(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292580 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.14

(22) Дата подачи заявки
2021.04.28

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) ЦИКЛОАЛКИЛПИРИМИДИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ФЕРРОПОРТИНА

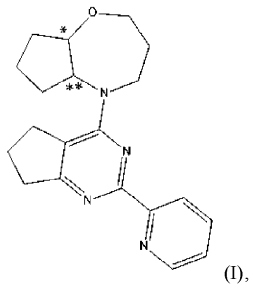
(31) **63/016,891; 63/127,774**
(32) **2020.04.28; 2020.12.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/029574**
(87) **WO 2021/222363 2021.11.04**

(71) Заявитель:
ГЛОБАЛ БЛАД ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

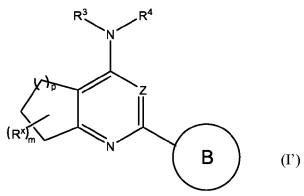
(72) Изобретатель:
Сюй Цин, Альт Карстен, Ли Чжэ, Нилар Шахул, Радемахер Петер Михаэль, Йи Келвин Уэсли (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к соединениям-ингибиторам ферропортина формулы (I) или (I') и их фармацевтическим солям, к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к способам введения указанных соединений для профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, или нарушений метаболизма железа, в частности состояний перегрузки железом, таких как талассемия, серповидно-клеточная болезнь и гемохроматоз, а также повреждений почек.



(I),



(I')

202292580 A1

202292580 A1

ЦИКЛОАЛКИЛПИРИМИДИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ФЕРРОПОРТИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] В настоящей заявке заявлено преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/016891, поданной 28 апреля 2020 года, и по предварительной заявке на патент США № 63/127774, поданной 18 декабря 2020 года, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к соединениям-ингибиторам ферропортина, к способам получения таких соединений, к их фармацевтическим композициям и к их применению для профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, или нарушений метаболизма железа, в частности, состояний перегрузки железом, таких как талассемия, серповидно-клеточная болезнь и гемохроматоз, а также повреждений почек.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Почти во всех организмах железо является необходимым микроэлементом. У людей железо является важнейшим компонентом транспорта кислорода, усвоения кислорода, клеточных функций, таких как митохондриальный перенос электронов, когнитивных функций и энергетического метаболизма. Железо присутствует в ферментах, гемоглобине и миоглобине, а также в депо в форме ферритина и гепосидерина. Что касается гемоглобина, приблизительно половина всего железа присутствует в форме гемового железа, связанного в гемоглобине эритроцитов. Человеческий организм содержит в среднем приблизительно 4-5 г железа. Потребность в железе для взрослого человека составляет от 0,5 до 1,5 мг в сутки, а для детей и беременных женщин необходимо от 2 до 5 мг железа в сутки.

[4] У здоровых взрослых людей нормальная суточная потеря железа, составляющая примерно 1 мг, обычно восполняется при приеме пищи. Баланс железа регулируется, главным образом, рециркуляцией и восстановлением железа из гемоглобина стареющих эритроцитов и дуоденальным всасыванием железа из пищи в форме двухвалентных, а также трехвалентных ионов железа.

[5] Всасывание регулируется организмом в зависимости от потребности в железе и размера депо железа. Обычно соединения Fe (III) растворяются в желудке при достаточно кислом значении pH и, таким образом, становятся доступными для всасывания. Всасывание железа происходит в верхних отделах тонкой кишки клетками слизистой оболочки. Для абсорбции трехвалентное негемовое железо сначала восстанавливается в клеточной мембране кишечника до Fe (II), например, ферриредуктазой (мембраносвязанным дуоденальным цитохромом b), так что затем оно может транспортироваться в кишечные клетки с помощью транспортного белка DMT1 (транспортера двухвалентных металлов 1). В отличие от него, гемовое железо проникает в энтероциты через клеточную мембрану без каких-либо изменений. В энтероцитах железо либо хранится в ферритине в качестве депо железа, либо высвобождается в кровь транспортным белком ферропортином. Двухвалентное железо, переносимое в кровь ферропортином, превращается в трехвалентное железо оксидазами (церулоплазмином, гефестином). Затем трехвалентное железо транспортируется к месту назначения в организме с помощью трансферрина. ("Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism", M.W. Hentze, Cell, 1:17, 2004, 285-297). Гепсидин играет центральную роль в этом процессе, поскольку он является важным регулирующим фактором всасывания железа. Система гепсидин-ферропортин непосредственно регулирует метаболизм железа.

[6] Усвоение и накопление железа регулируется гепсидином. Противомикробный пептид гепсидин (HAMP; также известный как LEAP-1; далее именуемый гепсидин) представляет собой пептид из 25 аминокислот (Krause *et al.*, FEBS Lett. 480, 147-150, 2000). Гепсидин имеет структуру шпильки с 8 цистеинами, которые образуют 4 дисульфидных мостика (Jordan *et al.*, J Biol Chem. 284, 24155–24167, 2009). N-конец, по-видимому, важен для функции регуляции содержания железа, поскольку делеция первых 5 аминокислот приводит к полной потере биологической активности (Nemeth *et al.*, Blood, 107, 328-333, 2006). Гепсидин вырабатывается в печени и действует как главный гормон, регулирующий содержание железа, который контролирует усвоение железа в кишечнике, а также регулирует накопление железа в других органах (Ganz, Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 29-35, 507 2006; Hunter *et al.*, J. Biol. Chem. 277, 37597-37603, 2002; Park *et al.*, J. Biol. Chem. 276, 7806-7810, 2001). Гепсидин ограничивает поглощение железа, связываясь с транспортной молекулой железа ферропортином и вызывая ее деградацию (Sebastiani et al., Front. Pharmacol. 7, 160, 2016).

[7] Образование гепсидина регулируется в прямой зависимости от уровня железа в организме, т.е. если организм снабжается достаточным количеством железа и кислорода, образуется больше гепсидина; при низком уровне железа и кислорода или при повышенном эритропоэзе образуется меньше гепсидина. В клетках слизистой оболочки тонкого кишечника и в макрофагах гепсидин связывается с транспортным белком ферропортином, который обычно транспортирует фагоцитозно переработанное железо из внутренней части клетки в кровь.

[8] Ферропортин является транспортером железа, который играет ключевую роль в регулировании усвоения и распределения железа в организме и, таким образом, в регулировании уровня железа в крови. Транспортный белок ферропортин представляет собой трансмембранный белок, состоящий из 571 аминокислоты, образующийся в печени, селезенке, почках, сердце, кишечнике и плаценте. В частности, ферропортин локализован в базолатеральной мембране эпителиальных клеток кишечника. Следовательно, связанный таким образом ферропортин экспортирует железо в кровь. В данном случае наиболее вероятно, что ферропортин транспортирует железо в виде Fe^{2+}. Если гепсидин связывается с ферропортином, то ферропортин транспортируется внутрь клетки, где происходит его расщепление, поэтому дальнейшее высвобождение фагоцитарно переработанного железа из клеток почти полностью блокируется. Если ферропортин инактивирован, например, гепсидином, так что он не может экспортировать железо, хранящееся в клетках слизистой оболочки, то запасенное железо теряется при естественном выведении клеток через стул. Таким образом, всасывание железа в кишечнике снижается, когда ферропортин инактивируется или ингибируется, например, гепсидином.

[9] Снижение уровня гепсидина приводит к увеличению активного ферропортина, что способствует усиленному высвобождению накопленного железа и усиленному всасыванию железа, например, из пищи, что приводит к повышению уровня железа в сыворотке крови, т.е. к перегрузке железом. Перегрузка железом вызывает множество заболеваний и нежелательных медицинских состояний. Перегрузку железом можно лечить посредством удаления железа из организма. Такое лечение включает регулярные флеботомии (кровопускания). Для пациентов, которые не могут переносить обычное взятие крови, доступны хелатообразующие агенты. Недостатком лечения перегрузки железом с помощью хелатотерапии является выведение хелатного железа из организма уже после того, как произошла перегрузка железом, а не предотвращение возникновения нарушения.

[10] Таким образом, в данной области техники существует неудовлетворенная потребность в соединениях, которые действуют как ингибиторы ферропортина и которые обладают требуемой эффективностью и терапевтическим потенциалом. Объект изобретения, описанный в настоящем документе, направлен на решение указанной проблемы, а также других проблем, возникающих вследствие дисбаланса железа.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[11] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к соединению формулы I или формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли.

[12] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или формулы I' или его фармацевтически приемлемую соль.

[13] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способам ингибирования транспорта железа, опосредованного ферропортином, у субъекта, включающим введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или формулы I', его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или формулы I'.

[14] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способам получения соединений формулы I или формулы I'.

[15] Описаны также другие варианты реализации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[16] В настоящем документе описаны соединения-ингибиторы ферропортина формулы I и формулы I', способы получения указанных соединений, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и их применение для профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, или нарушений метаболизма железа, в частности, состояний перегрузки железом, таких как талассемия, серповидно-клеточная болезнь и гемохроматоз. Ферропортин представляет собой транспортный белок железа, ответственный за поглощение высвобождаемого железа через кишечник и его перенос в кровоток, с которым железо, в конечном итоге, доставляется в соответствующие ткани и органы. Инактивация или

ингибирование ферропортина снижает или предотвращает экспорт железа, уменьшая всасывание железа в кишечнике и, в конечном итоге, количество железа в организме. Такие соединения, композиции и способы могут быть использованы для эффективной терапии для профилактики и лечения нарушений метаболизма железа, которые связаны с повышенными уровнями железа. Необходимо обеспечить соединения, композиции и способы, которые проявляют мало побочных эффектов, обладают очень низкой токсичностью и высокой биодоступностью и совместимостью.

[17] Перегрузка железом связана с различными заболеваниями (Blanchette *et al.*, Expert Rev. Hematol. 9, 169-186, 2016). Врожденный гемохроматоз является наиболее распространенным наследственным заболеванием в Европе и вызывается недостатком гепсидина или нечувствительностью к нему (Powell *et al.*, The Lancet 388, 706-716, 2016). Клиническими проявлениями гемохроматоза являются цирроз печени, диабет и пигментация кожи (Powell *et al.*, The Lancet 388, 706-716, 2016). Несмотря на то, что с указанным заболеванием можно справиться с помощью флеботомии, такой подход может быть обременительным и не лечит причину заболевания.

[18] Анемия при насыщении железом, такая как бета-талассемия, также связана со сниженным уровнем гепсидина (Origa *et al.*, Haematologica 92, 583-588, 2007). Лечение данного заболевания миметиками гепсидина может не только устранять перегрузку железом, но также, как было показано, улучшает неэффективный эритропоэз, возникающий при этом заболевании (Casu *et al.*, Blood 128, 265-276, 2016). Это может иметь большое преимущество для пациентов с талассемией, которые могут быть менее зависимы от переливаний крови, что может способствовать перегрузке железом у таких пациентов.

[19] Миелофиброз, миелодиспластический синдром и серповидно-клеточная болезнь представляют собой заболевания, которые также характеризуются неэффективным эритропоэзом и могут потребовать частых переливаний крови (Carreau *et al.*, Blood Rev. 30, 349-356, 2016; Temraz *et al.*, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 91, 64-73, 2014; Walter *et al.*, Acta Haematol. 122, 174-183, 2009). У некоторых из этих пациентов было описано снижение уровня гепсидина (Cui *et al.*, Leuk. Res. 38, 545-550, 2014; Santini *et al.*, PLoS ONE 6, e23109, 2011). Для таких пациентов могут быть полезны также миметики гепсидина.

[20] Истинная полицитемия представляет собой заболевание, характеризующееся усилением эритропоэза. На животных моделях было показано, что высокие дозы миметиков гепсидина могут облегчить это заболевание благодаря уменьшению эритропоэза (Casu *et al.*,

Blood 128, 265-276, 2016).

[21] Снижение усвоения железа и, следовательно, уровня железа в сыворотке может быть полезным даже при заболеваниях, при которых нагрузка железом является нормальной, таких как болезни почек (Walker and Agarwal, Nephrol. 36, 62-70, 2016), инфекции железозависимых бактерияй (Arezes *et al.*, Cell Host Microbe 17, 47-57, 2015) и полимикробный сепсис (Zeng *et al.*, Anesthesiology, 122, 374-386, 2015).

[22] Использование самого гепсидина в качестве лекарственного средства ограничено вследствие его сложной структуры, требующей сложного производства, а также ограниченной продолжительности действия *in vivo*. Проведена тщательная работа по поиску миметиков гепсидина и химических соединений, которые можно было бы использовать для повышения уровня гепсидина.

[23] Общий подход относится к производным гепсидина небольшого размера или гепсидин-подобным пептидам, которые могут быть получены по доступной цене и могут быть использованы для лечения связанных с гепсидином заболеваний и нарушений, таких как описанные в настоящем документе. Такие так называемые мини-гепсидины представляют собой рационально сконструированные небольшие пептиды, которые имитируют активность гепсидина и могут быть пригодны для лечения перегрузки железом, а также симптомов заболеваний, связанных с перегрузкой железом.

[24] Такие мини-гепсидинове пептиды описаны, например, в WO 2010/065815 A2 и WO 2013/086143 A1. В WO 2015/157283 A1 и соответствующем патенте США 9315545 B2 описаны пептиды-миметики гепсидина и их применение при нарушениях, связанных с гепсидином, таких как перегрузка железом, бета-талассемия, гемохроматоз и т.д., и охватывают экспериментальное соединение M012 компании Merganser Biotech, которое проходит оценку по клинической программе 1 фазы в качестве потенциально революционной терапии ряда гематологических заболеваний, включая бета-талассемию, миелодисплазию низкого риска и истинную полицитемию.

[25] В WO 2014/145561 A2 и WO 2015/200916 A2 описаны дополнительные аналоги малых пептидов гепсидина и их применение для лечения или предотвращения различных связанных с гепсидином заболеваний, включая заболевания, связанные с перегрузкой железом, и анемии при насыщении железом, а также дополнительные сопутствующие нарушения. Кроме того, WO 2015/042515 A1 относится к гепсидину и его пептидным фрагментам, которые, в частности,

предназначены для лечения ишемически-реперфузионного повреждения почек или острого повреждения почек. Кроме того, аналоги мини-гепсидина описаны, например, в публикации Preza *et al.*, J. Clin. Invest., 121 (12), 4880-4888, 2011 или в CN 104 011 066 и в WO 2016/109363 A1.

[26] Необходимы ингибиторы ферропортина, а также соединения, обладающие гепсидин-подобной активностью, которые также обладают дополнительными полезными свойствами, такими как улучшенная растворимость, стабильность и/или активность. Преимуществом соединений-ингибиторов ферропортина формулы I, описанных в настоящем документе, является их получение с достаточным выходом с применением способов синтеза, описанных в настоящем документе.

[27] Далее описанный объект изобретения будет рассмотрен более полно. Однако специалистам в той области техники, к которой относится описанный объект изобретения, станут понятны многие модификации и другие варианты реализации описанного в настоящем документе объекта изобретения, изложенного в настоящем документе, с учетом принципов, представленных в изложенном описании. Таким образом, следует понимать, что описанный в настоящем документе объект изобретения не следует ограничивать конкретными описанными вариантами реализации, и что модификации и другие варианты реализации считаются входящими в объем прилагаемой формулы изобретения. Другими словами, объект изобретения, описанный в настоящем документе, включает все альтернативы, модификации и эквиваленты. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области техники. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В случае если один или несколько из включенных литературных источников, патентов и аналогичных материалов отличаются или противоречат настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь ими, определенные термины, применение терминов, описанные технологии или т.п., следует руководствоваться настоящей заявкой.

I. Определения

[28] При использовании в настоящем описании следующие термины, выражения и символы обычно имеют значение, указанное ниже, за исключением тех случаев, когда в

контексте, в котором они использованы, указано иное.

[29] Дефис («–»), стоящий не между двумя буквами или символами, использован для обозначения точки присоединения заместителя. Например, -C(O)NH_2 присоединен через атом углерода. Дефис в начале или в конце химической группы указан для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более такими дефисами или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через или перпендикулярно концу линии в структуре означает определенную точку присоединения группы. При отсутствии химически или структурно обусловленной необходимости, порядок записи или наименования химической группы не означает или не подразумевает какое-либо конкретное направление или стереохимию.

[30] Приставка «C_u-C_v» означает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, «C_1-C_6 алкил» означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

[31] Упоминание значения или параметра с термином «примерно» в данном контексте включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к данному значению или параметру per se. В некоторых вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 50%. В некоторых других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 20%. В некоторых других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 10%. В других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 5%. В некоторых других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 1%. В некоторых других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 0,5%, и в некоторых других вариантах реализации 0,1%. Такие отклонения допустимы для осуществления описанных способов или применения описанных композиций. Кроме того, термин «примерно x» включает описание «x». Кроме того, формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Так, например, упоминание «соединения» включает множество таких соединений, а упоминание «анализа» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

[32] «Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В данном контексте алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C_1-C_{20} алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C_1-C_{12} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C_1-C_8

алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C_1-C_6 алкил), от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_1-C_4 алкил) или от 1 до 3 атомов углерода (т.е. C_1-C_3 алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Если алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, описан химическим названием или обозначен молекулярной формулой, то могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие указанное количество атомов углерода; так, например, «бутил» включает н-бутил (т.е. -$(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. -$CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е. -$C(CH_3)_3$); а «пропил» включает н-пропил (т.е. -$(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. -$CH(CH_3)_2$).

[33] Могут быть использованы некоторые общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т.д., также может быть упомянута как «алкиленовая» группа или «алкиленильная» группа, «ариленовая» группа или «ариленильная» группа, соответственно. Кроме того, если специально не указано иное, то в тех случаях, когда комбинации групп упомянуты в данном контексте как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, через который указанный фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

[34] «Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C_2-C_{20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_2-C_8 алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_2-C_6 алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_2-C_4 алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[35] «Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C_2-C_{20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_2-C_8 алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_2-C_6 алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_2-C_4 алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

[36] Термин «алкилен» отдельно или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, полученный из алкана, такой как метилен —CH_2—, этилен —CH_2CH_2— и т.п. Например, «гидрокси-метилен» относится к HO—CH_2—*, где * представляет собой точку присоединения к молекуле.

[37] «Алкокси» относится к группе «алкил-O-» (например, C_1-C_3 алкокси или C_1-C_6 алкокси). Примеры алкокси-групп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

[38] «Алкокси-алкил» относится к группе «-алкил-алкокси». Термин «C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкил» относится к алкильной цепи из одного-трех атомов углерода, в которой один атом водорода у любого атома углерода заменен на алкокси-группу, содержащую от одного до трех атомов углерода, в частности, один атом водорода у одного атома углерода алкильной цепи заменен на алкокси-группу, содержащую от одного до трех атомов углерода. Термин «C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкил» относится к алкильной цепи из одного-трех атомов углерода, в которой один атом водорода у любого атома углерода заменен на алкокси-группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, в частности, один атом водорода у одного атома углерода алкильной цепи заменен на алкокси-группу, содержащую от одного до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры алкокси-алкила представляют собой $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

[39] «Алкилтио» относится к группе «алкил-S-». «Алкилтиоалкил» относится к группе -алкил-S-алкил, такой как -C_1-C_3-алкил-S-C_1-C_3 алкил. Неограничивающим примером алкилтиоалкила является $-CH_2CH_2SCH_3$. «Алкилсульфинил» относится к группе «алкил-S(O)-». «Алкилсульфонил» относится к группе «алкил-$S(O)_2$-». «Алкилсульфонилалкил» относится к -алкил-$S(O)_2$-алкилу.

[40] «Ацил» относится к группе $-C(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметил-карбонил и бензоил.

[41] «Амидо» относится как к «C-амидо» группе, которая означает группу $-C(O)NR^yR^z$, так и к «N-амидо» группе, которая означает группу $-NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе, или R^y и R^z вместе образуют циклоалкил или гетероциклил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[42] «Амино» относится к группе $-NR^yR^z$, где R^y и R^z независимо представляют собой

водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[43] «Амидино» относится к -C(NR^y)(NR^z_2), где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[44] «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или несколько колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В данном контексте арил содержит от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_6-C_{20} арил), от 6 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_6-C_{12} арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C_6-C_{10} арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил никоим образом не включает или не перекрывается с гетероарилом, определение которого приведено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероарил, независимо от точки присоединения. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, то полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил, независимо от точки присоединения.

[45] «Арилалкил» или «аралкил» относится к группе «арил-алкил-», такой как (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_3 алкил. В данном контексте «(C_6-C_{10} арил)-C_1-C_3 алкил» относится к алкильной цепи из одного-трех атомов углерода, в которой один из атомов водорода у любого атома углерода заменен на арильную группу, содержащую от шести до десяти атомов углерода, в частности, один атом водорода у одного атома углерода алкильной цепи заменен на арильную группу, содержащую от шести до десяти атомов углерода. Неограничивающим примером арилалкила является бензил.

[46] «Карбамоил» относится как к «O-карбамоильной» группе, которая означает группу -O-C(O)NR^yR^z, так и к «N-карбамоильной» группе, которая означает группу -NR^yC(O)OR^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[47] «Карбоксильный сложный эфир» или «сложный эфир» относится как к -OC(O)R^x, так и к -C(O)OR^x, где R^x представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным,

как описано в настоящем документе.

[48] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклические группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один sp^3 атом углерода (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В данном контексте циклоалкил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_{20} циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_{12} циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_{10} циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_8 циклоалкил), от 3 до 7 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_7 циклоалкил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_6 циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, мостиковые и/или конденсированные кольца, такие как бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Кроме того, термин «циклоалкил» включает любое кольцо или кольцевую систему, содержащую неароматическое алкильное кольцо, которое может быть конденсировано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», если существует два положения для замещения у одного и того же атома углерода, например, спиро[2.5]октанил, спиро[4.5]деканил или спиро[5.5]ундеканил.

[49] «Циклоалкилалкил» относится к группе «циклоалкил-алкил-», такой как (C_3-C_6 циклоалкил)-C_1-C_3 алкил. В данном контексте «(C_3-C_6 циклоалкил)-C_1-C_3 алкил» относится к алкильной цепи из одного-трех атомов углерода, в которой один из атомов водорода в любого атома углерода заменен на циклоалкильную группу, содержащую от трех до шести атомов углерода, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на циклоалкильную группу, содержащую от трех до шести атомов углерода.

[50] «Циклоалкил-алкокси» относится к группе «-алкокси-циклоалкил» (например, C_3-C_7 циклоалкил-C_1-C_6 алкокси- или C_3-C_7 циклоалкил-C_1-C_3 алкокси-), такой как -OCH_2-циклопропил. В данном контексте «C_3-C_7 циклоалкил-C_1-C_6 алкокси» относится к алкокси-группе, содержащей алкильную группу из одного-шести атомов углерода, в которой один из

атомов водорода у любого атома углерода заменен на циклоалкильную группу, содержащую от трех до семи атомов углерода, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на циклоалкильную группу, содержащую от трех до семи атомов углерода. В данном контексте «C_3-C_7 циклоалкил-C_1-C_3 алкокси» относится к алкокси-группе, содержащей алкильную цепь из одного-трех атомов углерода, в которой один из атомов водорода у любого атома углерода заменен на циклоалкильную группу, содержащую от трех до семи атомов углерода, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на циклоалкильную группу, содержащую от трех до семи атомов углерода.

[51] «Гуанидино» относится к $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[52] «Гидразино» относится к $-NHNH_2$.

[53] «Имино» относится к группе $-C(NR^y)R^z$, где R^y и R^z, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[54] «Имидо» относится к группе $-C(O)NR^yC(O)R^z$, где R^y и R^z, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[55] «Галоген» или «гало» относится к атомам, расположенным в группе VIIA периодической таблицы элементов, таким как фтор, хлор, бром или иод.

[56] «Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на галоген. Например, галоген-C_1-C_3 алкил относится к алкильной группе из 1-3 атомов углерода, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен на галоген. Если остаток замещен более чем одним галогеном, то он может быть описан с помощью приставки, соответствующей количество присоединенных галогенных фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогенными группами, которые могут быть, но не обязательно представляют собой один

и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

[57] «Галогеналкокси» относится к алкокси-группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на галоген. Неограничивающие примеры галогеналкокси представляют собой $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2H$ и $-OCF_3$.

[58] «Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, определение которой приведено выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на гидрокси-группу (например, гидрокси-C_1-C_3-алкил, гидрокси-C_1-C_6-алкил). Термин «гидрокси-C_1-C_3 алкил» относится к алкильной цепи из одного-трех атомов углерода, в которой один или более атомов водорода у любого атома углерода заменены на гидрокси-группу, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на гидрокси-группу. Термин «гидрокси-C_1-C_6 алкил» относится к алкильной цепи из одного-шести атомов углерода, в которой один или более атомов водорода у любого атома углерода заменены на гидрокси-группу, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на гидрокси-группу. Неограничивающие примеры гидроксиалкила включают $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

[59] «Гидроксиалкокси» относится к группе «-алкокси-гидрокси» (например, гидрокси-C_1-C_3 алкокси, гидрокси-C_1-C_6 алкокси). Термин «гидрокси-C_1-C_3 алкокси» относится к алкокси-группе, содержащей алкильную цепь из одного-трех атомов углерода, в которой один или более атомов водорода у любого атома углерода заменены на гидрокси-группу, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на гидрокси-группу. Термин «гидрокси-C_1-C_6 алкокси» относится к алкокси-группе, содержащей алкильную цепь из одного-шести атомов углерода, в которой один или более атомов водорода у любого атома углерода заменены на гидрокси-группу, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на гидрокси-группу. Неограничивающие примеры гидроксиалкокси включают $-OCH_2CH_2OH$ и $-OCH_2C(CH_3)_2OH$.

[60] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы находится у атома углерода. В некоторых вариантах реализации гетероалкил

может содержать от 1 до 3 атомов углерода (например, C_1-C_3 гетероалкил) или от 1 до 6 атомов углерода (например, C_1-C_6 гетероалкил) и один или более (например, 1, 2 или 3) гетероатомов или гетероатомных групп. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную цепь, содержащую атомы углерода и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода алкильной группы в «гетероалкиле» могут быть независимо заменены одинаковыми или различными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваясь ими, -NR^y-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- и т.п., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, -CH_2OCH_3, -$CH(CH_3)OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ и т.д.), простые тиоэфиры (например, -CH_2SCH_3, -$CH(CH_3)SCH_3$, -$CH_2CH_2SCH_3$, -$CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ и т.д.), сульфоны (например, -$CH_2S(O)_2CH_3$, -$CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, -$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, -$CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$ и т.д.) и амины (например, -$CH_2NR^yCH_3$, -$CH(CH_3)NR^yCH_3$, -$CH_2CH_2NR^yCH_3$, -$CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$ и т.д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, кК описано в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации гетероалкил может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 15 атомов углерода, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

[61] «Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В данном контексте гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_1-C_{20} гетероарил, от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_{12} гетероарил) или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_8 гетероарил) и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 9-10-членные кольцевые системы (т.е. 9-10-членный гетероарил), 5-10 членные кольцевые системы (т.е. 5-10 членный гетероарил), 5-7 членные кольцевые системы (т.е. 5-7 членный гетероарил), 5-6 членные кольцевые системы (т.е. 5-6 членный гетероарил) или 4-6 членные кольцевые системы (т.е. 4-6 членный гетероарил),

каждый из которых независимо содержит от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваясь ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, причем указанный гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Гетероарилом считается любое ароматическое кольцо или кольцевая система, имеющая одно или несколько конденсированных колец, содержащая по меньшей мере один гетероатом, независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не перекрывается с арилом, определение которого приведено выше.

[62] «Гетероарилалкил» относится к группе «гетероарил-алкил-», такой как (5-10-членный моноциклический гетероарил)-C_1-C_3 алкил. В данном контексте «(5-10-членный моноциклический гетероарил)-C_1-C_3 алкил» относится к алкильной цепи из одного-трех атомов углерода, в которой один или более атомов водорода у любого атома углерода заменены на моноциклическую гетероарильную группу, содержащую 5-10 членов, в частности, один атом водорода у одного атома углерода в цепи заменен на 5-10-членную моноциклическую гетероарильную группу.

[63] «Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей один или более кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильные группы, содержащие по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые

гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, причем несколько колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т.е. может быть связан через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероциклил» включает кольцо или кольцевую систему, содержащую любое неароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, и указанное кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Термин «гетероциклил» также включает кольцевую систему, содержащую циклоалкильное кольцо, которое конденсировано с гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того термин «гетероциклил» включает кольцевую систему, содержащую циклоалкильное кольцо, которое конденсировано с гетероциклильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. В данном контексте гетероциклил содержит от 2 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C_2-C_{20} гетероциклил), от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_2-C_{12} гетероциклил), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е. C_2-C_{10} гетероциклил), от 2 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_2-C_8 гетероциклил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_{12} гетероциклил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_8 гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е. C_3-C_6 гетероциклил); имеет от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. Если гетероциклильное кольцо содержит 4-6 кольцевых атомов, то оно также упоминается в данном контексте как 4-6-членный гетероциклил. В настоящем документе описаны также 5- или 6-членные гетероциклилы, содержащие 5 или 6 кольцевых атомов, соответственно, и 5-10-членные гетероциклилы, содержащие от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил,

оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидрдопиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. В некоторых вариантах реализации термин «гетероциклил» может включать «спирогетероциклил», если существует два положения для замещения у одного и того же атома углерода. Примеры спирогетероциклильных колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают, но не ограничиваясь ими, 1,2,3,4-тетрагидрдоизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, причем гетероциклил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы.

[64] «Гетероциклилалкил» относится к группе «гетероциклил-алкил-».

[65] «Оксим» относится к группе $-CR^y(=NOH)$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе.

[66] «Оксо» относится к группе (=O).

[67] «Сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

[68] «Сульфинил» относится к группе $-S(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как описано в настоящем документе. Примеры сульфинила представляют собой метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

[69] «Сульфонамидо» относится к группам $-SO_2NR^yR^z$ и $-NR^ySO_2R^z$, где R^y и R^z, каждый независимо, представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как описано в настоящем документе.

[70] Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное далее событие или обстоятельство не обязательно должно иметь место, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда их нет. Кроме того, термин «необязательно замещенный» означает, что один или более (например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3) атомов водорода у указанного атома или группы могут быть или не быть заменены на фрагмент, отличный от водорода.

[71] Термин «замещенный» в данном контексте означает любую из вышеописанных групп (т.е. алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и/или гетероалкил), в которой по меньшей мере один (например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3) атом водорода заменен на связь с неводородным атомом, таким как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, амино, амидино, арил, аралкил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный сложный эфир, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетерцоиклил, гетероциклилалкил, $-NHNH_2$, $=NNH_2$, имино, имидо, гидрокси, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоцианат, $-S(O)OH$, $-S(O)_2OH$, сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или $-Si(R^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

[72] В некоторых вариантах реализации «замещенный» включает любую из вышеуказанных алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, гетероциклильных, арильных или гетероарильных групп, в которой один или более (например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены на дейтерий, галоген, циано, нитро, азидо, оксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ или $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более (например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$ или $-CH_2SO_2NR^gR^h$. В вышеизложенном описании R^g и R^h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиоалкил, арил, аралкил,

циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил. В некоторых вариантах реализации «замещенный» также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или более (например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на связь с амино, циано, гидроксилом, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеном, алкилом, алкокси, алкиламино, тиоалкилом, арилом, аралкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, галогеналкилом, гетероциклилом, N-гетероциклилом, гетероциклилалкилом, гетероарилом и/или гетероарилалкилом, или два из R^g и R^h и R^i вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное оксо-группой, галогеном или алкилом, необязательно замещенным оксо-группой, галогеном, аминогруппой, гидроксилом или алкокси-группой.

[73] Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, возникающие при определении заместителей с добавлением дополнительных заместителей до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.), не предназначены для включения в настоящий документ. Если не указано иное, то максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены до ((замещенный арил)замещенный арил)замещенного арила. Аналогично, представленные выше определения не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, содержащие два смежных кольцевых атома кислорода). Такие недопустимые способы замещения хорошо известны специалистам. При использовании для модификации химической группы, термин «замещенная» может описывать другие химические группы, определение которых приведено в настоящем документе.

[74] В некоторых вариантах реализации выражение «один или более» в данном контексте относится к одному-пяти. В некоторых вариантах реализации выражение «один или более» в данном контексте относится к одному-четырем. В некоторых вариантах реализации выражение «один или более» в данном контексте относится к одному-трем.

[75] Любое соединение или структура, представленные в настоящем документе, предназначены также для обозначения форм без метки и меченых изотопами форм (изотопологов) указанных соединений. Такие формы соединений также могут быть упомянуты

как «изотопно обогащенные аналоги» и включают их. Соединения с изотопной меткой имеют структуры, изображенные в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I, соответственно. Предусмотрены различные соединения согласно настоящему изобретению с изотопной меткой, например, соединения, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие соединения с изотопной меткой могут быть пригодны для метаболических исследований, исследований кинетики реакций, технологий обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов.

[76] Термин «изотопно обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий, например, атом водорода у атома углерода. Такие соединения демонстрируют повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, в частности, человеку. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

[77] Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственного соединения) в отношении распределения, метаболизма и экскреции (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение необходимых доз и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение с меткой ^{18}F, ^{3}H, ^{11}C может быть пригодным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ, или для других исследований с визуализацией. Соединения с изотопной меткой согласно настоящему изобретению и их

пролекарства обычно могут быть получены способами, описанными на схемах или в примерах и способах получения, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединении, описанном в настоящем документе.

[78] Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена по коэффициенту изотопного обогащения. В соединениях согласно настоящему изобретения любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, если некоторое положение специально обозначено как «H» или «водород», то данное положение следует понимать как содержащее атом водорода в его изотопном составе, встречающемся в природе. Соответственно, в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), представляет собой дейтерий. Кроме того, в некоторых вариантах реализации представлен соответствующий дейтерированный аналог.

[79] Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать соли кислот и/или оснований благодаря присутствию аминогрупп и/или карбоксильных групп, или групп, подобных им.

[80] Предложены также фармацевтически приемлемые соли, изотопно обогащенные аналоги, дейтерированные аналоги, изомеры (такие как стереоизомеры), смеси изомеров (такие как смеси стереоизомеров), пролекарства и метаболиты соединений, описанных в настоящем документе.

[81] «Фармацевтически приемлемые» или «физиологически приемлемые» относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые пригодны для получения фармацевтической композиции, которая подходит для фармацевтического применения в ветеринарии или медицине.

[82] Термин «фармацевтически приемлемая соль» данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органическими кислотами. Кроме того, если соединения, описанные в настоящем документе, получены в форме соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислой соли. И наоборот, если продукт

является свободным основанием, то аддитивная соль, в частности, фармацевтически приемлемая аддитивная соль может быть получена растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой полученного раствора кислотой, в соответствии со стандартными способами получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалисту в данной области известны различные методики синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают, например, соли, полученные из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают, например, соли, полученные из уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глюконовой кислоты, гликолевой кислоты, пировиноградной кислоты, щавелевой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, салициловой кислоты и т.п. Аналогично, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, лишь в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е. NH_2(алкил)), диалкиламины (т.е. HN(алкил)$_2$), третичные амины (т.е. N(алкил)$_3$), замещенные алкиламины (т.е. NH_2(замещенный алкил)), ди(замещенный алкил)амины (т.е. HN(замещенный алкил)$_2$), три(замещенныйалкил)амины (т.е. N(замещенный алкил)$_3$), алкениламины (т.е. NH_2(алкенил)), диалкениламины (т.е. HN(алкенил)$_2$), триалкениламины (т.е. N(алкенил)$_3$), замещенные алкениламины (т.е. NH_2(замещенный алкенил)), ди(замещенный алкенил)амины (т.е. HN(замещенный алкенил)$_2$), три(замещенный алкенил)амины (т.е. N(замещенный алкенил)$_3$, моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. NH_2(циклоалкил), HN(циклоалкил)$_2$, N(циклоалкил)$_3$), моно-, д- или триариламины (т.е. NH_2(арил), HN(арил)$_2$, N(арил)$_3$) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, лишь в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изо-пропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-

диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

[83] Термин «гидрат» относится к комплексу, образованному в результате объединения соединения, описанного в настоящем документе, и воды.

[84] «Сольват» относится к ассоциации или комплексу одной или более молекул растворителя и соединения согласно настоящему изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваясь ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

[85] Некоторые соединения существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амид-содержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами в форме имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер изображен, и независимо от природы равновесия между таутомерами, предложенные соединения, как понятно специалистам в данной области техники, включают как амидные таутомеры, так и таутомеры в форме имидокислоты. Таким образом, следует понимать, что амид-содержащие соединения включают их таутомеры в форме имидокислоты. Аналогично, следует понимать, что соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

[86] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли содержат асимметричный центр и, следовательно, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть описаны, в терминах абсолютной стереохимии, как (*R*)- или (*S*)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены стандартными технологиями, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией. Стандартные технологии получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то предусмотрено, что указанные соединения включают и E, и Z геометрические изомеры.

[87] «Стереоизомер» относится к соединению, состоящему из таких же атомов, связанных такими же связями, но имеющему другую трехмерную структуру, которая не является

взаимозаменяемой. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых не являются совпадающими зеркальными отражениями друг друга.

[88] «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отражениями друг друга.

[89] Относительные центры соединений, изображенных в настоящем документе, указаны графически с помощью «связи большой толщины» (сплошные или параллельные линии), а абсолютная стереохимия обозначена с помощью клиновидных связей (сплошные или параллельные линии).

[90] Пролекарство означает любое соединение, которое высвобождает активное исходное лекарственное соединение в соответствии со структурой, описанной в настоящем документе, *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему субъекту. Пролекарства соединения, описанного в настоящем документе, получают посредством модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, описанном в настоящем документе, таким образом, чтобы указанные модификации могли расщепляться *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы такие модификации расщеплялись либо в результате обычной обработки, либо *in vivo* до исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в настоящем документе, в которых гидроксильная, аминная, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в настоящем документе, связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, аминной или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), амиды, гуанидины, карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп в соединениях, описанных в настоящем документе, и т.п. Получение, выбор и применение пролекарств рассмотрено в публикациях T. Higuchi и V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, том 14 серии симпозиумов A.C.S.; “Design of Prodrugs” под ред. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и “Bioreversible Carriers in Drug Design” под ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[91] Термин «метаболит» в данном контексте относится к конечному продукту,

образованному при метаболизме соединения, описанного в настоящем документе. В данном контексте термин «метаболизированный» относится к совокупности процессов (включая, но не ограничиваясь ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество, такое как соединение, описанное в настоящем документе, изменяется в организме. Например, альдегидный фрагмент (-C(O)H) может восстанавливаться *in vivo* до фрагмента $-CH_2OH$.

[92] Использование термина «ингибитор», «ингибировать» или «ингибирование» в данном контексте относится к действию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли на ферропортин, если не указано иное. В данном контексте «ингибирование» означает снижение активности ферропортина по сравнению с активностью ферропортина в отсутствие указанного соединения. В некоторых вариантах реализации термин «ингибирование» означает снижение активности ферропортина на по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90% или по меньшей мере примерно 95%. В других вариантах реализации ингибирование означает снижение активности ферропортина на значение от примерно 5% до примерно 25%, от примерно 25% до примерно 50%, от примерно 50% до примерно 75% или от примерно 75% до 100%. В некоторых вариантах реализации ингибирование означает снижение активности ферропортина на значение от примерно 95% до 100%, например, снижение активности, составляющее 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. Такое снижение может быть измерено с помощью различных технологий, известных специалистам в данной области техники, включая анализы *in vitro*.

[93] В данном контексте термин «ингибитор ферропортина» и подобные термины относятся к соединению, которое снижает, замедляет или иным образом уменьшает одну или более биологических активностей ферропортина, например, посредством инициации интернализации ферропортина. Активность может быть снижена на статистически значимое значение, включая, например, снижение, составляющее по меньшей мере примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95% или 100% активности ферропортина по сравнению с соответствующим контрольным образцом.

[94] «Лечить» или «лечение» представляет собой подход к достижению преимущественных или требуемых результатов, включая клинические результаты. Преимущественные или

требуемые клинические результаты могут включать одно или более из следующих: a) подавление заболевания или патологического состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, обусловленных заболеванием или патологическим состоянием, и/или уменьшение тяжести заболевания или патологического состояния); b) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием (например, стабилизация заболевания или патологического состояния, предотвращение или задержка усугубления или прогрессирования заболевания или патологического состояния, и/или предотвращение или задержка распространения (например, метастаза) заболевания или патологического состояния); и/или c) облегчение заболеваниято есть инициация регрессии клинических симптомов (например, улучшение стадии заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или патологического состояния, усиление действия другого лекарственного средства, задержка прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни.

[95] «Предотвращение» или «предупреждение» означает любое лечение заболевания или патологического состояния, которое препятствует развитию клинических симптомов заболевания или патологического состояния. В некоторых вариантах реализации предложенные соединения можно вводить субъекту (включая человека) с риском или с семейным анамнезом заболевания или патологического состояния.

[96] «Субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое является или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть пригодными для лечения людей и/или для применения в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации субъектом является млекопитающее. В одном варианте реализации субъектом является человек.

[97] Термин «терапевтически эффективное количество или «эффективное количество» соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога означает количество, достаточное для обеспечения лечения при введении субъекту, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптома серповидно-клеточной болезни. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от

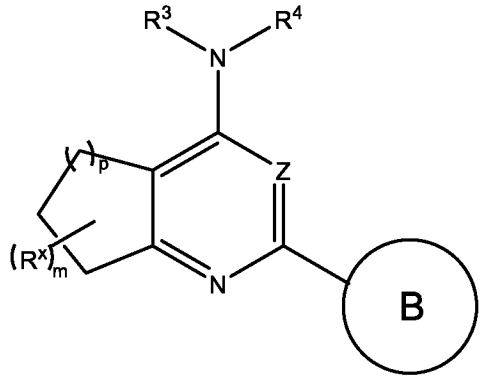
субъекта и заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести заболевания или патологического состояния и способа введения, что может быть без труда определено специалистом в данной области техники.

[98] Если какая-либо переменная или заместитель возникает в любой структуре или формуле более одного раза, его определение в каждом случае не зависит от его определения в каждом другом случае. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы лишь в том случае, если такие комбинации приводят к химически стабильным соединениям. Понятно, что заместители и способы замещения соединений, описанных в настоящем документе, могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть без труда синтезированы технологиями, известными в данной области техники, а также способами, представленными в настоящем документе.

[99] При необходимости ниже могут быть представлены также дополнительные определения.

II. Соединения

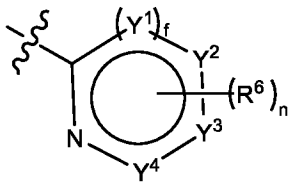
[100] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к соединениям формулы I':



(I')

или их фармацевтически приемлемым солям; где

Z представляет собой N или CH;

кольцо B представляет собой  , где ≀ означает точку присоединения к

остальной части молекулы;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, циано, -NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, -O-R^{bb}, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, -S-C_1-C_3 алкила, -S-C_1-C_3 алкил-$NR^{G1}R^{H1}$, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси или -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb} необязательно замещен циано-группой, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкилом, галогеном или C_1-C_3 алкокси;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический или мостиковый гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, -SO_2-C_1-C_3 алкил, -S-C_1-C_3 алкил, -C(O)$NR^{G1}R^{H1}$ или -NR^GR^H;

R^{cc} представляет собой C_1-C_3 алкил; и

R^{dd} представляет собой C_1-C_3 алкил или 6-членный гетероарил;

причем указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил для R^6, R^{bb} или R^{dd} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила, оксо, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

R^{G1} и R^{H1}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил,

конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S, SH, S-R^6, N-R^6 и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, N-R^6, NH, O, SH или S-R^6;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, оксо или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно дейтерированного C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, циклопропила и фенила;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила; причем

указанный гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, -(C_1-C_3 алкил)-T и 5-7-членного моноциклического гетероциклила;

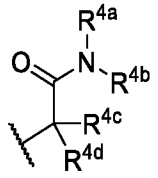
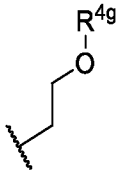
T выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила; и

при этом T или указанный арильный, циклоалкильный, гетероарильный или гетероциклильный заместитель R^4 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила,

галогена и гидрокси; и

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или 

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{10} алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, C_3-C_7 циклоалкила, 4-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спирогетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

R^{J1} и R^{J2} независимо представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или

двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси; или

R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый и конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один

или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

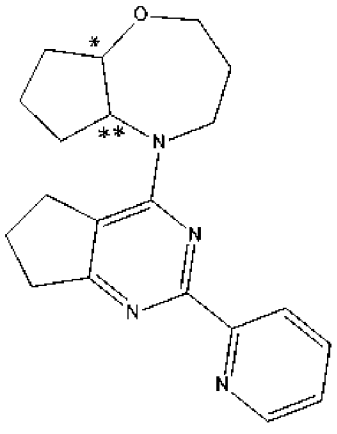
или, если p равен 2,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси, оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный мостиковый бициклический, конденсированный бициклический или спирогетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



, то

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или

* представляет собой  , и ** представляет собой  ;

и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

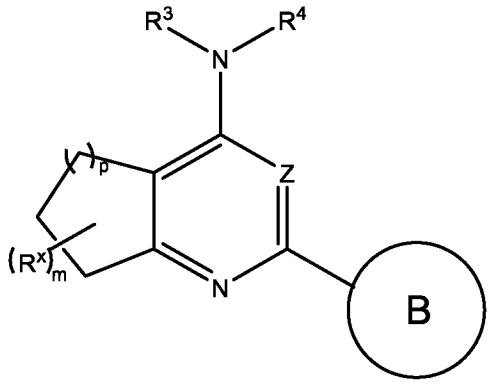
4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан;

или его соль.

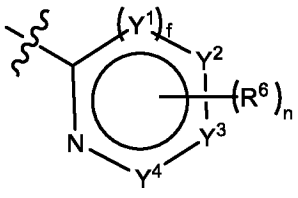
[101] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к соединениям формулы I':



(I')

или их фармацевтически приемлемым солям; где

Z представляет собой N или CH;

кольцо B представляет собой  , где ≈ означает точку присоединения к остальной части молекулы;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, циано, $-NR^GR^H$, галоген-C_1-C_3 алкокси, $-O-(CH_2)_u-R^{bb}$, галоген-C_1-C_3 алкила, $-O-R^{cc}-O-R^{dd}$, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

u представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или $-NR^GR^H$;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил;

при этом указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, $-C(O)R^{Ga}$ или C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S, SH, S-R^6, N-R^6 и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, N-R^6, NH, O, SH или S-R^6;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, циклопропила и фенила;

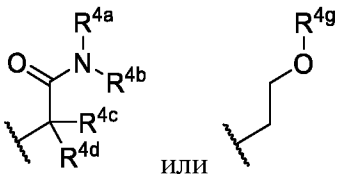
R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного, или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного; причем

указанный гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила, и при этом указанный арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси; и

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спирогетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси; или

R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый и конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

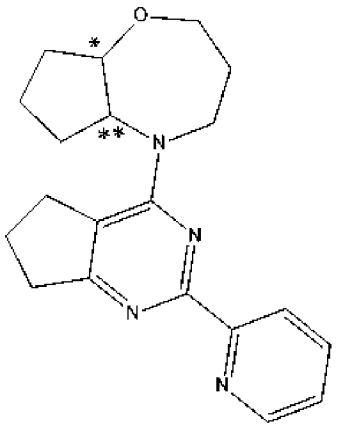
или, если p равен 2,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси, оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный мостиковый бициклический, конденсированный бициклический или спирогетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



, то

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или

* представляет собой  , и ** представляет собой  ;

и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

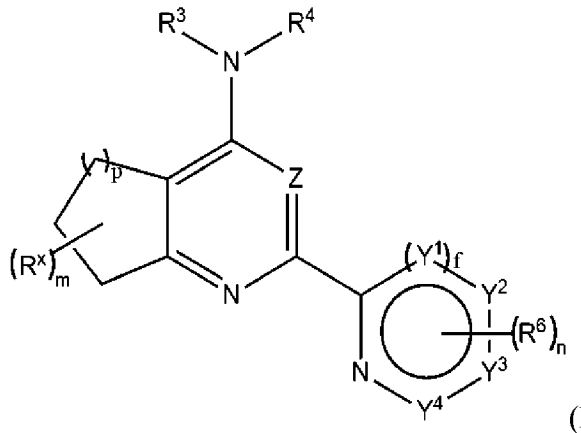
1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-

диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан;

или его соль.

[102] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к соединениям формулы I:



(I)

где

Z представляет собой N или CH;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, циано, C_3-C_7 циклоалкил-C_1-C_3 алкокси, NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси и C_3-C_6 циклоалкила;

причем R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

или две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S и C (если к нему присоединен R^6), при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, NH, O или S;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3-алкила, циклопропила и фенила;

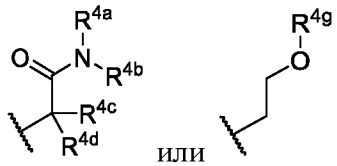
R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного, или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного;

причем

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного моноциклического или бициклического конденсированного гетероарила, (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил;

или R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила;

или R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный бициклический конденсированный гетероциклил, 7-членный мостиковый гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы независимо представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галогеналкила и C_6-C_{10} арила; и при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

где s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w;

при этом R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил, и R^w представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_7 циклоалкил, и при этом указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический конденсированный гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый, конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

или, если p равен 2,

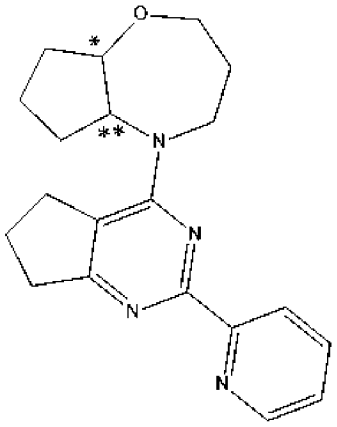
R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси,

оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический мостиковый, конденсированный бициклический или спирогетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



, то

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или * представляет собой  , и ** представляет собой  ;

или его фармацевтически приемлемая соль; и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан; или

его соль.

