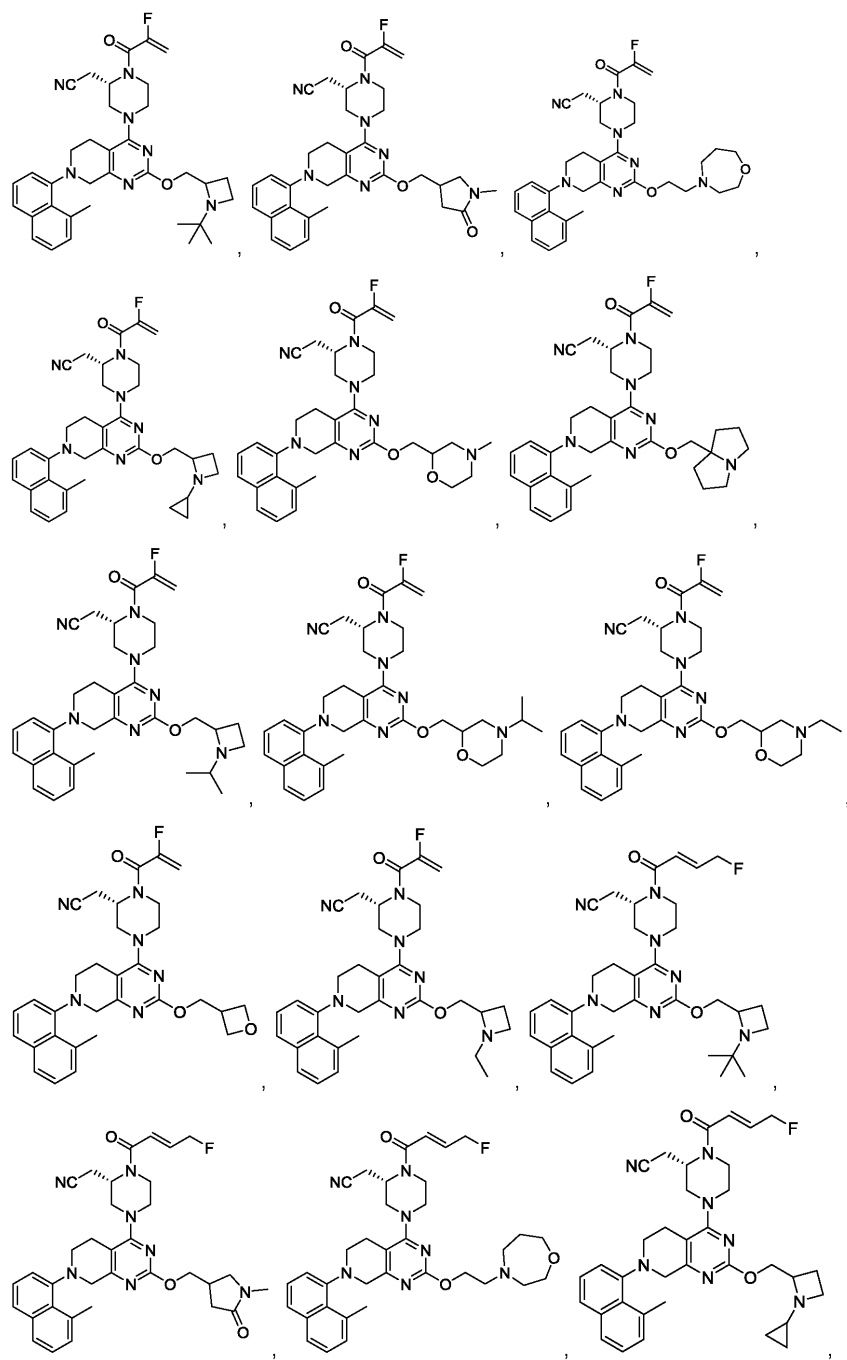


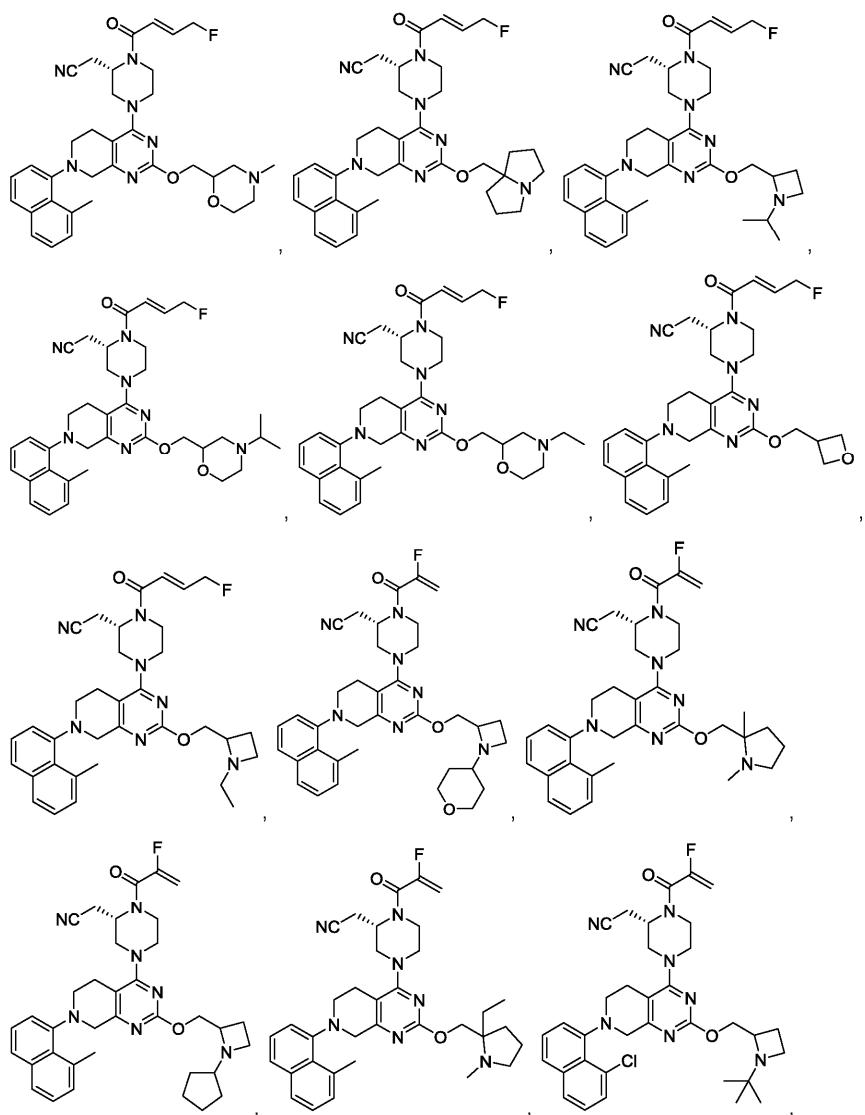


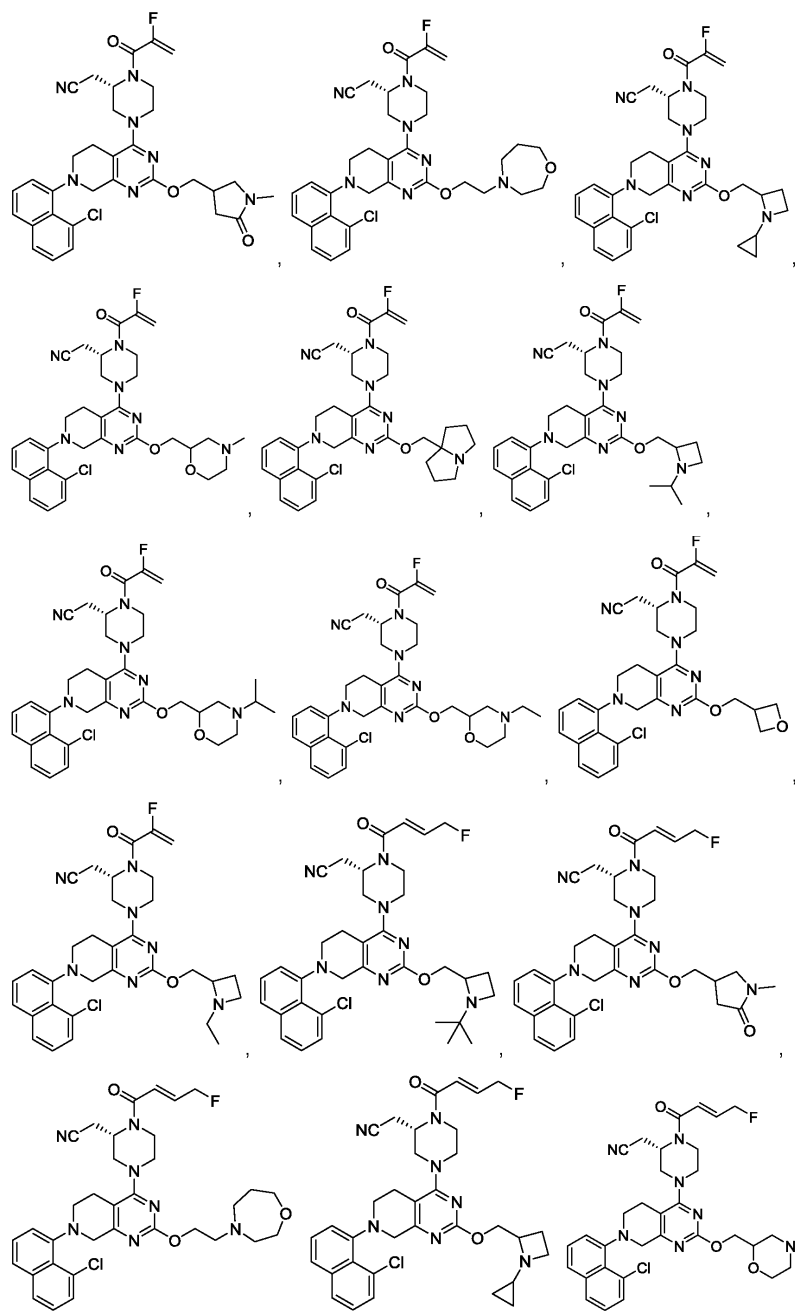


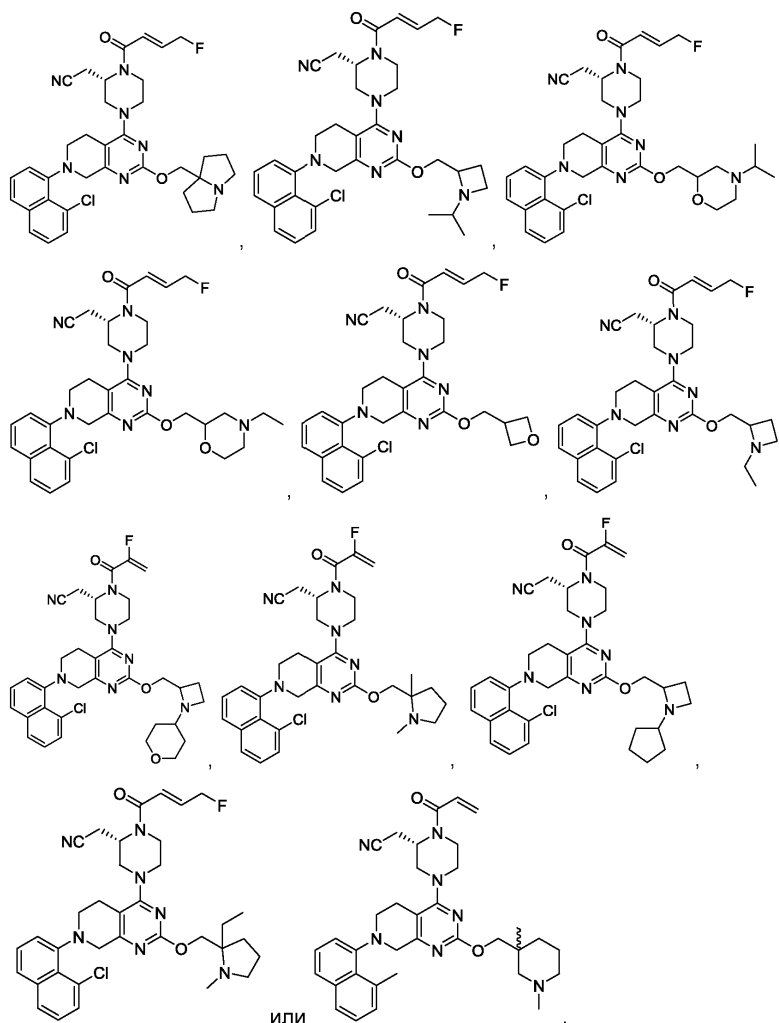




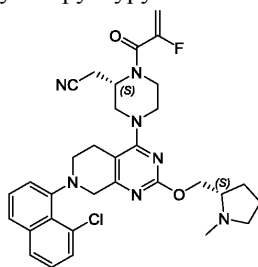








14. Соединение, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Способ ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой желательно ингибирование активности KRas G12C, с эффективным количеством соединения по п.1, его фармацевтически приемлемыми солями или фармацевтической композицией, содержащей соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ лечения рака, связанного с KRas G12C, включающий введение пациенту, имеющему рак, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из онкологических заболеваний сердца: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легкого: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная немелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, аденома бронха, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта: рак пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), рак желудка (карцинома, лимфома, лейо-