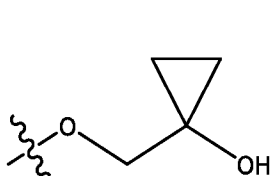
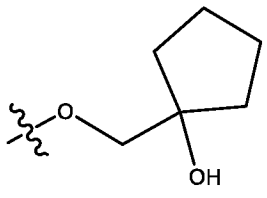
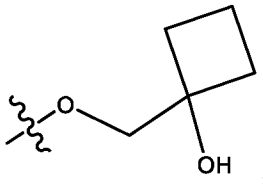
[103] Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых p равен 1.

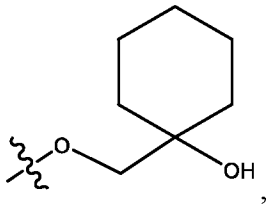
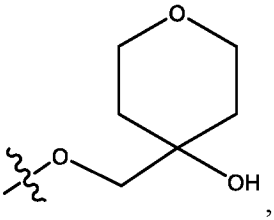
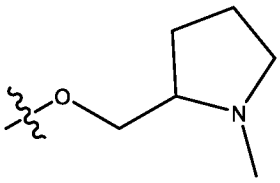
[104] Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых Z представляет собой N.

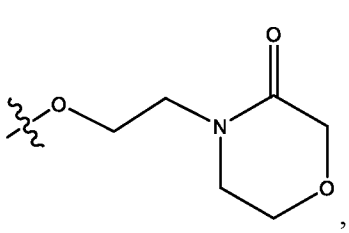
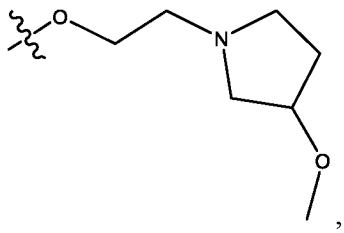
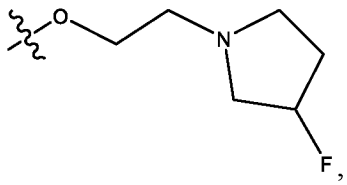
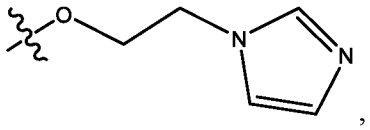
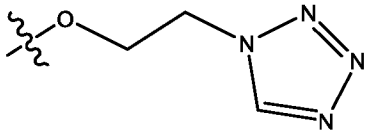
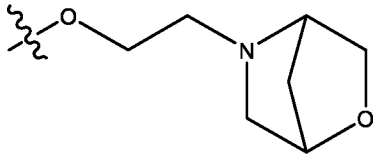
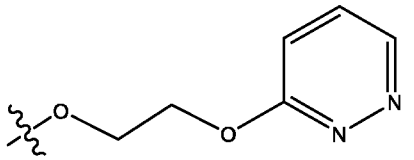
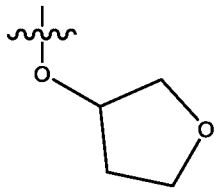
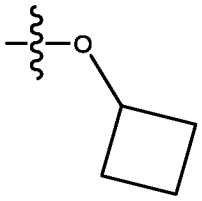
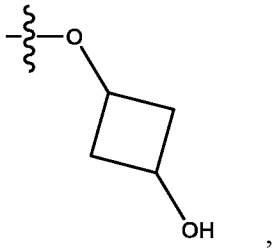
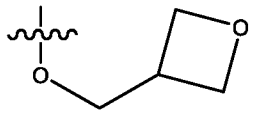
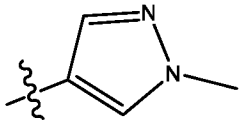
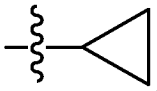
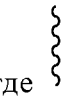
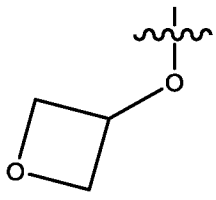
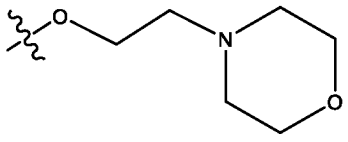
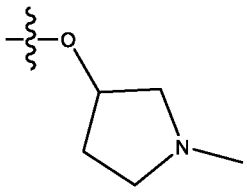
[105] Целое число n уменьшается на единицу каждый раз, когда соединение формулы I' или I содержит переменную C-R^6, N-R^6 или S-R^6, и общее количество n (общее количество C-R^6, N-R^6 или S-R^6) не может быть больше 3.

[106] Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6. В некоторых вариантах реализации подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R_6, и каждый Y^3 и Y^4 представляет собой CH. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых Y^3 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^2 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых Y^2 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^3, Y^4 представляет собой CH или C-R^6. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых Y^1 представляет собой N, и каждый Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R^6, Y^3 представляет собой CH, и Y^4 представляет собой CH.

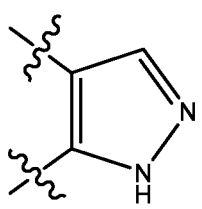
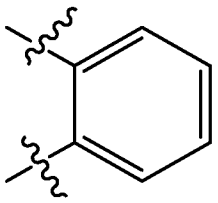
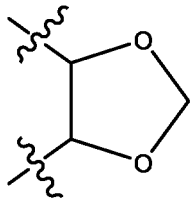
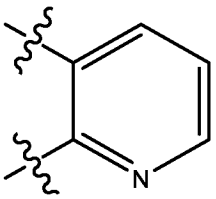
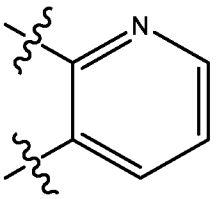
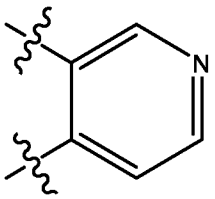
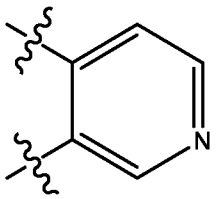
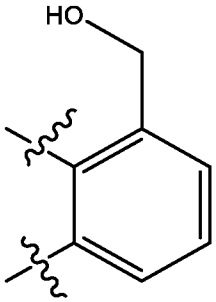
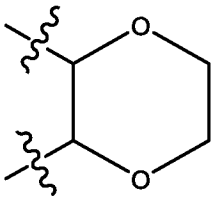
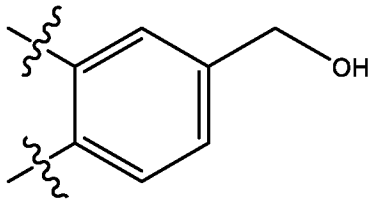
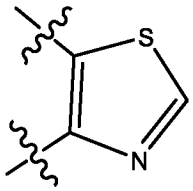
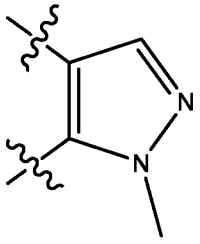
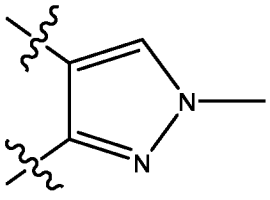
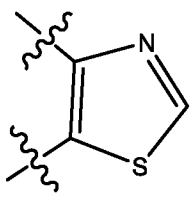
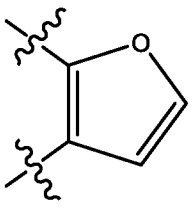
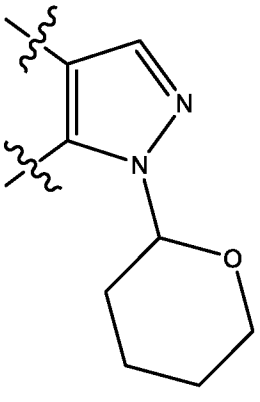
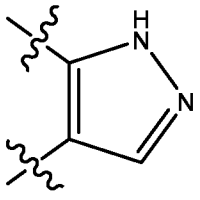
[107] Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, -O-$(CH_2)_u$-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, -O-R^{bb}, -S-C_1-C_3 алкила, -S-C_1-C_3 алкил-$NR^{G1}R^{H1}$ и -NR^GR^H; причем алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси или -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb} необязательно замещен циано-группой,

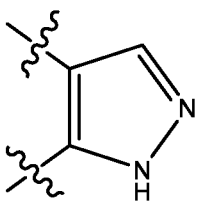
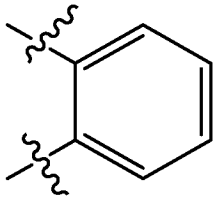
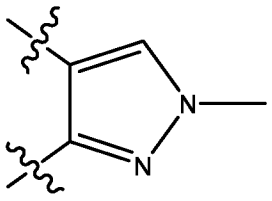
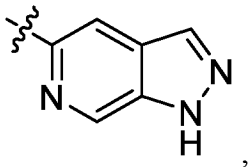
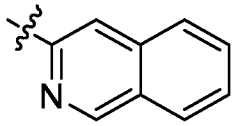
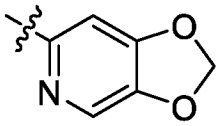
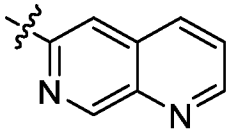
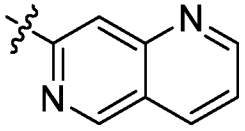
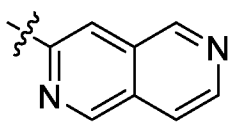
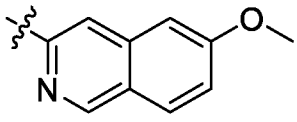
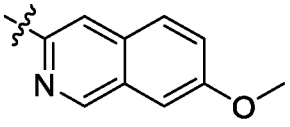
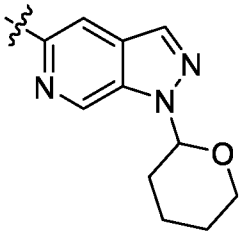
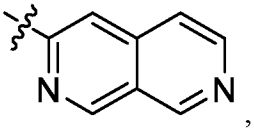
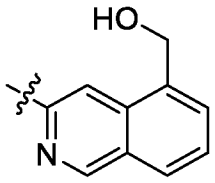
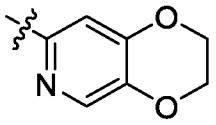
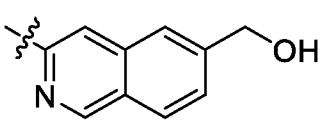
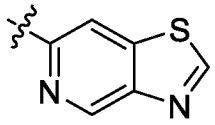
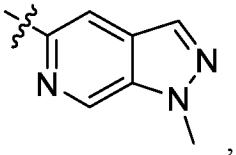
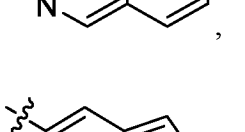
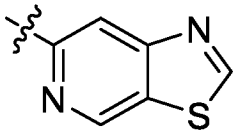
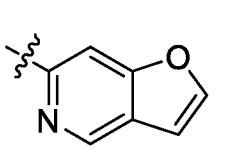
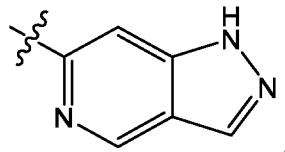
гидрокси-группой, гидрокси-C_1-C_3-алкилом, галогеном или C_1-C_3 алкокси; R^{bb} представляет собой $-NR^GR^H$; u представляет собой целое число от 1 до 3; R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил; и R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, метила, фтора, хлора, этила, $-N(CH_3)_2$, гидрокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(CH(CH_3)_2)OH$, $-OCH_2CH(CH_2CH_3)OH$, $-OCH_2C(CH_2CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH(CH_2OH)OH$, $-OCH_2CH_2NH(CH_3)$, $-OCH_2CH(CF_3)OH$, $-OCH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-OCH_2CH(CH_2OCH_3)OH$, $-OCH_2CH(CH_2F)OH$, $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3N(CH_3)H$, $-O(CH_2)_2S(O)_2CH_3$, $-O(CH_2)_2SCH_3$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$ и $-CH_2CH_2OH$. Кроме того, подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 в каждом случае представляет собой метокси, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$ или $-OCH_2C(CH_3)_2OH$. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из $-O-(CH_2)_u-R^{bb}$ и C_3-C_6 циклоалкила; где u представляет собой целое число от 0 до 3; R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил или C_3-C_7 циклоалкил; и при этом указанный циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из циклопропила и $-O-(CH_2)_u-R^{bb}$; где u равен 0, 1 или 2; и R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, тетрагидрофуранила, оксетанила и пирролидинила, каждый из которых необязательно замещен гидрокси-группой или метилом. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,


,

,

,

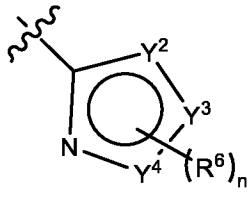
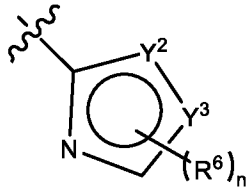
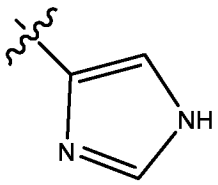
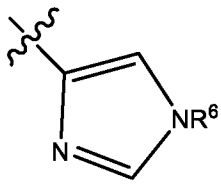
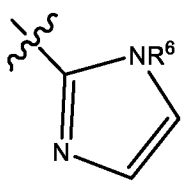
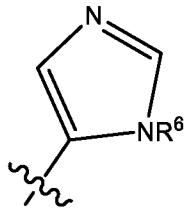

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

, где

означает точку присоединения к кольцу B. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых R^6 представляет собой

,

или

.

[108] Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют пиразолильное, диоксанильное, пиридинильное,

пиримидинильное, тиазолильное, фуранильное, диоксоланильное или фенильное кольцо, конденсированное с кольцом B, причем указанное кольцо необязательно замещено одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, метокси, тетрагидропиранила, -CH_2OH и метила. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых две вицинальные группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  , конденсированное с кольцом B, где пара  означают присоединение указанного кольца к кольцу B. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых две вицинальные группы

R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из  ,  и  , конденсированное с кольцом B. Подходящие соединения формулы I' или I включают те, в которых две вицинальные группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют кольцо, конденсированное с кольцом B, причем бициклическое кольцо, образованное кольцом B и двумя вицинальными группами R^6, выбрано из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

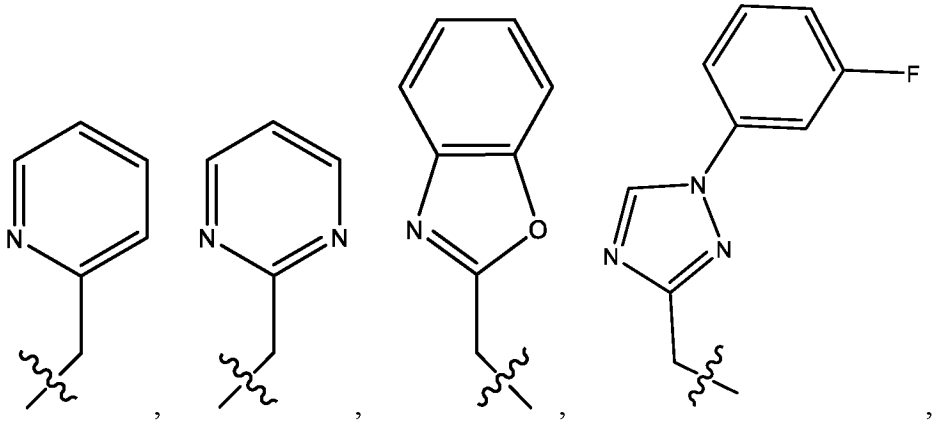
[109] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых f равен 1. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых f равен 0, и кольцо

В представляет собой  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых кольцо B представляет собой  ; где n равен 0 или 1; и Y^2 и Y^3, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, NR^6, S, O и CR^6, при условии, что только один из Y^2 и Y^3 может представлять собой N, NH, NR^6, S или O. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых кольцо B выбрано из группы, состоящей из  ,  ,  и  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила и гидрокси-C_1-C_3 алкила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метила, этила, *н*-пропила, $-CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2OH$.

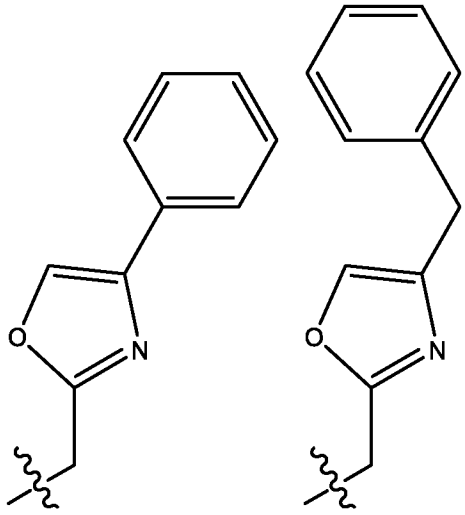
[110] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых n равен 1. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых n равен 0. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых n равен 2, при этом один R^6 выбран из группы, состоящей из метила и метокси, а другой R^6 выбран из группы, состоящей из метила, метокси, галогена и $-OCH_2CH_2OH$.

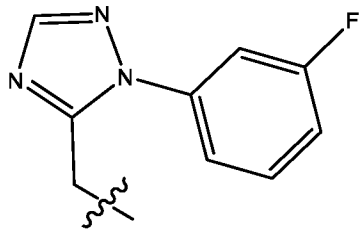
[111] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фенила и $-CH_2CH_2OH$. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, фенила, $-CH_2CF_3$ и $-CH_2CH_2OH$. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 представляет собой метил.

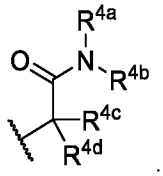
[112] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^4

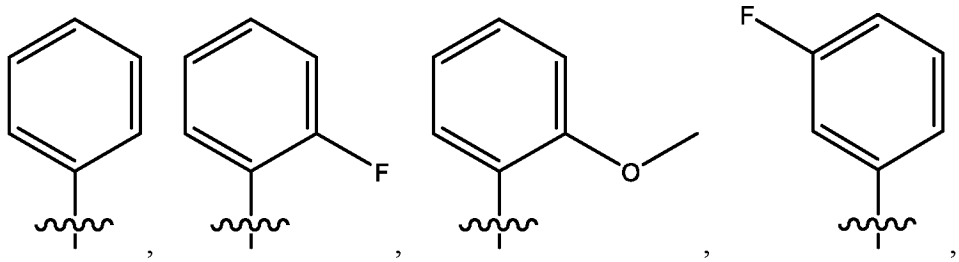
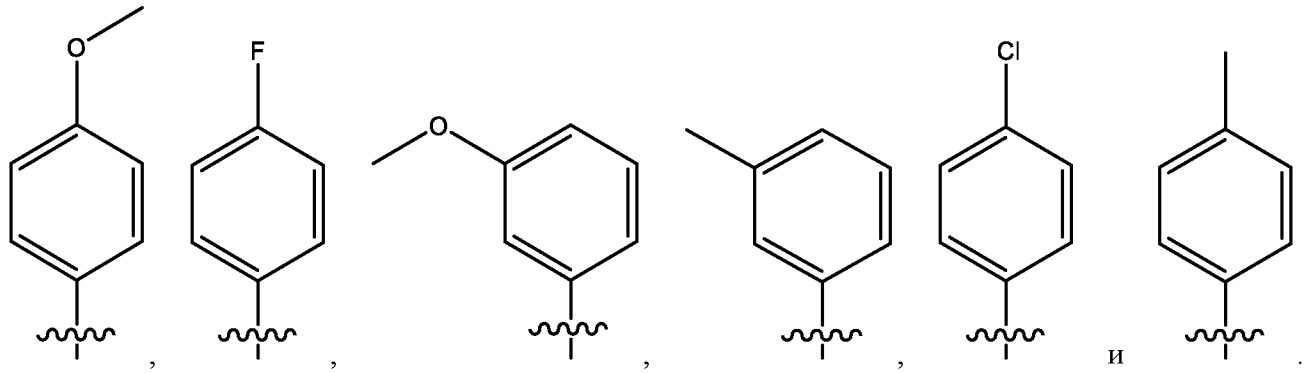
представляет собой (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-метил, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, C_3-C_7 циклоалкила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила, и при этом указанный фенил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^4 представляет собой (6-членный гетероарил)-метил, где по меньшей мере один из кольцевых атомов, который находится в орто-положении относительно точки присоединения указанного 6-членного гетероарила, представляет собой атом азота. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинил-метила, пиримидинил-метила, бензоксазол-метила, оксазолил-метила и триазолил-метила, каждый из которых необязательно замещен фенилом или бензилом, и при этом указанный фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, метила и хлора. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^4 выбран из группы, состоящей из 

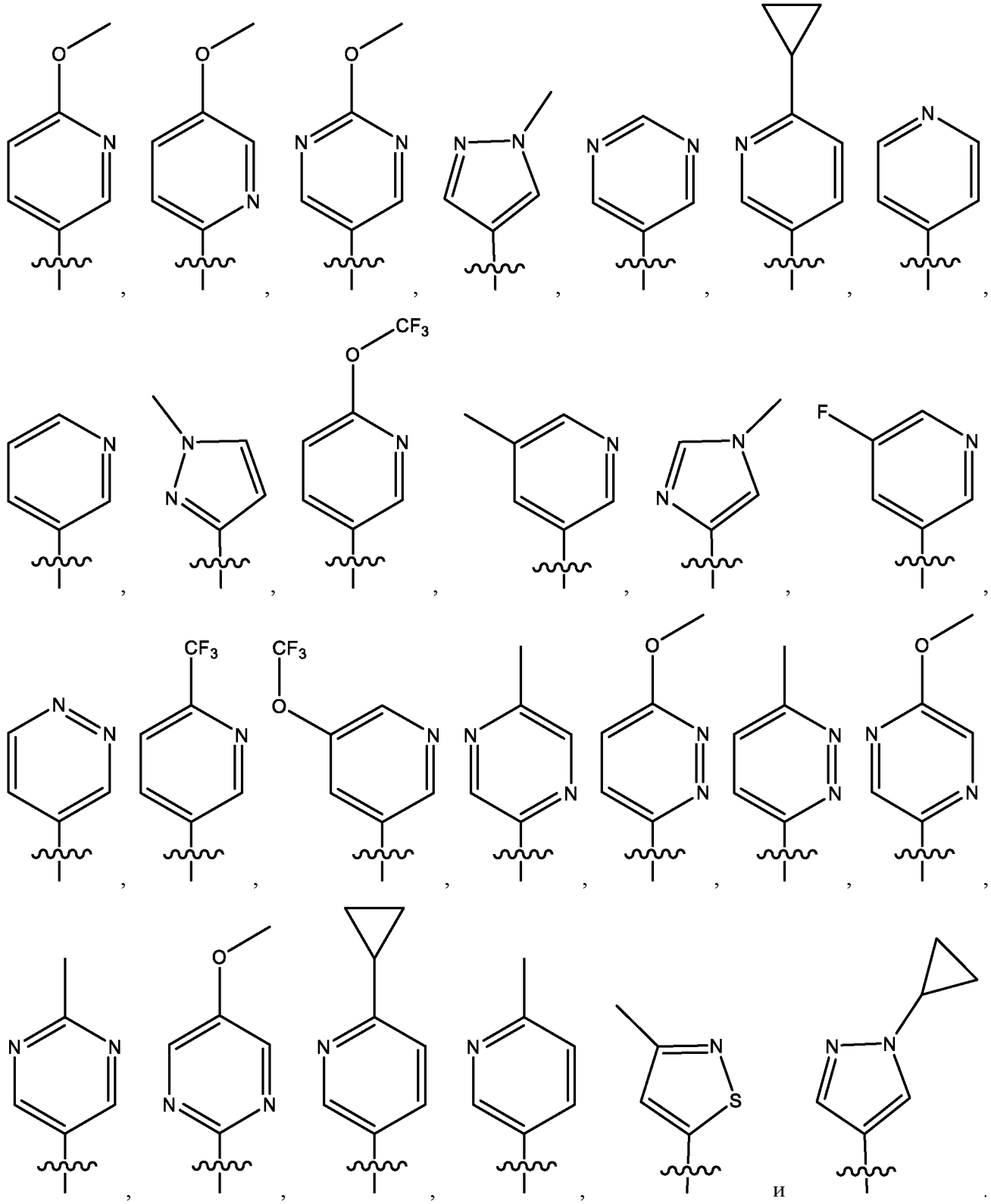
,



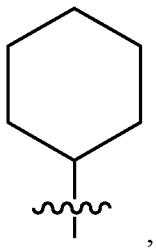
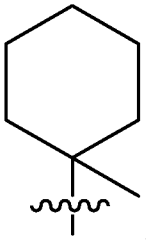
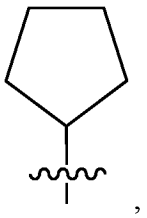
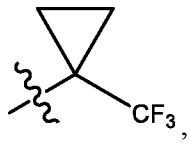
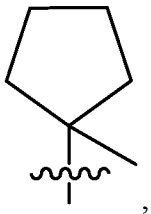
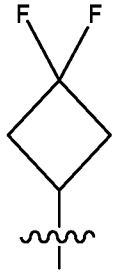
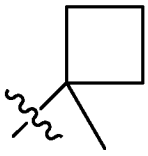
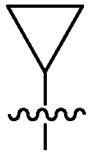
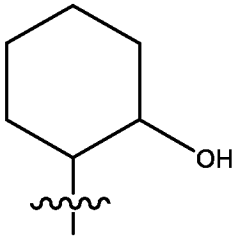
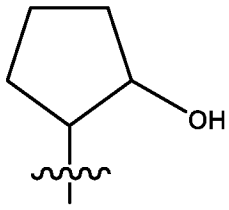
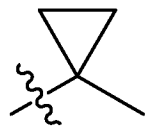
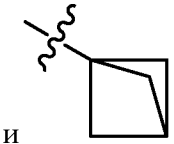
и

.

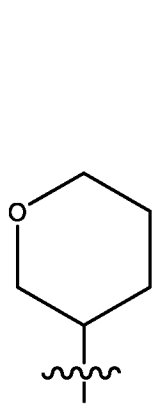
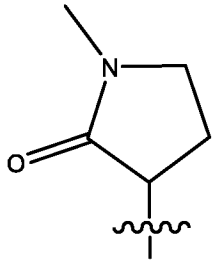
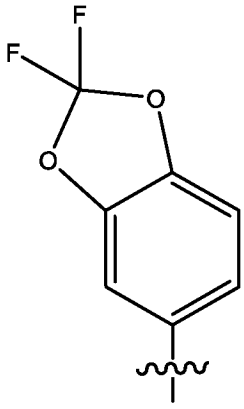
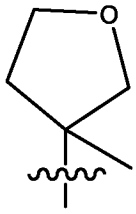
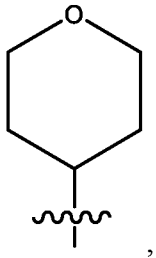
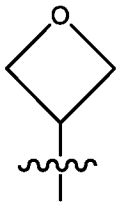
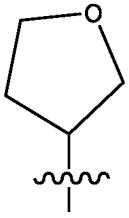
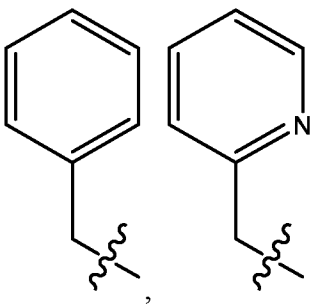
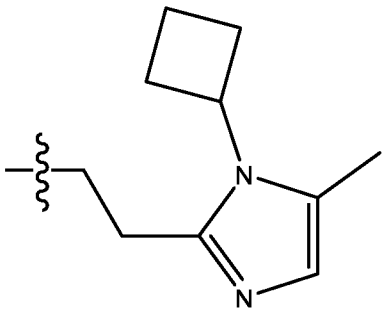
[113] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^4 представляет собой  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2SCH_3$; и R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых каждый R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4b} представляет собой водород. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет собой трет-бутил или изопропил. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и метокси. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из

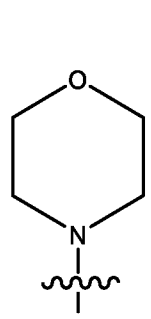
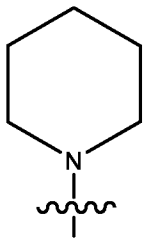
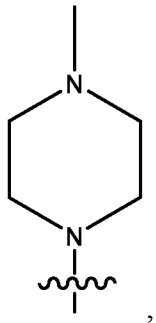
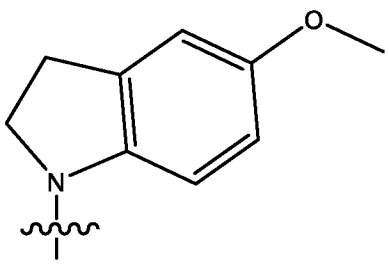
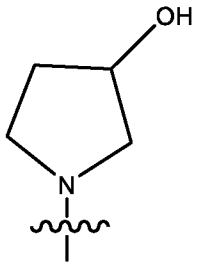
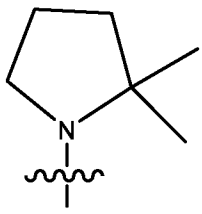
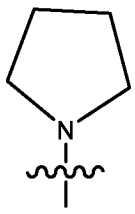
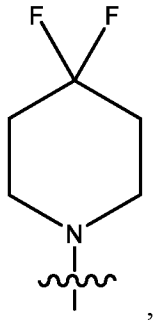
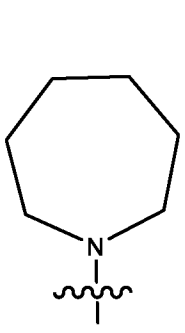
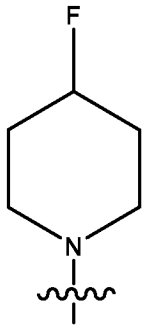
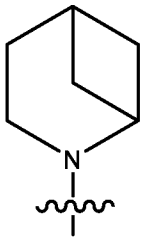
группы, состоящей из  ,  , ,



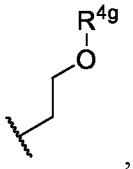
Подходящие соединения формулы I’ или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет

собой C_3-C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, фтора или гидрокси. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет собой 4-10-членный моноциклический или конденсированный бциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила, оксетанила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями,

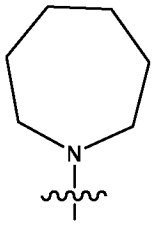
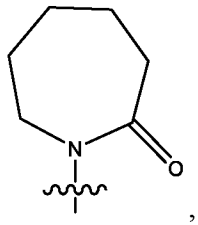
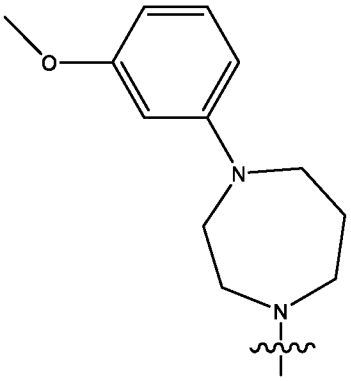
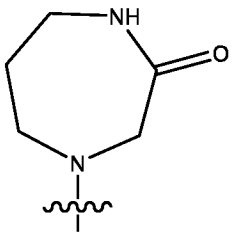
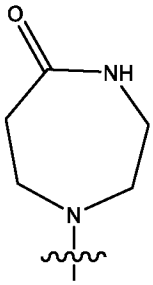
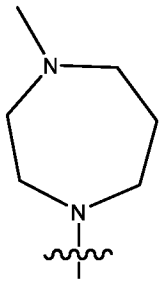
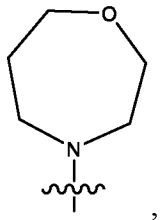
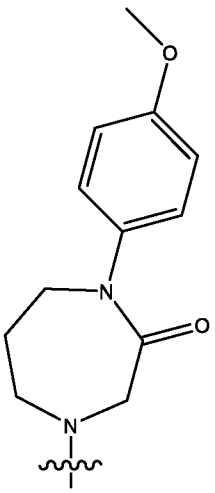
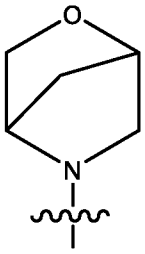
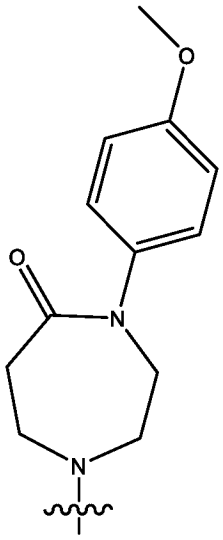
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  и  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} представляет собой (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкил или (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического гетероциклила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из бензила, 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этила и пиридинил-метила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из  , и  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} выбран из группы, состоящей из -$C(CH_3)_2CH_2OH$,

-CH_2CH_2OH и -$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азепанил, индолинил, азабицикло[3.1.1]гептанил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора, гидрокси и метокси. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них,

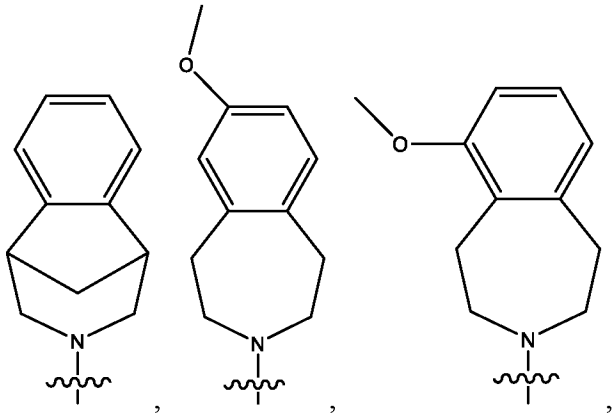
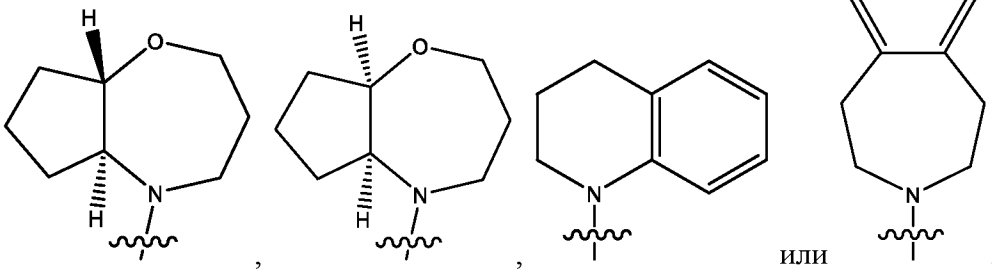
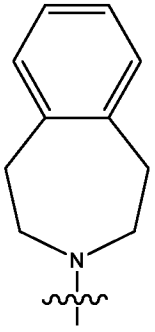
образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_3 алкила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидин-2-он или пирролидин-2-он, необязательно замещенным одним или двумя метилами.

[114] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^4 представляет собой  , где R^{4g} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила и C_1-C_3 алкила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^{4g} выбран из группы, состоящей из фенила и метила.

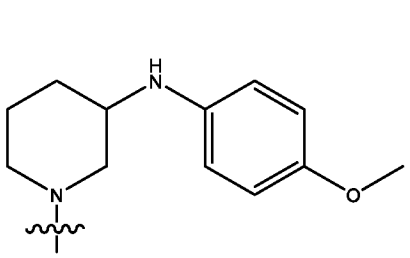
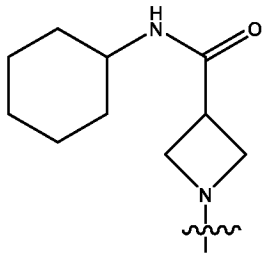
[115] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома; причем если указанный 7-членный гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и если указанный 7-членный гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, причем указанный гетероциклил необязательно однократно замещен метилом или оксо-группой; или 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий два гетероатома, причем указанные гетероатомы представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен

одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, метила и оксо, и при этом указанный фенил необязательно замещен метокси-группой. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или .

[116] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, или 12-членный бициклический конденсированный и мостиковый гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо

выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси, гидрокси и галогена. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют  ,  , ,  или .

[117] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом; причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен группой $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где s равен 0, 1 или 2; R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и R^l выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фенила, циклопентила и циклогексила; и указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; причем R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, при этом указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют

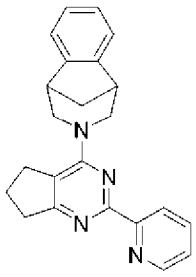
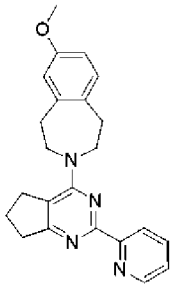



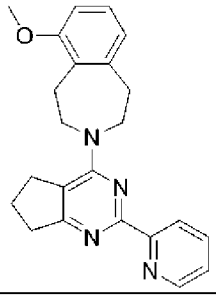
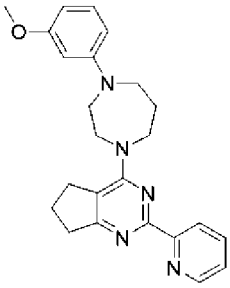
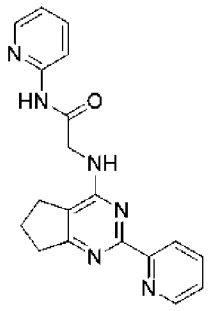
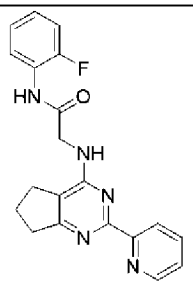
или .

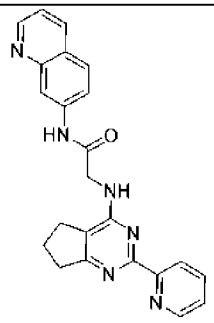
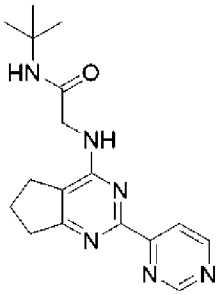
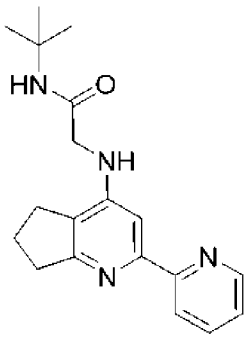
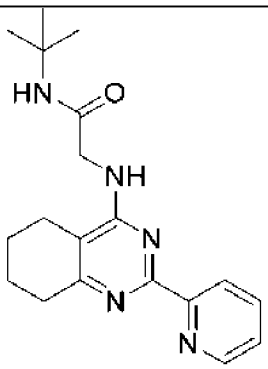
[118] Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых R^x в каждом случае представляет собой метил. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых m равен 0. Подходящие соединения формулы I' или формулы I включают те, в которых m равен 2.

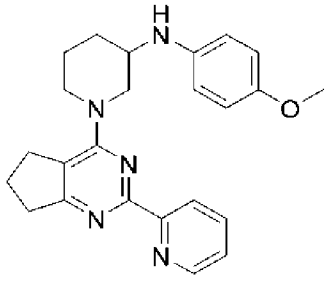
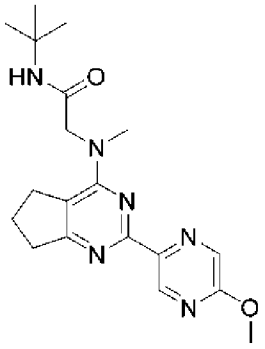
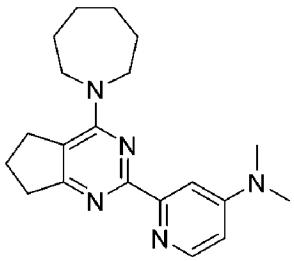
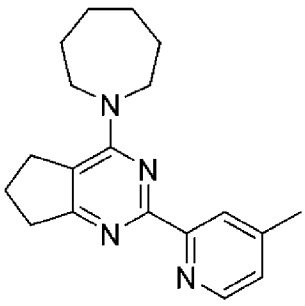
[119] Объект изобретения, описанный в настоящем документе, включает следующие соединения, представленные в таблице 1, или их фармацевтически приемлемые соли:

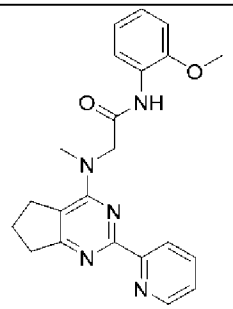
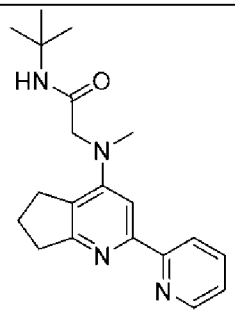
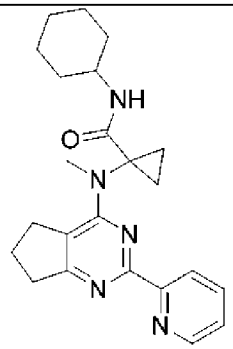
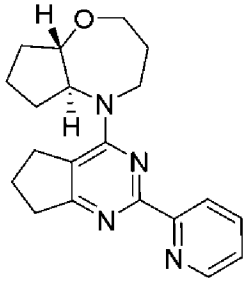
[120] Таблица 1. Если масса соединения не указана в таблице 1, то массу данного соединения можно найти в приведенных примерах синтеза.

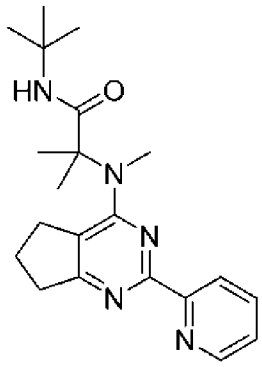
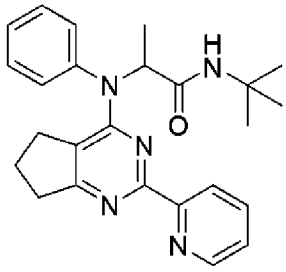
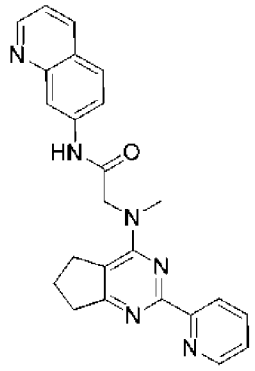
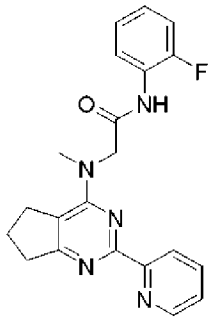
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
1		10-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-10-азатрицикло[6.3.1.0^{2,7}]додека-2,4,6-триен	355
2		7-метокси-3-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин	373,1

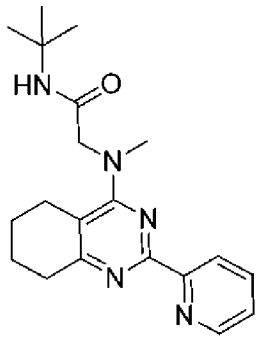
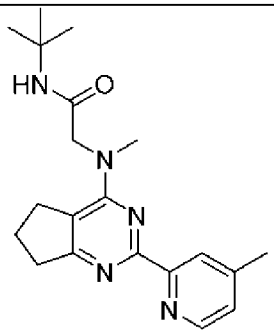
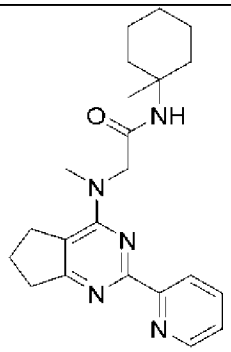
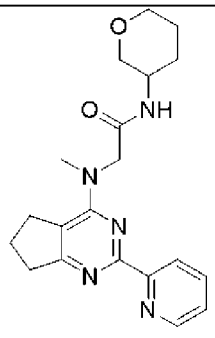
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
3		6-метокси-3-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин	373
4		1-(3-метоксифенил)-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан	402,1
5		N-(пиридин-2-ил)-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	347,1
6		N-(2-фторфенил)-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	364,1

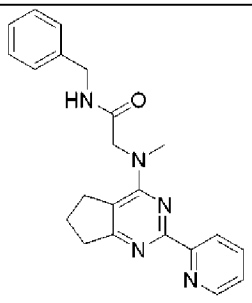
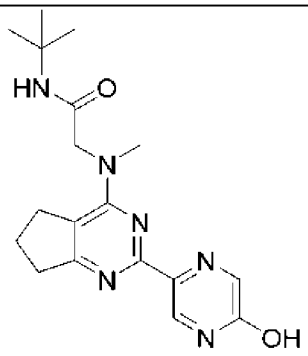
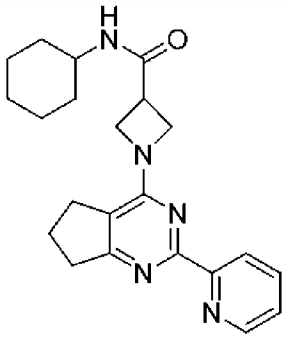
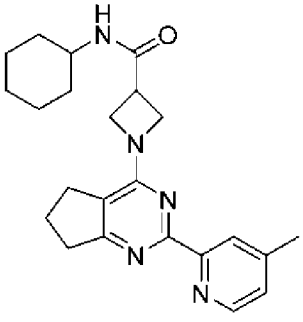
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
7		2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(хинолин-7-ил)ацетамид	397,1
8		N-трет-бутил-2-{[2-(пиримидин-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	327,2
9		N-трет-бутил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамид	325,1
10		N-трет-бутил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино}ацетамид	340,1

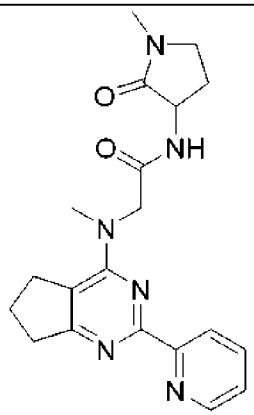
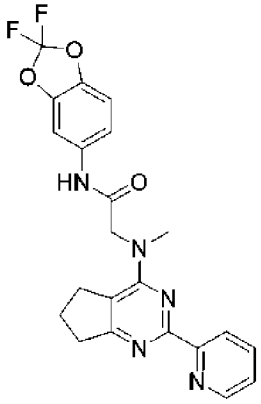
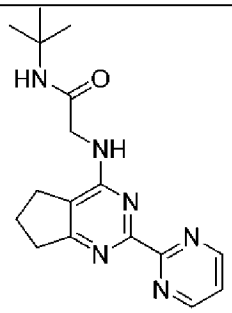
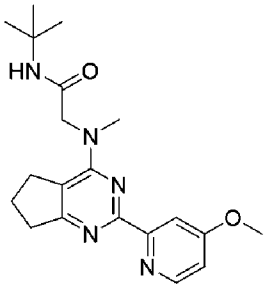
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
11		N-(4-метоксифенил)-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-амин	402,4
12		N-трет-бутил-2-{[2-(5-метоксипиразин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	371,2
13		2-[4-(азепан-1-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилпиридин-4-амин	338,1
14		1-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	309,2

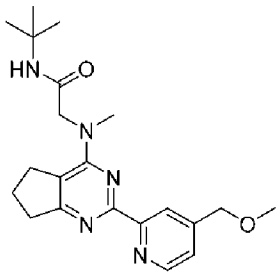
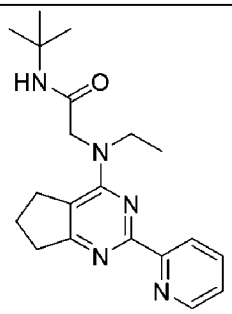
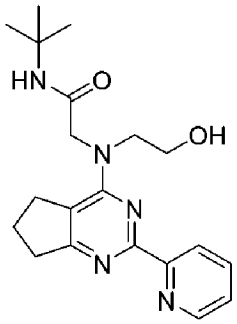
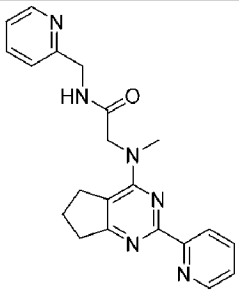
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
15		N-(2-метоксифенил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	390,3
16		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамид	339,2
17		N-циклогексил-1-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}циклопропан-1-карбоксамид	392,2
18		2-{4-[(5aS,8aS)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридин	

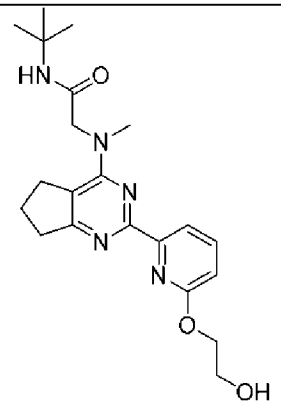
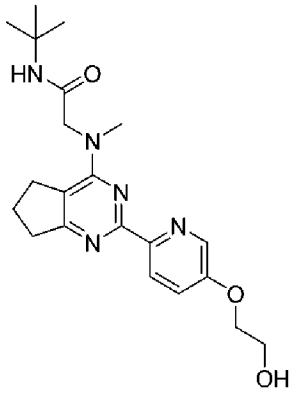
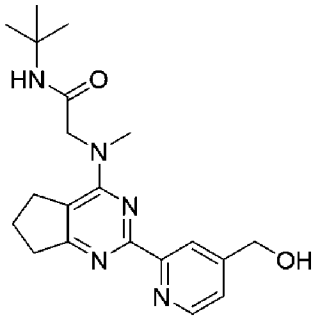
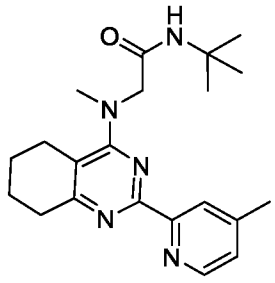
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
19		N-трет-бутил-2-метил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	368,1
20		N-трет-бутил-2-{фенил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	415,8
21		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(хинолин-7-ил)ацетамид	411,2
22		N-(2-фторфенил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	378,2

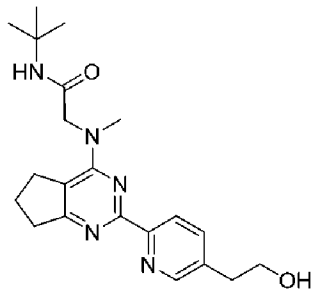
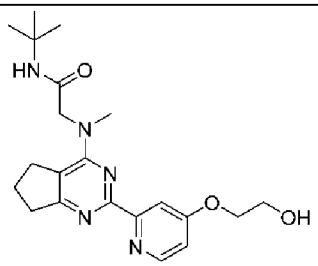
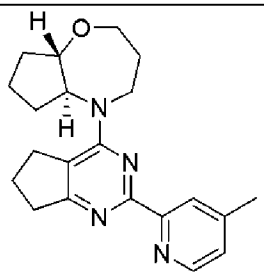
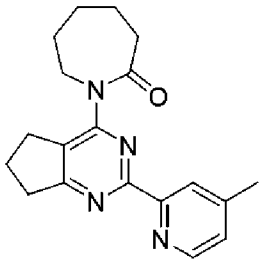
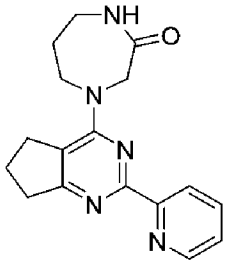
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
23		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино}ацетамид	354,2
24		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	354,2
25		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклогексил)ацетамид	380,3
26		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(оксан-3-ил)ацетамид	368,2

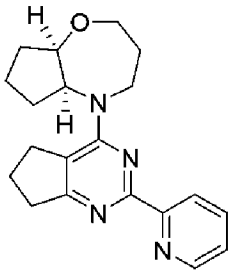
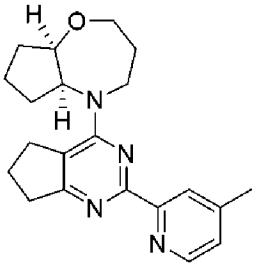
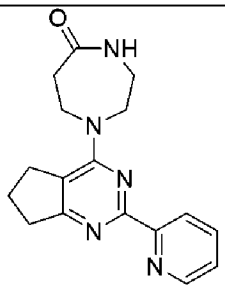
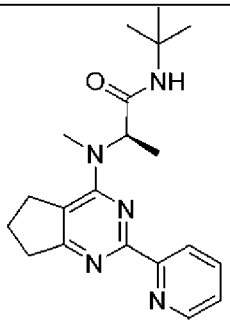
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
27		N-бензил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	374,2
28		N-трет-бутил-2-{[2-(5-гидроксипиразин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	357,2
29		N-циклогексил-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азетидин-3-карбоксамид	378,3
30		N-циклогексил-1-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азетидин-3-карбоксамид	392,4

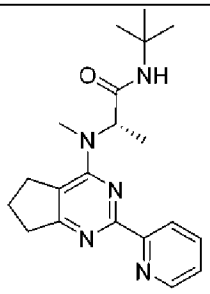
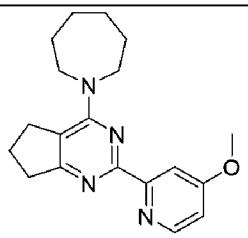
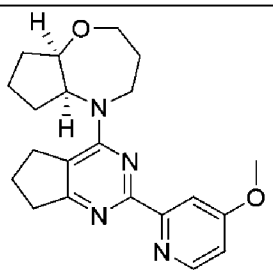
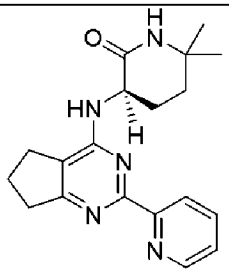
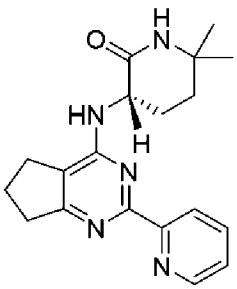
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
31		N-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	381,3
32		N-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	440,3
33		N-трет-бутил-2-{[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	327,2
34		N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	370,2

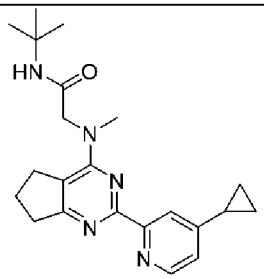
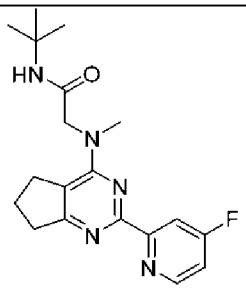
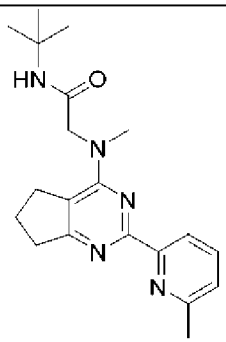
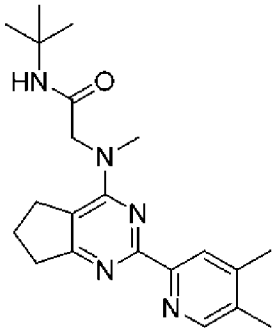
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
35		N-трет-бутил-2-({2-[4-(метоксиметил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	384,2
36		N-трет-бутил-2-{этил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	354,2
37		N-трет-бутил-2-[(2-гидроксиэтил)[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамид	370,2
38		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[(пиридин-2-ил)метил]ацетамид	375,2

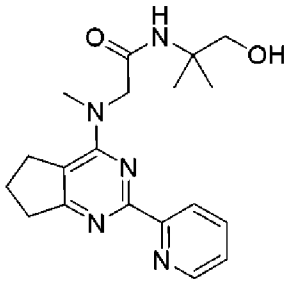
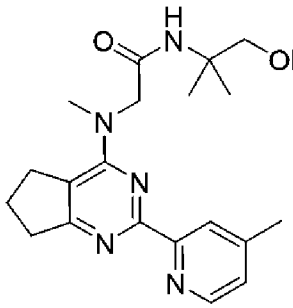
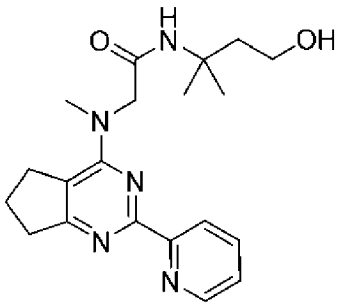
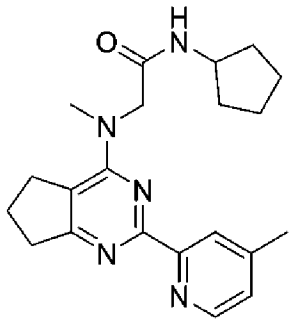
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
39		N-трет-бутил-2-({2-[6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	400,2
40		N-трет-бутил-2-({2-[5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	400,3
41		N-трет-бутил-2-({2-[4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	370,2
42		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино}ацетамид	368,2

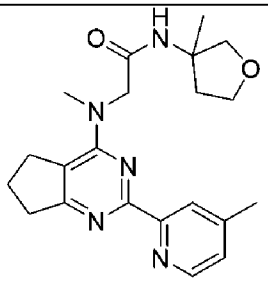
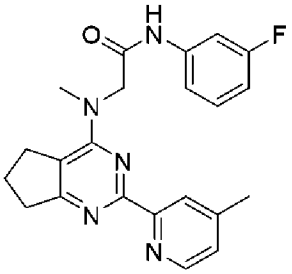
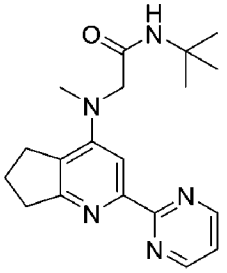
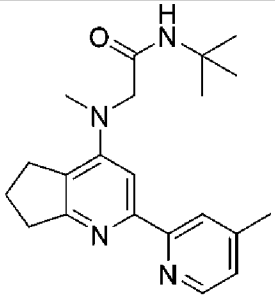
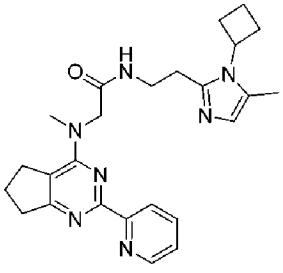
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
43		N-трет-бутил-2-({2-[5-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	384,2
44		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	400,2
45		2-{4-[(5aS,8aS)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}-4-метилпиридин	
46		1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан-2-он	
47		4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-он	310

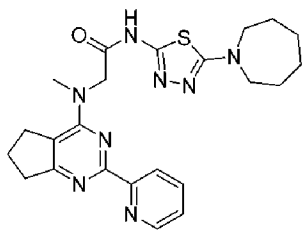
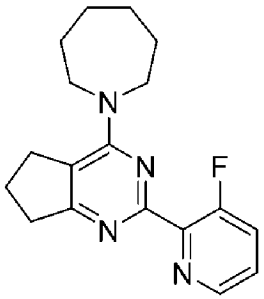
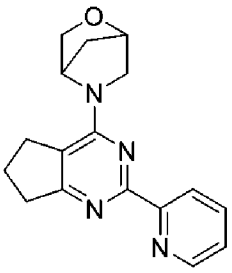
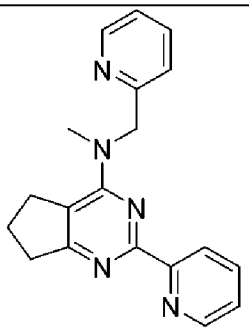
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
48		2-{4-[(5aS,8aR)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридин	
49		2-{4-[(5aS,8aR)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}-4-метилпиридин	
50		1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-5-он	309,9
51		(2R)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	354,4

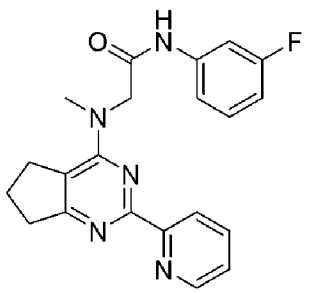
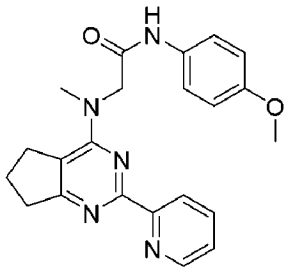
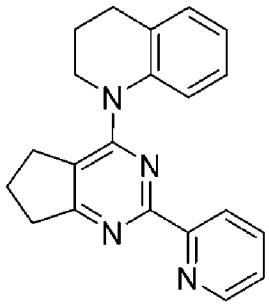
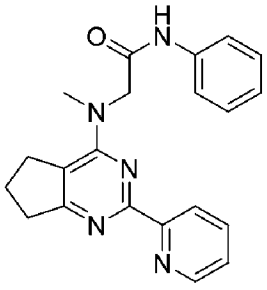
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
52		(2S)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	354,4
53		1-[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	325,1
54		2-{4-[(5aS,8aR)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}-4-метоксипиридин	
55		(3R)-6,6-диметил-3-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-2-он	338,2
56		(3S)-6,6-диметил-3-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-2-он	338,2

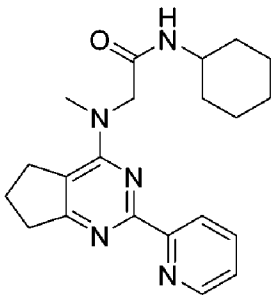
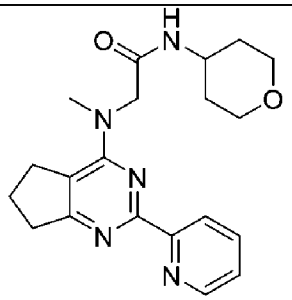
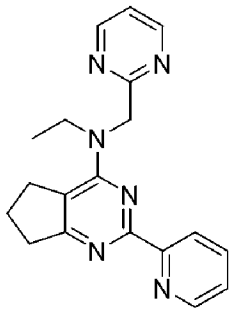
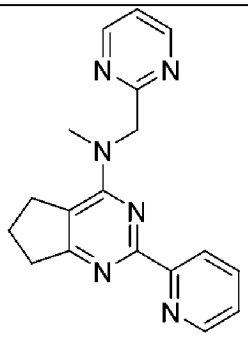
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
57		N-трет-бутил-2-{[2-(4-циклопропилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	380,2
58		N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	358,1
59		N-трет-бутил-2-{метил[2-(6-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	354,3
60		N-трет-бутил-2-{[2-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	368,2

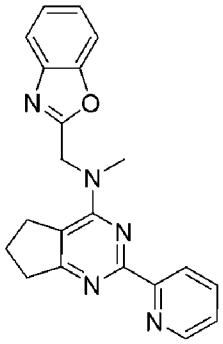
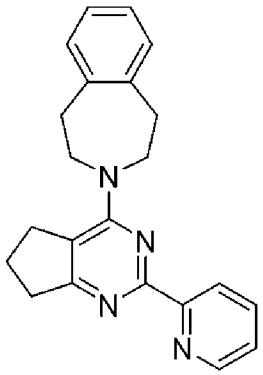
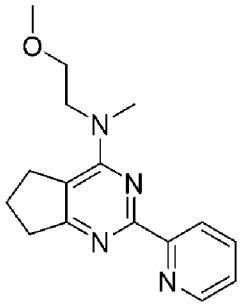
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
61		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	356,2
62		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	370,1
63		N-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	370,3
64		N-циклопентил-2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	366,2

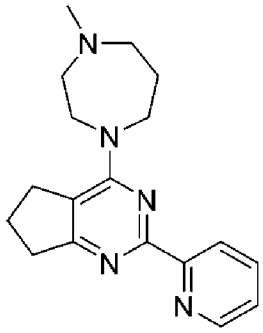
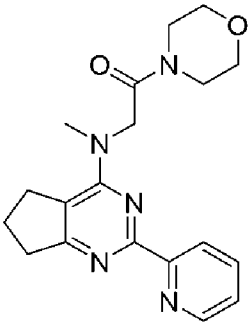
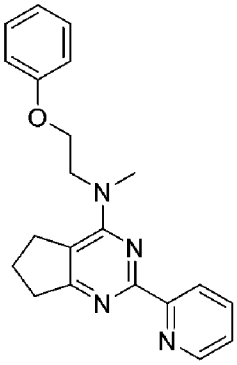
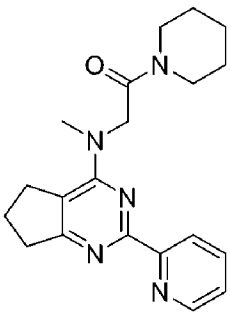
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
65		2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамид	382,3
66		N-(3-фторфенил)-2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	392,1
67		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамид	340,1
68		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамид	353,2
69		N-[2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	446,2

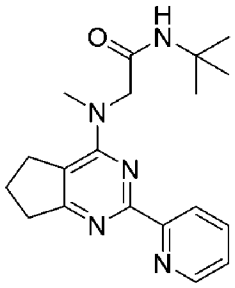
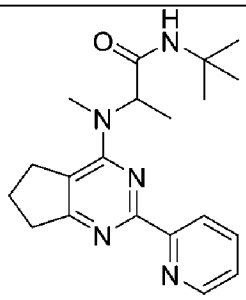
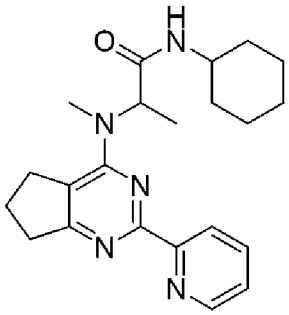
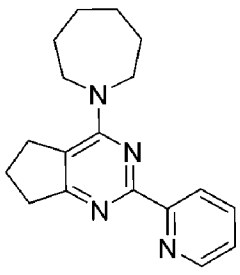
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
70		N-[5-(азепан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	465,3
71		1-[2-(3-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	312,4
72		5-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан	295
73		N-метил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиридин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	317,9

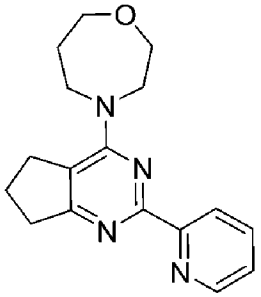
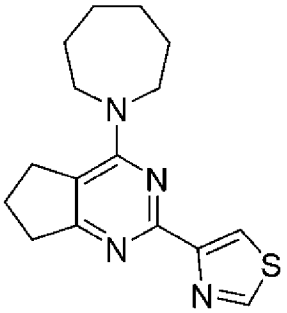
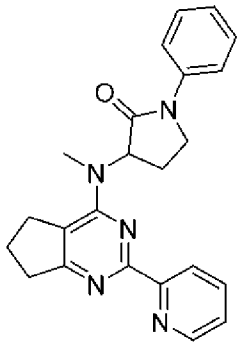
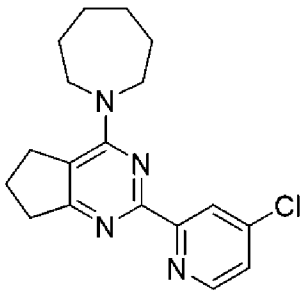
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
74		N-(3-фторфенил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	379
75		N-(4-метоксифенил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	390,1
76		1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин	329,1
77		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-фенилацетамид	360

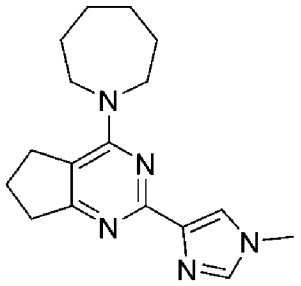
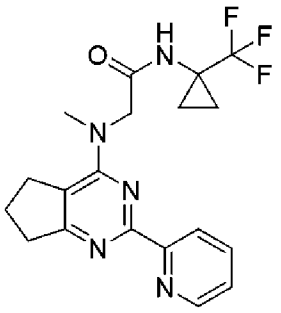
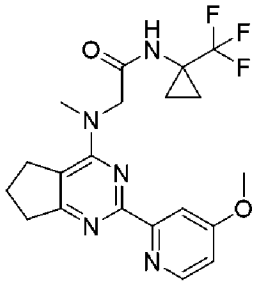
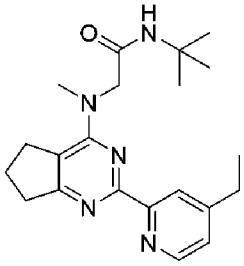
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
78		N-циклогексил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	366
79		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(оксан-4-ил)ацетамид	368,1
80		N-этил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиримидин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	333
81		N-метил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиримидин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	319,1

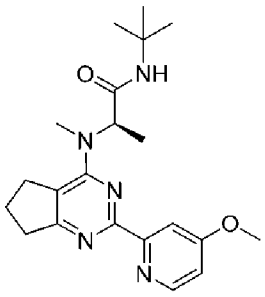
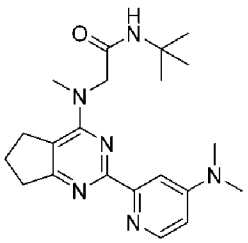
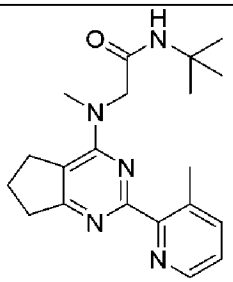
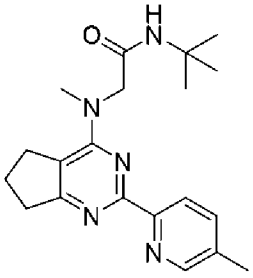
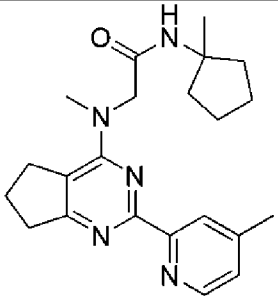
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
82		N-[(1,3-бензоксазол-2-ил)метил]-N-метил-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	358
83		3-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин	343
84		N-(2-метоксиэтил)-N-метил-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	285

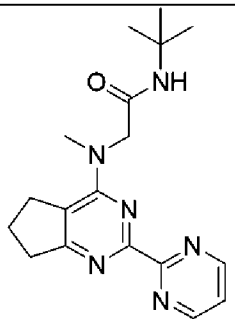
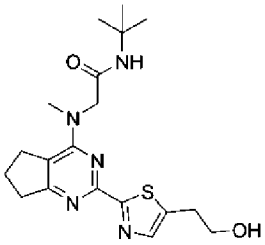
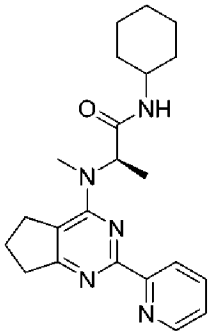
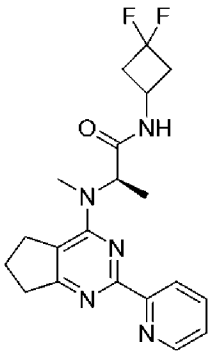
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
85		1-метил-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан	310,1
86		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он	354
87		N-метил-N-(2-феноксиэтил)-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	347
88		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	352,1

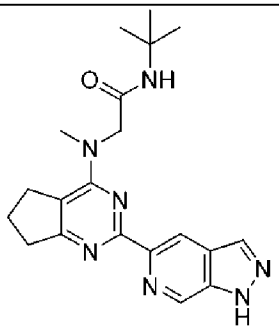
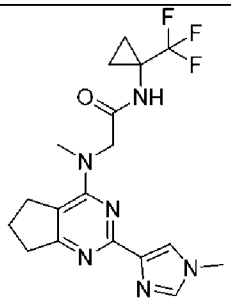
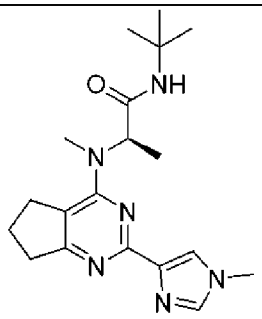
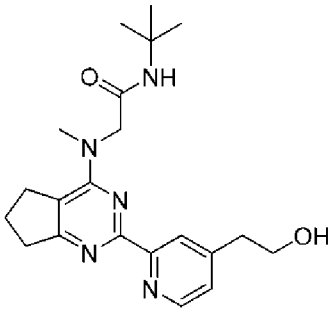
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
89		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	340
90		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	354,4
91		N-циклогексил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	380
92		1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	295,2

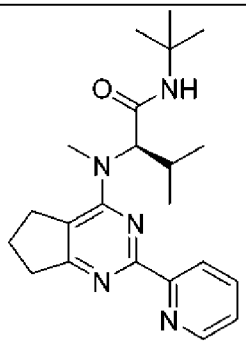
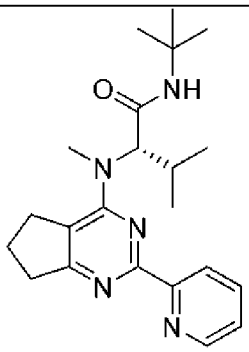
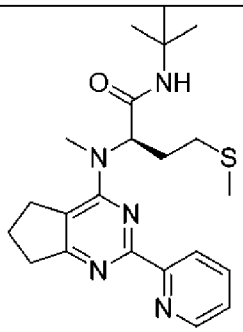
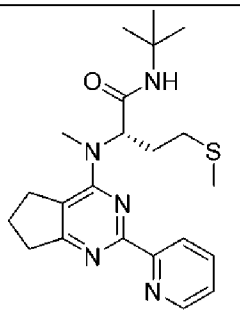
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
93		4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-оксазепан	297,2
94		1-[2-(1,3-тиазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	301,2
95		3-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-он	386,3
96		1-[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	329,3

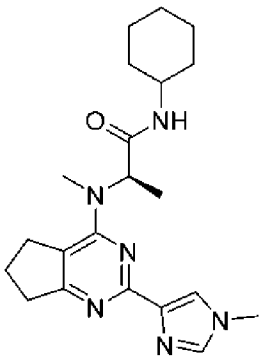
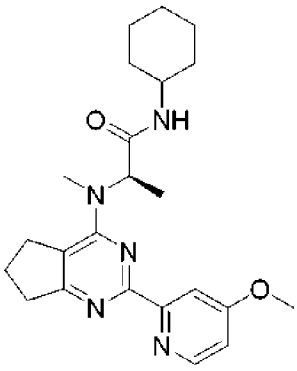
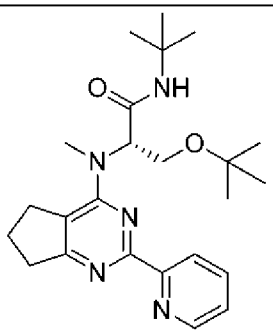
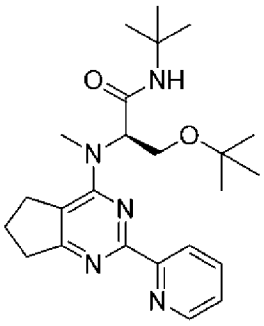
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
97		1-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан	298,2
98		2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	392
99		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	421,7
100		N-трет-бутил-2-{[2-(4-этилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	368,2

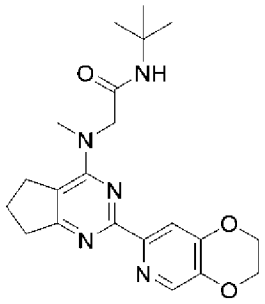
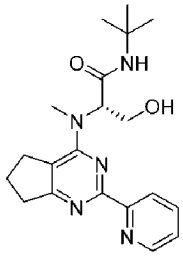
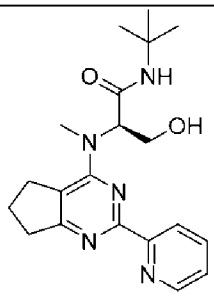
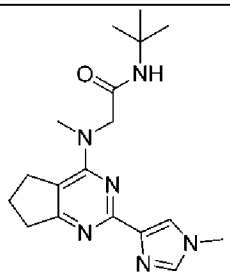
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
101		(2R)-N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамид	384,4
102		N-трет-бутил-2-({2-[4-(диметиламино)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	383,2
103		N-трет-бутил-2-{метил[2-(3-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	354,2
104		N-трет-бутил-2-{метил[2-(5-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	354,1
105		2-{метил[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклопентил)ацетамид	380,2

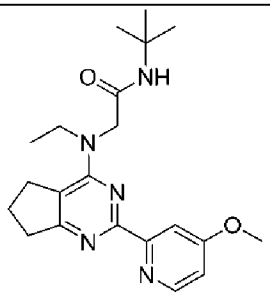
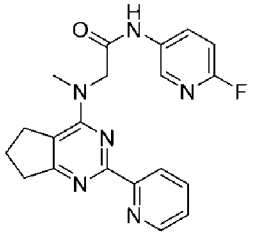
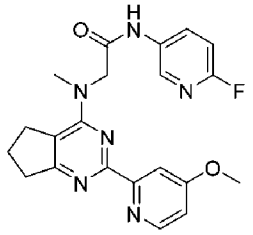
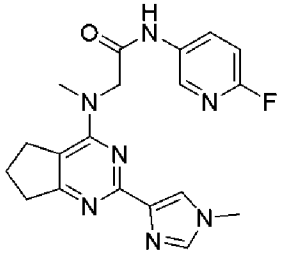
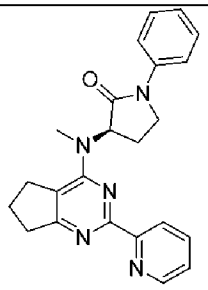
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
106		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	341,2
107		N-трет-бутил-2-({2-[5-(2-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	390,2
108		(2R)-N-циклогексил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	380,4
109		(2R)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	388,3

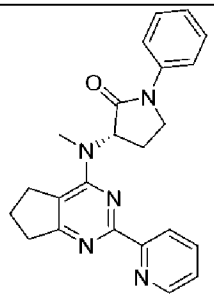
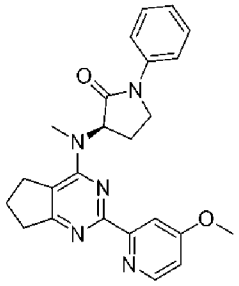
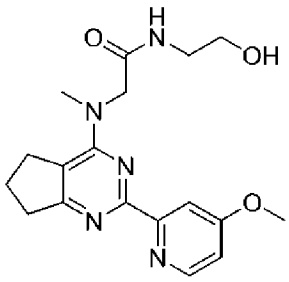
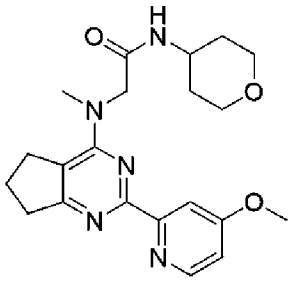
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
110		N-трет-бутил-2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	380,2
111		2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	395,2
112		(2R)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	357,4
113		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	384,2

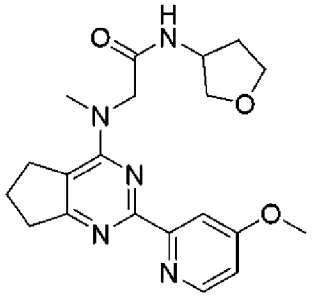
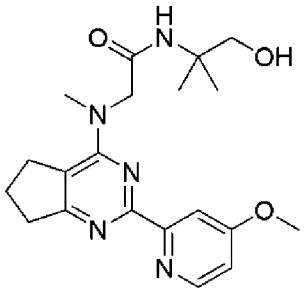
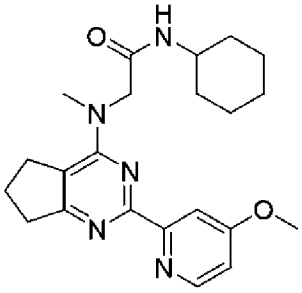
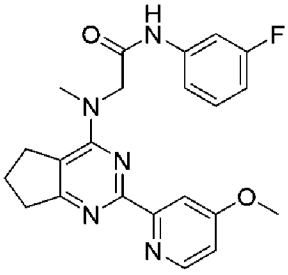
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
114		(2R)-N-трет-бутил-3-метил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамид	382
115		(2S)-N-трет-бутил-3-метил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамид	382
116		(2R)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-4-(метилсульфанил)бутанамид	414
117		(2S)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-4-(метилсульфанил)бутанамид	414,1

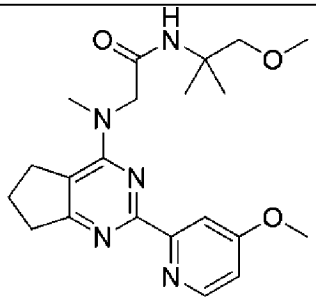
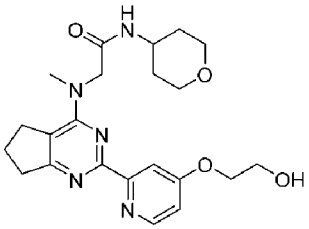
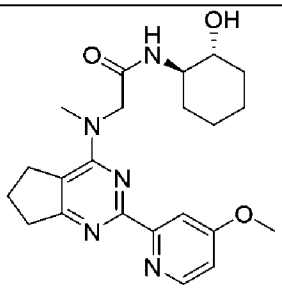
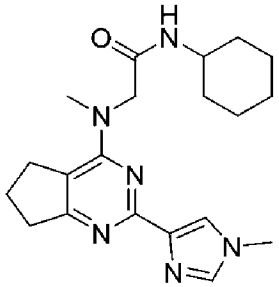
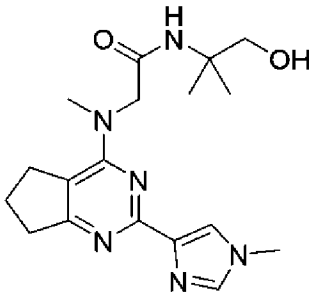
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
118		(2R)-N-циклогексил-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	383,2
119		(2R)-N-циклогексил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамид	410,1
120		(2S)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	426,1
121		(2R)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	426,1

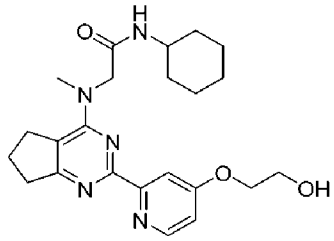
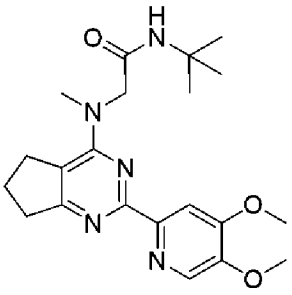
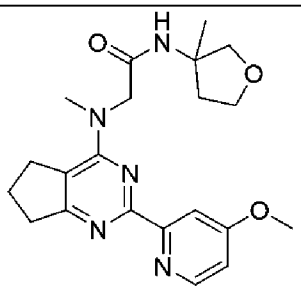
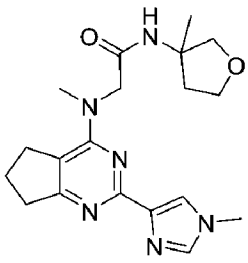
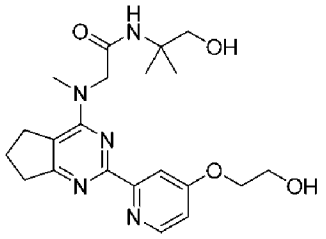
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
122		N-трет-бутил-2-[(2-{2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	398,2
123		(2S)-N-трет-бутил-3-гидрокси-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	369,9
124		(2R)-N-трет-бутил-3-гидрокси-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	370
125		N-трет-бутил-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	343,2

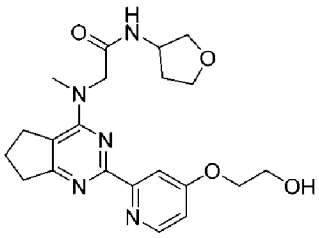
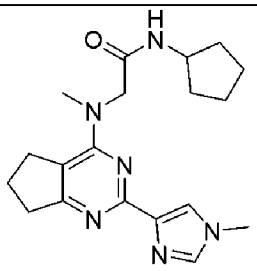
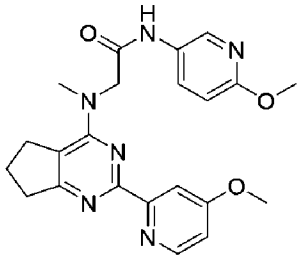
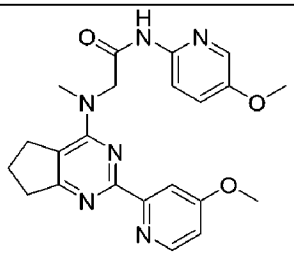
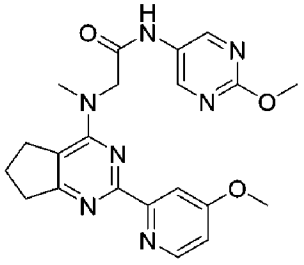
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
126		N-трет-бутил-2-{этил[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	384,1
127		N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	379,1
128		N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	409,2
129		N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	382,2
130		(3R)-3-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-он	386

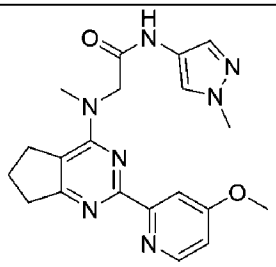
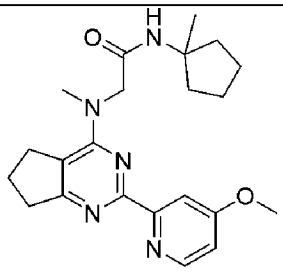
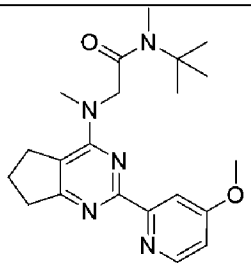
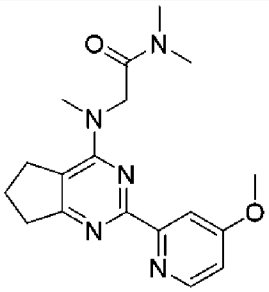
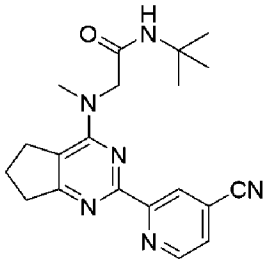
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
131		(3S)-3-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-он	386
132		(3R)-3-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-фенилпирролидин-2-он	415,9
133		N-(2-гидроксиэтил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	358,2
134		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(оксан-4-ил)ацетамид	398,2

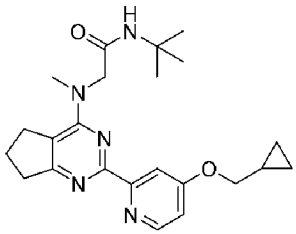
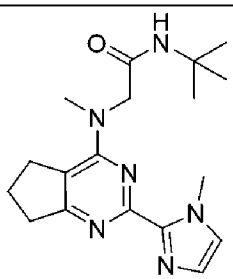
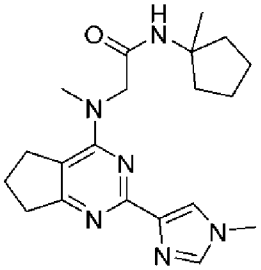
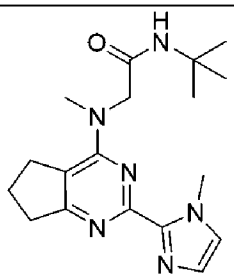
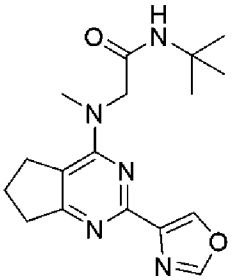
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
135		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(оксолан-3-ил)ацетамид	384,1
136		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	386,2
137		N-циклогексил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	396,2
138		N-(3-фторфенил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	408,2

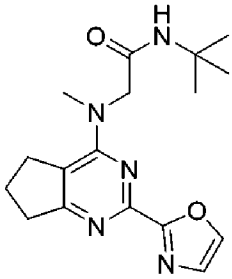
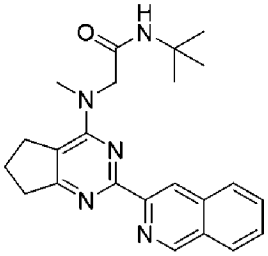
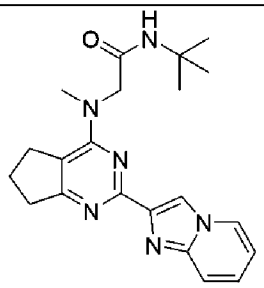
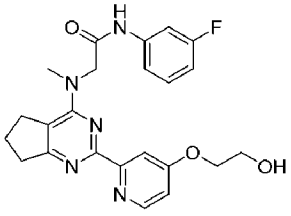
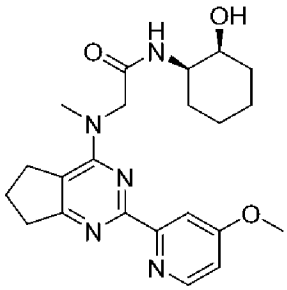
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
139		N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	400,2
140		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(оксан-4-ил)ацетамид	428,2
141		N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	412,3
142		N-циклогексил-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	369,2
143		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	359,2

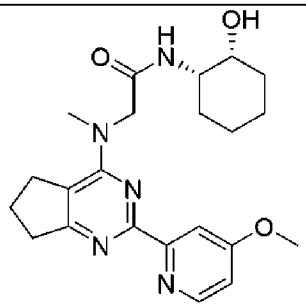
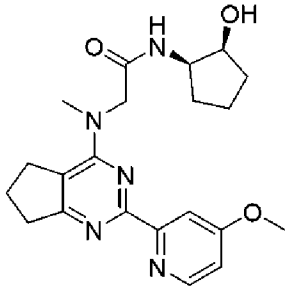
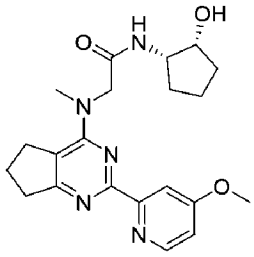
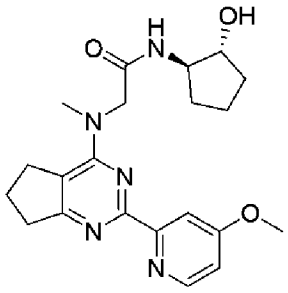
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
144		N-циклогексил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	426,2
145		N-трет-бутил-2-{[2-(4,5-диметоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	400,2
146		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамид	398
147		2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамид	371
148		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	416,2

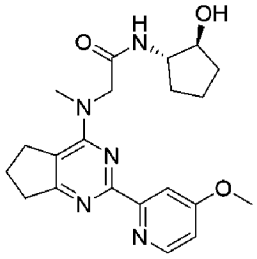
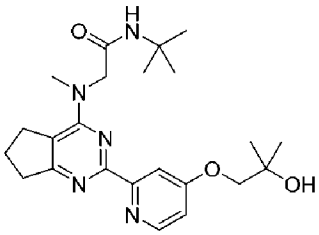
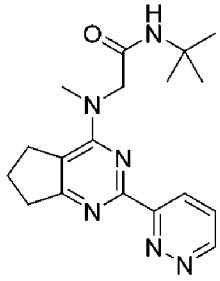
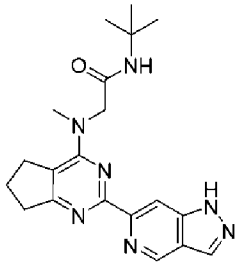
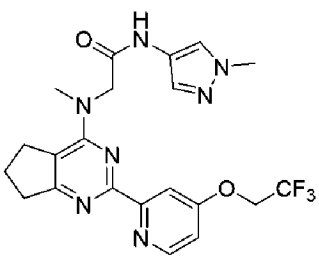
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
149		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(оксолан-3-ил)ацетамид	414,2
150		N-циклопентил-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	355,2
151		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	421,2
152		N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	421,2
153		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамид	422,2

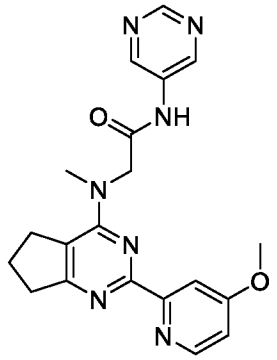
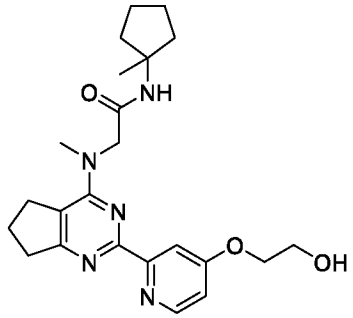
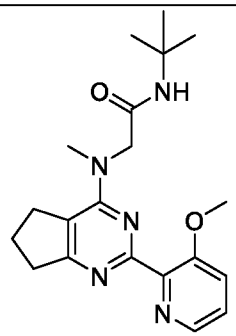
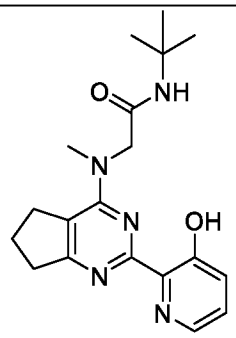
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
154		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	394,2
155		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метилциклопентил)ацетамид	396,2
156		N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-метилацетамид	384,2
157		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N,N-диметилацетамид	342,2
158		N-трет-бутил-2-{[2-(4-цианопиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	365,2

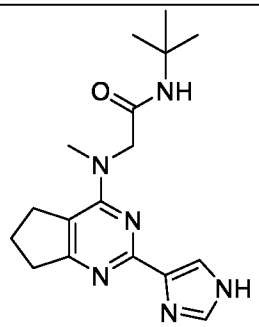
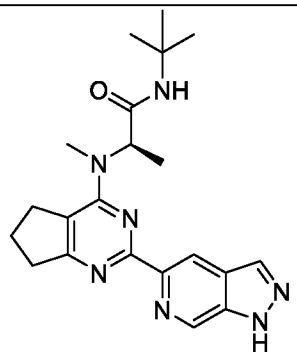
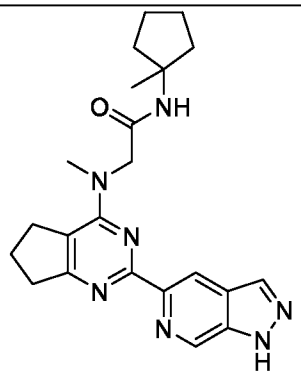
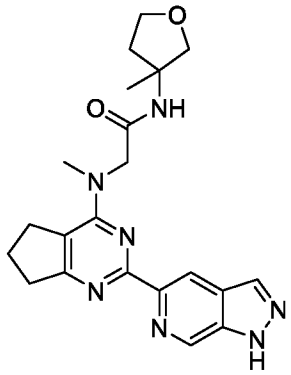
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
159		N-трет-бутил-2-({2-[4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	410,2
160		N-трет-бутил-2-{метил[2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	343,2
161		2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклопентил)ацетамид	369,2
162		N-трет-бутил-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	343,2
163		N-трет-бутил-2-{метил[2-(1,3-оксазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	330,2

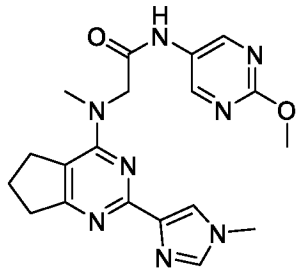
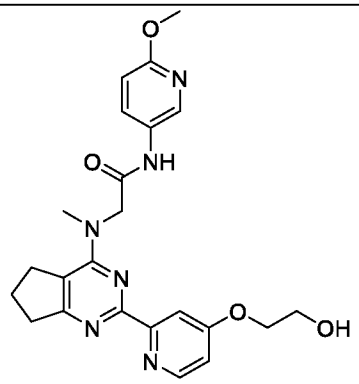
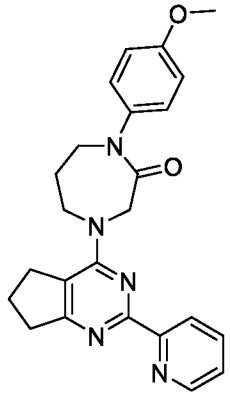
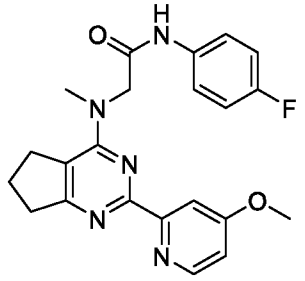
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
164		N-трет-бутил-2-{метил[2-(1,3-оксазол-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	330,2
165		N-трет-бутил-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	390,2
166		N-трет-бутил-2-[(2-{имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	379,2
167		N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	438,2
168		N-[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	412,2

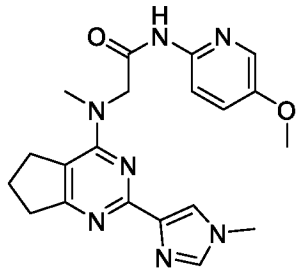
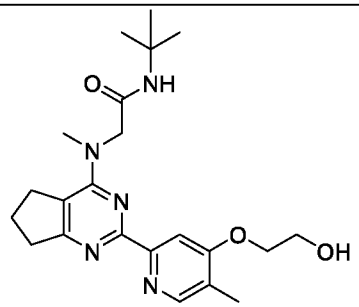
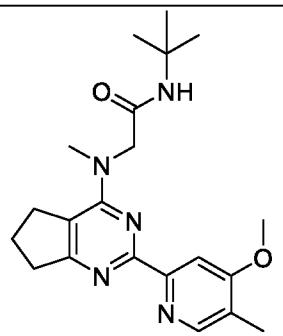
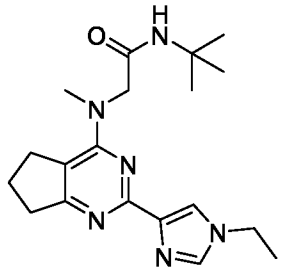
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
169		N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	412,2
170		N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	398,2
171		N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	398,2
172		N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	398,2

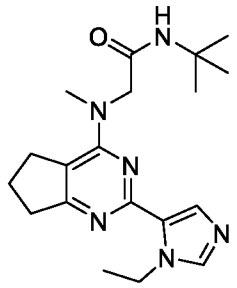
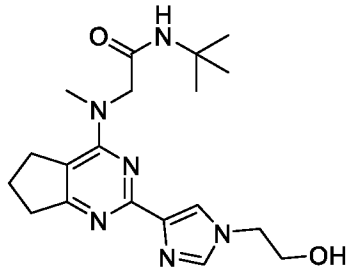
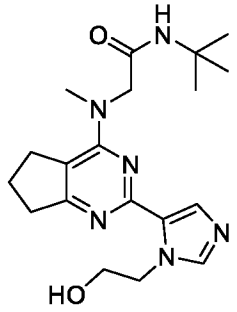
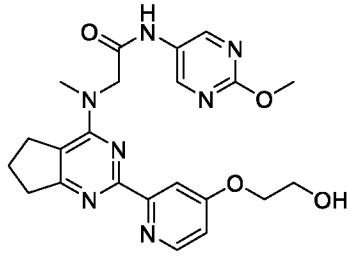
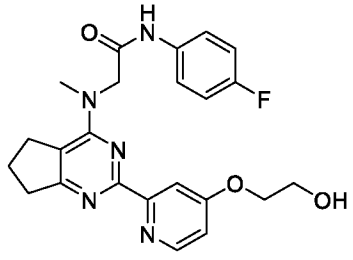
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
173		N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	398,2
174		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	428,2
175		N-трет-бутил-2-{метил[2-(пиридазин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	341,2
176		N-трет-бутил-2-[метил(2-{1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	380,2
177		2-[метил({2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	462,1

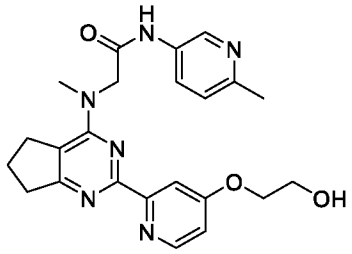
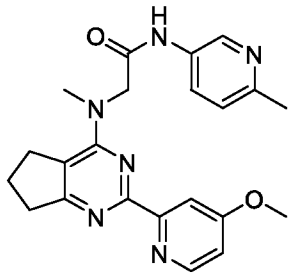
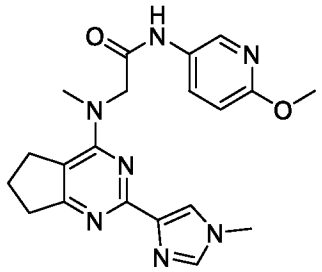
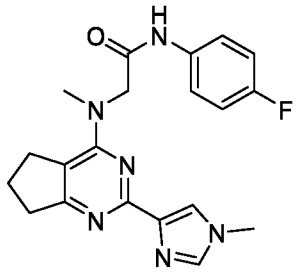
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
178		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(пиримидин-5-ил)ацетамид	392,1
179		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метилциклопентил)ацетамид	426,3
180		N-трет-бутил-2-{[2-(3-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	370,2
181		N-трет-бутил-2-{[2-(3-гидроксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	356,2