миосаркома), рак поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, ВИПома (не-бета-клеточная опухоль поджелудочной железы, секретирующая вазоактивный интестинальный пептид)), рак тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), рак толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); онкологических заболеваний мочеполовой системы: рак почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и мочеиспускательный канал (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), рак предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); онкологических заболеваний печени: гепатомы (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; онкологических заболеваний желчевыводящих путей: рака желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; онкологических заболеваний костей: остеогенной саркомы (остеосаркома), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (саркома ретикулярных клеток), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофиомы, остеонной остеомы и гигантоклеточных опухолей; онкологических заболеваний нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофибромы спинного мозга, менингиома, глиома, саркома; гинекологического рака: рака матки (карцинома эндометрия (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированный рак), гранулозо-текально клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), рака вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (прозрачная клеточная карцинома, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома)), фаллопиевых труб (карцинома); гематологического рака: рака крови (миелодный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелолифферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественная лимфома); онкологических заболеваний кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака, саркомы Капоши, дисплазии родинок, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и рака надпочечников: нейробластомы.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

21. Способ лечения немелкоклеточного рака легких, включающий введение пациенту, страдающему от немелкоклеточного рака легких, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.14.

22. Способ лечения рака ободочной и прямой кишки, включающий введение пациенту, страдающему от рака ободочной и прямой кишки, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.14.

23. Способ лечения рака эндометрия, включающий введение пациенту, страдающему от рака эндометрия, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.14.

24. Способ лечения рака поджелудочной железы, включающий введение пациенту, страдающему от рака поджелудочной железы, терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по п.14.