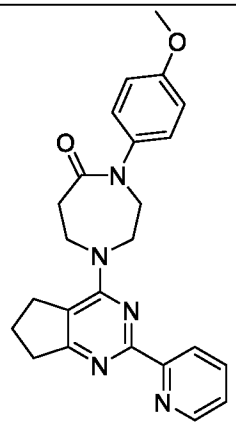
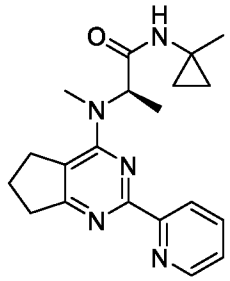
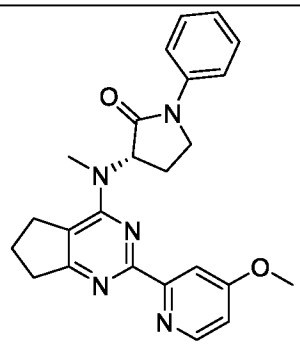
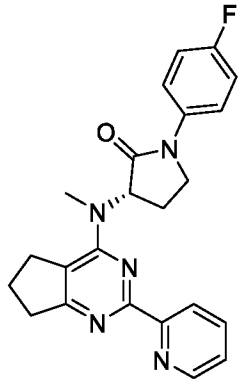
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
182		N-трет-бутил-2-{[2-(1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	329,2
183		(2R)-N-трет-бутил-2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]пропанамид	394,2
184		2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(1-метилциклопентил)ацетамид	406,2
185		2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамид	408,2

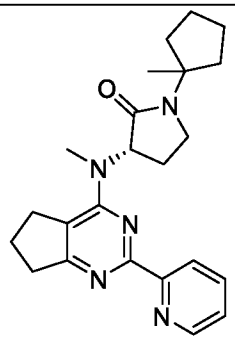
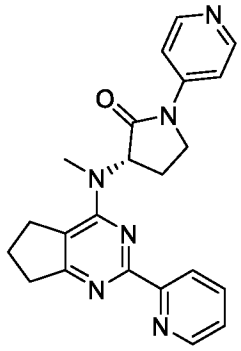
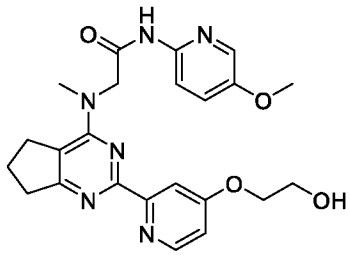
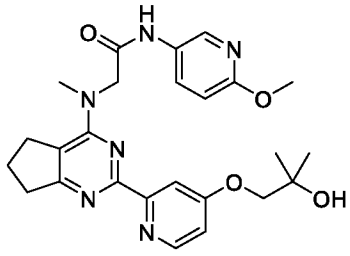
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
186		N-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	395,2
187		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	451,2
188		1-(4-метоксифенил)-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-он	416,1
189		N-(4-фторфенил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	408,1

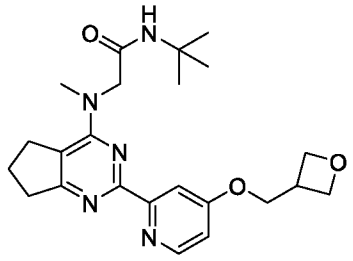
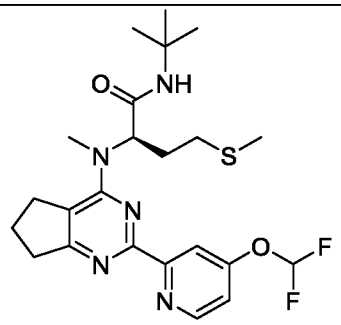
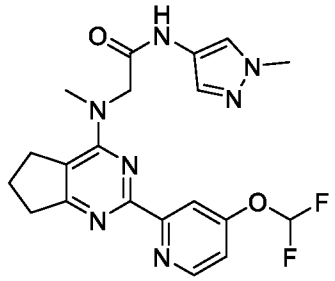
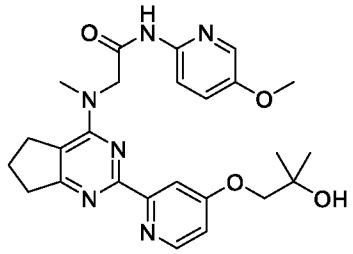
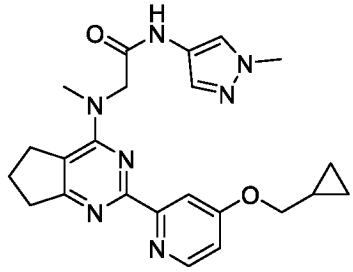
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
190		N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	394,2
191		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)-5-метилпиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	414,2
192		N-трет-бутил-2-{[2-(4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	384,2
193		N-трет-бутил-2-{[2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	357,2

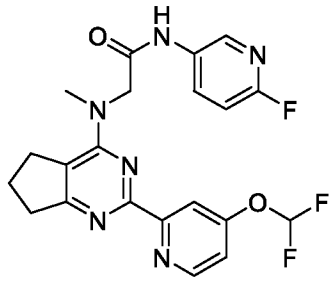
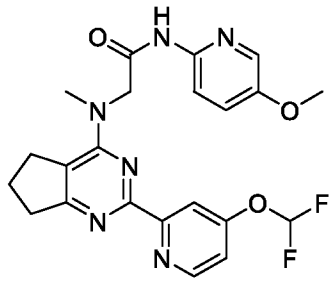
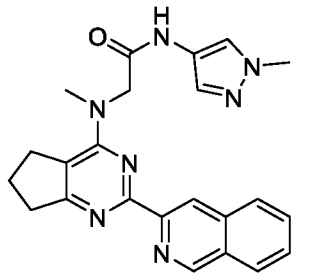
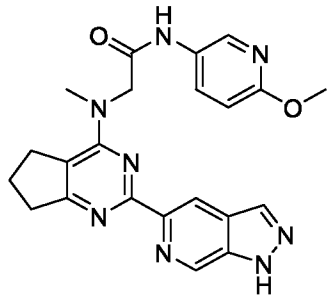
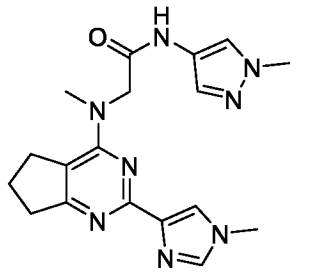
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
194		N-трет-бутил-2-{[2-(1-этил-1H-имидазол-5-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	357,2
195		N-трет-бутил-2-({2-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-имидазол-4-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	373,3
196		N-трет-бутил-2-({2-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-имидазол-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	373,3
197		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамид	452,2
198		N-(4-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	438,2

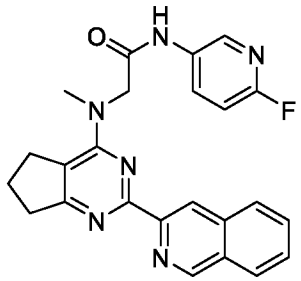
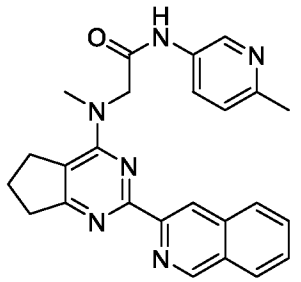
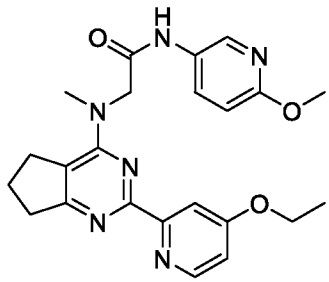
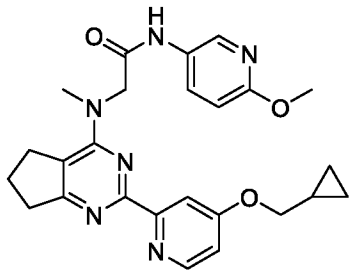
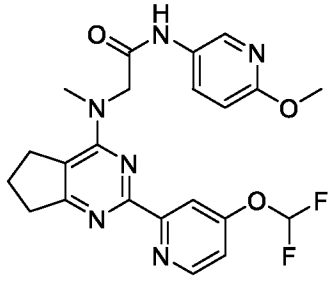
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
199		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	435,2
200		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	405,2
201		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	394,2
202		N-(4-фторфенил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	381,2

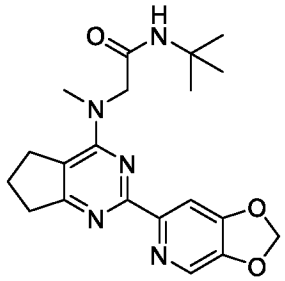
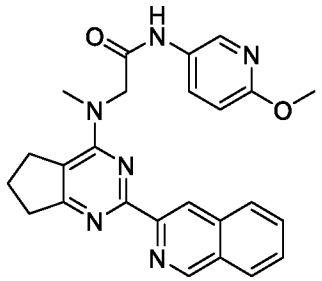
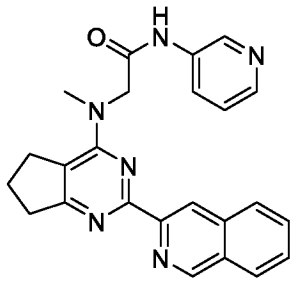
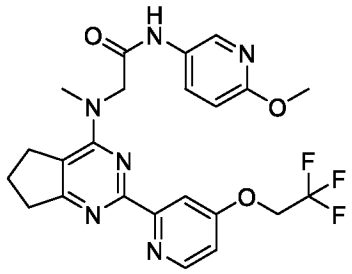
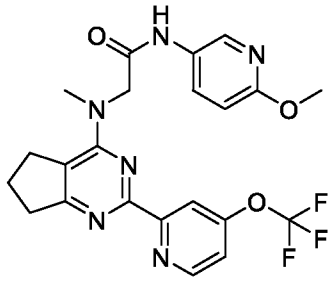
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
203		4-(4-метоксифенил)-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-5-он	416,1
204		(2R)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклопропил)пропанамид	352,1
205		(3S)-3-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-фенилпирролидин-2-он	416,3
206		(3S)-1-(4-фторфенил)-3-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пирролидин-2-он	404,2

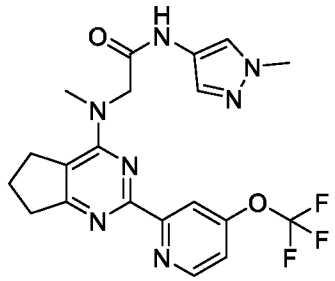
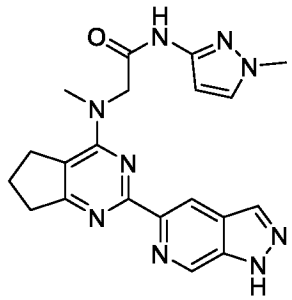
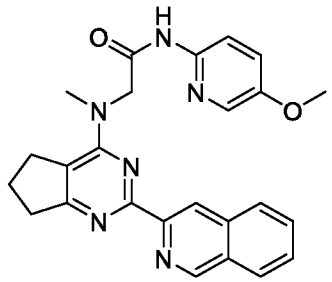
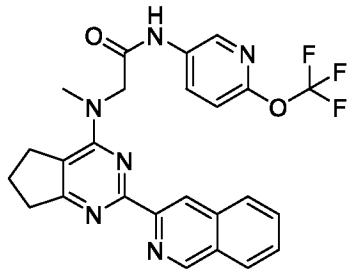
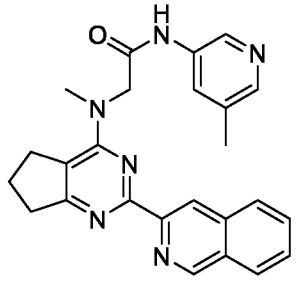
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
207		(3S)-3-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(1-метилциклопентил)пирролидин-2-он	392,2
208		(3S)-3-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(пиридин-4-ил)пирролидин-2-он	386,9
209		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	451,2
210		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	479,3

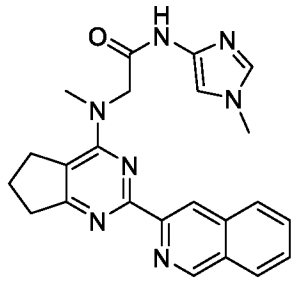
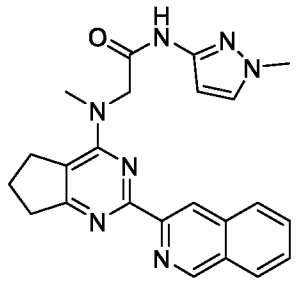
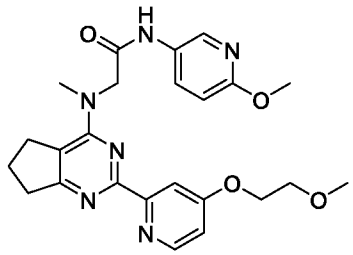
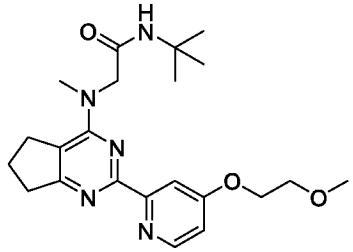
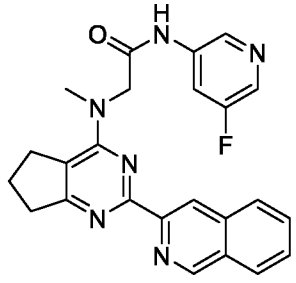
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
211		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[(оксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	426,2
212		(2R)-N-трет-бутил-2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-4-(метилсульфанил)бутанамид	480,4
213		2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	429,9
214		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	479,3
215		2-({2-[4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	434,1

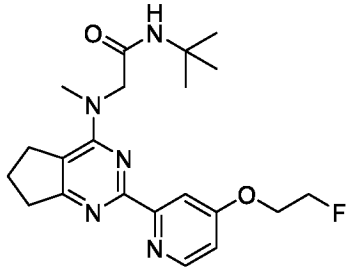
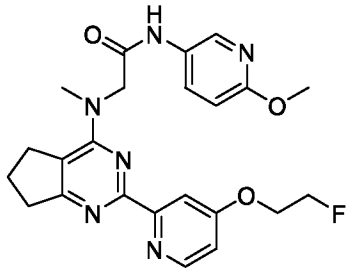
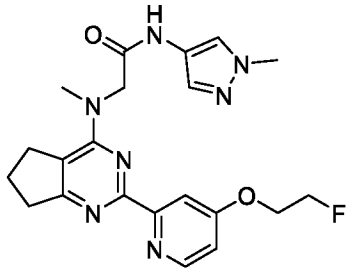
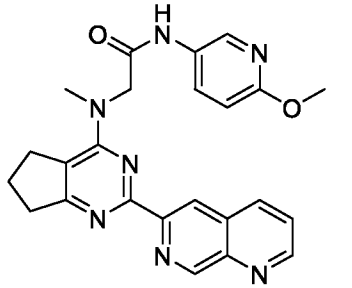
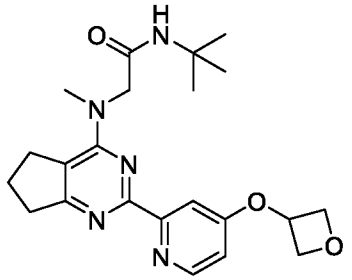
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
216		2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамид	445,1
217		2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	456,9
218		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	414,0
219		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	431,2
220		N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	367,2

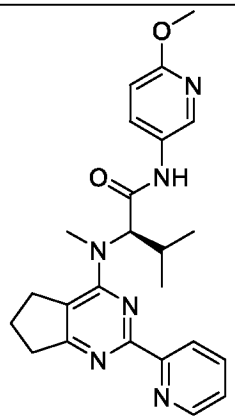
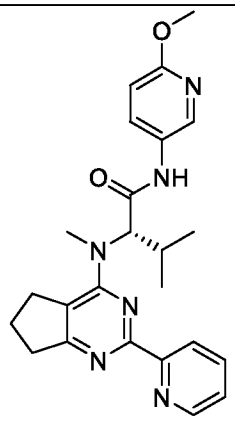
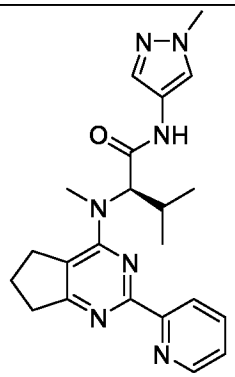
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
221		N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	429,1
222		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	425,2
223		2-{[2-(4-этоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	435,2
224		2-({2-[4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	461,3
225		2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	457,2

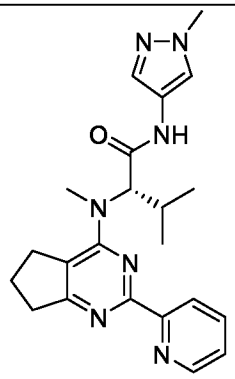
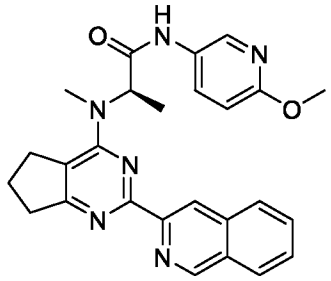
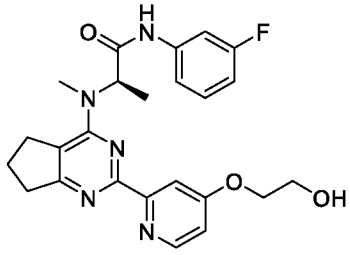
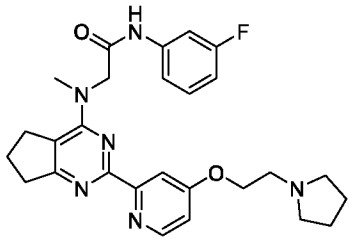
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
226		N-трет-бутил-2-[(2-{2H-[1,3]диоксоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	384,2
227		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	441,3
228		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	411,3
229		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	489,2
230		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	475,3

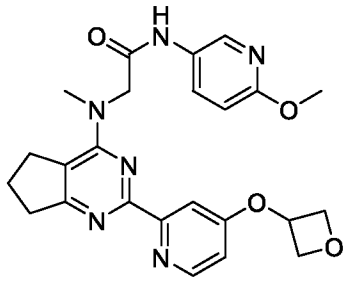
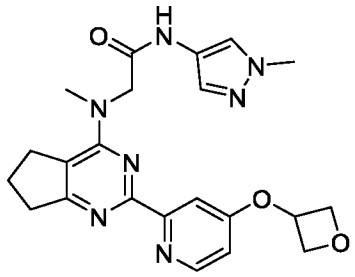
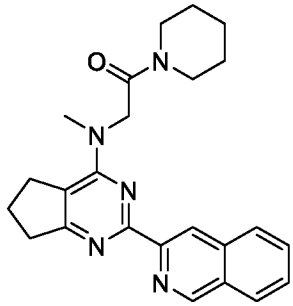
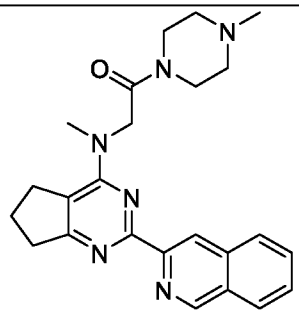
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
231		2-[метил({2-[4-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	448,2
232		2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид	404,3
233		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид	441,3
234		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]ацетамид	495,2
235		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(5-метилпиридин-3-ил)ацетамид	425,2

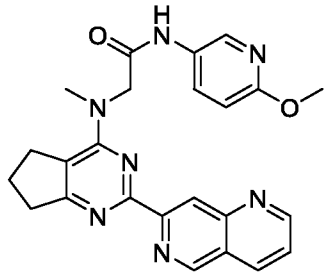
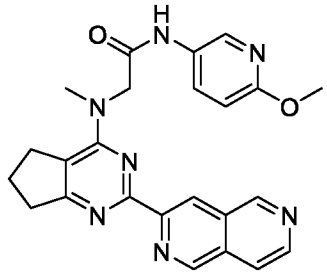
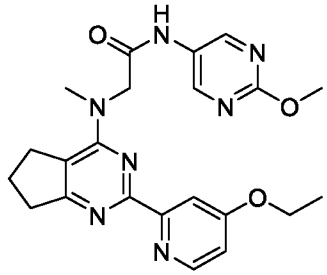
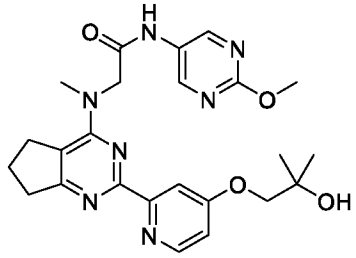
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
236		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)ацетамид	414,3
237		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид	414,3
238		2-({2-[4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	465,3
239		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	414,3
240		N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	429,2

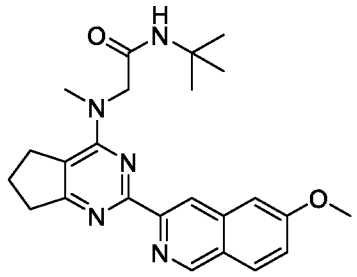
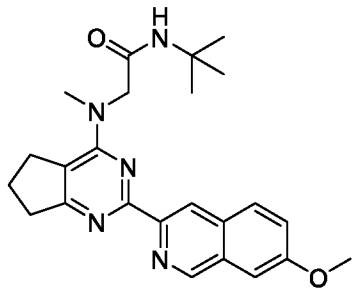
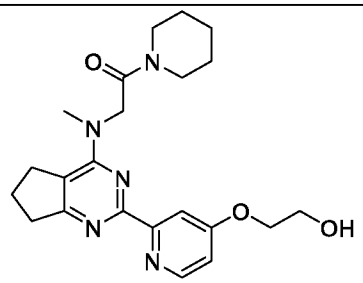
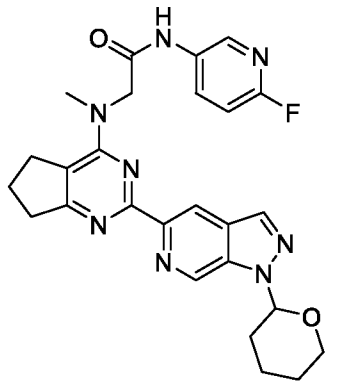
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
241		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	402,3
242		2-({2-[4-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	453,3
243		2-({2-[4-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	426,3
244		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил[2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	442,2
245		N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	412

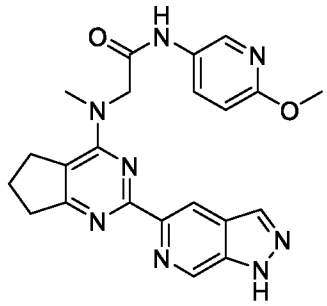
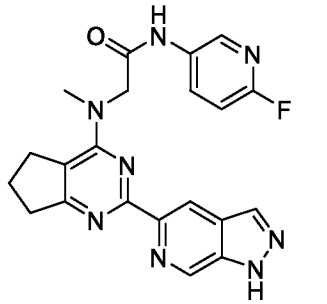
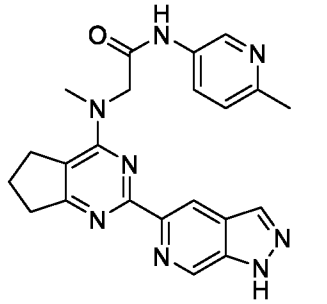
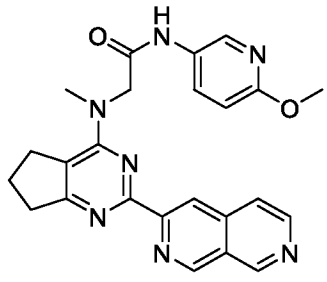
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
246		(2R)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамид	433,2
247		(2S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамид	433,2
248		(2R)-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамид	406,2

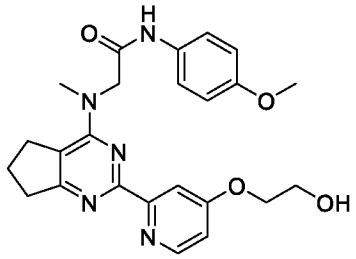
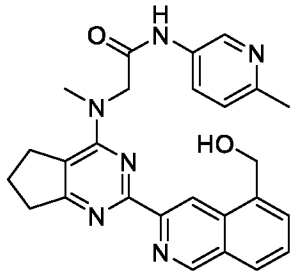
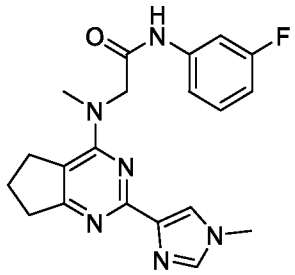
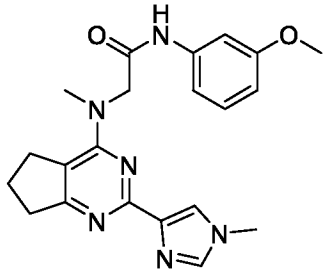
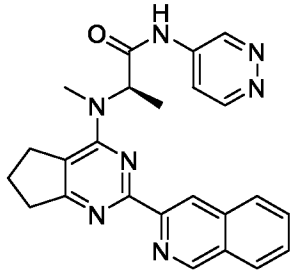
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
249		(2S)-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамид	406,2
250		(2R)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пропанамид	455,2
251		(2R)-N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамид	452,3
252		N-(3-фторфенил)-2-[метил(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	491,3

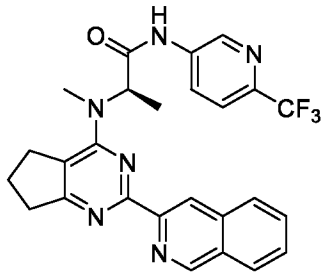
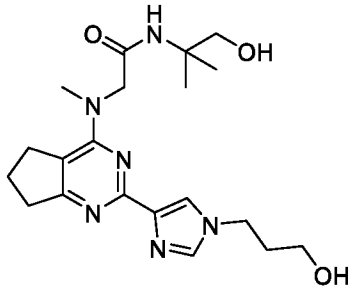
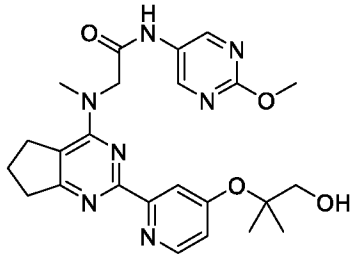
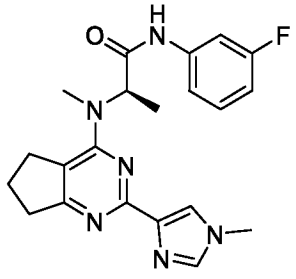
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
253		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	463,3
254		2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	436,2
255		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	402,2
256		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он	417,3

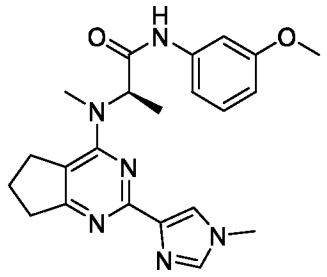
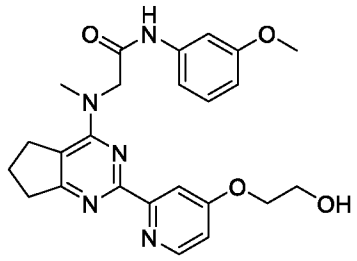
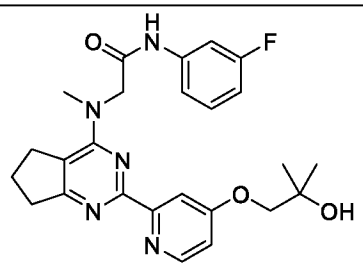
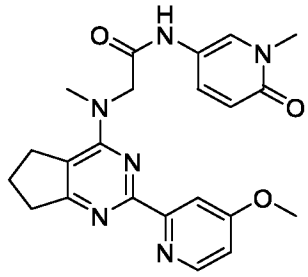
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
257		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил[2-(1,6-нафтиридин-7-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	442,2
258		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	442,2
259		2-{[2-(4-этоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамид	436,2
260		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамид	480,2

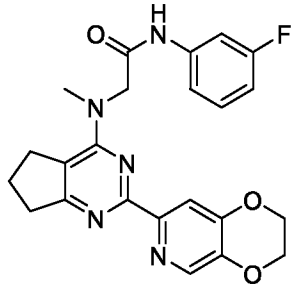
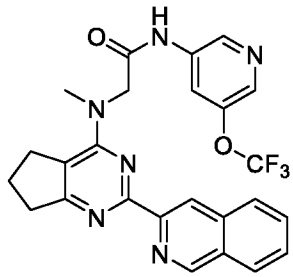
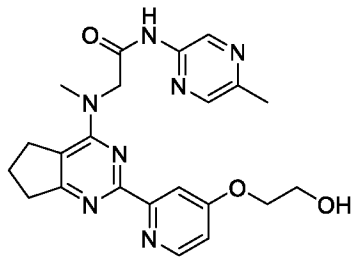
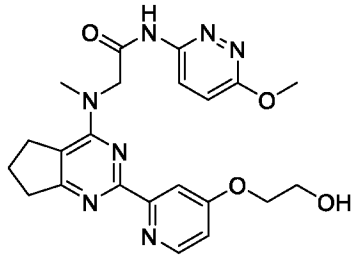
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
261		N-трет-бутил-2-{[2-(6-метоксиизохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	420,2
262		N-трет-бутил-2-{[2-(7-метоксиизохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	420,2
263		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	412,3
264		N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-[метил({2-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	503,2

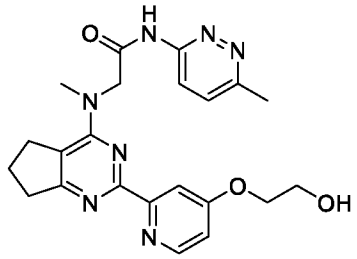
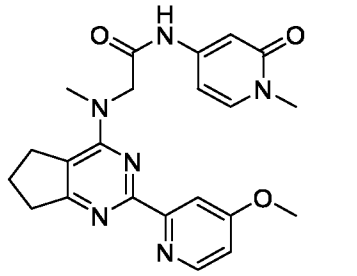
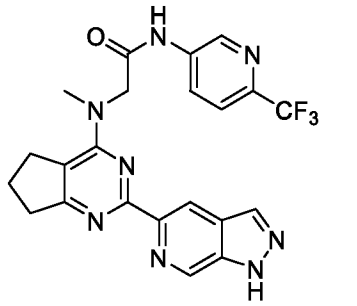
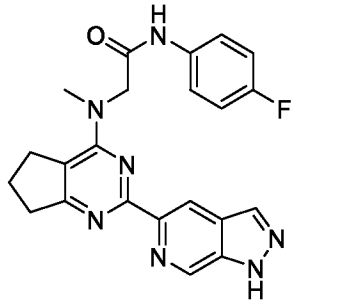
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
265		N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	431,1
266		N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	419,0
267		2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	415,1
268		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил[2-(2,7-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	442,3

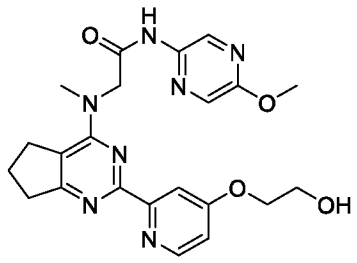
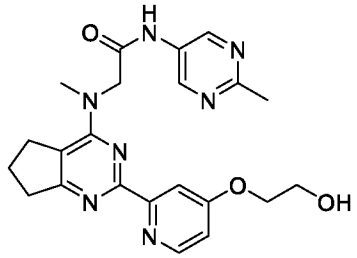
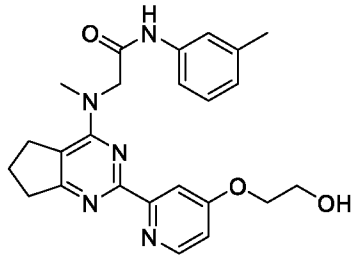
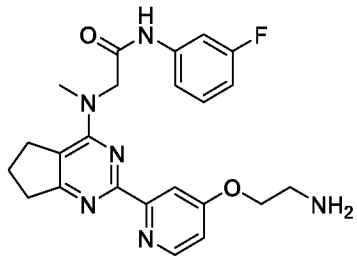
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
269		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(4-метоксифенил)ацетамид	450,2
270		2-({2-[5-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	455,2
271		N-(3-фторфенил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	381,2
272		N-(3-метоксифенил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	393,2
273		(2R)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(пиридазин-4-ил)пропанамид	426,7

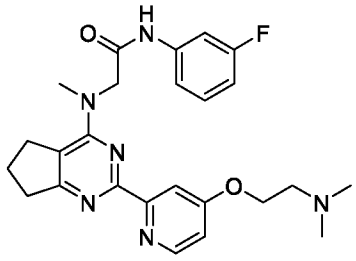
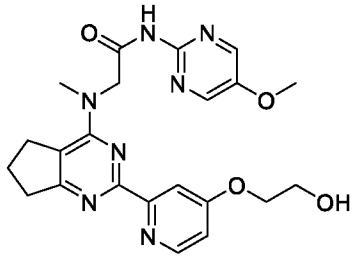
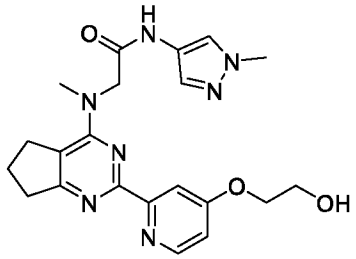
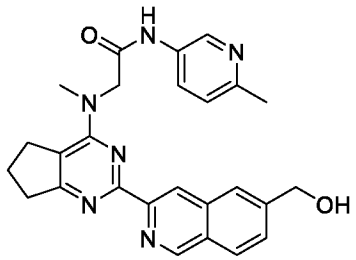
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
274		(2R)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пропанамид	493,7
275		N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-({2-[1-(3-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	403,3
276		2-[(2-{4-[(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамид	480,3
277		(2R)-N-(3-фторфенил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	395,2

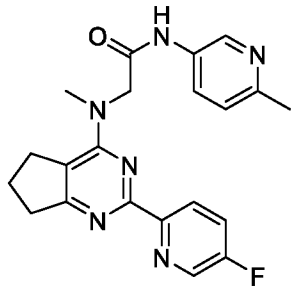
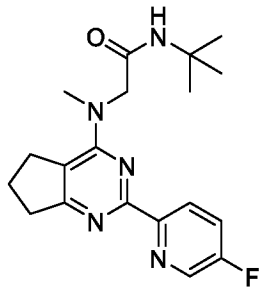
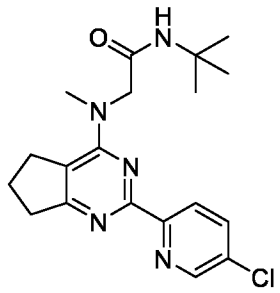
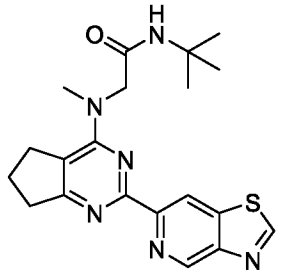
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
278		(2R)-N-(3-метоксифенил)-2-{метил[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	407,2
279		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метоксифенил)ацетамид	450,2
280		N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	466,2
281		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетамид	421,2

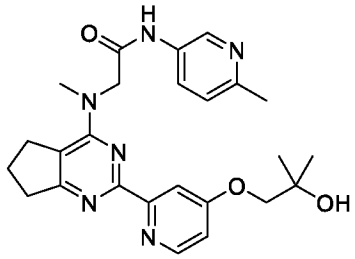
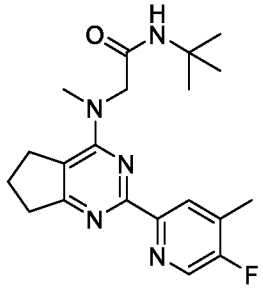
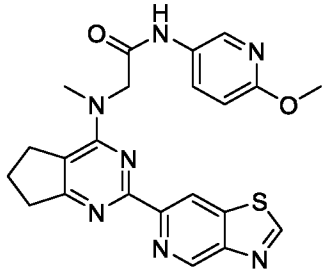
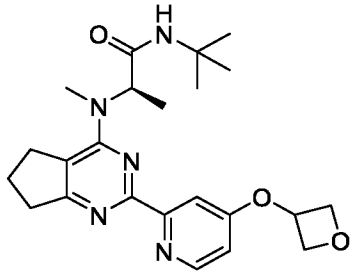
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
282		2-[(2-{2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(3-фторфенил)ацетамид	436,2
283		2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]ацетамид	495,2
284		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метилпиразин-2-ил)ацетамид	436,2
285		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)ацетамид	452,2

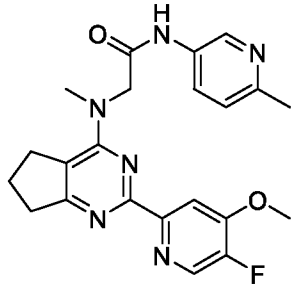
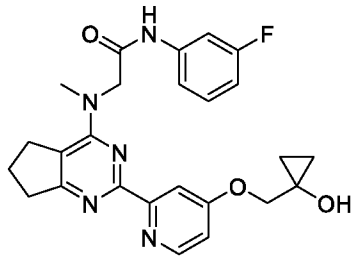
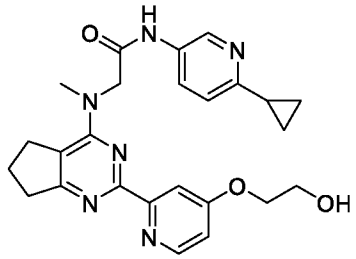
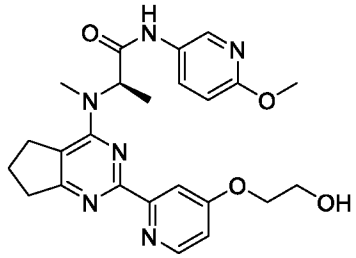
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
286		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)ацетамид	436,2
287		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)ацетамид	421,2
288		2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]ацетамид	469,1
289		N-(4-фторфенил)-2-[метил(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	418,1

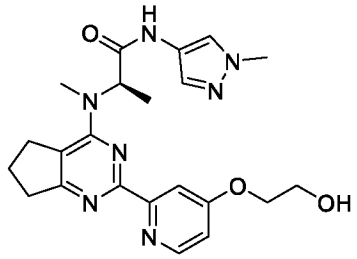
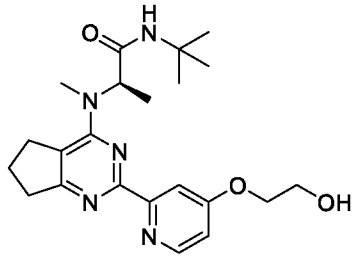
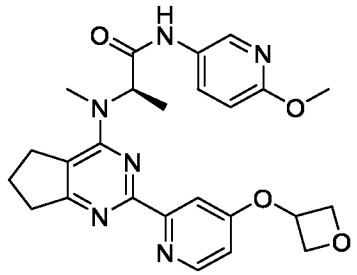
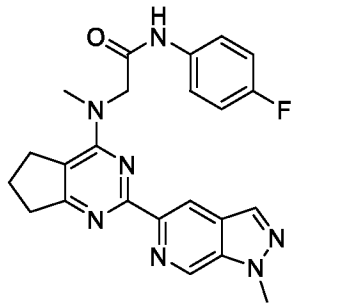
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
290		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиразин-2-ил)ацетамид	452,3
291		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)ацетамид	436,2
292		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилфенил)ацетамид	434,2
293		2-({2-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамид	437,2

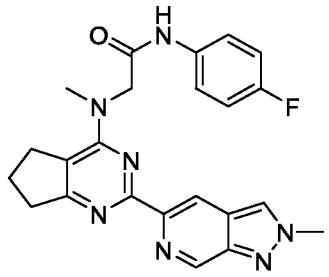
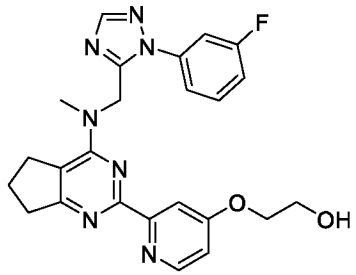
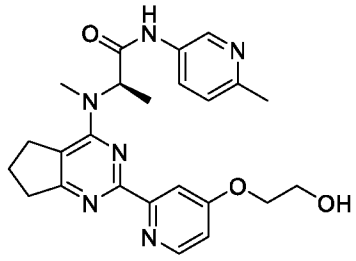
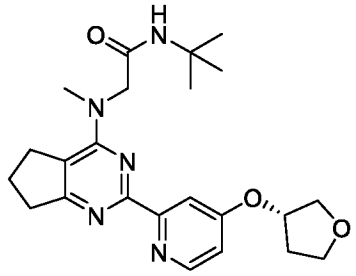
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
294		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(3-фторфенил)ацетамид	465,3
295		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиримидин-2-ил)ацетамид	452,3
296		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид	424,2
297		2-({2-[6-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	455,2

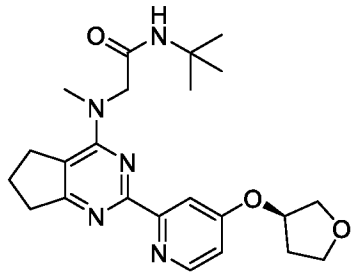
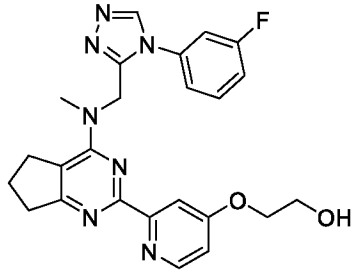
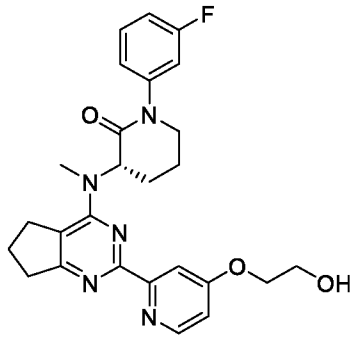
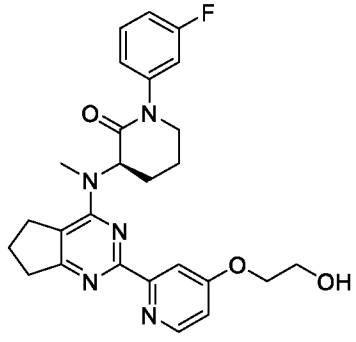
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
298		2-{[2-(5-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	393,1
299		N-трет-бутил-2-{[2-(5-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	358,1
300		N-трет-бутил-2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	374,7, 376,7
301		N-трет-бутил-2-[метил(2-{[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	397,2

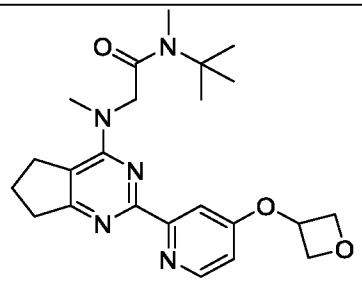
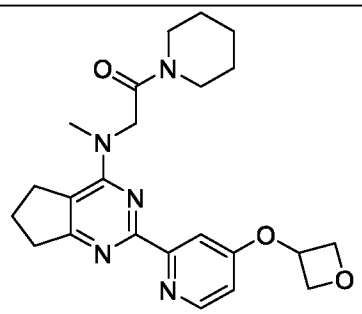
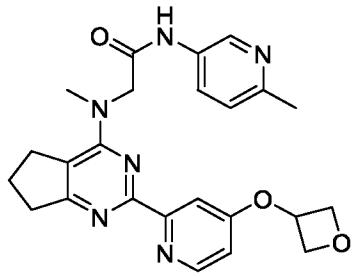
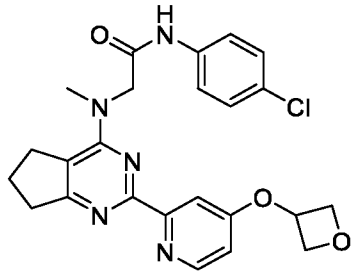
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
302		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	463,3
303		N-трет-бутил-2-{[2-(5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	372,2
304		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил(2-{[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	448,2
305		(2R)-N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]пропанамид	426,3

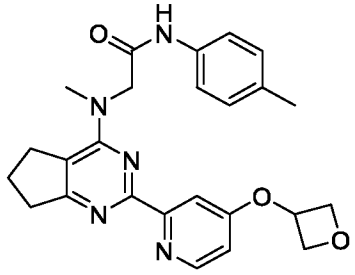
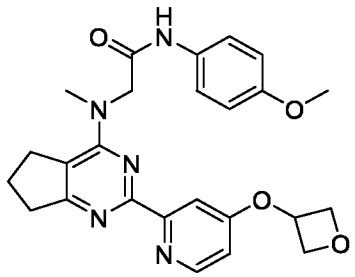
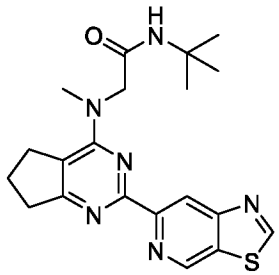
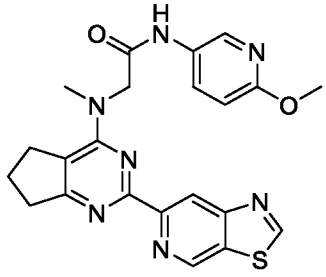
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
306		2-{[2-(5-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	423,1
307		N-(3-фторфенил)-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	464,2
308		N-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	461,2
309		(2R)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пропанамид	465,3

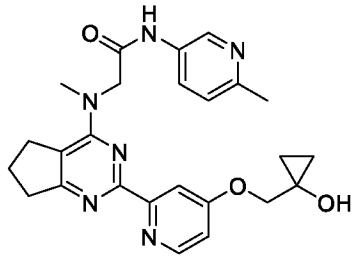
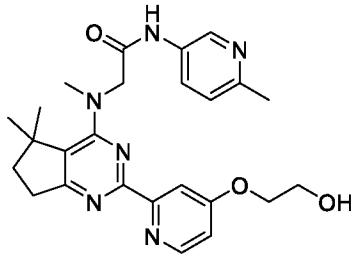
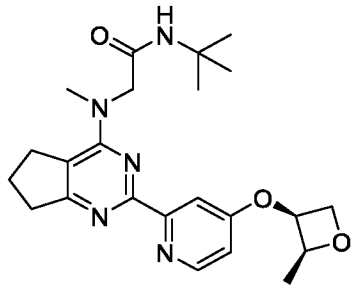
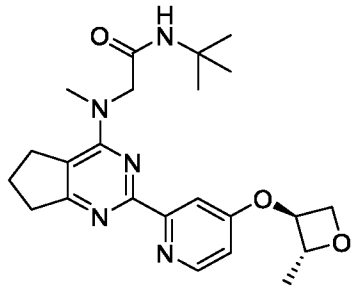
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
310		(2R)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропанамид	438,2
311		(2R)-N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамид	414,3
312		(2R)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]пропанамид	477,3
313		N-(4-фторфенил)-2-[метил(2-{1-метил-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	432,1

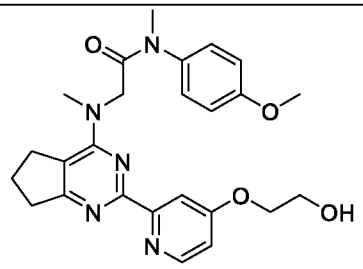
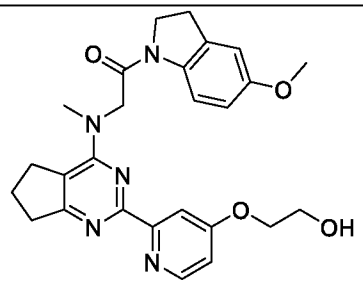
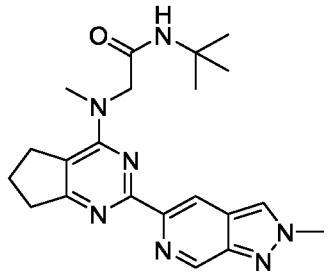
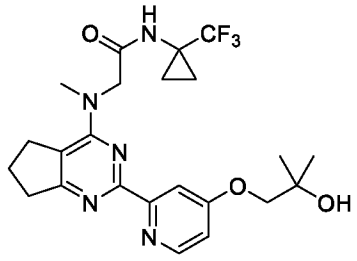
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
314		N-(4-фторфенил)-2-[метил(2-{2-метил-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	432,1
315		2-({2-[4-({[1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ол	462,2
316		(2R)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пропанамид	449,3
317		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[(3S)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	426,2

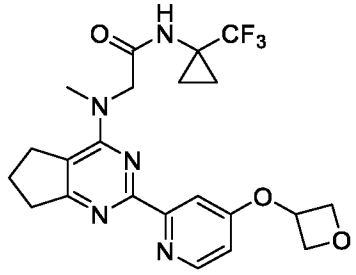
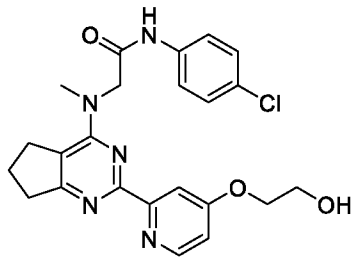
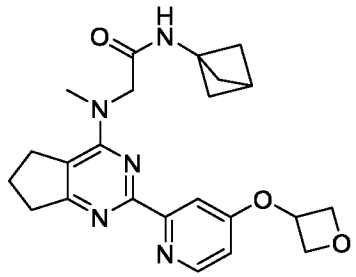
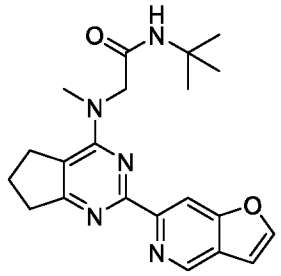
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
318		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[(3R)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	426,3
319		2-({2-[4-({[4-(3-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ол	462,2
320		(3S)-1-(3-фторфенил)-3-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пиперидин-2-он	478,3
321		(3R)-1-(3-фторфенил)-3-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пиперидин-2-он	478,2

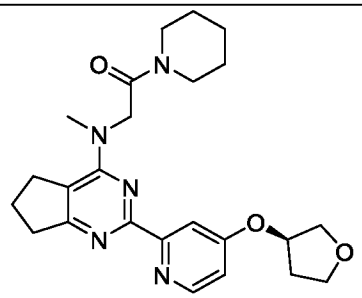
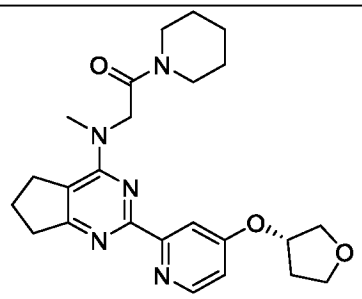
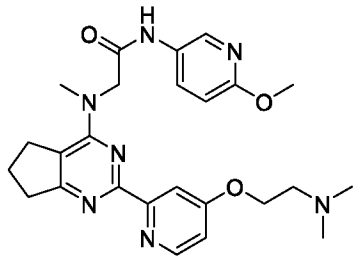
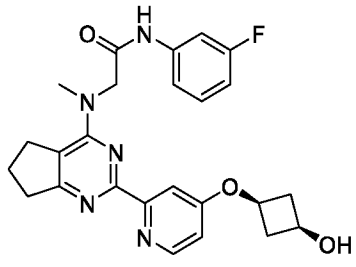
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
322		N-трет-бутил-N-метил-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	426,3
323		2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	424,3
324		2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	447,2
325		N-(4-хлорфенил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	466,2

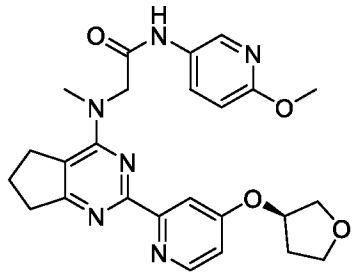
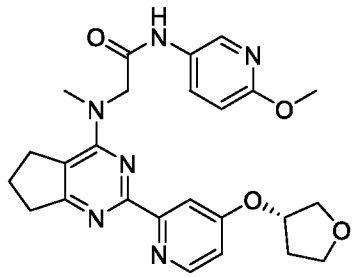
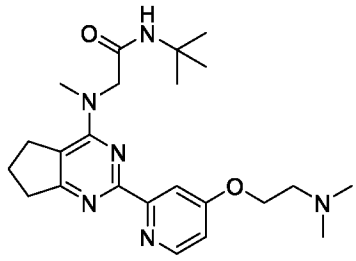
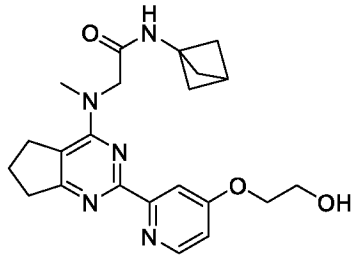
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
326		2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(4-метилфенил)ацетамид	446,2
327		N-(4-метоксифенил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	462,2
328		N-трет-бутил-2-[метил(2-{[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	397,2
329		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил(2-{[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	448,2

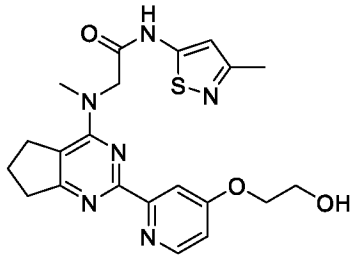
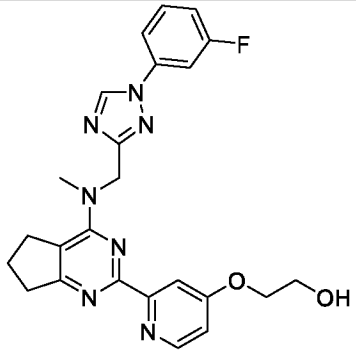
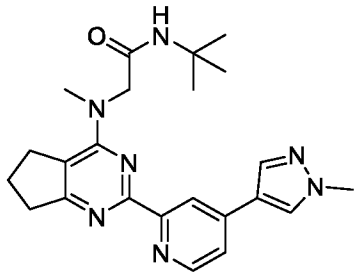
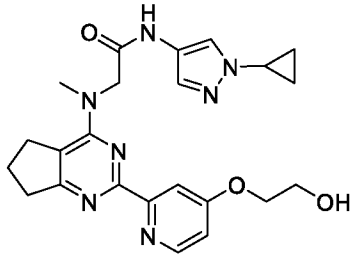
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
330		2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	461,2
331		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид	463,3
332		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(2S,3S)-2-метилоксетан-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	426,3
333		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(2R,3S)-2-метилоксетан-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	426,3

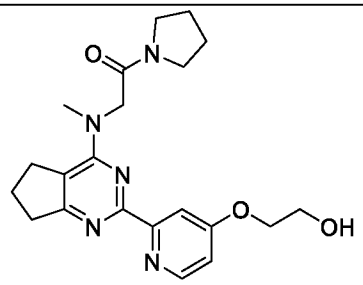
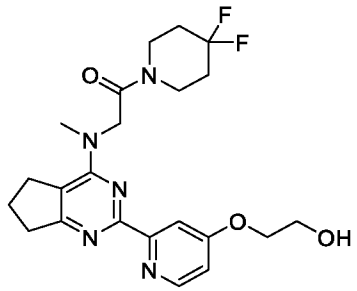
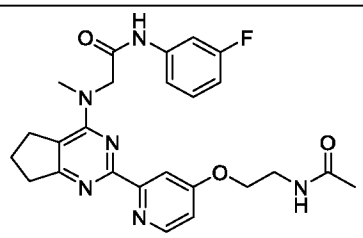
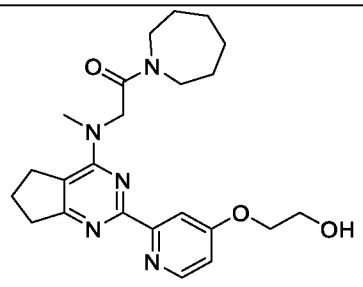
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
334		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(4-метоксифенил)-N-метилацетамид	464,2
335		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)этан-1-он	476,2
336		N-трет-бутил-2-[метил(2-{2-метил-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	394,1
337		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	480,2

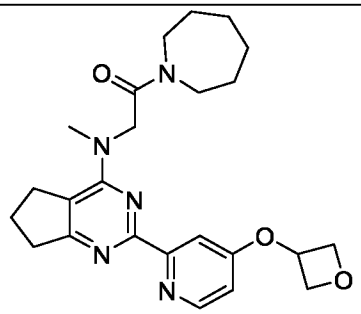
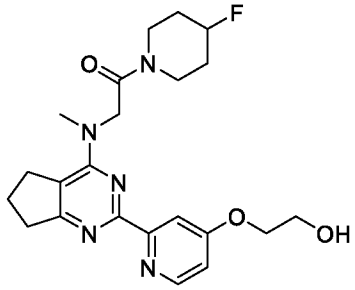
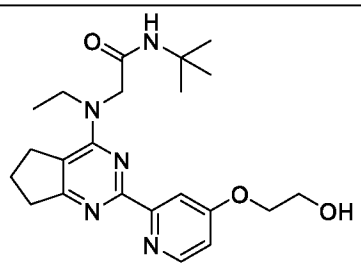
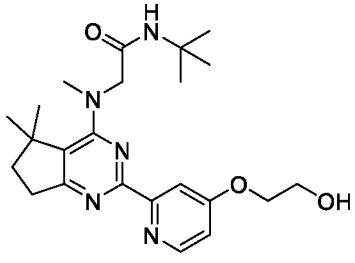
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
338		2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	464,2
339		N-(4-хлорфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	454,2
340		N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	422,2
341		N-трет-бутил-2-[(2-{фуро[3,2-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	380,2

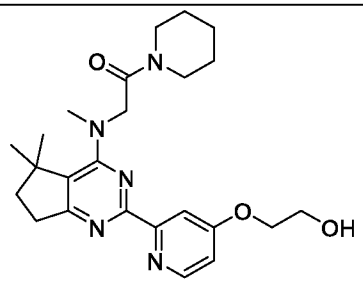
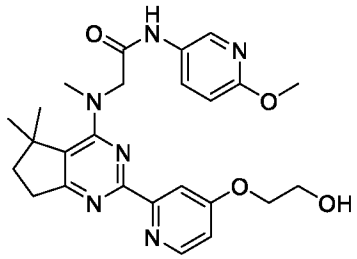
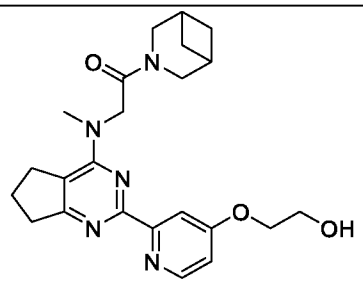
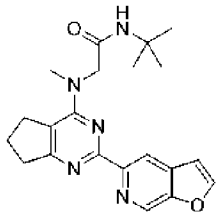
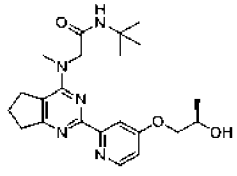
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
342		2-[метил(2-{4-[(3R)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	438,3
343		2-[метил(2-{4-[(3S)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	438,3
344		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	478,3
345		N-(3-фторфенил)-2-[метил(2-{4-[(1s,3s)-3-гидроксициклобутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	464,2

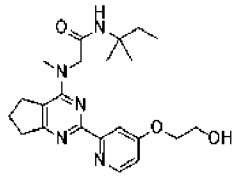
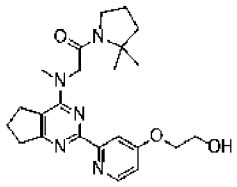
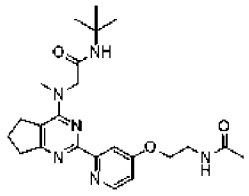
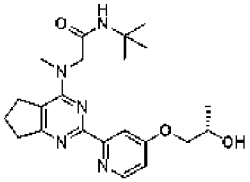
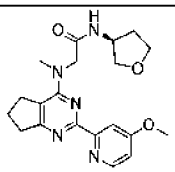
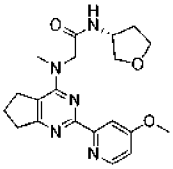
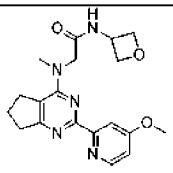
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
346		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил(2-{4-[(3R)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	477,2
347		N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил(2-{4-[(3S)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	477,3
348		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	427,3
349		N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	410,3

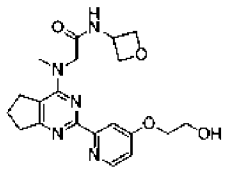
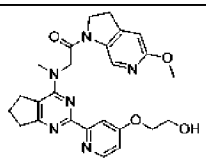
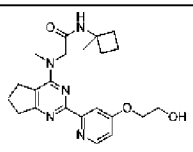
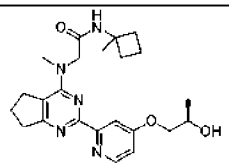
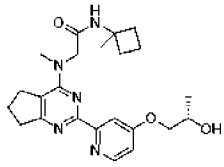
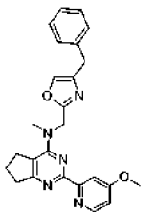
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
350		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)ацетамид	441,2
351		2-({2-[4-({[1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ол	462,3
352		N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	420,3
353		N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	450,2

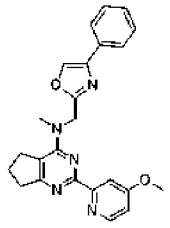
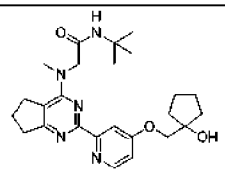
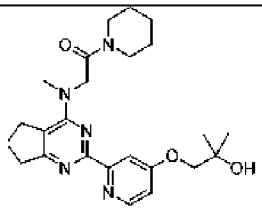
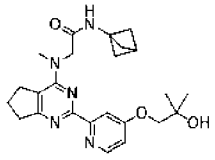
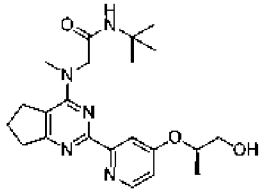
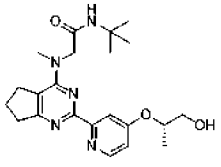
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
354		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он	398,2
355		1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-он	448,3
356		2-({2-[4-(2-ацетамидоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамид	479,1
357		1-(азепан-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-он	426,3

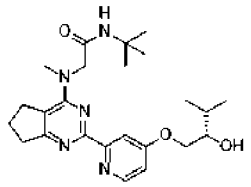
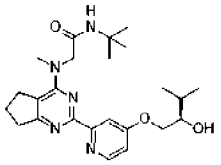
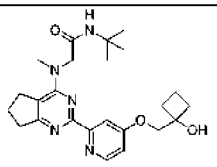
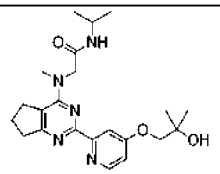
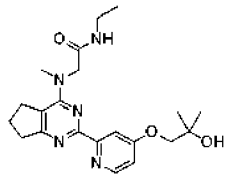
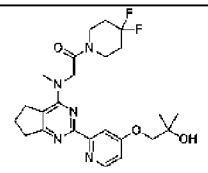
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
358		1-(азепан-1-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]этан-1-он	438,3
359		1-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-он	430,2
360		N-трет-бутил-2-[этил({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	414,3
361		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	428,3

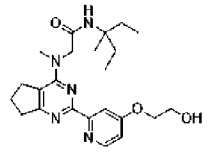
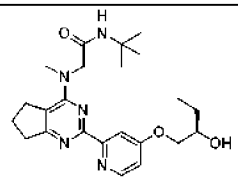
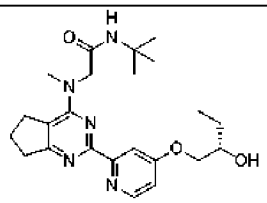
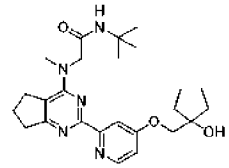
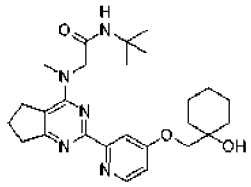
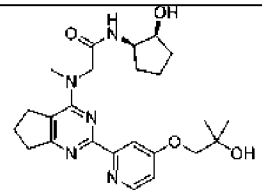
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
362		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	440,3
363		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид	479,3
364		1-{3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-он	424,2
365		N-трет-бутил-2-[(2-{фуро[2,3-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	380,3
366		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	414,3

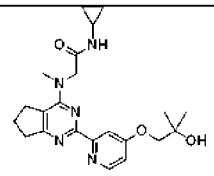
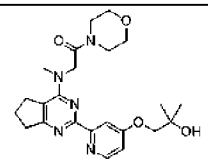
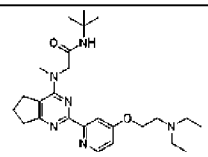
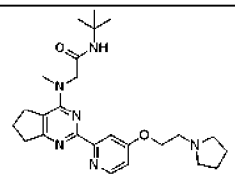
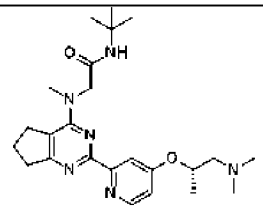
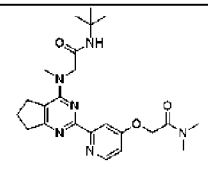
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
367		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метилбутан-2-ил)ацетамид	414,3
368		1-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-он	426,3
369		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-ацетамидоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	441,3
370		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	414,3
371		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[(3S)-оксолан-3-ил]ацетамид	384,2
372		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[(3R)-оксолан-3-ил]ацетамид	384,2
373		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(оксетан-3-ил)ацетамид	370,2

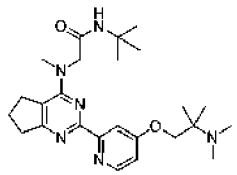
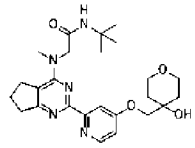
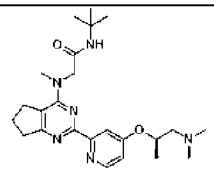
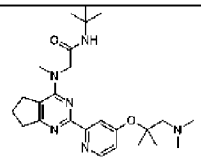
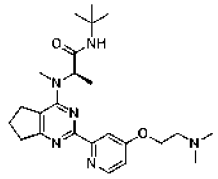
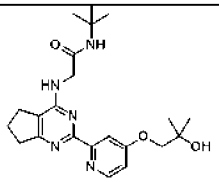
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
374		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(оксетан-3-ил)ацетамид	400,2
375		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-{5-метокси-1H,2H,3H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил}этан-1-он	477,2
376		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метилциклобутил)ацетамид	412,3
377		2-[(2-{4-[(2R)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(1-метилциклобутил)ацетамид	426,3
378		2-[(2-{4-[(2S)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(1-метилциклобутил)ацетамид	426,3
379		N-[(4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	428,2

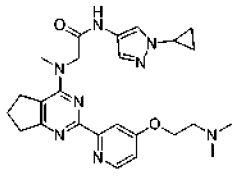
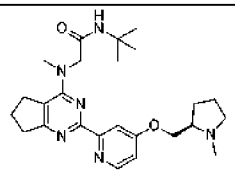
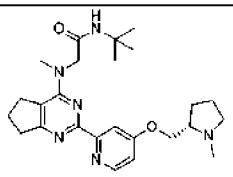
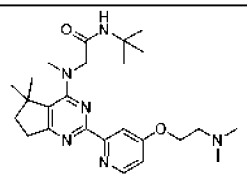
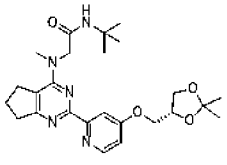
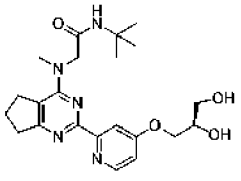
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
380		2-(4-метоксипиридин-2-ил)-N-метил-N-[(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин	414,2
381		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопентил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	454,3
382		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	440,3
383		N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	438,2
384		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	414,3
385		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	414,3

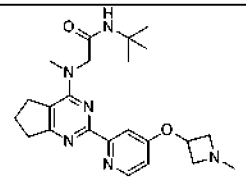
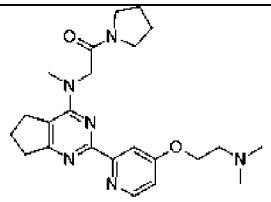
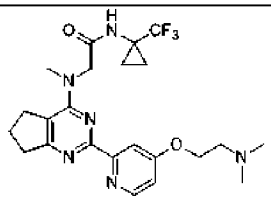
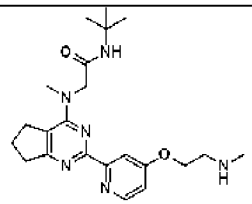
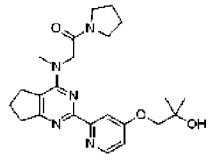
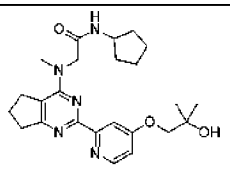
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
386		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2-гидрокси-3-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	442,3
387		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-3-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	442,3
388		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклобутил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	440,3
389		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамид	414,3
390		N-этил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	400,2
391		1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-он	476,3

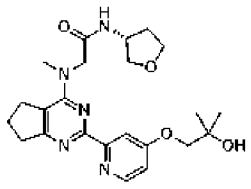
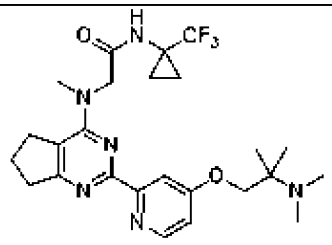
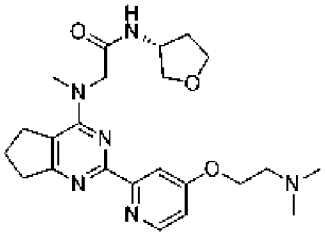
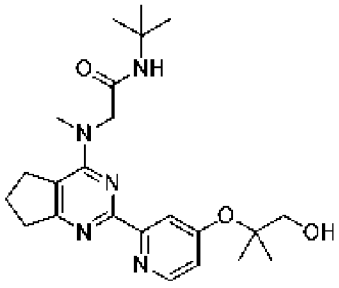
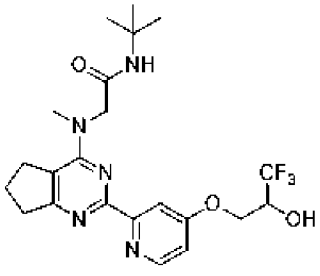
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
392		2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилпентан-3-ил)ацетамид	428,3
393		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидроксибутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	428,3
394		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2-гидроксибутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	428,3
395		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	456,3
396		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	468,3
397		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]ацетамид	456,3

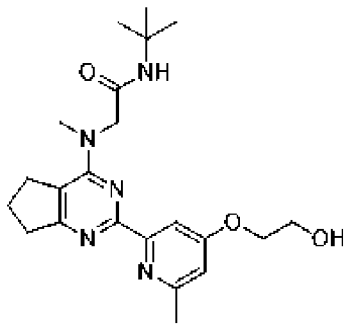
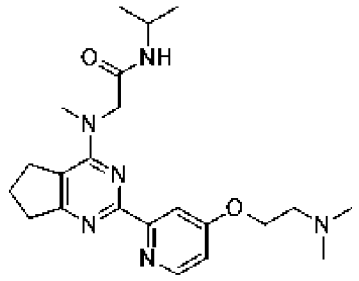
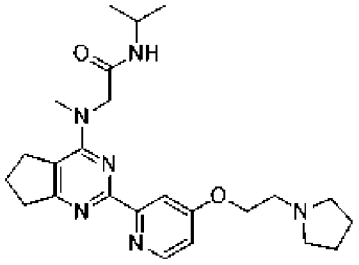
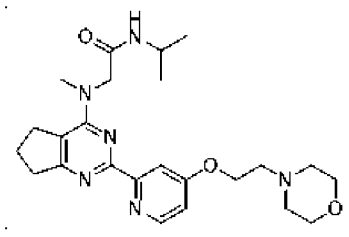
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
398		N-циклопропил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	412,3
399		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он	442,3
400		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диэтиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	455,4
401		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	453,4
402		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	441,3
403		2-{[2-(4-{[(трет-бутилкарбамоил)метил](метил)амино}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-N,N-диметилацетамид	441,3

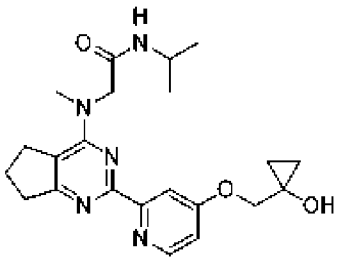
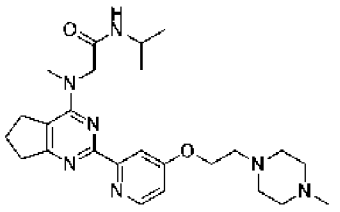
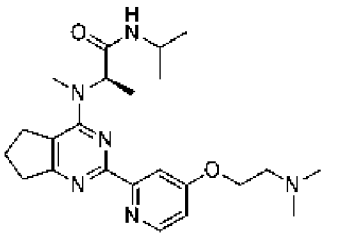
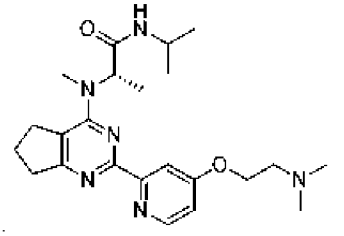
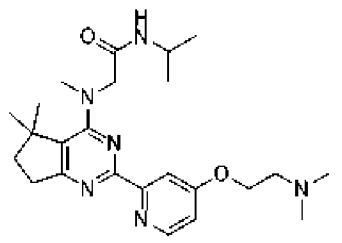
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
404		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)-2-метилпропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	455,4
405		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(4-гидроксиоксан-4-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	470,3
406		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	441,3
407		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[1-(диметиламино)-2-метилпропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	455,4
408		(2R)-N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]пропанамид	441,3
409		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)ацетамид	414,3

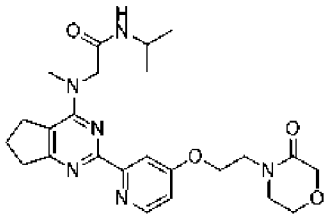
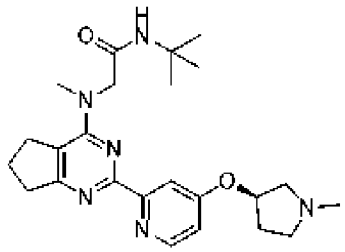
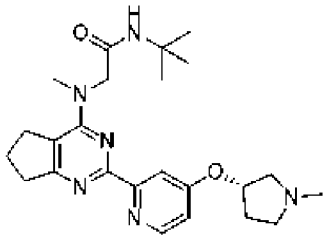
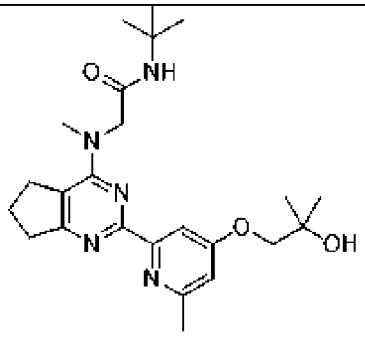
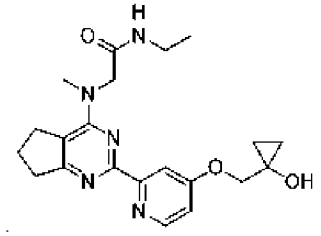
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
410		N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	477,3
411		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	453,4
412		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	453,4
413		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	455,3
414		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	470,2
415		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	430,1

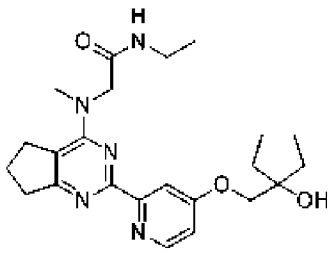
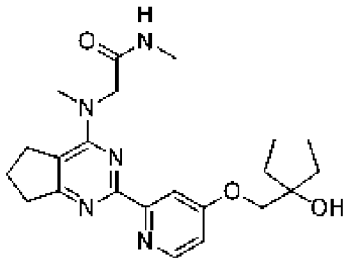
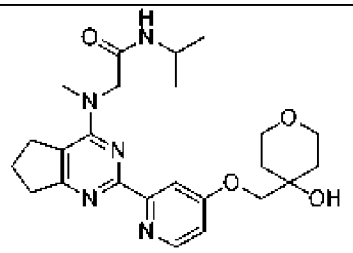
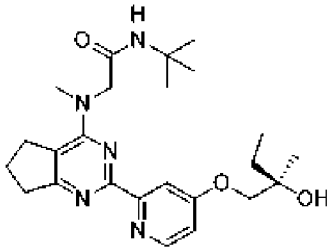
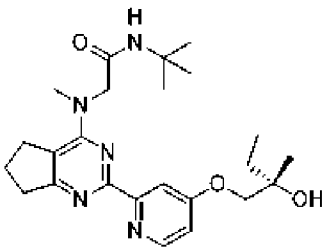
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
416		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	425,3
417		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он	425,3
418		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	479,3
419		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[2-(метиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	413,3
420		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он	426,3
421		N-циклопентил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	440,3

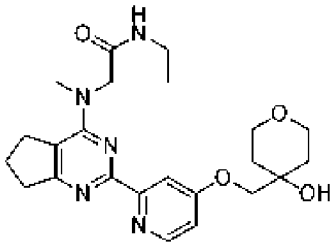
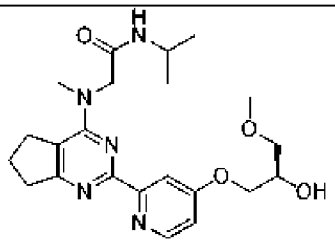
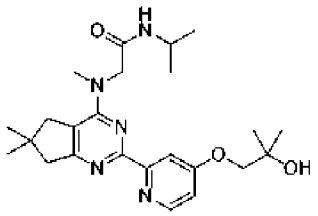
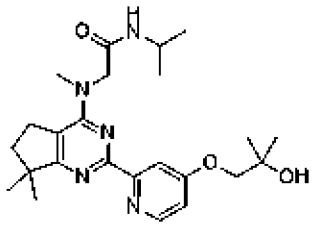
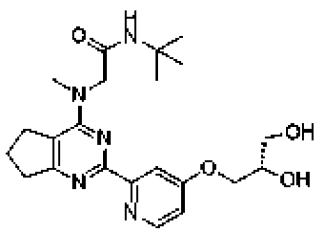
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
422		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[(3R)-оксолан-3-ил]ацетамид	442,3
423		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)-2-метилпропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	507,3
424		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-[(3R)-оксолан-3-ил]ацетамид	441,2
425		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	428,1
426		N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	468,1

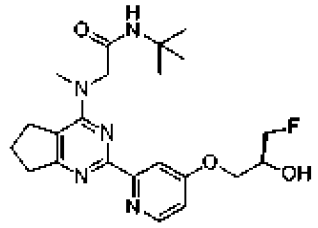
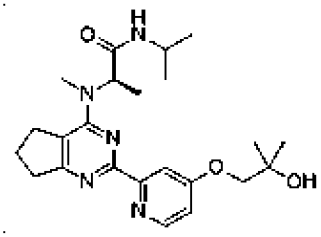
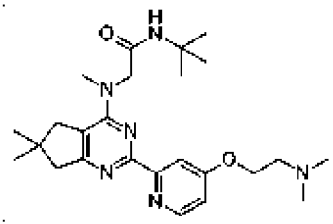
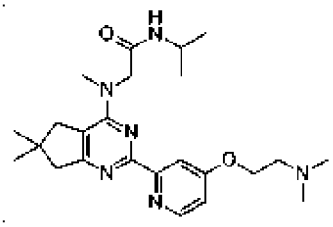
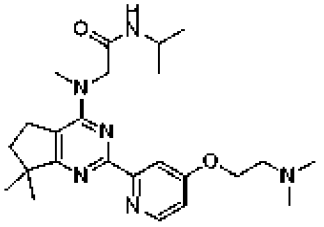
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
427		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)-6-метилпиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	414,3
428		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	413,3
429		2-[метил(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	439,3
430		2-[метил(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	455,3

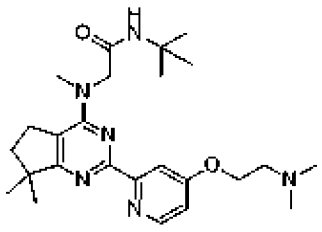
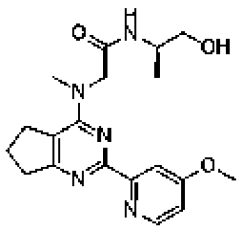
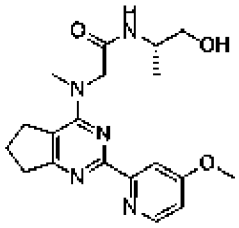
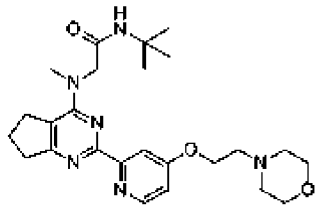
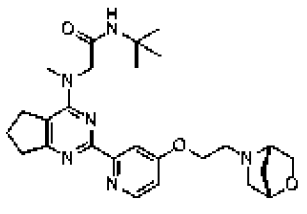
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
431		2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	412,3
432		2-[метил(2-{4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	468,3
433		(2R)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)пропанамид	427,3
434		(2S)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)пропанамид	427,3
435		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	441,3

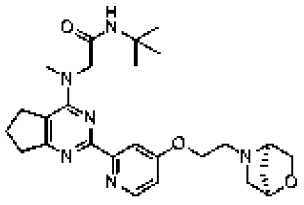
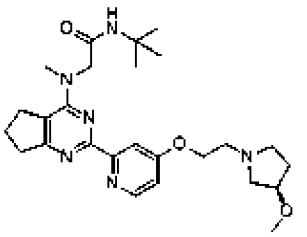
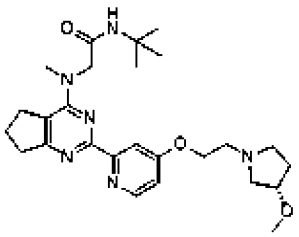
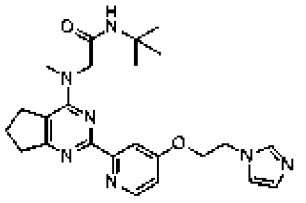
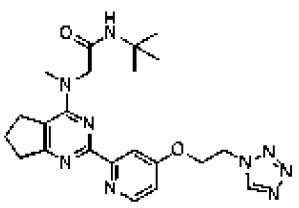
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
436		2-[метил(2-{4-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	469,3
437		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	439,3
438		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	439,4
440		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	442,3
441		N-этил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	398,2

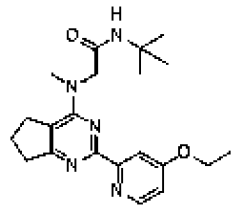
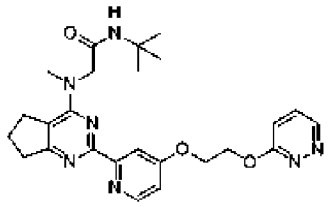
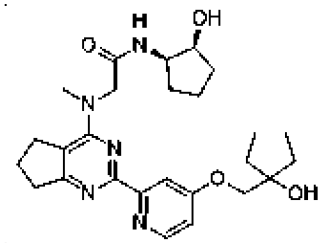
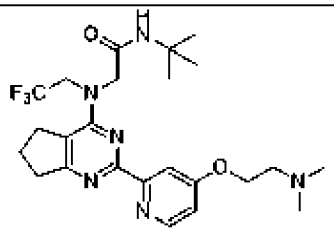
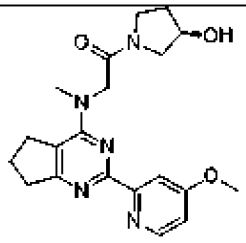
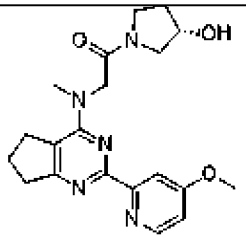
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
442		N-этил-2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	428,3
443		2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-метилацетамид	414,3
444		2-[(2-{4-[(4-гидроксиоксан-4-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	456,3
445		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	442,3
446		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2-гидрокси-2-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	442,3

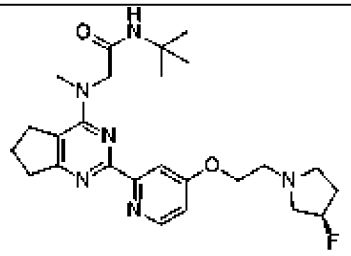
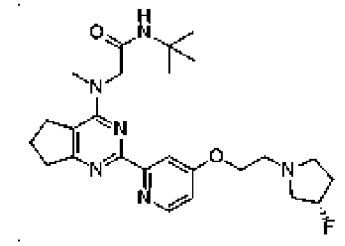
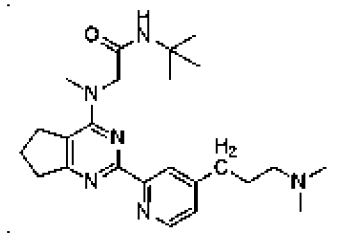
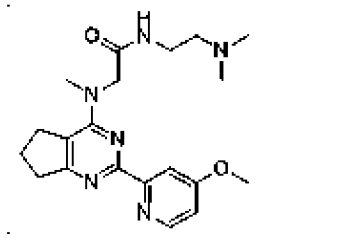
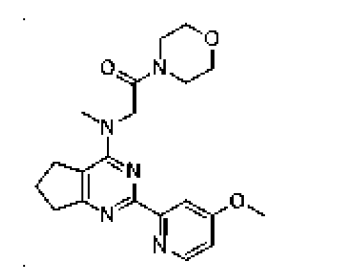
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
447		N-этил-2-[(2-{4-[(4-гидроксиоксан-4-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	442,3
448		2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-3-метоксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	430,2
449		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-6,6-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамид	442,3
450		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-7,7-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамид	442,3
451		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2,3-дигидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	430,2

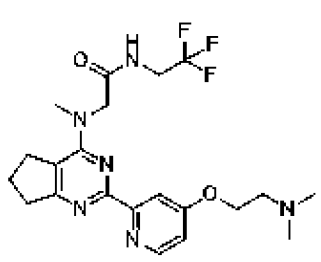
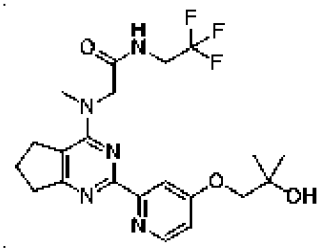
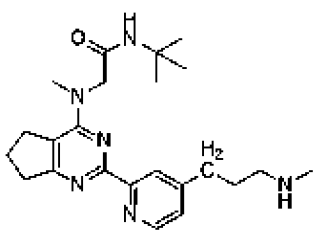
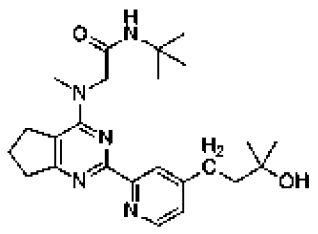
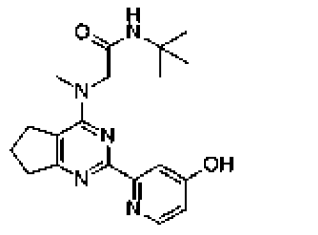
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
452		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	432,1
453		(2R)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)пропанамид	428,3
454		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-6,6-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	455,3
455		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-6,6-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	441,3
456		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-7,7-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	441,3

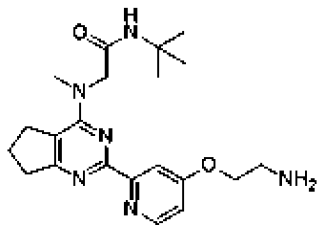
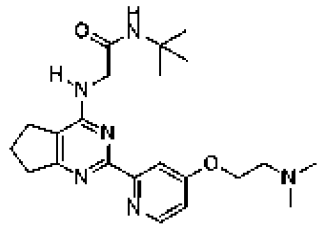
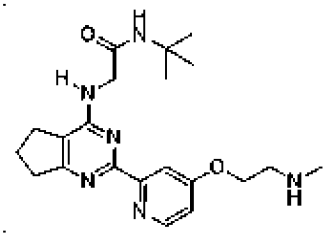
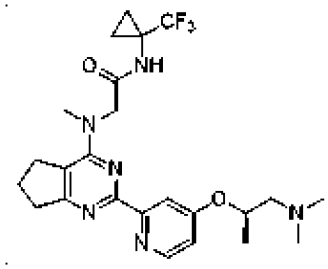
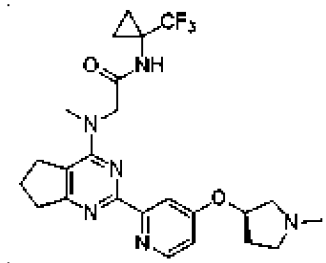
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
457		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-7,7-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	455,3
458		N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	372,2
459		N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	372,2
460		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	469,3
461		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	481,3

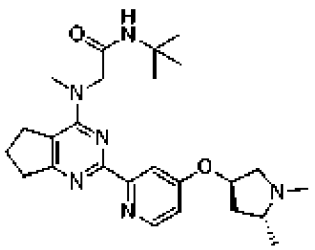
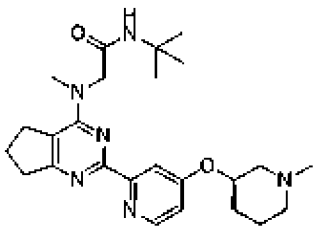
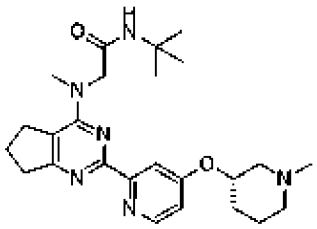
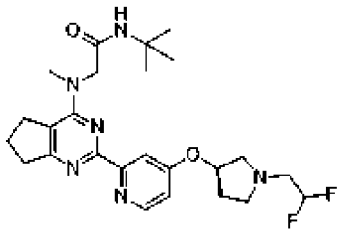
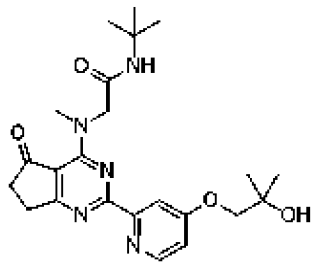
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
462		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	481,3
463		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	483,3
464		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3S)-3-метоксипирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	483,3
465		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	450,2
466		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[2-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	452,2

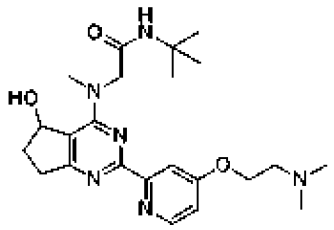
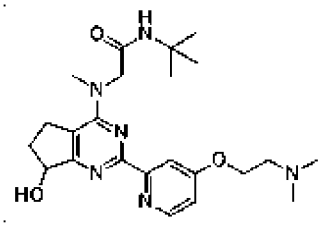
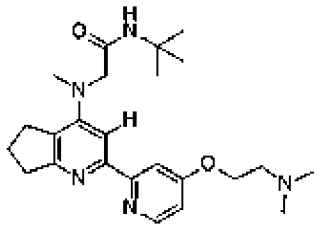
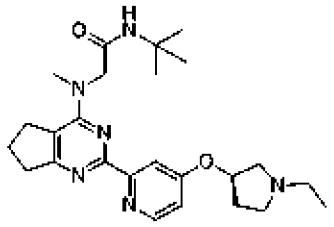
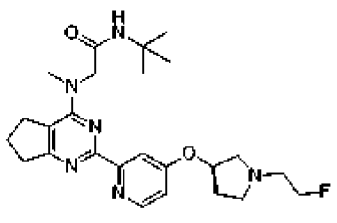
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
467		N-трет-бутил-2-{[2-(4-этоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	384,2
468		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[2-(пиридазин-3-илокси)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	478,2
469		2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]ацетамид	484,3
470		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(2,2,2-трифторэтил)амино]ацетамид	495,3
471		1-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}этан-1-он	384,2
472		1-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}этан-1-он	384,2

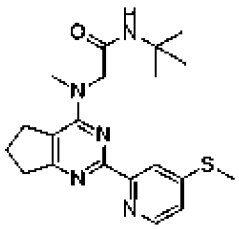
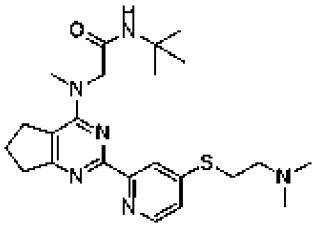
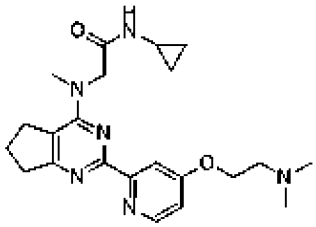
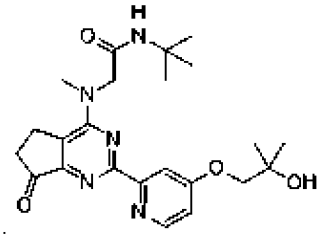
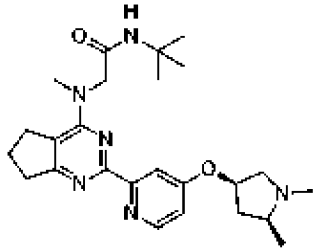
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
473		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	471,2
474		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	471,2
475		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[3-(диметиламино)пропил]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	425,3
476		N-[2-(диметиламино)этил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	385,2
477		2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он	384,2

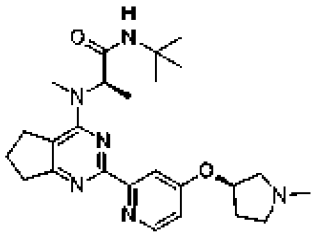
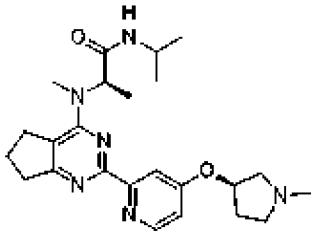
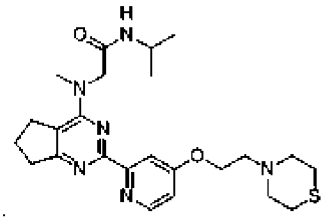
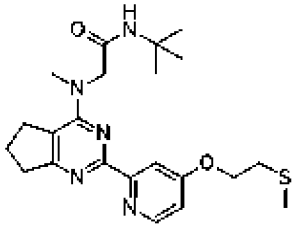
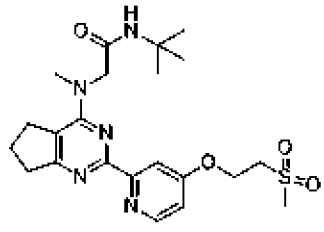
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
478		2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид	453,2
479		2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид	454,1
480		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[3-(метиламино)пропил]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	411,3
481		N-трет-бутил-2-({2-[4-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	426,3
482		N-трет-бутил-2-{[2-(4-гидроксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	356,2

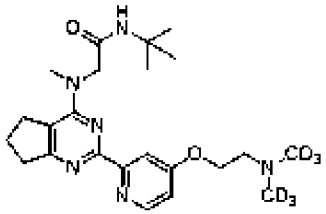
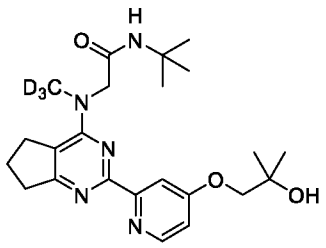
№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
483		2-({2-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-трет-бутилацетамид	399,3
484		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	413,3
485		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(метиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	399,2
486		2-{[2-(4-{[(2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	493,3
487		2-{метил[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид	491,3

№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
488		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R,5R)-1,5-диметилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	453,3
489		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	453,3
490		N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид	453,3
491		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	489,3
492		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5-оксо-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	442,2

№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
493		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	443,2
494		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-7-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	443,3
495		N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	426,3
496		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R)-1-этилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	453,3
497		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	471,3

№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
498		N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид	386,2
499		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[2-(диметиламино)этил]сульфанил}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	443,3
500		N-циклопропил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамид	411,3
501		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-7-оксо-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	442,3
502		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R,5S)-1,5-диметилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	453,4

№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
503		(2R)-N-трет-бутил-2-{метил[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид	453,4
504		(2R)-2-{метил[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(пропан-2-ил)пропанамид	439,3
505		2-[метил(2-{4-[2-(тиоморфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамид	471,3
506		N-трет-бутил-2-[метил(2-{4-[2-(метилсульфанил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид	430,2
507		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-метансульфонилэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид	462,3

№ соединения	Структура	Название по ИЮПАК	Найденная масса (M+1)
508		N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[ди(2H3)метиламино]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид	433,3
509		N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}((2H3)метил)амино)ацетамид	431

III. Фармацевтические композиции и способы введения

[121] Соединения, предложенные в настоящем документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе предложены также фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры или смесь стереоизомеров, и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. Такие композиции получают способами, известными в области фармацевтики. См., например, Remington, Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Филадельфия, штат Пенсильвания, 17е изд. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc., 3е изд. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, ред.).

[122] Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или нескольких доз. Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию можно вводить внутриартериальной инъекцией,

внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде препарата для ингаляции.

[123] Один из способов введения является парентеральным, например, посредством инъекции. Формы, в которых фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены для введения посредством инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии, с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, растворы маннита, декстрозы или стерильные водные растворы, а также с аналогичными фармацевтическими несущими средами.

[124] Пероральное введение может представлять собой другой путь введения соединений, описанных в настоящем документе. Введение можно осуществлять, например, с применением капсул или таблеток с энтеросолюбильным покрытием. При получении фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или смесь стереоизомеров, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или вводят в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может бытьв форме твердого, полутвердого или жидкого материала, который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков.

[125] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Лекарственные формы могут дополнительно содержать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизаторы.

[126] Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или смесь

стереоизомеров, можно составлять для обеспечения быстрого, устойчивого или замедленного высвобождения активного ингредиента после введения субъекту, используя способы, известные в данной области техники. Системы доставки лекарственных соединений с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы с осмотической помпой и растворяющиеся системы, которые содержат покрытые полимером резервуары или препараты лекарственного соединения в полимерной матрице. Примеры систем с контролируемым высвобождением представлены в патентах США № 3845770; 4326525; 4902514; и 5616345. В другой лекарственной форме для применения в способах, описанных в настоящем документе, используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединений, описанных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патенты США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть выполнены с возможностью непрерывной, импульсной доставки или доставки фармацевтических агентов по мере необходимости.

[127] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент можно смешивать с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением предварительно составленной твердой композиции, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или смеси стереоизомеров. При упоминании однородности таких предварительно составленных композиций, подразумевается, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что такую композицию можно легко разделить на равноэффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[128] Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут иметь покрытие или могут быть компаундированы иным образом для обеспечения лекарственной формы, имеющей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислотной среды желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний компонент лекарственной формы и внешний компонент лекарственной формы, причем последний в форме оболочки вокруг первого. Указанные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и прохождения неповрежденного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или для замедления его высвобождения.

Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

[129] Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. В других вариантах реализации композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с помощью инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть подключено к маске для лица, тенту или дыхательному аппарату избыточного давления периодического действия. Композиции в растворах, суспензиях или порошках можно вводить предпочтительно через рот или нос, из устройств, которые обеспечивают доставку лекарственной формы надлежащим образом.

[130] Конкретный уровень дозировки соединения согласно настоящей заявке для любого конкретного субъекта зависит от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, способ введения и скорость экскреции, сочетание лекарств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего лечение. Например, доза может быть выражена как количество миллиграмм соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от примерно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах реализации подходящими могут быть дозы от примерно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах реализации подходящей может быть доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализация по массе тела субъекта особенно уместна при корректировке доз для субъектов с большой разницей размеров, например, при использовании лекарственного средства для детей и взрослых, или при пересчете эффективной дозы для субъекта, не являющегося человеком, такого как собака, в дозу, подходящую для субъекта-человека. Дозу можно вводить один раз в сутки (QID), два раза в сутки (BID) или чаще, в зависимости от фармакокинетических и фармакодинамических свойств, включая всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию конкретного соединения. Кроме того, на дозу и схему введения могут влиять факторы токсичности. При пероральном введении

пилюлю, капсулу или таблетку можно проглатывать ежедневно или реже на протяжении определенного периода времени. Схему можно повторять в течение нескольких циклов терапии.

IV. Способы лечения

[131] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу ингибирования транспорта железа, опосредованного ферропортином, у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или формулы I', или его фармацевтически приемлемой соли.

[132] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания, которое связано или вызвано сниженными уровнями гепсидина, повышенными уровнями ферропортина, сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину, повышенными уровнями железа, повышенным всасыванием железа, перегрузкой железом, повышенным эритропоэзом, стрессовым эритропоэзом или неэффективным эритропоэзом, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или формулы I'.

[133] В некоторых вариантах реализации заболевание связано или вызвано сниженными уровнями гепсидина, сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину, гемоглобинопатией или перегрузкой железом.

[134] В некоторых вариантах реализации заболевание связано или вызвано сниженными уровнями гепсидина или сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину.

[135] В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой гемохроматоз.

[136] В некоторых вариантах реализации заболевание связано или вызвано гемоглобинопатией.

[137] В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой талассемию, болезнь гемоглобина Е, болезнь гемоглобина Н или серповидно-клеточную болезнь.

[138] В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой серповидно-клеточную болезнь.

[139] В некоторых вариантах реализации серповидно-клеточная болезнь представляет собой серповидно-клеточную анемию.

[140] Способы, описанные в настоящем документе, можно использовать на клеточных популяциях *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает в организме живого индивидуума, например, в

организме животного или человека. В данном контексте способы, описанные в настоящем документе, могут быть терапевтически использованы у индивидуума. «*Ex vivo*» означает вне живого индивидуума. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, включая образцы жидкостей или тканей, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены способами, известными в данной области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В данном контексте соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы *ex vivo* для определения оптимальной схемы и/или дозы введения соединения согласно настоящему изобретению для данного показания, клеточного типа, индивидуума и других параметров. Информация, полученная при таком применении, может быть использована для экспериментальных целей, или в клинике для составления протоколов для лечения *in vivo*. Другие направления применения *ex vivo*, для которых могут быть пригодны соединения и композиции, описанные в настоящем документе, описаны ниже или станут понятны специалистам в данной области техники. Некоторые соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или переносимой дозы у людей или субъектов, не являющихся человеком. Такие свойства можно изучать с помощью способов, известных специалистам в данной области техники.

[141] Активность ингибирования ферропортина соединений формулы I или формулы I' и их фармацевтически приемлемых солей обеспечивает способы, которые особенно подходят для применения для ингибирования транспорта железа, опосредованного ферропортином. Таким образом, соединения формулы I или формулы I' и их фармацевтически приемлемые соли подходят для профилактики и/или лечения заболевания, связанного или вызванного сниженными уровнями гепсидина, повышенными уровнями ферропортина, сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину, повышенными уровнями железа, повышенным всасыванием железа, перегрузкой железом, повышенным эритропоэзом, стрессовым эритропоэзом или неэффективным эритропоэзом.

[142] Кроме того, соединения формулы I или формулы I' подходят для применения в качестве вспомогательной терапии посредством ограничения количества железа, доступного для патогенных микроорганизмов, например, сидерофильных бактерий Vibrio vulnificus и Yersinia

enterocolitica, а также распространенных патогенов (например, Escherichia coli), предотвращая или обеспечивая лечение инфекций, воспаления, сепсиса и септического шока, вызванного указанными патогенными микроорганизмами.

[143] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу ингибирования транспорта железа, опосредованного ферропортином, у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или формулы I', или его фармацевтически приемлемой соли.

[144] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания, которое связано или вызвано сниженными уровнями гепсидина, повышенными уровнями ферропортина, сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину, гемоглобинопатией, повышенными уровнями железа, повышенным всасыванием железа, перегрузкой железом (например, вследствие переливания крови), повышенным эритропоэзом, стрессовым эритропоэзом или неэффективным эритропоэзом, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли. В аспектах указанных вариантов реализации лечение включает ингибирование транспорта железа, опосредованного ферропортином, у субъекта.

[145] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания, связанного или вызванного сниженными уровнями гепсидина, сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину, гемоглобинопатией или перегрузкой железом.

[146] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания, связанного или вызванного сниженными уровнями гепсидина или сниженной чувствительностью ферропортина к гепсидину. В определенном аспекте данного варианта реализации заболевание представляет собой гемохроматоз.

[147] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания, связанного или вызванного гемоглобинопатией. В некоторых аспектах данного варианта реализации заболевание представляет собой талассемию, болезнь гемоглобина Е, болезнь гемоглобина Н или серповидно-клеточную болезнь. В некоторых аспектах данного варианта реализации заболевание

представляет собой серповидно-клеточную болезнь. В определенном аспекте данного варианта реализации заболевание представляет собой серповидно-клеточную анемию.

[148] В некоторых вариантах реализации заболевания, ассоциированные, связанные, вызванные или приводящие к повышенным уровням железа, повышенному всасыванию железа, перегрузке железом (например, перегрузке железом в ткани) или неэффективному эритропоэзу, включают талассемию, гемоглобинопатию, такую как болезнь гемоглобина E (HbE), болезнь гемоглобина H (HbH), гемохроматоз, гемолитическую анемию, такую как серповидно-клеточная анемия и врожденная дизэритропоэтическая анемия. Дополнительные заболевания, ассоциированные, связанные, вызванные или приводящие к повышенным уровням железа, повышенному всасыванию железа, перегрузке железом (например, перегрузке железа в ткани), включают нейродегенеративные заболевания, такие как, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, болезнь Вильсона, амиотрофический боковой склероз (LS) и атаксия Фридриха, причем указанные соединения и способы считаются эффективными благодаря ограничению отложения или увеличения содержания железа в ткани или клетках; патологические состояния, связанные с образованием радикалов, активных форм кислорода (ROS), и окислительный стресс, вызванный избытком железа или перегрузкой железом; сердечное, печеночное и эндокринное повреждение, вызванное избытком железа или перегрузкой железом; воспаление, вызванное избытком железа или перегрузкой железом; заболевания, связанные с неэффективным эритропоэзом, такие как миелодиспластический синдром (MDS, миелодисплазия), истинная полицитемия и врожденная дизэритропоэтическая анемия; заболевания, нарушения и/или болезненные состояния, которые включают перегрузку железом, вызванную мутациями в генах, участвующих в восприятии системных запасов железа, таких как гепсидин/гепсидиновый противомикробный пептид (HAMP), белок гемохроматоза (HFE), гемоювелин (HJV) и рецептор трансферрина 2 (TFR2), такие как, в частности, заболевания, связанные с мутациями генов HFE и HJV; заболевания, связанные с мутациями ферропортина; заболевания, связанные с хроническим гемолизом, серповидно-клеточные заболевания (включая серповидно-клеточную анемию (HbSS), а также гемоглобиновую SC-болезнь (HbSC), бета-плюс-талассемию с гемоглобином S (HbS/β+) и бета-ноль-талассемию с гемоглобином S (HbS/β0)), нарушения мембраны красных клеток, дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (дефицит G6PD), эритропоэтическая порфирия, атаксия Фридриха, а также подгруппы перегрузки железом, такие как трансфузионная перегрузка

железом, интоксикация железом, легочный гемосидероз, остеопения, инсулинорезистентность, африканская перегрузка железом, iron overload, болезнь Галлервордена-Шпатца, гиперферритинемия, дефицит церулоплазмина, неонатальный гемохроматоз и нарушения красных кровяных клеток, включая талассемию, включая альфа-талассемию, бета-талассемию и дельта-талассемию, промежуточную талассемию, серповидно-клеточную болезнь и миелодиспластический синдром; болезни печени (например, вирусная инфекция гепатита B, вирусная инфекция гепатита C, алкогольная болезнь печени, воспалительный гепатит), другие патологические состояния, включая атаксию Фридриха, возрастную дегенерацию желтого пятна, возрастную катаракту, возрастные заболевания сетчатки и нейродегенеративные заболевания, такие как нейродегенерация, связанная с пантотенаткиназой, синдром беспокойных ног и болезнь Хантингтона. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой серповидно-клеточную анемию. Активность ингибирования ферропортина, например, посредством инициации интернализации ферропортина, соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей может быть определена с помощью анализов, описанных в настоящем документе, а также описанных в WO2018/192973, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

[149] Активность соединений формулы I или формулы I' при лечении серповидно-клеточной анемии (серповидно-клеточной болезни) может быть определена с помощью мышиной модели, такой как, например, описана в публикации Yulin Zhao et al. "MEK1/2 inhibitors reverse acute vascular occlusion in mouse models of sickle cell disease"; The FASEB Journal, том 30, № 3, с. 1171-1186, 2016. Указанная мышиная модель может быть соответствующим образом адаптирована для определения активности соединений формулы I или формулы I' при лечении серповидно-клеточной анемии. В некоторых вариантах реализации заболевание вызвано недостатком гепсидина или нарушениями метаболизма железа, в частности, состояниями перегрузки железом, такими как талассемия, серповидно-клеточная болезнь и гемохроматоз. В некоторых вариантах реализации заболевание связано или вызвано сниженными уровнями гепсидина, повышенными уровнями железа, повышенным всасыванием железа, перегрузкой железом, повышенным эритропоэзом, стрессовым эритропоэзом или неэффективным эритропоэзом. В некоторых вариантах реализации заболевание выбрано из группы, состоящей из талассемии, гемоглобинопатии, болезни гемоглобина E, болезни гемоглобина H, гемохроматоза и гемолитической анемии.

[150] В некоторых вариантах реализации способы введения и лечения, описанные в настоящем документе, дополнительно включают совместное введение одного или более дополнительных фармацевтически активных соединений или в комбинации с переливанием крови.

[151] В комбинированной терапии фармацевтически активные соединения могут быть введены в одно и то же время, в одной и той же лекарственной форме или в разное время. Такая комбинированная терапия включает совместное введение соединения формулы I или формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически активным соединением. Комбинированная терапия в случае терапии с комбинированным препаратом с фиксированной дозой включает совместное введение соединения формулы I или формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически активным соединением в лекарственной форме с фиксированной дозой. Комбинированная терапия в случае терапии с комбинированным препаратом со свободной дозой включает совместное введение соединения формулы I или формулы I' или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного фармацевтически активного соединения в свободных дозах соответствующих соединений, либо посредством одновременного введения отдельных соединений, либо посредством последовательного применения отдельных соединений в течение определенного периода времени.

[152] Дополнительное фармацевтически активное соединение включает, в частности, препараты для снижения перегрузки железом (например, Tmprss6-ASO или миРНК) или агенты, связывающие железо в хелат, в частности, куркумин, SSP-004184, деферитрин, деферазирокс, дефероксамин и/или деферипрон, или антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин, противодиабетические средства, такие как антагонисты рецептора GLP-1, антибиотики, такие как пенициллин, ванкомицин (Van) или тобрамицин, противогрибковые препараты, противовирусные препараты, такие как интерферон-а или рибавирин, препараты для лечения малярии, противораковые агенты, средства для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (например, агонисты дофамина, такие как леводопа) или иммунодепрессанты (циклоспорин А или производные циклоспорина А), препараты железа, витаминные добавки, стимуляторы выработки красных клеток (например, эритропоэтин, Epo), противовоспалительные агенты, антитромболитические препараты, статины,

сосудосуживающие и инотропные соединения. Дополнительный объект настоящего изобретения относится к применению вышеописанных комбинаций для профилактики и/или лечения заболеваний, вызванных недостатком гепсидина, или нарушений метаболизма железа, таких как, в частности, состояния перегрузки железом, таких как, в частности, талассемия, серповидно-клеточная болезнь и гемохроматоз, а также других нарушений, описанных в настоящей заявке.

[153] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу лечения бета-талассемии (b-талассемии) у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения формулы I, описанные в настоящем документе, действуют как ингибиторы ферропортина и могут быть использованы для лечения тяжелых форм b-талассемии, таких как зависимая от переливаний крови b-талассемия, включая, в частности, большую b-таллассемию и b-талассемию с гемоглобином E, а также симптомы и патологические состояния, связанные с ними, такие как, в частности, нарушенная выработка красных кровяных клеток в костном мозге, неэффективный эритропоэз, низкие уровни гемоглобина/анемия, полиорганная недостаточность, перегрузка железом, нагрузка печени железом и перегрузка сердца железом, бледность, усталость, желтушность и спленомегалия.

[154] В частности, тяжелая форма b-талассемии представляет собой зависимую от переливаний крови b-талассемию (TDT), включая, в частности, большую b-талассемию и тяжелые формы b-талассемии с гемоглобином E. При тяжелых формах b-талассемии и β-талассемии с гемоглобином E необходимо, чтобы пациенты, страдающие от них, регулярно проходили переливание крови/трансфузию красных кровяных клеток (трансфузию RBC). Таким образом, такие тяжелые формы b-талассемии обобщенно называют зависимой от переливаний крови b-талассемией (TDT). Таким образом, способы лечения тяжелых форм b-талассемии, таких как, в частности, зависимая от переливаний крови b-талассемия (TDT), включая, в частности, большую b-талассемию и тяжелые формы b-талассемии с гемоглобином E, включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или более соединений формулы I, описанных в настоящем документе.

[155] Субъект может: страдать от b-талассемии или b-талассемии с гемоглобином E и нуждаться в регулярных переливаниях крови; страдать от большой b-талассемии и/или от тяжелой b-талассемии с гемоглобином E, более конкретно, пациенты могут страдать от большой b-талассемии.

[156] Предложенные способы лечения бета-талассемии могут приводить к: снижению уровней NTBI у субъекта; снижению уровней LPI у субъекта; снижению уровней агрегатов альфа-глобина у субъекта; снижению уровней ROS в RBC субъекта; снижению концентрации железа в печени субъекта; снижению концентрации железа в миокарде субъекта; улучшению по меньшей мере одного из параметров Hct, MCV, MCH, ROW и количества ретикулоцитов у субъекта; эритроидному ответу, который включает снижение нагрузки, связанной с переливанием крови, у субъекта; снижению нагрузки, связанной с переливанием крови, у субъекта по сравнению с нагрузкой, связанной с переливанием крови, до лечения с применением предложенных способов; достижению отсутствия дальнейшей необходимости в переливании крови у субъекта с b-талассемией, зависимой от переливаний крови; снижению уровней ферритина в сыворотке субъекта; уменьшению симптомов, связанных с одним или более клиническими осложнениями b-талассемии, зависимой от переливаний крови. Неограничивающие примеры симптомов b-талассемии, зависимой от переливаний крови, включают задержку роста, бледность, желтушность, слабую мускулатуру, X-образное искривление ног, гепатоспленомегалию, ножную язву, увеличение массы вследствие экстрамедуллярного гематопоэза, скелетные изменения, вызванные увеличением костного мозга, и клинические осложнения от постоянного переливания красных кровяных клеток, такие как, например, вирусная инфекция гепатита B, вирусная инфекция гепатита C и инфекция вируса иммунодефицита человека, аллоиммунизация и повреждение органов вследствие перегрузки железом, такое как, например, повреждение печени, повреждение сердца и повреждение эндокринных желез. Несмотря на то, что соединения формулы (I) предположительно не оказывают непосредственного влияния на фактор роста и дифференцировки 11 (GDF11), может также происходить уменьшение скелетных деформаций вследствие уменьшения экстрамедуллярного эритропоэза.

[157] Для оценки эффективности соединений согласно настоящему изобретению для нового медицинского применения можно определять следующие параметры: железо в сыворотке, уровни NTBI, уровни LPI (лабильный пул железа плазмы), эритропоэтин, TSAT (насыщение трансферрина), Hb (гемоглобин), Hct (гематокрит), MCV (средний объем клеток), MCH (среднее содержание гемоглобина в клетке), RDW (относительная ширина распределения эритроцитов) и количество ретикулоцитов, полный анализ крови, масса селезенки и печени, эритропоэз в селезенке и костном мозге, содержание железа в селезенке и печени и количество агрегатов

альфа-глобина в мембранах RBC. Такое определение можно проводить с помощью обычных способов, известных в данной области техники, в частности, тех, которые более подробно описаны ниже. Соединения (I) согласно настоящему изобретению подходят для улучшения по меньшей мере одного из указанных параметров.

[158] Предложенные способы можно осуществлять до или вместе с переливанием крови для предотвращения или по меньшей мере ослабления возникновения патологических состояний, связанных с переливанием.

[159] В некоторых вариантах реализации объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к способу предотвращения и лечения повреждений почек у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых аспектах указанных вариантов реализации соединение формулы I можно вводить вместе с другим фармацевтически активным соединением. В некоторых аспектах указанных вариантов реализации повреждения почек представляют собой повреждения, вызванные каталитическим свободным железом. В некоторых аспектах указанных вариантов реализации повреждения почек выбраны из почечного ишемически-реперфузионного повреждения (IRI), ишемического повреждения и острого повреждения почек. В дополнительном аспекте повреждения почек выбраны из острого повреждения почек (AKI), почечного ишемически-реперфузионного повреждения (IRI), ишемического повреждения и AKI, вызванного ишемическим повреждением, AKI после операции или хирургического вмешательства, например, в частности, после операции на сердце, чаще всего с применением процедур, включающих сердечно-легочное шунтирование, других обширных операций на грудной клетке или брюшной полости, а также повреждения почек, связанного с переливанием RBC.

[160] Термин «предотвращение» и подобные термины включают защиту от ишемического повреждения почек, исключение возникновения AKI или по меньшей мере уменьшение тяжести AKI после ишемического повреждения, трансфузии RBC или хирургического вмешательства, например, посредством введения предложенных соединений до или совместно, или вскоре после ишемического события, переливания RBC или хирургического вмешательства для предотвращения или по меньшей мере ослабления возникновения повреждений почек, вызванных каталитическим свободным железом.

[161] Свободное каталитическое железо, или лабильное железо, или NTBI, считается

основной причиной почечного повреждения, такого как, в частности, AKI, вызванное ишемией. Введение соединений-ингибиторов ферропортина формулы (I), описанных в настоящем документе, может защищать от повреждающего действия каталитического свободного железа. Не ограничиваясь теорией, ингибиторы ферропортина, описанные в настоящем документе, могут уменьшать или предотвращать образование каталитического свободного железа или NTBI посредством улавливания железа в макрофагах печени и селезенки, снижая его уровни в плазме и уменьшая риск образования ROS. Соединения формулы I, описанные в настоящем документе, действуют как ингибиторы ферропортина и имеют потенциал улавливания железа в макрофагах, нарушая цикл самоподдерживаемого высвобождения каталитического свободного железа. Соединения формулы I пригодны для предотвращения и лечения повреждений почек, описанных в настоящем документе, посредством ограничения количества активных форм кислорода (ROS) для предотвращения повреждения почечной ткани. Помимо каталитического свободного железа, повреждение почек могут вызывать NTBI и LPI (лабильный пул железа плазмы). NTBI включает все формы железа в сыворотке, которые не имеют прочной связи с трансферрином и являются химически и функционально гетерогенными. LPI представляет собой компонент NTBI, который является активным по окислительно-восстановительным свойствам и способным к связыванию в хелаты, способный проникать в органы и вызывать перегрузку ткани железом.

[162] Для оценки эффективности предложенных соединений для лечения повреждений почек можно определять следующие параметры: креатинин плазмы, скорость клубочковой фильтрации (включая расчетную скорость клубочковой фильтрации eGFR), экскреция альбумина с мочой, липокаин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой мочи (NGAL), NTBI, LPI, гемолиз RBC, азот мочевины крови (BUN), гемоглобин плазмы (Hb), общее железо плазмы, гепсидин плазмы, нейтрофильная инфильтрация почек, сывороточный IL-6, содержание железа в селезенке, почках и/или печени, почечный ферропортин, KIM-1 (молекула повреждения почек-1) в качестве острого маркера повреждения почек в крови и моче, а также H-ферритин. Дополнительно или альтернативно, эффективность соединений согласно настоящему изобретению можно определять с помощью оценки повреждения почечных канальцев, например, по шкале CSA-NGAL (шкала NGAL, связанная с кардиохирургией) для выявления острого повреждения канальцев, как более подробно описано ниже, по шкале KDIGO, более подробно описанная ниже, или по шкале EGTI, включающей эндотелиальный, гломерулярный, тубулярный и интерстициальный (EGTI) компоненты для оценки гистологии (описанной, например, в

публикации: Khalid et al. ‘ Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment’, Journal of Histology & Histopatholoy, том 3, 2016).

[163] Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению креатинина в сыворотке (sCr) субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к корректированию (снижению) у субъекта экскреции альбумина с мочой. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению азота мочевины в крови (BUN) субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению общего железа в плазме субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению уровней интерлейкина-6 (IL-6) у субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению уровней KIM-1 у субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к увеличению концентрации железа в селезенке и/или печени субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению концентрации железа в почках субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению уровней NTBI. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению уровней LPI у субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к подавлению тубулярного повреждения, такого как тубулярный некроз. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к замедлению апоптоза. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению нейтрофильной инфильтрации почек, вызванной IRI. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к снижению уровней ROS в почечной ткани субъекта. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут приводить к коррекции (увеличению) уровней H-ферритина в почках субъекта. В частности, способы лечения или предотвращения повреждения почек могут обеспечивать уменьшение возникновения AKI, почечного ишемически-реперфузионного повреждения и AKI, вызванного ишемическим повреждением, AKI после операции или хирургического вмешательства, например, в частности, после операции на сердце, чаще всего с применением процедур, включающих сердечно-легочное шунтирование, других обширных операций на грудной клетке или брюшной полости, а также повреждения почек, связанного с переливанием RBC. Способы лечения или предотвращения повреждения почек могут включать а) снижение, ускоренное снижение или предотвращение увеличения креатинина

сыворотки; и/или b) увеличение или предотвращение снижения ожидаемой скорости клубочковой фильтрации (eGFR); и/или c) уменьшение или предотвращение увеличения почечного ферропортина; и/или d) увеличение или предотвращение снижения уровней H-ферритина; и/или e) снижение или предотвращение увеличения нейтрофильной инфильтрации почек; и/или f) снижение или предотвращение увеличения уровней IL-6 в сыворотке.

V. Способы получения соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей

[164] Предложенные соединения могут быть синтезированы способами синтеза, которые включают процессы, аналогичные общеизвестным в области химии, в частности, в свете описания, содержащегося в настоящем документе, а также способами получения других гетероциклов, описанными в публикациях: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, под ред. Katritzky и Rees, Elsevier, 1997, например, том 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990), содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Исходные материалы обычно доступны у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemicals (Милуоки, штат Висконсин), или могут быть без труда получены способами, известными специалистам в данной области техники (например, могут быть получены способами, описанными, в целом, в публикациях Louis F. Fieserand and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, том 1-23, Wiley, Нью-Йорк (ред. 1967-2006), или *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl., ред. Springer-Verlag, Берлин, включая дополнения (также доступные в онлайн базе данных Beilstein)). DTT относится к дитиотреитолу. DHAA относится к дегидроаскорбиновой кислоте.

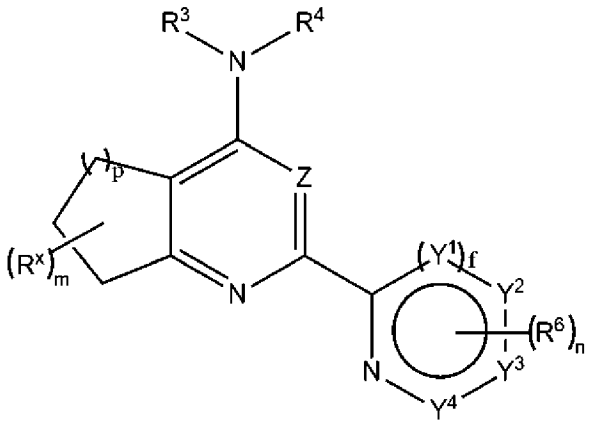
[165] Превращения, которые относятся к синтетической химии, и методики работы с защитными группами (защиты и снятия защиты), подходящие для синтеза соединений и необходимых реагентов и промежуточных соединений, известны в данной области техники и включают, например, описанные в публикациях R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G .M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{e} изд., John Wiley and Sons (1999); и L. Paquette, ред., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), а также в их последующих изданиях.

[166] Предложенные соединения могут быть получены по отдельности или в формате библиотек соединений, содержащих по меньшей мере 2, например, от 5 до 1000 соединений, или

от 10 до 100 соединений. Библиотеки соединений формулы **I** могут быть получены с помощью комбинаторного подхода «разделения и смешивания» или с посредством множества параллельных синтезов с использованием химических превращений в растворной фазе или в твердой фазе, способами, известными специалистам в данной области техники. Таким образом, в соответствии с дополнительным аспектом предложена библиотека соединений, содержащая по меньшей мере 2 соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

[167] Объект изобретения, описанный в настоящем документе, относится к следующим вариантам реализации.

1A. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой N или CH;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, циано, C_3-C_7 циклоалкил-C_1-C_3 алкокси, NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси и C_3-C_6 циклоалкила;

причем R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S и C (если к нему присоединен R^6), при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, NH, O или S;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, циклопропила и фенила;

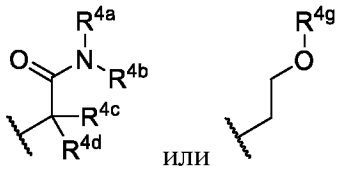
R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного, или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного;

где

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного моноциклического или бициклического конденсированного гетероарила, (C_6-C_{10}

арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил; или

R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный бициклический конденсированный гетероциклил, 7-членный мостиковый гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, выбраны из N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галогеналкила и C_6-C_{10} арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

где s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w;

при этом R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил, и R^w представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_7 циклоалкил, и указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический конденсированный гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый, конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

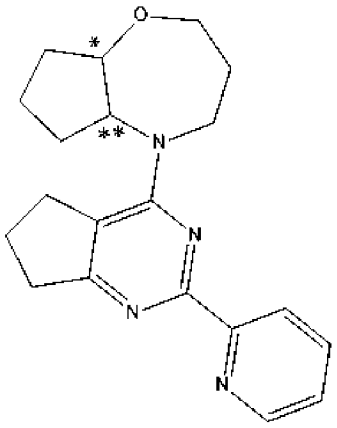
или, если p равен 2,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

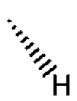
i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси, оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный бициклический мостиковый, конденсированный бициклический или спирогетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



, то

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или

* представляет собой  , и ** представляет собой  ;

и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан;

или его соль.

2A. Соединение по варианту реализации 1A,

отличающееся тем, что

Z представляет собой N;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила и NR^GR^H;

причем R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

n равен 0, 1 или 2;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH и C (если к нему присоединен R^6), при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N или NH;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

m равен 0;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила и гидрокси-C_1-C_3 алкила;

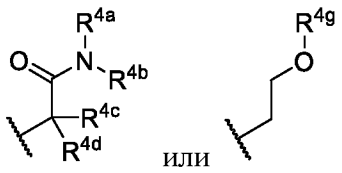
R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного;

где

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10-членного моноциклического или бициклического конденсированного гетероарила, (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила;

R^{4g} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} арила и C_1-C_3 алкила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил;

или R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_3 алкила;

R^{4c} R^{4d}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

или R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

или

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют:

i. 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два

гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, выбраны из N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галогеналкила и C_6-C_{10} арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен группой $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при этом s равен 0, 1 или 2;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фенила, циклопентила и циклогексила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w;

при этом R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил, и R^w представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_7 циклоалкил, и указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси; или

iii. 10- или 11-членный бициклический конденсированный гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси, гидрокси и галогена.

3A. Соединение по варианту реализации 1A или 2A, отличающееся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C (с которым связан R^6).

4A. Соединение по варианту реализации 1A или 2A, отличающееся тем, что Y^3 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^2 и Y^4 представляет собой CH или C (с которым связан R^6).

5A. Соединение по варианту реализации 1A или 2A, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^3, Y^4 представляет собой CH или C (с которым связан R^6).

6A. Соединение по варианту реализации 1A или 2A, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой N, и каждый Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C (с которым связан R^6).

7A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-6A, отличающееся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила и NR^GR^H;

причем R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил.

8A. Соединение по варианту реализации 7A, отличающееся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, метила, фтора, хлора, этила, $N(CH_3)_2$, гидрокси, -OCH_2CH_2OH, -CH_2OH, -CH_2OCH_3 и -CH_2CH_2OH.

9A. Соединение по варианту реализации 8A, отличающееся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси или метил.

10A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-6A, отличающееся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, C_6-C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил.

11A. Соединение по варианту реализации 10A, отличающееся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют пиразолильное, диоксанильное, пиридинильное или фенильное кольцо.

12A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-11A, отличающееся тем, что n равен 1.

13A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-11A, отличающееся тем, что n равен 0.

14A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-13A, отличающееся тем, что f равен 1.

15A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-13A, отличающееся тем, что f равен 0.

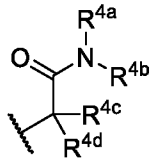
16A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-15A, отличающееся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила и $-CH_2CH_2OH$.

17A. Соединение по варианту реализации 16A, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.

18A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-17A, отличающееся тем, что R^4 представляет собой (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-метил.

19A. Соединение по варианту реализации 18A, отличающееся тем, что R^4 представляет собой (5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил)-метил, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов, который находится в орто-положении относительно точки присоединения, представляет собой атом азота или кислорода.

20A. Соединение по варианту реализации 18A или 19A, отличающееся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинил-метила, пиримидинил-метила и бензоксазол-метила.

21A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-17A, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 

.

22A. Соединение по варианту реализации 21A, отличающееся тем, что R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, представляют собой водород или метил.

23A. Соединение по варианту реализации 22A, отличающееся тем, что каждый R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород.

24A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-23A, отличающееся тем, что R^{4b} представляет собой водород.

25A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-24A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил.

26A. Соединение по варианту реализации 25A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой трет-бутил.

27A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-24A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила.

28A. Соединение по варианту реализации 27A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный фтором или метокси-группой.

29A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-24A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический конденсированный гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила.

30A. Соединение по варианту реализации 29A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой пиридил или хинолинил, необязательно замещенный фтором, метокси-группой или метилом.

31A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-24A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой C_3-C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила.

32A. Соединение по варианту реализации 31A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, необязательно замещенный метилом, трифторметилом, фтором или гидрокси-группой.

33A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-24A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила.

34A. Соединение по варианту реализации 33A, отличающееся тем, что R^{4a} выбран из группы,

состоящей из тетрагидрофуранила, пирролидинила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила и оксо.

35A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-24A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой (C_6-C_{10} арил)-C_1-C_3 алкил или (5-10-членный моноциклический гетероарил)-C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, бициклического конденсированного или спирогетероциклила.

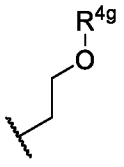
36A. Соединение по варианту реализации 35A, отличающееся тем, что R^{4a} представляет собой фенил-метил или пиридинил-метил.

37A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A-23A, отличающееся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил.

38A. Соединение по варианту реализации 37A, отличающееся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 6-членный гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

39A. Соединение по любому из вариантов реализации 21A или 25A-36A, отличающееся тем, что R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя C_1-C_3 алкилами.

40A. Соединение по варианту реализации 39A, отличающееся тем, что R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидин-2-он или пирролидин-2-он, необязательно замещенный одним или двумя C_1-C_3 алкилами.

41A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-17A, отличающееся тем, что R^4 представляет собой 

.

42A. Соединение по варианту реализации 41A, отличающееся тем, что R^{4g} представляет собой фенил или метил.

43A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-15A, отличающееся тем, что R^3 и R^4

вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома.

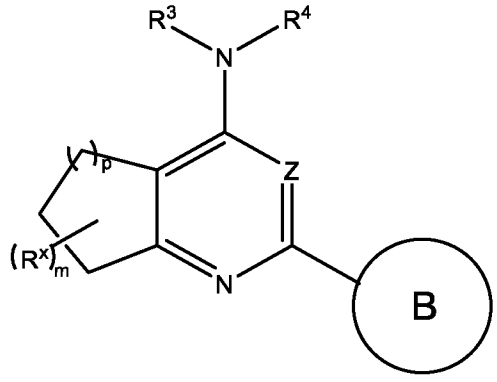
44A. Соединение по варианту реализации 43A, отличающееся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, причем указанный гетероциклил необязательно замещен одним метилом или оксо-группой.

45A. Соединение по варианту реализации 43A, отличающееся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий два гетероатома, причем указанные гетероатомы представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним фенилом, метилом или оксо-группой, и при этом указанный фенил необязательно замещен метокси-группой.

46A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-15A, отличающееся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 11-членный бициклический конденсированный гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный метокси-группой.

47A. Соединение по любому из вариантов реализации 1A-46A, отличающееся тем, что p равен 1.

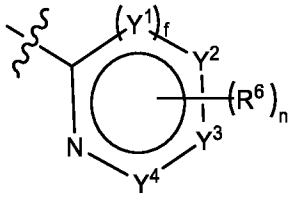
1B. Соединение формулы (I'):



(I')

или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой N или CH;

кольцо B представляет собой  , где ≀ означает точку присоединения к остальной части молекулы;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, циано, $-NR^GR^H$, галоген-C_1-C_3 алкокси, $-O-(CH_2)_u-R^{bb}$, галоген-C_1-C_3 алкила, $-O-R^{cc}-O-R^{dd}$, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

u представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или $-NR^GR^H$;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил;

причем указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, $-C(O)R^{Ga}$ или C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S, SH, S-R^6, N-R^6 и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, N-R^6, NH, O, SH или S-R^6;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, циклопропила и фенила;

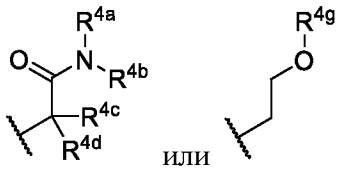
R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного, или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила, разветвленного или линейного; причем

указанный гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила, и при этом указанный арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси; и

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спирогетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси; или

R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, выбраны из N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый и конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

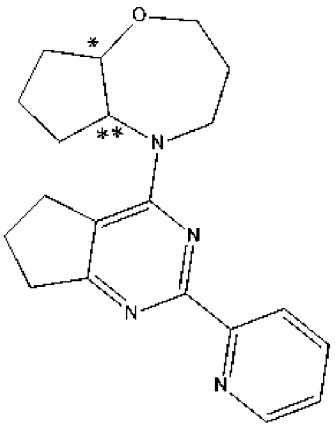
или, если p равен 2,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси, оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный мостиковый бициклический, конденсированный бициклический или спирогетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



, то

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или

* представляет собой  , и ** представляет собой  ;

и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

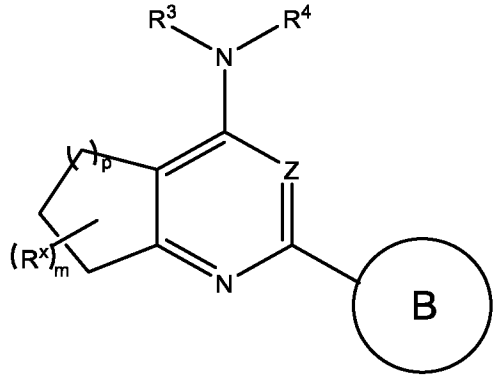
1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-

диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан;

или его соль.

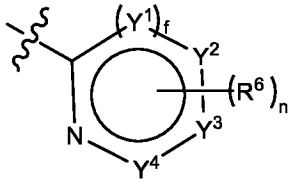
1C. Соединение формулы (I'):



(I')

или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой N или CH;

кольцо B представляет собой  , где ≀ означает точку присоединения к остальной части молекулы;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, циано, -NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, -O-R^{bb}, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, -S-C_1-C_3 алкила, -S-C_1-C_3 алкил-$NR^{G1}R^{H1}$, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси или -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb} необязательно замещен циано-группой, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкилом, галогеном или C_1-C_3 алкокси;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический или мостиковый гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, -SO_2-C_1-C_3 алкил, -S-C_1-C_3 алкил, -C(O)$NR^{G1}R^{H1}$ или -NR^GR^H;

R^{cc} представляет собой C_1-C_3 алкил; и

R^{dd} представляет собой C_1-C_3 алкил или 6-членный гетероарил;

причем указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил для R^6, R^{bb} или R^{dd} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила, оксо, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

R^{G1} и R^{H1}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S, SH, S-R^6, N-R^6 и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, N-R^6, NH, O, SH или S-R^6;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, оксо или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно дейтерированного C_1-C_3

алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, циклопропила и фенила;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила; причем

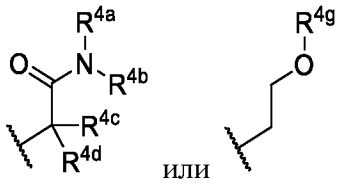
указанный гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, -(C_1-C_3 алкил)-T и 5-7-членного моноциклического гетероциклила;

T выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила; и

при этом T или указанный арильный, циклоалкильный, гетероарильный или гетероциклильный заместитель R^4 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси; и

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{10} алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, C_3-C_7 циклоалкила, 4-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спирогетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или

конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

R^{J1} и R^{J2} независимо представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси; или

R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, выбраны из N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или

конденсированного бициклического арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый и конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

или, если p равен 2,

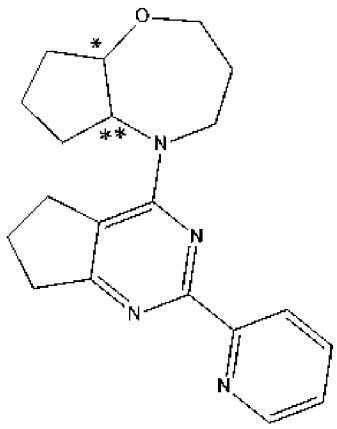
R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси, оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный мостиковый бициклический, конденсированный бициклический или спирогетероциклил,

содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



, то

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или

* представляет собой  , и ** представляет собой  ;

и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан;

или его соль.

2B. Соединение по варианту реализации 1B или 1C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что p равен 1.

3B. Соединение по варианту реализации 1B, 2B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Z представляет собой N.

4B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-3B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

5C. Соединение по варианту реализации 4B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R^6, Y^3 представляет собой CH, и Y^4 представляет собой CH.

5B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-3B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^3 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^2 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

6B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-3B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^2 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^3, Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

7B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-3B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой N, и каждый Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

8B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-7B, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3 алкила, -O-$(CH_2)_u$-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, галоген-C_1-C_3 алкила и -NR^GR^H; где

R^{bb} представляет собой -NR^GR^H;

u представляет собой целое число от 1 до 3;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил.

9C. Соединение по любому из вариантов реализации 1C, 2B-8B или 5C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3

алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, галоген-C_1-C_3 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, -S-CH_3, -$S(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и -NR^GR^H; где

R^{bb} представляет собой -NR^GR^H, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$S(O)_2CH_3$ или -SCH_3;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил или -$C(O)R^{Ga}$, где R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил;

R^{GI} и R^{HI}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил; и

при этом алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси-группе необязательно замещен гидрокси-группой, галогеном или C_1-C_3 алкокси.

9B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-8B, 5C или 9C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, метила, фтора, хлора, этила, -$N(CH_3)_2$, гидрокси, -OCH_2CH_2OH, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$OCH_2CH_2NH_2$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -OCH_2CH_2F, -$OC(CH_3)_2CH_2OH$ и -CH_2CH_2OH.

10C. Соединение по варианту реализации 9C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, метила, фтора, хлора, этила, -$N(CH_3)_2$, гидрокси, -OCH_2CH_2OH, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$OCH_2CH_2NH_2$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -OCH_2CH_2F, -$OC(CH_3)_2CH_2OH$, -$OCH_2CH(CH_3)OH$, -$OCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, -$OC(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH(CH_3)CH_2OH$, -$OCH_2CH(CH(CH_3)_2)OH$, -$OCH_2CH(CH_2CH_3)OH$, -$OCH_2C(CH_2CH_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, -$OCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(O)N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2CH(CH_2OH)OH$, -$OCH_2CH_2NH(CH_3)$, -$OCH_2CH(CF_3)OH$, -$OCH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, -$OCH_2CH(CH_2OCH_3)OH$, -$OCH_2CH(CH_2F)OH$, -$(CH_2)_3N(CH_3)_2$, -$(CH_2)_3N(CH_3)H$, -$O(CH_2)_2S(O)_2CH_3$, -$O(CH_2)_2SCH_3$, -$(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2N(CD_3)_2$ и -CH_2CH_2OH.

10B. Соединение по варианту реализации 9B, 9C или 10C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, -OCH_2CH_2OH или -$OCH_2C(CH_3)_2OH$.

11C. Соединение по варианту реализации 10C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$,

-OCH_2CH_2OH или -$OCH_2C(CH_3)_2OH$.

12C. Соединение по варианту реализации 11C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ или -$OCH_2C(CH_3)_2OH$.

11B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-7B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из -O-$(CH_2)_u$-R^{bb} и C_3-C_6 циклоалкила; где

u представляет собой целое число от 0 до 3;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил или C_3-C_7 циклоалкил; и

при этом указанный циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила.

12B. Соединение по варианту реализации 11B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из циклопропила и -O-$(CH_2)_u$-R^{bb}; где

u равен 0, 1 или 2; и

R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, тетрагидрофуранила, оксетанила и пирролидинила, каждый из которых необязательно замещен гидрокси-группой или метилом.

13C. Соединение по любому из вариантов реализации 1C, 2B-8B или 5C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, -O-R^{bb}, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

R^{cc} представляет собой C_1-C_3 алкил, и R^{dd} представляет собой 6-членный гетероарил;

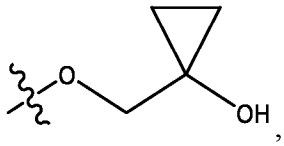
R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический или мостиковый гетероциклил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или C_3-C_7 циклоалкил; и

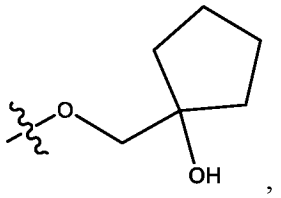
при этом указанный циклоалкил, гетероарил или гетероциклил для R^6, R^{bb} или R^{dd} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо, галоген-C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила.

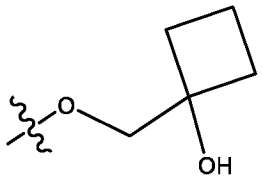
14C. Соединение по варианту реализации 13C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из циклопропила, -O-R^{bb}, -O-(CH_2)-R^{bb} и -O-$(CH_2)_2$-R^{bb}, -O-$(CH_2)_2$-O-пиридазинила, необязательно C_1-C_3 алкил-замещенного имидазолила; где

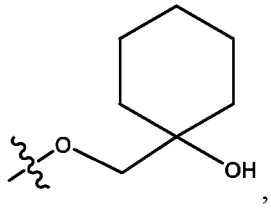
R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксетанила, диоксоланила, азетидинила, морфолинила, пиперазинила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, имидазолила, тетразолила, пиридазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и пирролидинила, каждый из которых необязательно замещен гидрокси-группой, оксо-группой, фтором, -CF_3, -CH_2CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CH_2F, метокси-группой, этилом или метилом.

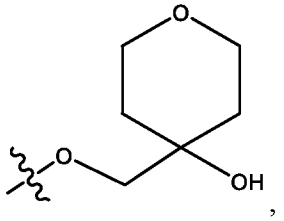
15C. Соединение по варианту реализации 14C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из

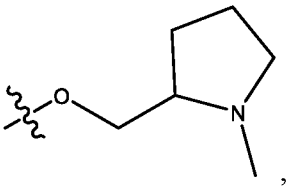


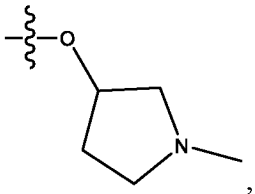
,


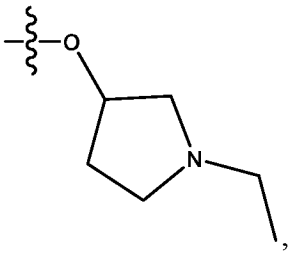
,


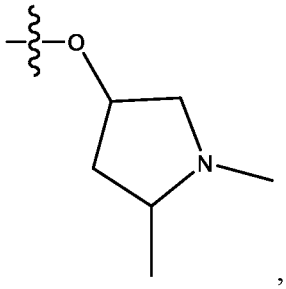
,


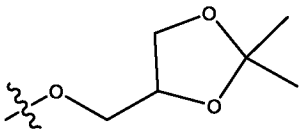
,


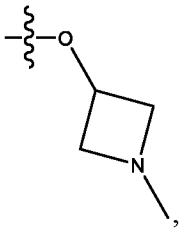
,


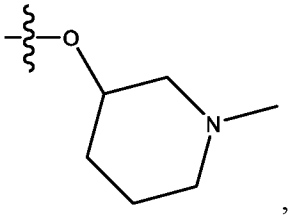
,


,


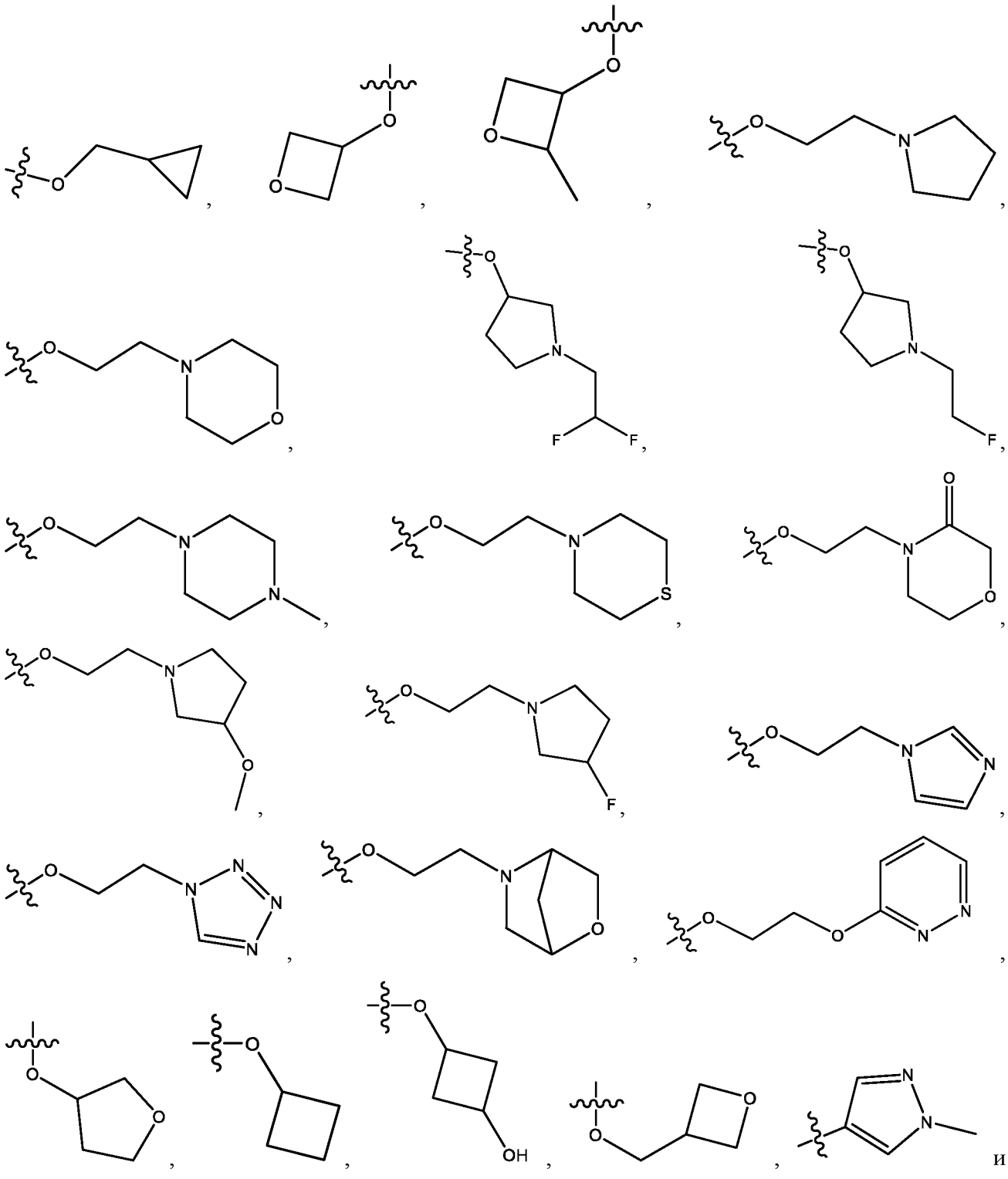
,


,


,


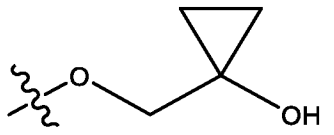
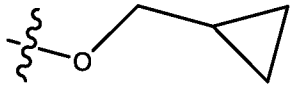
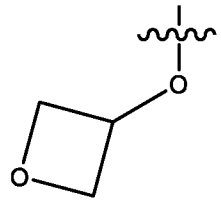
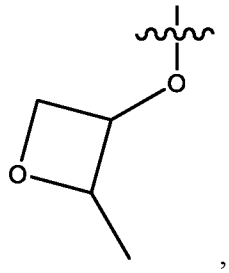
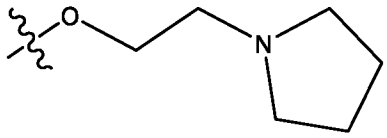
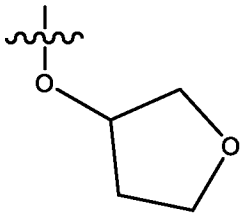
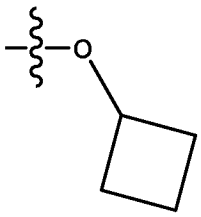
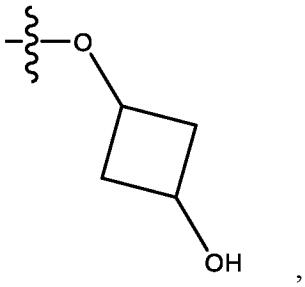
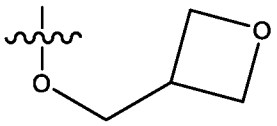
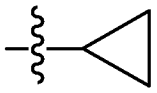
,


,

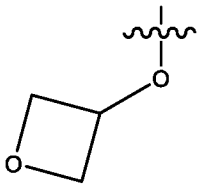
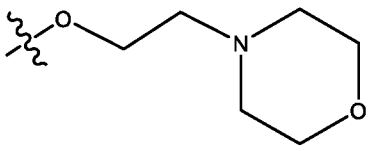
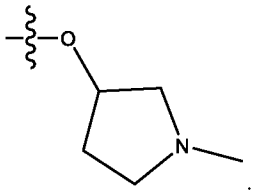


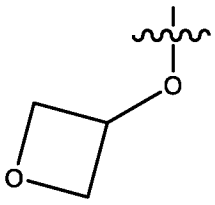
, где ≀ означает точку присоединения к кольцу B.

13B. Соединение по варианту реализации 12B, 14C или 15C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из

и , где ⌇ означает точку присоединения к кольцу B.

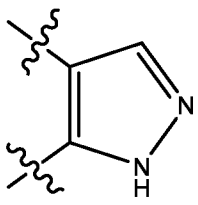
16C. Соединение по варианту реализации 15C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 представляет собой  ,  или  .

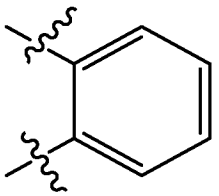
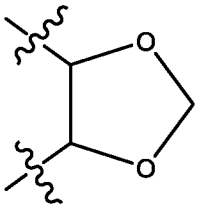
14B. Соединение по варианту реализации 13B или 13-16C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 представляет собой  .

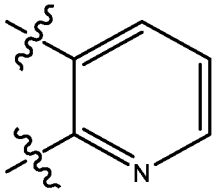
15B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-7B или 1C, или его фармацевтически

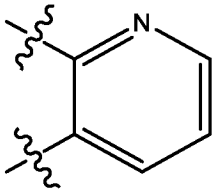
приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила.

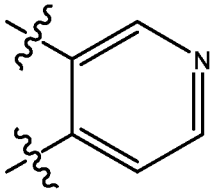
16B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-7B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют пиразолильное, диоксанильное, пиридинильное, пиримидинильное, тиазолильное, фуранильное, диоксоланильное или фенильное кольцо, конденсированное с кольцом B, причем указанное кольцо необязательно замещено одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, метокси, тетрагидропиранила, -CH_2OH и метила.

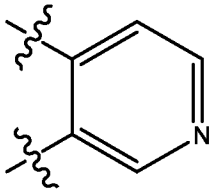
17B. Соединение по варианту реализации 16B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из 

,  , 

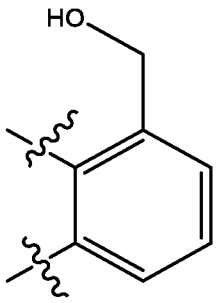
, 

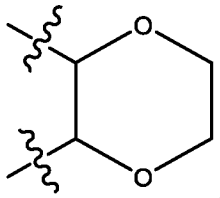
, 

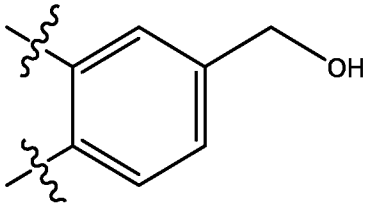
, 

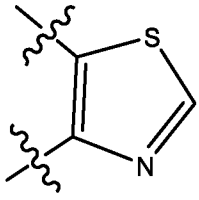
, 

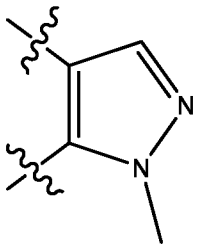
,

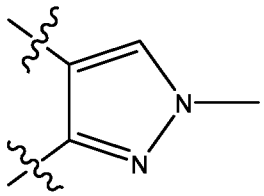


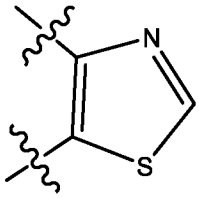
,


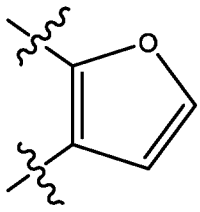
,


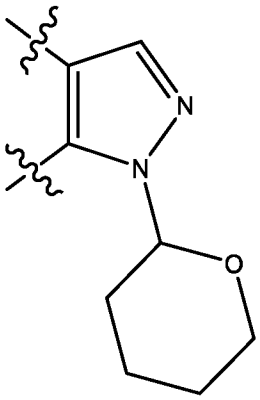
,


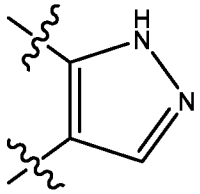
,


,


,


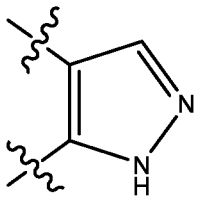
,


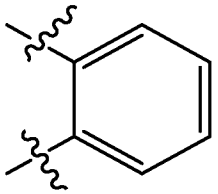
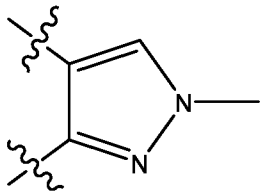
,


и


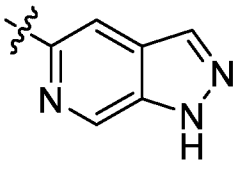
,

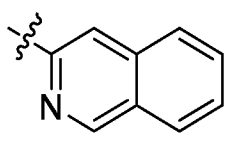
конденсированное с кольцом B, где пара означает присоединение данного кольца к кольцу B.

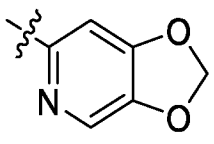
18B. Соединение по варианту реализации 17B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из 

,  и 

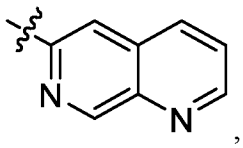
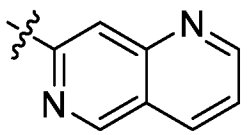
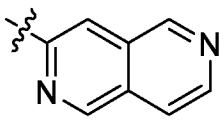
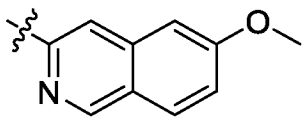
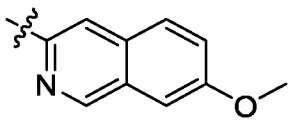
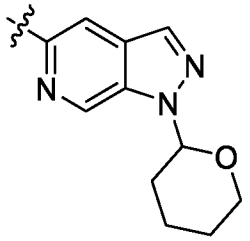
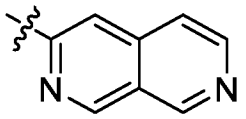
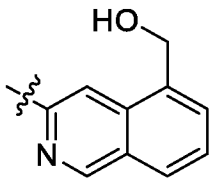
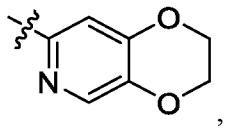
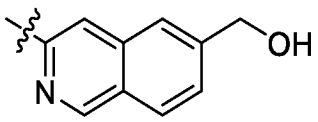
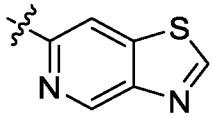
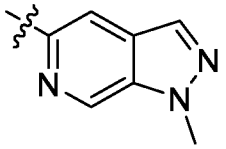
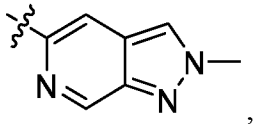
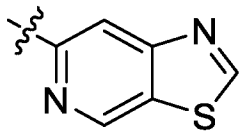
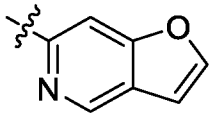
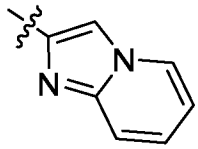
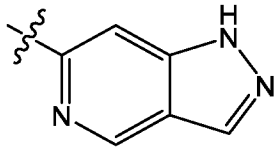
, конденсированное с кольцом B.

18.bb Соединение по любому из вариантов реализации 15B-18B, отличающееся тем, что кольцо B выбрано из группы, состоящей из 

, 

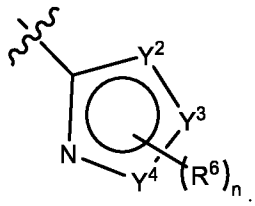
, 

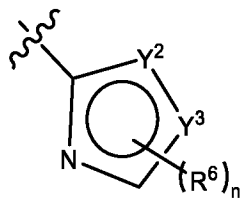
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

19B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-19B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C или 16C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что f равен 1.

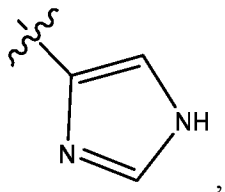
20B. Соединение по варианту реализации 1B, 2B, 3B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что f равен 0, и кольцо B представляет собой

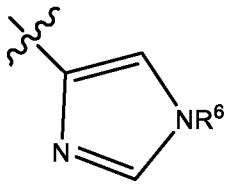

.

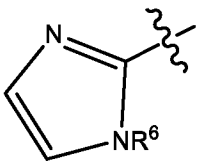
21B. Соединение по варианту реализации 20B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что кольцо B представляет собой  ; где

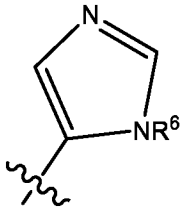
n равен 0 или 1; и

Y^2 и Y^3, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, NR^6, S, O и CR^6, при условии, что только один из Y^2 и Y^3 может представлять собой N, NH, NR^6, S или O.

22B. Соединение по варианту реализации 20B или 21B, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что кольцо B выбрано из группы, состоящей из 

, 

, 

и 

.

23B. Соединение по любому из вариантов реализации 20B-22B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила и гидрокси-C_1-C_3 алкила.

24B. Соединение по варианту реализации 23B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метила этила, *н*-пропила, $-CH_2CH_2OH$ и $-CH_2CH_2CH_2OH$.

25B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-24B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C или 16C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 1.

26B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-24B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C или 16C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 0.

27B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-14B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C или 16C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 2.

28B. Соединение по варианту реализации 27B, отличающееся тем, что один R^6 выбран из группы, состоящей из метила и метокси, а другой R^6 выбран из группы, состоящей из метила, метокси, галогена и $-OCH_2CH_2OH$.

31C. Соединение по любому из вариантов реализации 1-28B или 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C или 16C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фенила, $-CD_3$, $-CH_2CF_3$ и $-CH_2CH_2OH$.

29B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-28B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C или 31C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из водород, метила, этила, фенила и $-CH_2CH_2OH$.

30B. Соединение по варианту реализации 29B или 31C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой метил.

33C. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-30B или 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C или 31C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-метил, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, C_3-C_7 циклоалкила, -(C_1-C_3 алкил)-фенила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила, и при этом указанный фенил отдельно или как часть -(C_1-C_3 алкил)-фенила, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси.

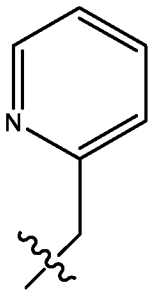
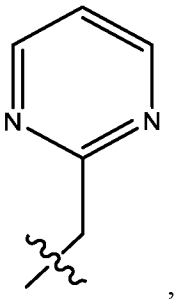
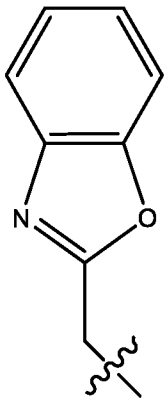
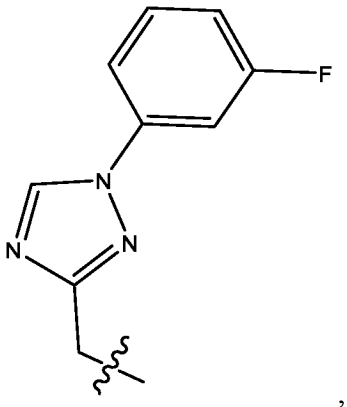
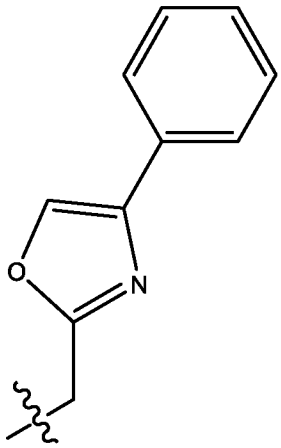
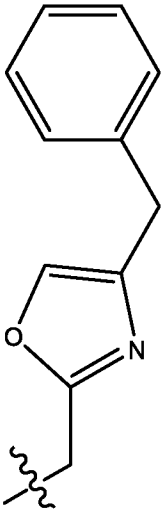
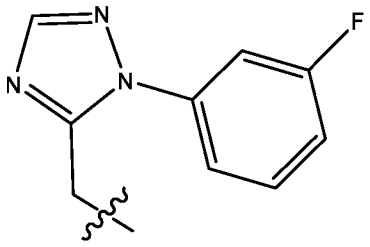
31B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-30B или 33C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-метил, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, C_3-C_7 циклоалкила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила, и при этом указанный фенил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси.

32B. Соединение по варианту реализации 31B или 33C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой (6-членный гетероарил)-метил, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов, который находится в орто-положении относительно точки присоединения в указанном 6-членном гетероариле, представляет собой атом азота.

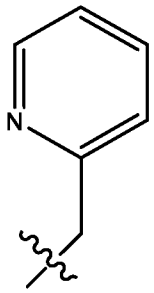
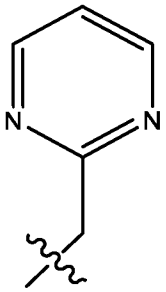
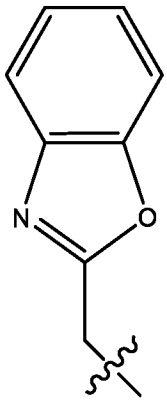
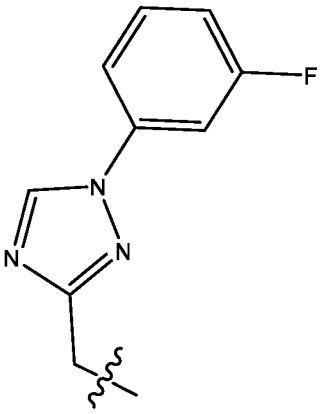
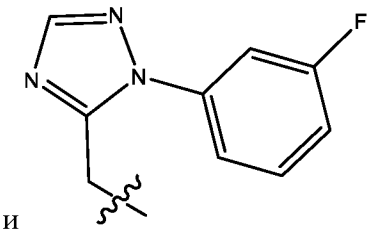
35C. Соединение по варианту реализации 33C или 32B, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинил-метила, пиримидинил-метила, бензоксазол-метила, оксазолил-метила и триазолил-метила, каждый из которых необязательно замещен фенилом или бензилом, и при этом указанный фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, метила и хлора.

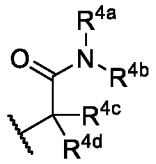
33B. Соединение по варианту реализации 31B, 32B или 35C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинил-метила,

пиримидинил-метила, бензоксазол-метила и триазолил-метила, каждый из которых необязательно замещен фенилом, и при этом указанный фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, метила и хлора.

36C. Соединение по варианту реализации 35C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и .

34B. Соединение по варианту реализации 33B или 36C, или его фармацевтически приемлемая

соль, отличающиеся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  и  .

35B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-30B или 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C, 31C, 33C, 35C или 36C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой  .

36B. Соединение по варианту реализации 35B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2SCH_3$; и R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо.

37B. Соединение по варианту реализации 36B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород.

37bb. Соединение по варианту реализации 36B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4c} представляет собой водород или метил; и R^{4d} представляет собой водород.

37bbb. Соединение по варианту реализации 36B или 37bb или его фармацевтически приемлемая

соль, отличающиеся тем, что R^{4c} представляет собой метил; и R^{4d} представляет собой водород.

38B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-37B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} представляет собой водород.

39B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил.

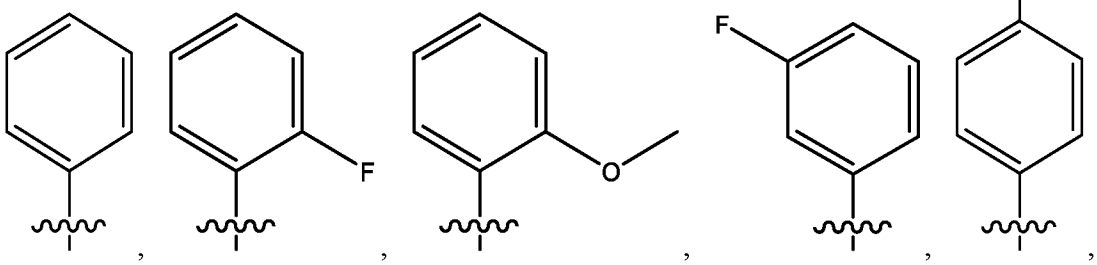
42C. Соединение по варианту реализации 39B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил или 3-метилпентан-3-ил.

43C. Соединение по варианту реализации 39B или 42C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой трет-бутил или изопропил.

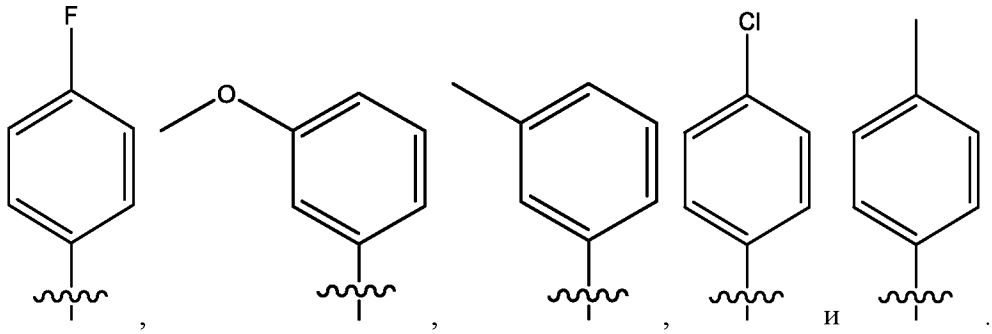
40B. Соединение по варианту реализации 39B или 42C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой трет-бутил.

41B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

42B. Соединение по варианту реализации 41B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и метокси.

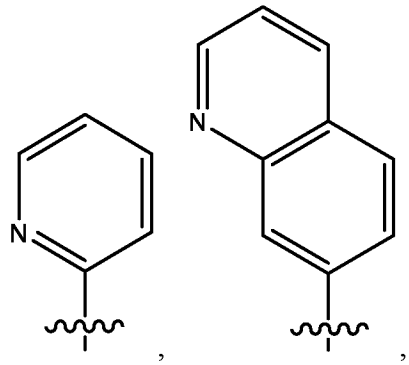
43B. Соединение по варианту реализации 42B, отличающееся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из 

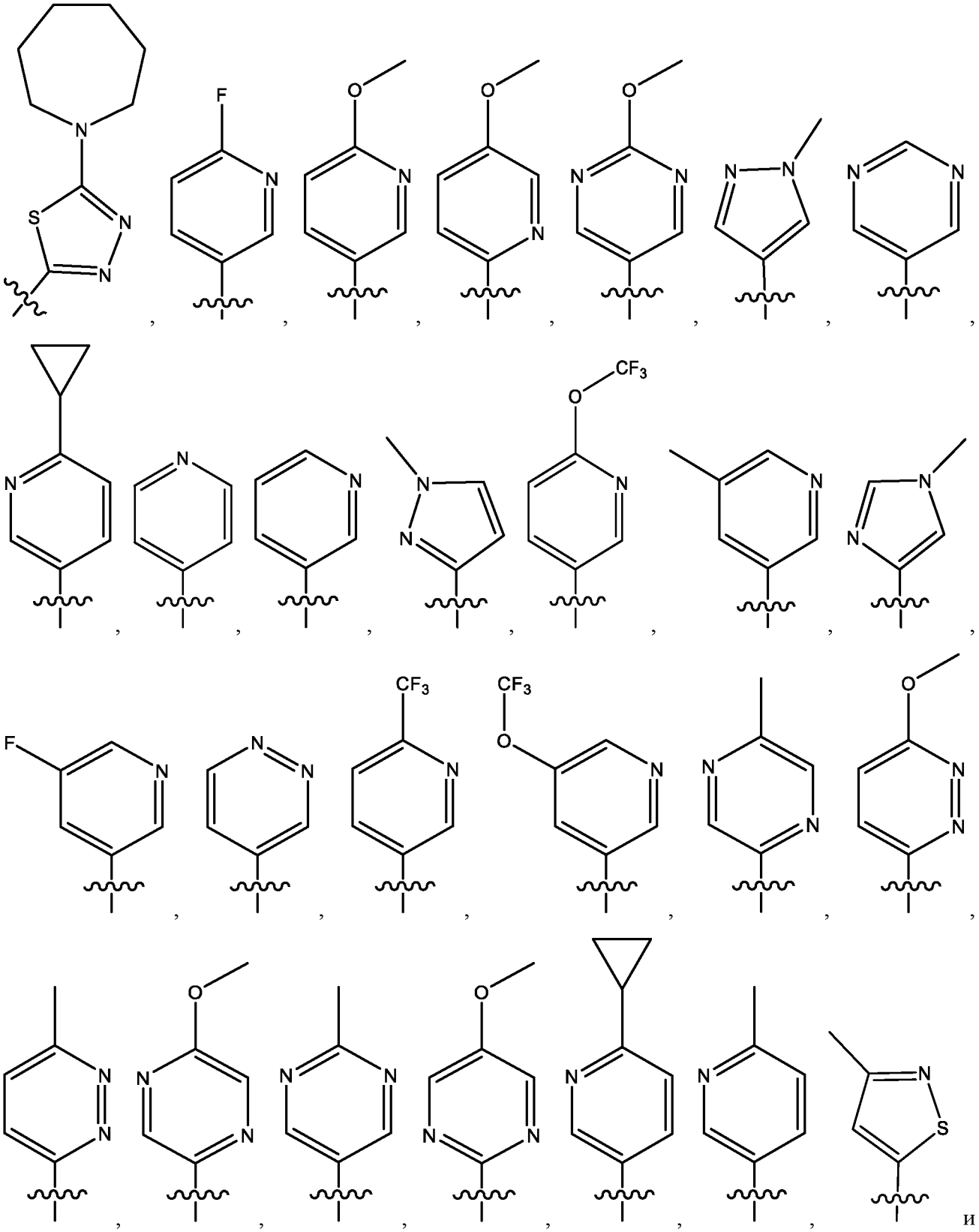
,

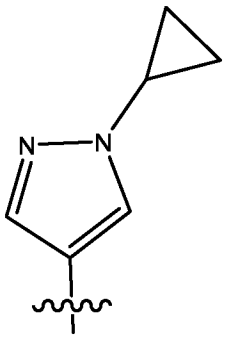


44B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой 5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила.

45B. Соединение по варианту реализации 44B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил или хинолинил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси, азепанила, циклопропила, $-CF_3$, $-OCF_3$ или метила.

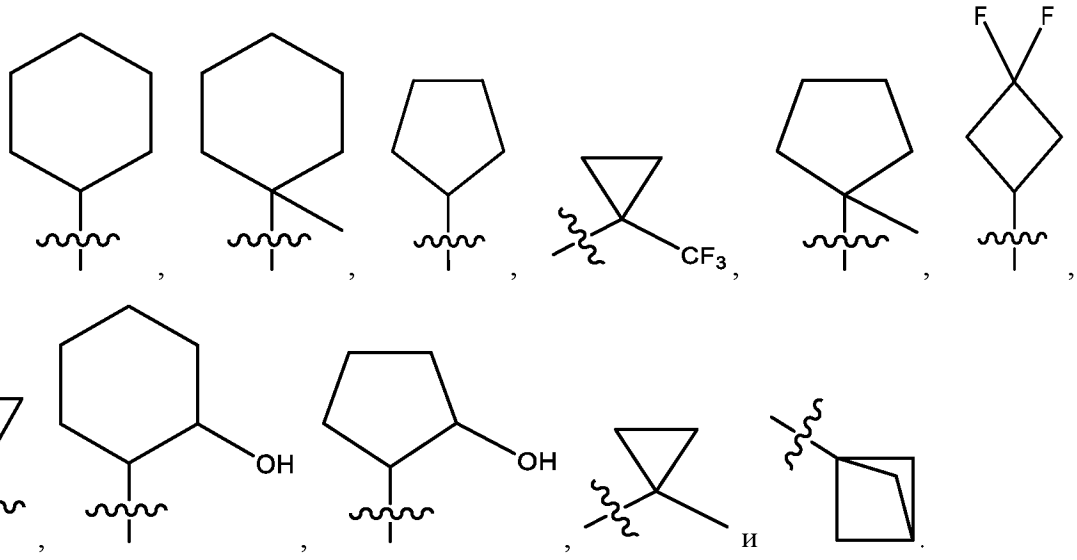
46B. Соединение по варианту реализации 45B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из 





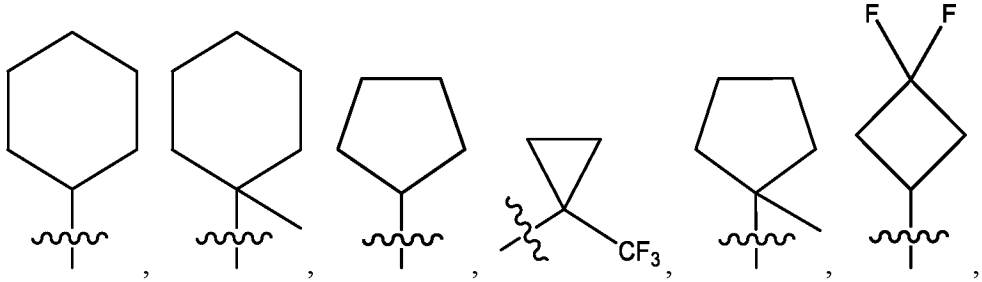
47B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой C_3-C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

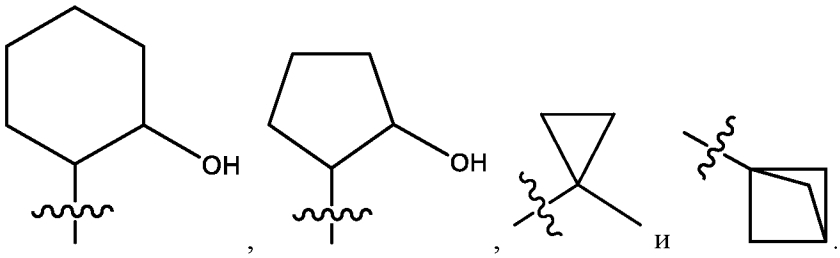
48B. Соединение по варианту реализации 47B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, -CF_3, фтора или гидрокси.

52C. Соединение по варианту реализации 48B, отличающееся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из 

и .

49B. Соединение по варианту реализации 48B или 52C, отличающееся тем, что R^{4a} выбран из

группы, состоящей из 



и .

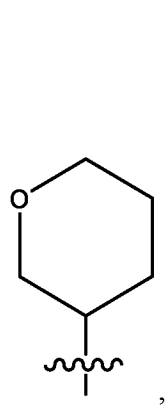
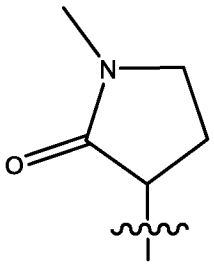
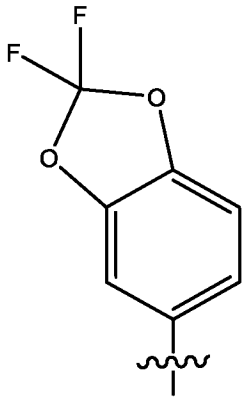
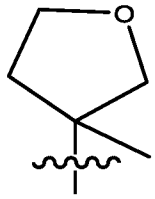
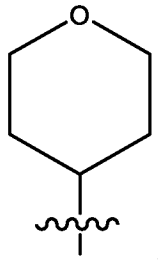
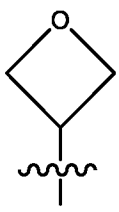
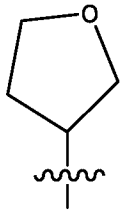
53C. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой 4-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

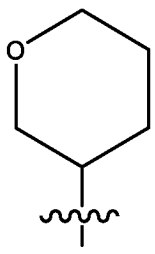
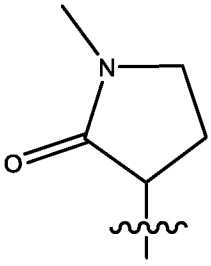
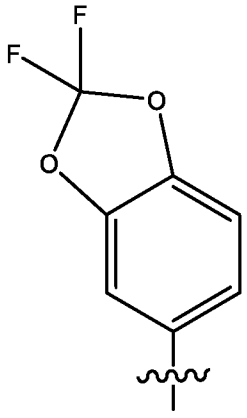
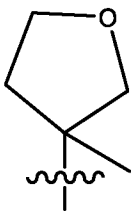
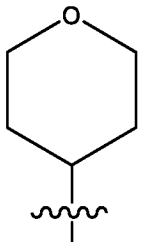
50B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или 53C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой 5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

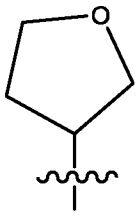
54C. Соединение по варианту реализации 53C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила, оксетанила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо.

51B. Соединение по варианту реализации 50B или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо.

55C. Соединение по варианту реализации 54C, отличающееся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

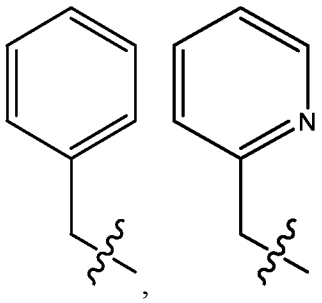
52B. Соединение по варианту реализации 51B или 55C, отличающееся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  и



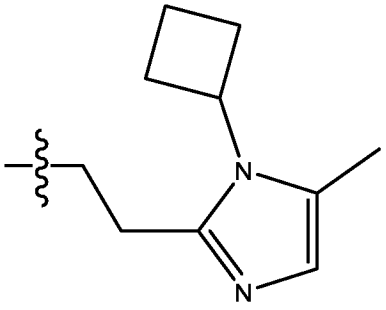
53B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкил или (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического гетероциклила.

54B. Соединение по варианту реализации 53B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из фенил-метила, 1-циклобутил-2-этил-5-метил-1H-имидазолила и пиридинил-метила.

57C. Соединение по п. 53B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из бензила, 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этила и пиридинил-метила.

55B. Соединение по варианту реализации 54B или 57C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из 

,

и 

.

59C. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из гидрокси-C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила и -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, где R^{J1} и R^{J2}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил.

60C. Соединение по варианту реализации 59C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH, -$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -CH_2CF_3.

56B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH и -$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

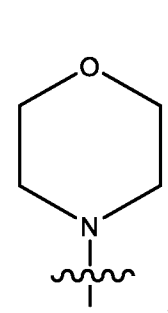
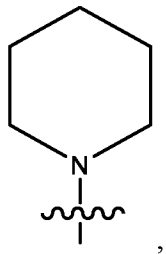
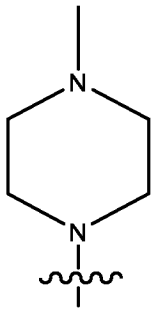
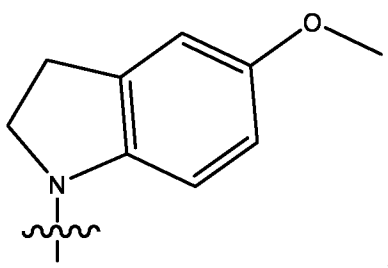
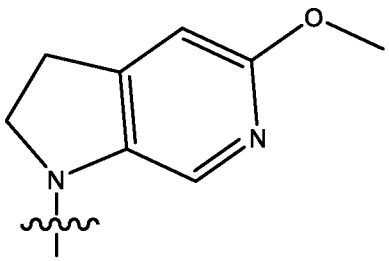
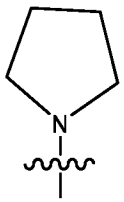
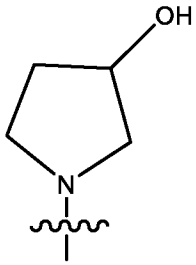
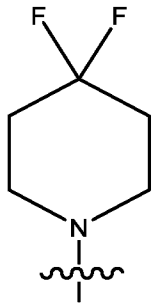
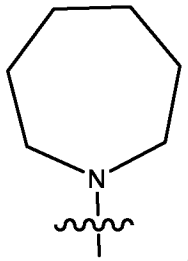
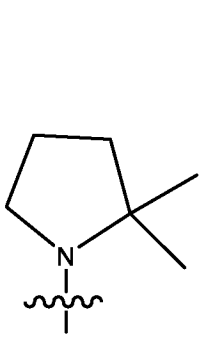
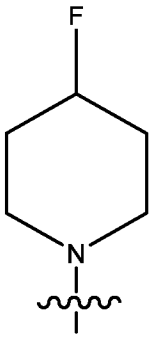
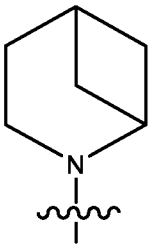
61C. Соединение по варианту реализации 59C, 60C или 56B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой -$C(CH_3)_2CH_2OH$.

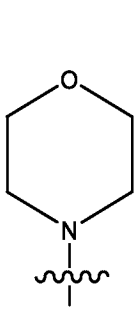
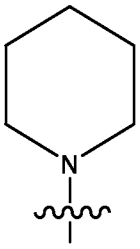
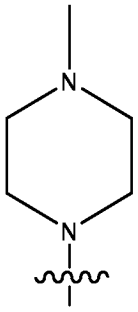
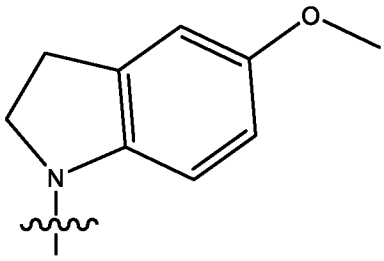
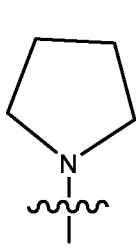
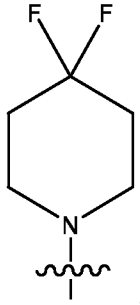
57B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B-38B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси.

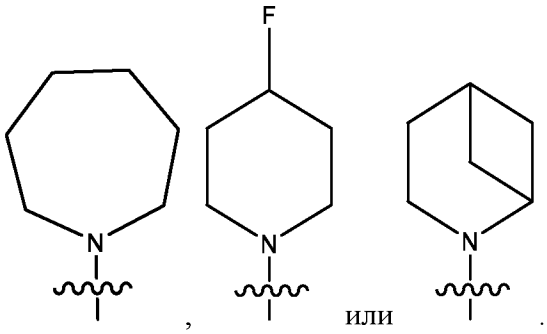
63C. Соединение по варианту реализации 57B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азепанил, индолинил, азабицикло[3.1.1]гептанил, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин или пиперазинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, метила, фтора и метокси.

58B. Соединение по варианту реализации 57B или 63C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азепанил, индолинил, азабицикло[3.1.1]гептанил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора и метокси.

64C. Соединение по варианту реализации 63C или 58B или его фармацевтически приемлемая

соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или .

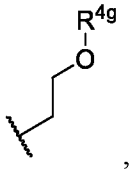
59B. Соединение по варианту реализации 58B или 64C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют  ,  ,  ,  ,  ,  .



, или .

60B. Соединение по любому из вариантов реализации 35B, 39B-56B, 42C, 43C, 52C, 53C, 54C, 55C, 59C, 60C или 61C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_3 алкила.

61B. Соединение по варианту реализации 60B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидин-2-он или пирролидин-2-он, необязательно замещенный одним или двумя метилами.

62B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-30B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C или 31C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой 

, где R^{4g} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила и C_1-C_3 алкила.

63B. Соединение по п. 62B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4g} выбран из группы, состоящей из фенила и метила.

64B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-28B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C или 31C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

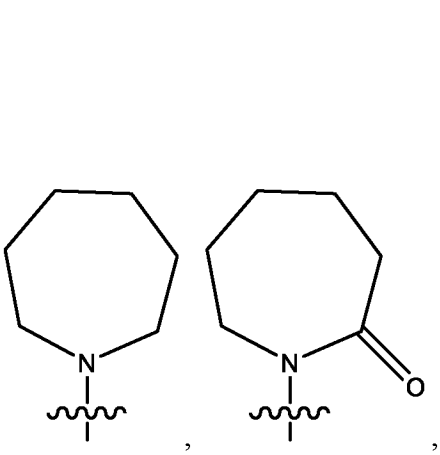
причем если указанный 7-членный гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями,

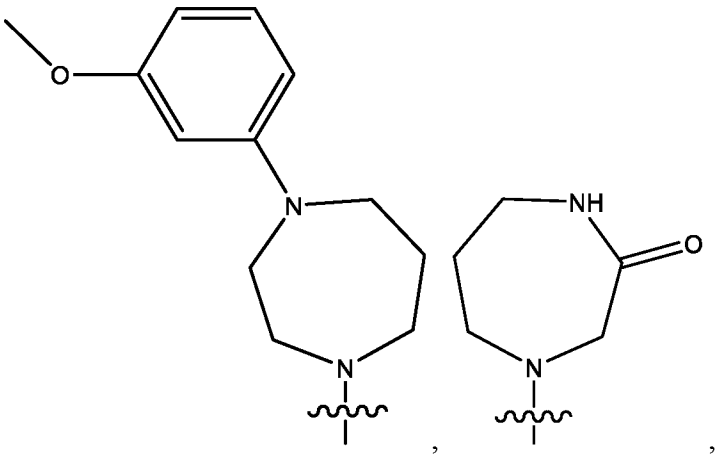
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, выбраны из N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

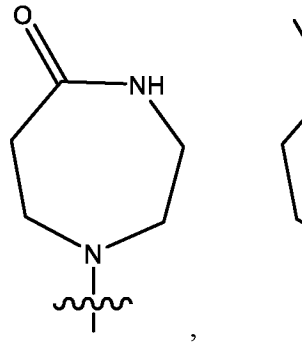
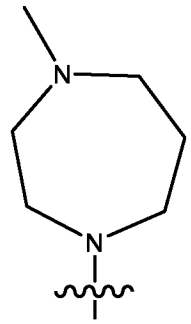
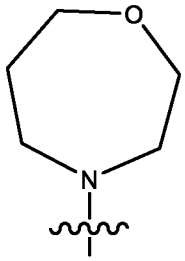
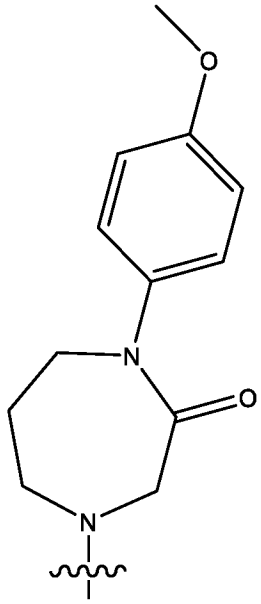
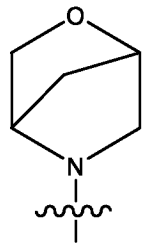
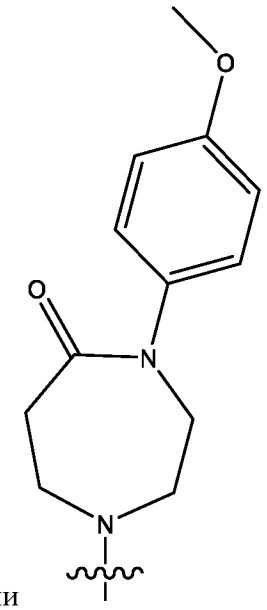
при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила.

65B. Соединение по варианту реализации 64B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, причем указанный гетероциклил необязательно замещен одним метилом или оксо-группой; или 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий два гетероатома, причем указанные гетероатомы представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, метила и оксо, и при этом указанный фенил необязательно замещен метокси-группой.

66B. Соединение по варианту реализации 65B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 

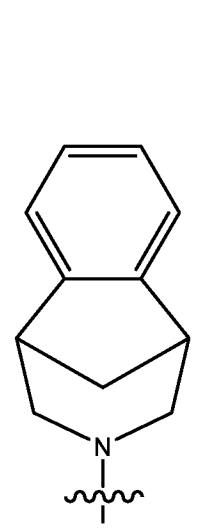
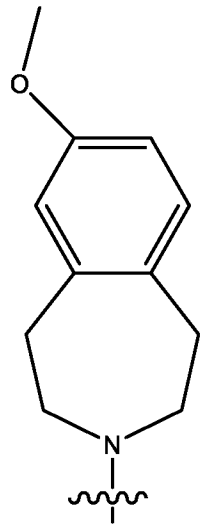
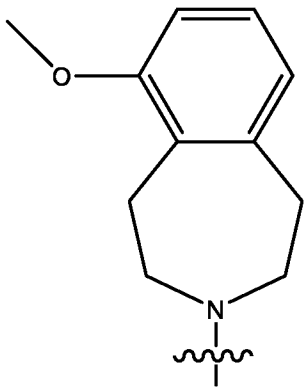
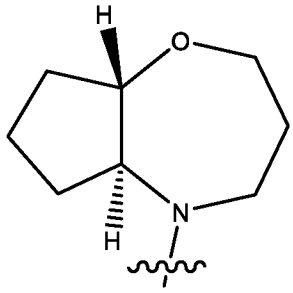
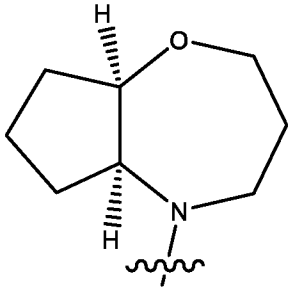
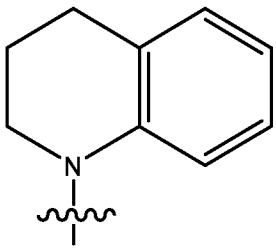
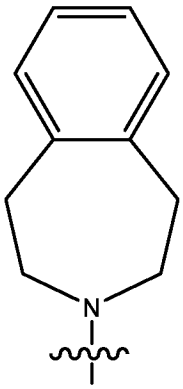
, 

,


,

,

,

,


или .

67B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-28B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C или 31C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, или 12-членный бициклический конденсированный и мостиковый гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси, гидрокси и галогена.

68B. Соединение по варианту реализации 67B или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

69B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-28B, 1C, 8C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C или 31C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом; причем

указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен группой $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1 или 2;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фенила, циклопентила и циклогексила;

и

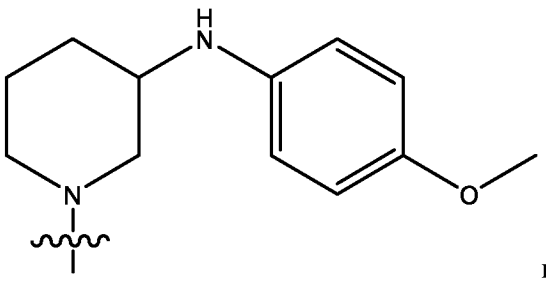
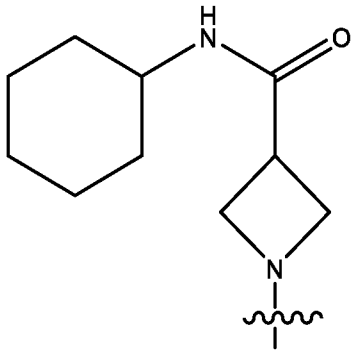
указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или

двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и -NR^qR^w; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил,

причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

70B. Соединение по варианту реализации 69B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют  или  .

71B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-70B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C, 31C, 33C, 35C, 36C, 42C, 52C, 53C, 54C, 55C, 61C, 63C или 64C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^x в каждом случае представляет собой метил.

72B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-71B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C, 31C, 33C, 35C, 36C, 42C, 52C, 53C, 54C, 55C, 61C, 63C или 64C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что m равен 0.

73B. Соединение по любому из вариантов реализации 1B-71B, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C, 31C, 33C, 35C, 36C, 42C, 52C, 53C, 54C, 55C, 61C, 63C или 64C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что m равен 2.

79C. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что

Z представляет собой N;

p равен 1;

f равен 1;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, циано, -NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, -O-R^{bb}, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; причем

алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси или -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb} необязательно замещен гидрокси-группой, гидрокси-C_1-C_3-алкилом, галогеном или C_1-C_3 алкокси;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или -NR^GR^H;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил;

при этом указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил для R^6 или R^{bb} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

и

R^{G1} и R^{H1}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

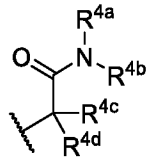
или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, фенила, $-CH_2CH_2OH$ и необязательно дейтерированного метила или этила;

R^4 представляет собой  ; где

R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2SCH_3$;

R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо;

R^{4b} представляет собой водород или метил;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{10} алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или мостикового бициклического гетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 4-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила; причем указанный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила;

R^{J1} и R^{J2} независимо представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый

бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

R^x в каждом случае представляет собой C_1-C_3 алкил; и

m равен 0, 1 или 2.

74B. Соединение по варианту реализации 1B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что

Z представляет собой N;

p равен 1;

f равен 1;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3 алкила, циано, -NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-$(CH_2)_u$-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

u представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или -NR^GR^H;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил;

при этом указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

или

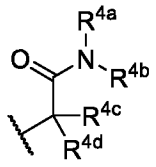
две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5-или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный

моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фенила и $-CH_2CH_2OH$;

R^4 представляет собой  ; где

R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2SCH_3$;

R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо;

R^{4b} представляет собой водород или метил;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или мостикового бициклического гетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклически или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила; причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарил-алкил для R^{4a} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкила, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила;

или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

R^x в каждом случае представляет собой C_1-C_3 алкил; и

m равен 0, 1 или 2.

75B. Соединение по варианту реализации 74B или 79C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что m равен 0.

76B. Соединение по варианту реализации 74B or 79C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что m равен 2, и R^x в каждом случае представляет собой метил.

77B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-76B или 79C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6;

Y^3 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^2 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6;

Y^2 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^3, Y^4 представляет собой CH или C-R^6;

или

Y^1 представляет собой N, и каждый Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

77bb. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-77B или 79C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R^6, Y^3 представляет собой CH, и Y^4 представляет собой CH.

83C. Соединение по любому из вариантов реализации 79C или 75B-77bb или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, -O-R^{bb}, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, галоген-C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила и -NR^GR^H; где

R^{bb} представляет собой -NR^GR^H, 4-6-членный моноциклический гетероциклил или C_3-C_7 циклоалкил;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил; и при этом

указанный циклоалкил или гетероциклил для R^6 или R^{bb} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила.

84C. Соединение по варианту реализации 83C, отличающееся тем, что R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, тетрагидрофуранила, оксетанила, морфолинила и пирролидинила, каждый из которых необязательно замещен гидрокси-группой или метилом; или R^{bb} представляет собой $-N(CH_3)_2$.

78B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-77B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_3 алкила, $-O-(CH_2)_u-R^{bb}$, галоген-C_1-C_3 алкокси, $-O-R^{cc}-O-R^{dd}$, галоген-C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила и $-NR^GR^H$; где

R^{bb} представляет собой $-NR^GR^H$, 4- или 5-членный моноциклический гетероциклил или C_3-C_7 циклоалкил;

u представляет собой целое число от 0 до 3;

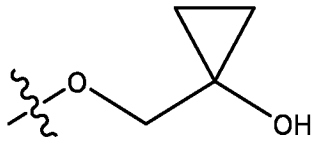
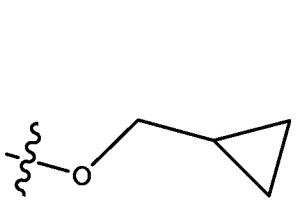
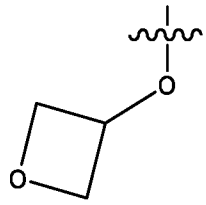
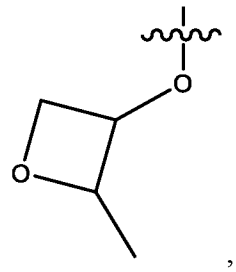
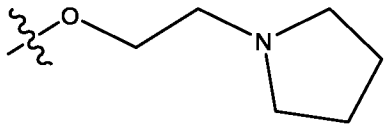
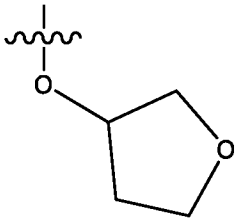
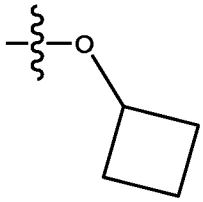
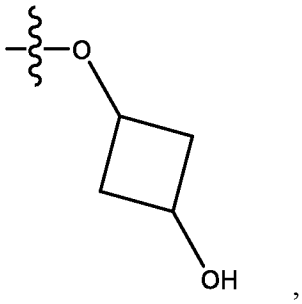
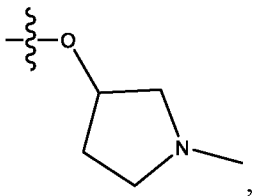
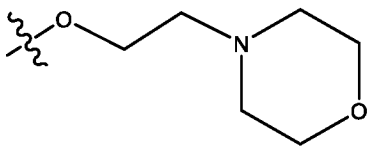
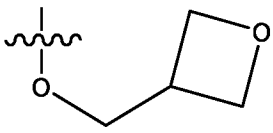
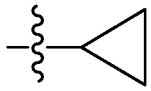
R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

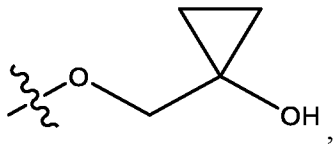
R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил; и при этом

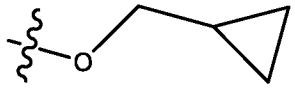
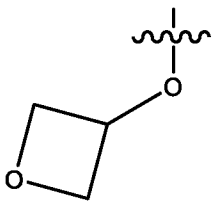
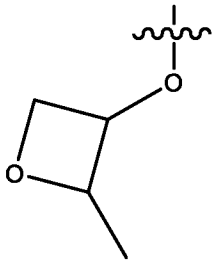
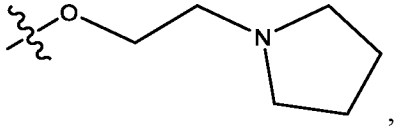
указанный циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила.

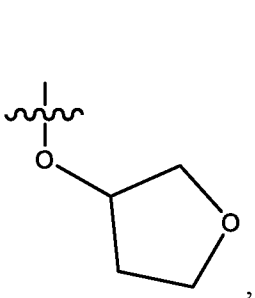
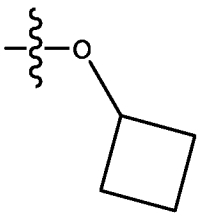
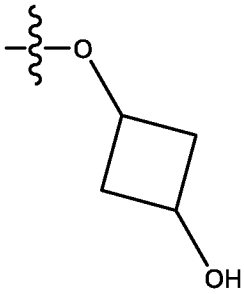
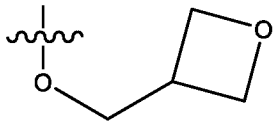
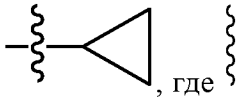
79B. Соединение по варианту реализации 78B, отличающееся тем, что R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, тетрагидрофуранила, оксетанила и пирролидинила, каждый из которых необязательно замещен гидрокси-группой или метилом.

85C. Соединение по любому из вариантов реализации 79C, 75B-77B или 84C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, метила, фтора, хлора, этила, $-N(CH_3)_2$, гидрокси, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-OCH_2CH(CH_2OCH_3)OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,

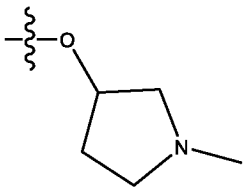
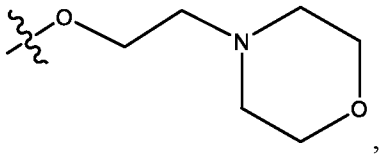
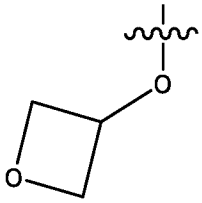











и  , где означает точку присоединения к кольцу B.

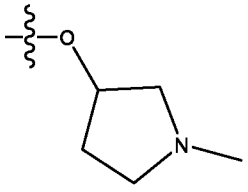
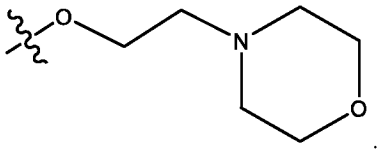
80B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-79B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, метила, фтора, хлора, этила, $-N(CH_3)_2$, гидрокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,  ,

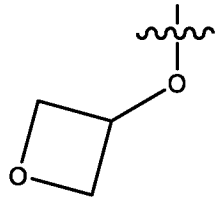





 ,  ,  ,  и  , где

означает точку присоединения к кольцу B.

86C. Соединение по варианту реализации 85C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$,  или  ,  .

87 C. Соединение по варианту реализации 86C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$,  или  .

81B. Соединение по варианту реализации 80B или 86C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ или  .

82B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-77B или его фармацевтически

приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют пиразолильное, диоксанильное, пиридинильное, пиримидинильное, тиазолильное, фуранильное, диоксоланильное или фенильное кольцо, конденсированное с кольцом B, причем указанное кольцо необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, метокси, тетрагидропиранила, -CH_2OH и метила.

83B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-82B, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой метил.

84B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-82B, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 1.

85B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-84B, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} представляет собой водород.

92C. Соединение по любому из вариантов реализации 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из:

i. трет-бутила или изопропила;

ii. фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и метокси;

iii. пиридинила, пиримидинила, пиразолила, изотиазолила, пиидазинила или хинолинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси, азепанила, циклопропила, -CF_3, -OCF_3 и метила;

iv. циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, -CF_3, фтора и гидрокси;

v. тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо;

vi. бензила, 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этила и пиридинил-метила; и

vii. -$C(CH_3)_2CH_2OH$, -CH_2CH_2OH и -$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

86B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-84B, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из:

i. трет-бутила;

ii. фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и метокси;

iii. пиридинила, пиримидинила, пиразолила, изотиазолила, пиридазинила или хинолинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси, азепанила, циклопропила, $-CF_3$, $-OCF_3$ или метила;

iv. циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, фтора или гидрокси;

v. тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо;

vi. фенил-метила, 1-циклобутил-2-этил-5-метил-1H-имидазолила и пиридинил-метила; и

vii. $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

87B. Соединение по любому из вариантов реализации 74B-84B, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, отличающееся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азепанил, индолинил, азабицикло[3.1.1]гептанил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора и метокси.

88B. Соединение по варианту реализации 1B или 1C или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что

Z представляет собой N;

f равен 1;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, $-NR^GR^H$, галогена и C_1-C_3 алкокси;

p равен 1

n равен 0 или 1

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси или циано;

m равен 0; и

R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из

которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила;

при этом указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил или 12-членный бициклический мостиковый, конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси.

89B. Соединение по варианту реализации 88B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

90B. Соединение по варианту реализации 88B или 89B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6, при его наличии, выбран из группы, состоящей из $-N(CH_3)_2$, метила, метокси, фтора и хлора.

91B. Соединение по любому из вариантов реализации 88B-90B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, причем указанный гетероциклил необязательно замещен одним метилом или оксо-группой; или 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий два гетероатома, причем указанные гетероатомы представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, метила и оксо, и при этом указанный фенил необязательно замещен метокси-группой.

92B. Соединение по любому из вариантов реализации 88B-90B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, или 12-членный бициклический конденсированный, мостиковый гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси, гидрокси и галогена.

93B. Соединение по любому из вариантов реализации 88B-90B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом; причем

указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен группой $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1 или 2;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фенила, циклопентила и циклогексила;

и

указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси.

94B. Соединение по варианту реализации 1B, 74B или 1C, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что

Z представляет собой N;

p равен 1;

f равен 1;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, представляют собой CH или C-R^6.

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, -O-$(CH_2)_u$-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd} и C_3-C_6 циклоалкила; или R^6 в каждом случае представляет собой -O-R^{bb} или -O-(C_1-C_6 алкокси)-R^{bb}, где

u представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или -NR^GR^H;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил;

причем указанный циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

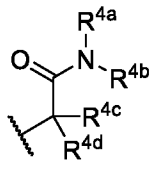
и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

n равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фенила и -CH_2CH_2OH;

R^4 представляет собой 

; где

R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, -CH_2OH и -$CH_2OC(CH_3)_3$;

R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо;

R^{4b} представляет собой водород или метил;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или мостикового бициклического гетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила; причем укаазанный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарил-алкил для R^{4a} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкила, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила;

или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

R^x в каждом случае представляет собой C_1-C_3 алкил; и

m равен 0, 1 или 2.

95B. Соединение по варианту реализации 94B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R^6, Y^3 представляет собой CH, и Y^4 представляет собой CH.

96B. Соединение по варианту реализации 94B или 95B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из гидрокси-C_1-C_6 алкокси и -O-$(CH_2)_u$-R^{bb}; где

u представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или $-NR^GR^H$;

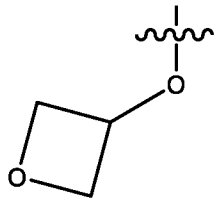
причем указанный циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил; и

n равен 0, 1 или 2.

97B. Соединение по варианту реализации 96B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из

$-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, и  .

98B. Соединение по любому из вариантов реализации 94B-97B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что:

R^3 представляет собой метил;

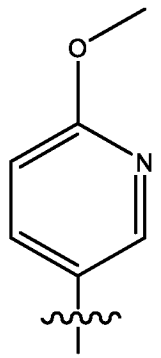
каждый R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород;

R^{4b} представляет собой водород; и

R^{4a} выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_6-C_{10} моноциклического или бициклического арила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси и галоген-C_1-C_3 алкокси.

99B. Соединение по варианту реализации 98B или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, фенила и пиридинила, причем указанный фенил или пиримидинил необязательно замещен C_1-C_3 алкокси-группой.

100B. Соединение по варианту реализации 99B или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из трет-бутила и 

.

101B. Соединение по варианту реализации 1A, 1B или 1C, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

102B. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации 1B-101B, 1A-47A, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C, 31C, 33C, 35C, 36C, 42C, 52C, 53C, 54C, 55C, 61C, 63C, 64C, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

103B. Способ ингибирования транспорта железа, опосредованного ферропортином, у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1B-101B, 1A-47A, 1C, 5C, 9C, 10C, 11C, 12C, 13C, 14C, 15C, 16C, 31C, 33C, 35C, 36C, 42C, 52C, 53C, 54C, 55C, 61C, 63C, 64C, 79C, 83C, 84C, 85C, 86C или 87C или фармацевтической композиции по варианту реализации 102B.

[168] В общих способах и примерах представлены иллюстративные способы получения соединений. Специалистам в данной области техники понятно, что для синтеза указанных соединений могут быть использованы другие пути синтеза. Несмотря на то, что на схемах, в общих способах и примерах представлены и описаны конкретные исходные материалы и реагенты, вместо них можно без труда использовать другие исходные материалы и реагенты с получением многочисленных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие иллюстративные соединения, полученные описанными способами, могут быть дополнительно модифицированы с учетом настоящего описания, с использованием обычных химических приемов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Общие схемы синтеза

[169] Общие подходы к синтезу соединений FPN1 **1a** и **1b.** В некоторых вариантах реализации соединение **1a** может быть синтезировано так, как показано на схеме **1**, центральное промежуточное соединение **2a** может быть замещено различными замещенными аминами **3a**

способом A с получением промежуточного соединения **4a**, которое затем связывают с различными металлорганическими реагентами **5a** с получением конечного соединения **1a**. Альтернативно, конечное соединение **1a** может быть синтезировано так, как показано на схеме **2**. Промежуточное соединение **2a** может быть замещено первичным амином **6a** с получением промежуточного соединения **7a**, после связывания с металлорганическим реагентом **5a** полученное промежуточное соединение **8a** можно алкилировать с помощью галогенида с получением соединения **1a**. Конечное соединение **1b** может быть синтезировано в соответствии со схемой **3**. Промежуточное соединение **2a** замещают глицинатом **9a** с получением промежуточного соединения **10a**, после связывания с металлорганическим реагентом **5a** полученное промежуточное соединение **11a** подвергают омылению. Соответствующую промежуточную карбоновую кислоту **12a** связывают с различными аминами с получением соединения **1b**.

[170] Можно осуществлять модификации и изменения схем **1-3** на основании доступности исходных материалов и синтетической совместимости реагентов, исходных материалов или промежуточных соединений. Это должно быть очевидным для специалистов в данной области техники. Например, R_1 и R_2 могут представлять собой водород, галоген, простой алкил или могут объединяться с образованием кольца; R_3 может представлять собой водород или алкил; R_4 может представлять собой алкил, замещенный аминокарбонилом, алкокси; или R_3 и R_4 могут объединяться с образованием циклического амина. Для способа B можно использовать другой доступный гетероароматический реагент Сузуки или Стилле для получения конечного соединения 1**a**.

[171] На схеме 1 изображен способ получения иллюстративных соединений с применением способа A и способа B.

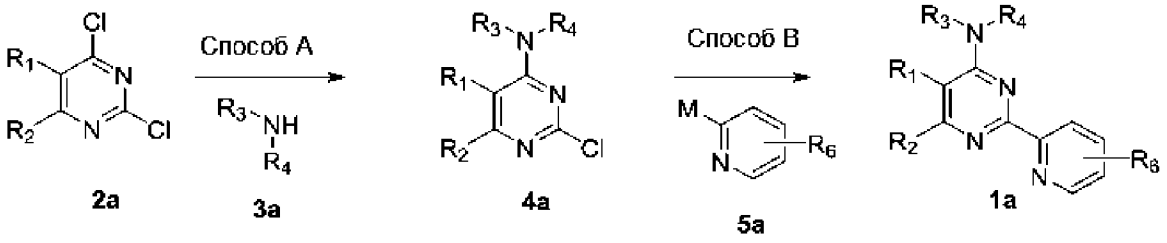


Схема 1

[172] На схеме 2 изображен способ получения иллюстративных соединений с применением способа A, способа B и способа C.

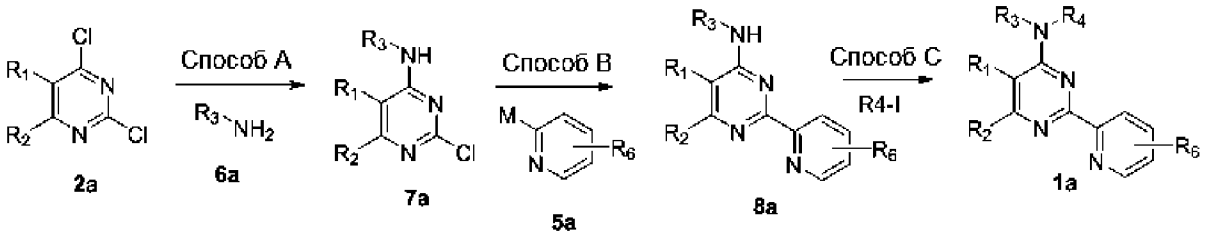


Схема 2

[173] На схеме 3 изображен способ получения иллюстративных соединений с применением способа A, способа B, способа D и способа E.

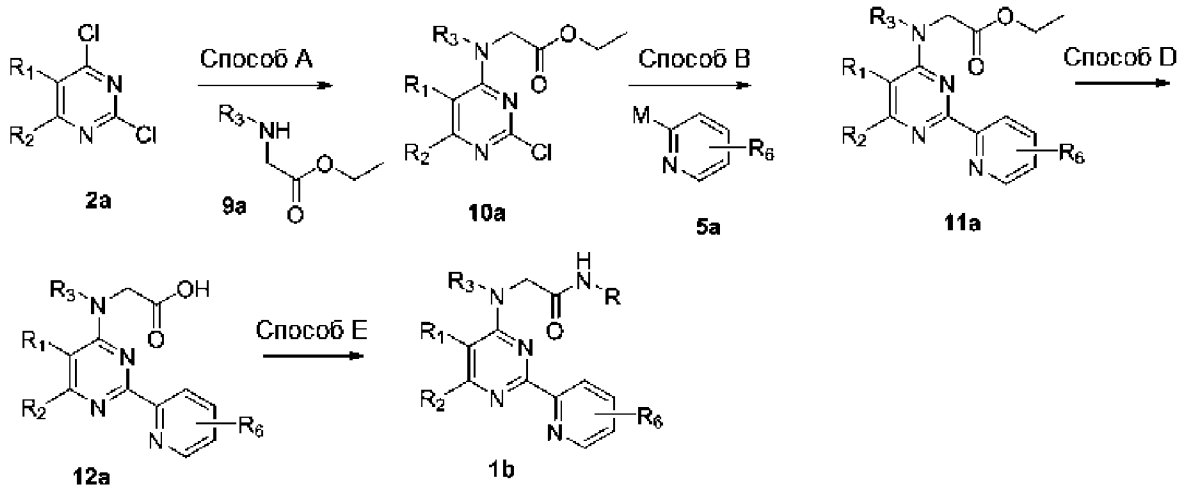


Схема 3

[174] Условия и реагенты для способов A-E представлены ниже в разделе «Примеры». Следующие примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения.

1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1.1

Способ A: Общий синтетический способ нуклеофильного связывания амина с промежуточным соединением 4a

[175] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали дихлорпиримидиновое промежуточное соединение 2a (1,00 экв.), CH_3CN, амин 3a (1,10 экв.) и триэтиламин (2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 80 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир с получением промежуточного соединения 4a.

Пример 1.2

Способ B: Общий синтетический способ перекрестного сочетания, опосредованного металлом

[176] В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали промежуточное соединение 4a (1,00 экв.), диоксан, металлорганический реагент 5 (2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) или подвергали очистке методом препаративной ВЭЖХ с получением соединения **1a, 8a** или **11a**.

Пример 1.3

Способ C: Общий синтетический способ алкилирования галогенидом для получения соединения **1a**

[177] Промежуточное соединение **8a** (1,00 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали на ледяной бане. Двумя порциями добавляли гидрид натрия (2,00 экв.) (60%) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. Медленно добавляли галогенид (2,00 экв.) и перемешивали смесь еще 1,5 часа. Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (100 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические фазы промывали небольшим количеством воды и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителя очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты). Очищенные фракции обрабатывали 1 М раствором HCl и сушили вымораживанием с получением соединения **1a**.

Пример 1.4

Способ D: Общий синтетический способ омыления для получения **12a**

[178] Промежуточное соединение **11a** (1,00 экв.) растворяли в ТГФ и метаноле. Гидроксид лития (5,00 экв.) растворяли в воде и по каплям добавляли к полученному выше раствору. Через 7 часов осторожно подкисляли смесь с помощью 6 М раствора HCl до pH 3 и выпаривали досуха. Остаток выпаривали совместно с толуолом и сушили под вакуумом с получением **12a**.

Пример 1.5

Способ E: Общий синтетический способ образования амида для получения **1b**

[179] Промежуточное соединение **12a** (1,00 экв.) суспендировали в N,N-диметилформамиде, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,50 экв.), амин (1,35 экв.) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 1,35 экв.). Через 40 часов добавляли этилацетат (50 мл) и раствор бикарбоната натрия (20 мл), разделяли

фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением соединения **1b**.

Пример 1.6

Экспериментальные способы получения общих промежуточных соединений

[180] На схеме 5 представлен способ получения промежуточного соединения I

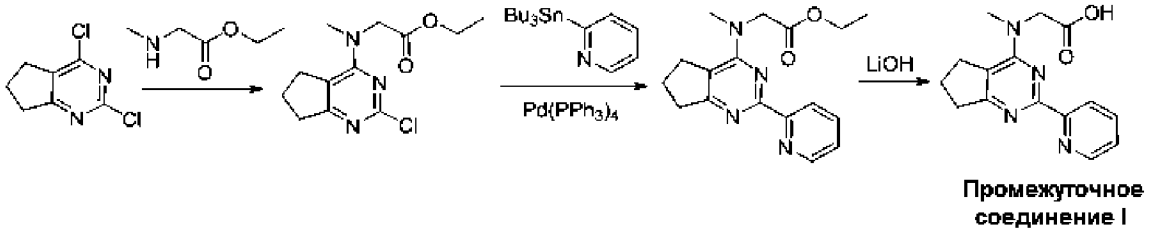
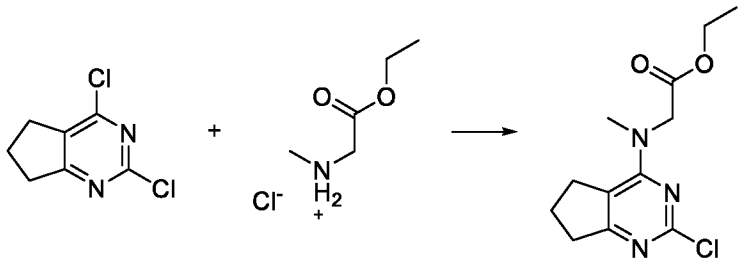


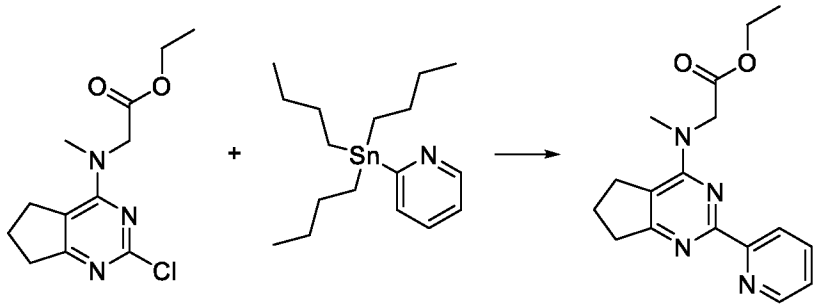
Схема 4

[181] Стадия 1



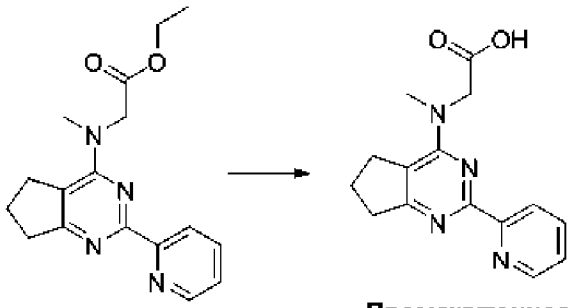
[182] 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (2,00 г; 10,58 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ацетонитриле (36 мл). Медленно добавляли хлорид (2-этокси-2-оксоэтил)(метил)азания (2,11 г; 13,75 ммоль; 1,30 экв., этиловый эфир саркозина HCl), затем N,N-диизопропилэтиламин (4,6 мл; 26,45 ммоль; 2,50 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 22 часов и затем при 50 °C в течение 20 часов. Выпаривали растворитель и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением этил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетата (2,18 г, 76%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,30 – 4,19 (м, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,11 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,88 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,12 – 2,02 (м, 2H), 1,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[183] Стадия 2



[184] Этил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетат (900,00 мг; 3,34 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (9 мл) и продували аргоном. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (2,34 мл; 6,67 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (385,58 мг; 0,33 ммоль; 0,10 экв.), закрывали реакционную емкость и затем перемешивали на нагревательной бане при 105 °C. Через 16 часов выпаривали растворитель и очищали остаток хроматографией на силикагеле (метанол/дихлорметан) с получением этил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетата (0,72 г, 62%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,83 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,39 – 8,28 (м, 1H), 7,86 – 7,77 (м, 1H), 7,41 – 7,32 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,20 (к, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,23 – 3,12 (м, 4H), 2,15 – 2,07 (м, 2H), 1,27 – 1,23 (м, 3H). МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 269,9.

[185] Стадия 3



Промежуточное соединение I

[186] Этил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетат (0,72 г; 2,30 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ТГФ (20 мл) и метаноле (5 мл). В полученный раствор по каплям добавляли гидроксид лития (0,28 г; 11,52 ммоль; 5,00 экв.), растворенный в воде (8 мл). Через 7 часов осторожно подкисляли смесь с помощью 6 М раствора HCl до pH 3 и выпаривали досуха. Остаток выпаривали совместно с толуолом и сушили под высоким вакуумом с получением гидрохлорида 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}уксусной кислоты (**промежуточное соединение I**) в виде

грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,84 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,21 – 8,12 (м, 1H), 7,75 (дд, *J* = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 3,28 – 3,27 (м, 2H), 3,07 – 3,01 (м, 2H), 2,15 – 2,05 (м, 2H). МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 284,9.

Пример 1.7

[187] На схеме 5 показан способ получения промежуточного соединения II

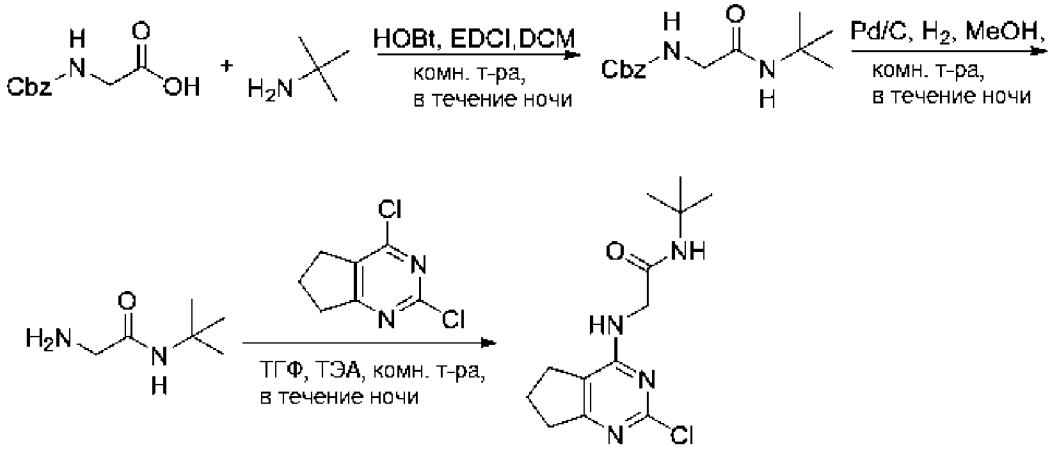
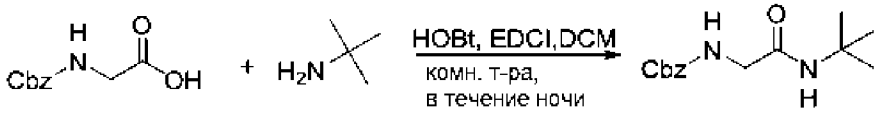
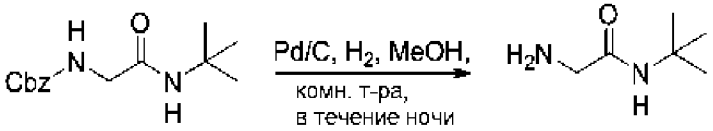


Схема 5

[188] Стадия 1

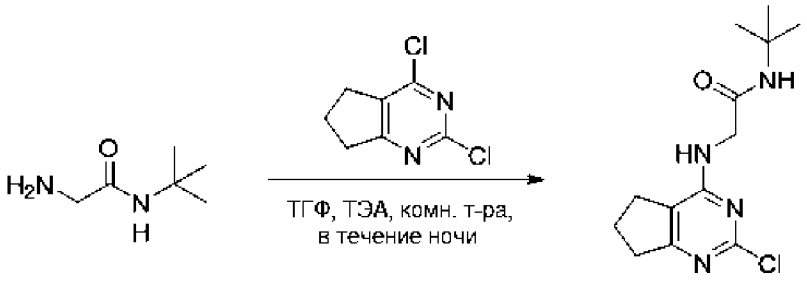


[189] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л помещали 2-(бензилоксикарбониламино)уксусную кислоту (20,0 г, 95,6 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (500 мл), HOBt (15,5 г, 114,7 ммоль, 1,20 экв.), EDCI (22,0 г, 114,7 ммоль, 1,20 экв.) и трет-бутиламин (21,0 г, 286,8 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ПЭ/ЭА эфир (0-50%). В результате получали 25,1 г (99%) бензил-N-[(трет-бутилкарбамоил)метил]карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, m/z): [M+H]+ 265.



[190] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали бензил-N-[(трет-бутилкарбамоил)метил]карбамат (7,0 г, 26,48 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (50 мл) и Pd/C(10%) (0,70

г, 10%). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм (101,3 кПа)). Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали полученную смесь. В результате получали 3,3 г (95%) 2-амино-N-трет-бутилацетамида в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: (ЭР, m/z): [M+H]+: 131.

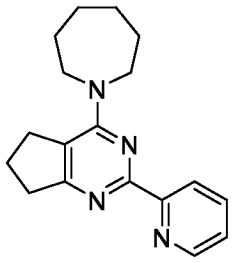


Промежуточное соединение II

[191] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (0,80 г, 4,23 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (20 мл), ТЭА (0,51 г, 5,04 ммоль, 1,19 экв.) и 2-амино-N-трет-бутилацетамид (0,58 г, 4,44 ммоль, 1,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/гексан (0-50%). В результате получали 0,688 г (57%) N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 283,1.

Пример 1.8

[192] Синтез 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 92).



[193] На схеме 6 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

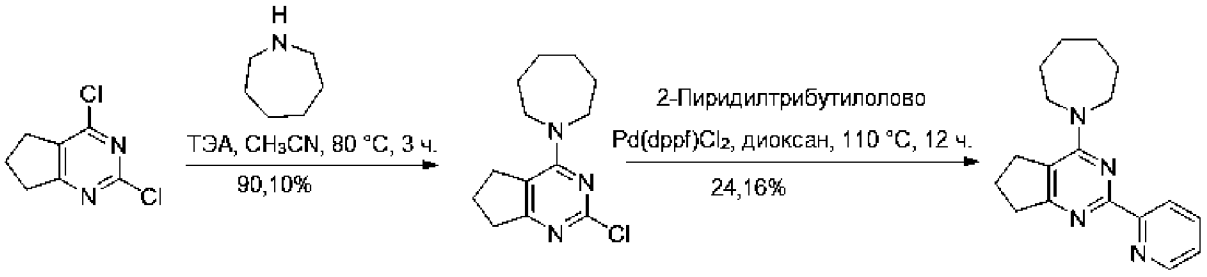
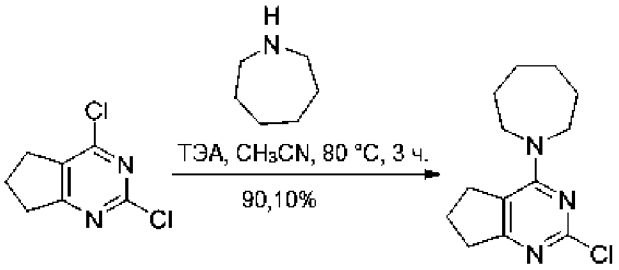


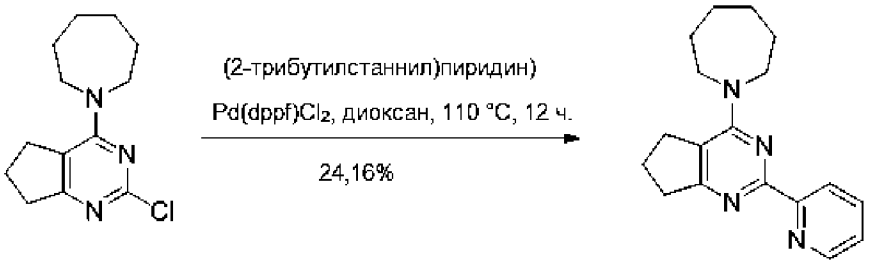
Схема 6

[194] Стадия 1



[195] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (500,00 мг, 2,645 ммоль, 1,00 экв.), ацетонитрил (20,00 мл, 0,487 ммоль, 0,18 экв.), азепан (314,78 мг, 3,174 ммоль, 1,20 экв.) и ТЭА (321,17 мг, 3,174 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3) с получением 600 мг (90,10%) 1-[2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана в виде твердого вещества.

[196] Стадия 2

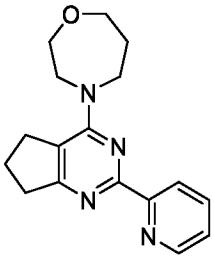


[197] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1-[2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан (300,00 мг, 1,192 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (20,00 мл), 2-(трибутилстаннил)пиридин (877,39 мг, 2,383 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (43,60 мг, 0,060 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C на масляной бане. Концентрировали полученную

смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из ЭА (этилацетат). В результате получали 79 мг (24,16%) 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,66 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,882 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=5,1 Гц, 6,0 Гц, 1H), 3,78-3,64 (м, 4H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,76 (с, 4H), 1,49 (с, 2H). ЖХМС: (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 295,2.

Пример 1.9

[198] Синтез 4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-оксазепана (соединение 93).



[199] На схеме 7 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

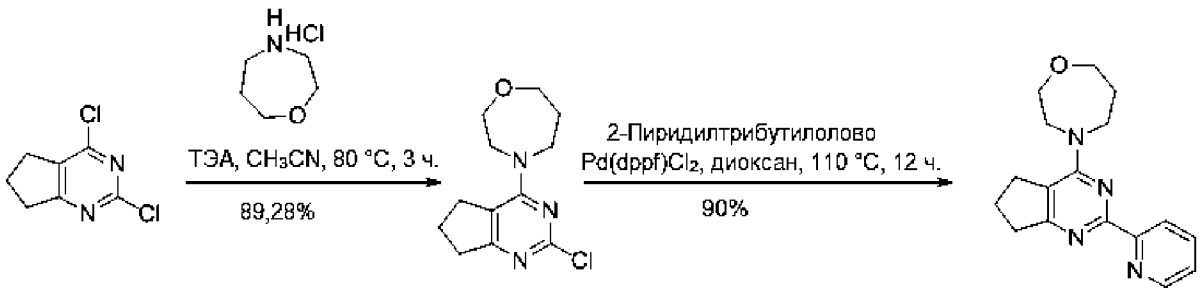
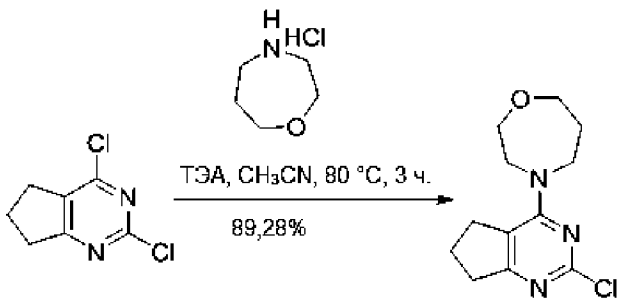


Схема 7

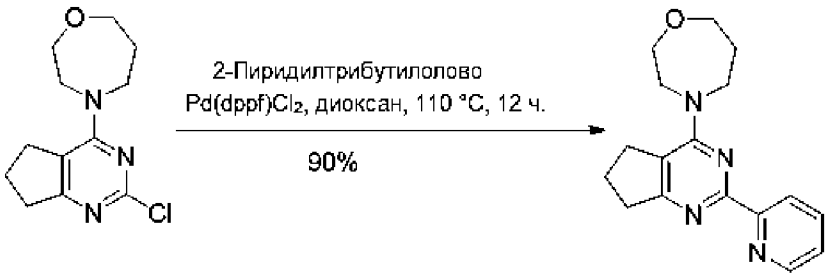
[200] Стадия 1



[201] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин (500,00 мг, 1,00 экв.), CH_3CN (10,00 мл), гидрохлорид 1,4-оксазепана (402,00 мг, 1,10 экв.) и ТЭА (534,00 мг, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 80 °C. За ходом реакции следили с помощь ЖХМС. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате получали 600 мг (89,28%) 4-[2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-оксазепана в виде коричневого твердого вещества.

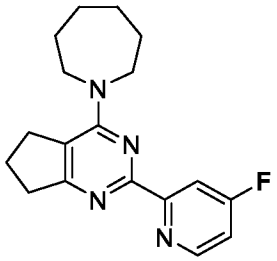
[202] Стадия 2



[203] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-[2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-оксазепан (0,30 г, 1,18 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (20 мл), 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,87 г, 2,36 ммоль, 2,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,04 г, 0,035 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C на масляной бане. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из ЭА. В результате получали 358,1 мг (90%) 4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-1-λ-4-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-оксазепана в виде светло-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 8,66 (дд, J=0,9, 0,9Гц, 1H), 8,25 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 4H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,08 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 4H). ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z 297,2.

Пример 1.10

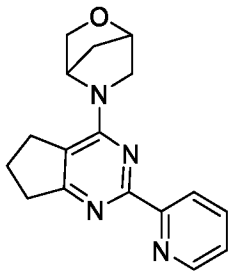
[204] Синтез 1-[2-(3-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 71).



[205] Соединение 71 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,77 – 7,68 (м, 1H), 7,54 (дт, J = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 3,82 (т, J = 6,1 Гц, 4H), 3,19 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,11 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,80 (с, 4H), 1,59 (п, J = 2,8 Гц, 4H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 312,4.

Пример 1.11

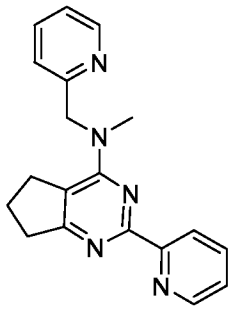
[206] Синтез 5-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептана (соединение 72).



[207] Соединение 72 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 295,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 1H), 7,39 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,00 – 3,94 (м, 2H), 3,83 – 3,76 (м, 2H), 3,20 – 2,96 (м, 4H), 2,19 – 1,94 (м, 4H).

Пример 1.12

[208] Синтез N-метил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиридин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (соединение 73)



[209] На схеме 8 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

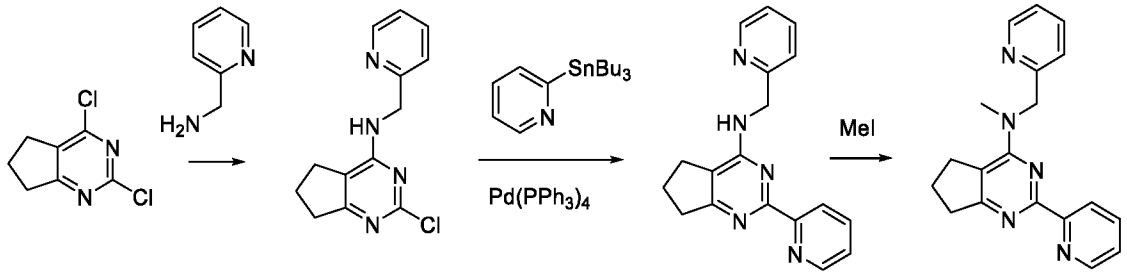
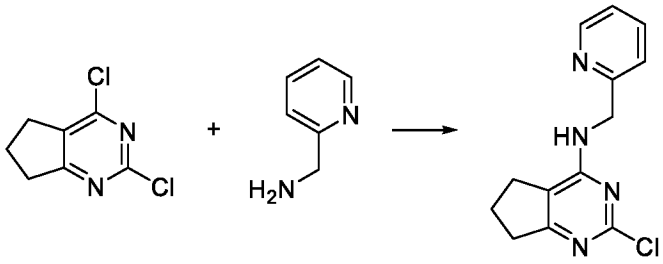


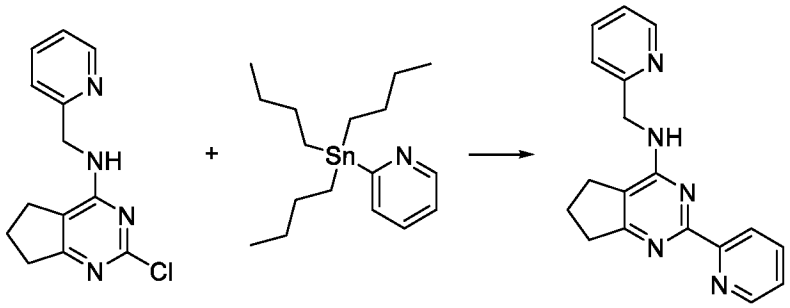
Схема 8

[210] Стадия 1



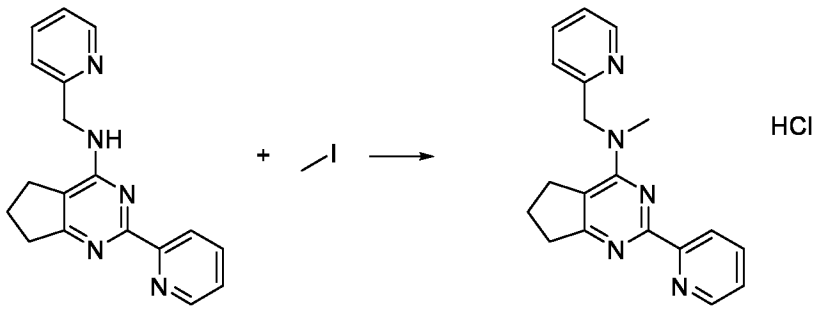
[211] 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (204,00 мг; 1,08 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ацетонитриле (4 мл). Добавляли 2-пиридинилметанамин (0,15 мл; 1,40 ммоль; 1,30 экв.), затем медленно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,28 мл; 1,62 ммоль; 1,50 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 18 часов, затем при 50 °C в течение 6 часов. Выпаривали растворитель и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент метанол/дихлорметан) с получением 2-хлор-N-(пиридин-2-илметил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (277 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,58 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,97 – 7,88 (м, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,87 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,79 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,19 – 2,09 (м, 2H).

[212] Стадия 2



[213] 2-Хлор-N-(пиридин-2-илметил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (274,00 мг; 1,05 ммоль; 1,00 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и продували полученную смесь аргоном. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,74 мл; 2,10 ммоль; 2,00 экв.) и затем тетракис(трифенилфосфан)палладий (121,44 мг; 0,11 ммоль; 0,10 экв.). Закрывали реакционную емкость и перемешивали содержимое на нагревательной бане при 105 °C в течение 16 часов. Выпаривали растворитель и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент метанол/дихлорметан) с получением 2-(пиридин-2-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (161 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,87 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,57 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (м, 1H), 7,80 – 7,73 (м, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 7,4, 4,9 Гц, 1H), 7,30 – 7,26 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,07 (д, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,11 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,95 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,24 – 2,16 (м, 2H). МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 304,0.

[214] Стадия 3

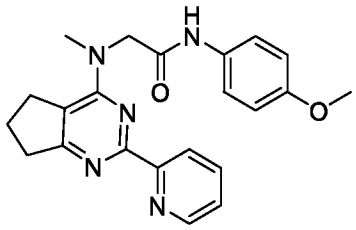


[215] 2-(Пиридин-2-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (0,16 г; 0,53 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ДМФА (10 мл) и охлаждали на ледяной бане. Двумя порциями добавляли гидрид натрия (42 мг; 1,05 ммоль; 2,00 экв.) (60%) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. Медленно добавляли иодметан (66 мкл; 1,05 ммоль; 2,00 экв.) и перемешивали смесь еще 1,5 часа. Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (100 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дополнительным количеством этилацетата (3 x 75

мл) и смесью 3:1 хлороформ:изопропанол (50 мл). Объединенные органические фазы промывали небольшим количеством воды (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителя очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты). Очищенные фракции обрабатывали 1 М раствором HCl и сушили вымораживанием с получением гидрохлорида N-метил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиридин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (90 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,08 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 8,69 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,62 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,29 – 7,98 (м, 3H), 7,75 – 7,68 (м, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,52 – 3,37 (м, 2H), 3,26 – 3,14 (м, 2H), 2,23 – 2,12 (м, 2H). МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 317,9.

Пример 1.13

[216] Синтез N-(4-метоксифенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 75).



[217] На схеме 9 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

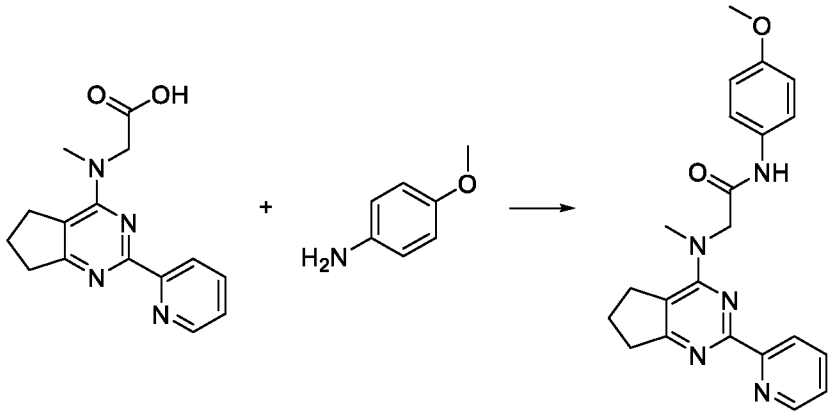


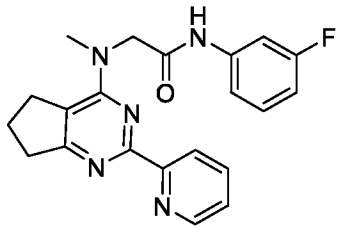
Схема 9

[218] Хлорид 2-{4-[(карбоксиметил)(метил)амино]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридин-1-ия (**промежуточное соединение I**) (150,00 мг; 0,35 ммоль; 1,00 экв.) суспендировали в N,N-диметилформамиде (3,5 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,15

мл; 0,87 ммоль; 2,50 экв.), 4-метоксианилин (57,5 мг; 0,47 ммоль; 1,35 экв.) и затем гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 177,6 мг; 0,47 ммоль; 1,35 экв.). Через 40 часов добавляли этилацетат (50 мл) и раствор бикарбоната натрия (20 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл). Промывали объединенные органические фазы раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителей очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-(4-метоксифенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (формиатная соль, 46 мг, 34%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,18 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,53 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 – 7,93 (м, 1H), 7,56 – 7,46 (м, 3H), 6,76 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,24 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,99 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,12 (п, *J* = 7,7 Гц, 2H). МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 390,1.

Пример 1.14

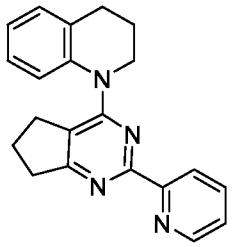
[219] Синтез N-(3-фторфенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 74).



[220] Соединение 74 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на 3-фторанилин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 379,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,80 (с, 1H), 9,10 – 8,96 (м, 1H), 8,67 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,21 – 8,09 (м, 1H), 7,72 – 7,58 (м, 2H), 7,40 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (м, 1H), 6,75 – 6,65 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,29 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,97 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,14 (п, *J* = 7,7 Гц, 2H).

Пример 1.15

[221] Синтез 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (соединение 76)



[222] На схеме 10 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

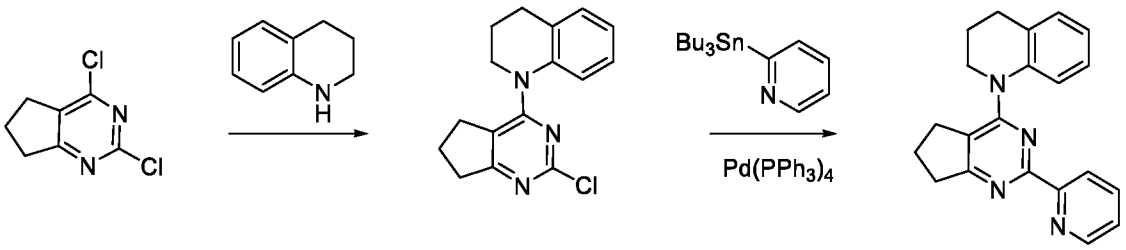
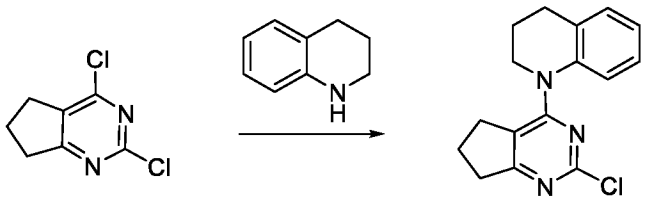


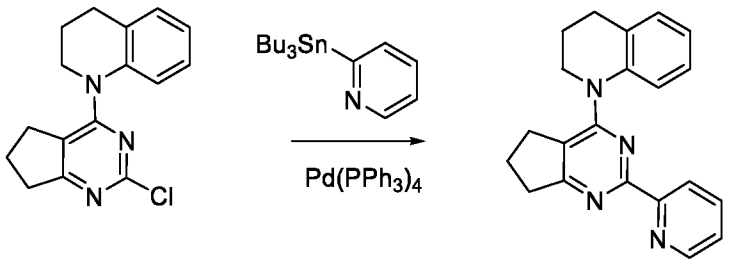
Схема 10

[223] Стадия 1



[224] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (100,00 мг; 0,53 ммоль; 1,00 экв.) в AcCN (2 мл) добавляли 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (73,98 мг; 0,56 ммоль; 1,05 экв.), затем основание Хюнига (0,19 мл; 1,06 ммоль; 2,00 экв.). Нагревали смесь при 75 °C в течение 2 часов, затем охлаждали смесь и концентрировали, разбавляли остаток водой, собирали полученный осадок фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (25 мг). ЖХМС ($ЭР^+$): $(M+H)^+$ = 286,2, 288,2.

[225] Стадия 2

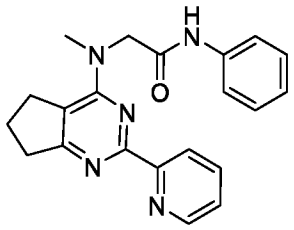


[226] К раствору 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-1,2,3,4-

тетрагидрохинолина (25,00 мг; 0,09 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (1,5 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (48,31 мг; 0,13 ммоль; 1,50 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (10,11 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.). Дегазировали смесь и нагревали при 110 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь и концентрировали, разбавляли AcCN и водой и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (36 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,73 – 8,67 (м, 1H), 8,42 (дт, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,96 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J = 7,5, 4,9, 1,3 Гц, 1H), 7,17 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 7,03 (тд, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,10 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,97 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,31 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,02 (дп, J = 36,1, 7,5, 7,0 Гц, 4H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 329,1.

Пример 1.16

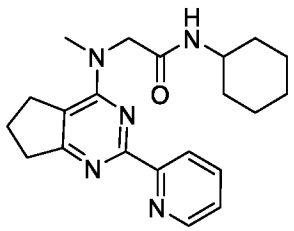
[227] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-фенилацетамида (соединение 77)



[228] Соединение 77 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на анилин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 360,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 – 8,87 (м, 1H), 8,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,08 – 7,96 (м, 1H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,59 – 7,51 (м, 1H), 7,25 – 7,17 (м, 2H), 7,01 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,26 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,18 – 2,07 (м, 2H).

Пример 1.17

[229] Синтез N-циклогексил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 78)

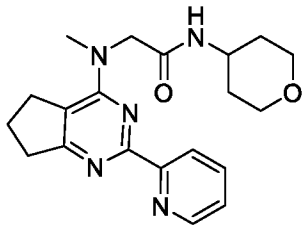


[230] Соединение 78 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин га

циклогексанамин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,07 – 8,93 (м, 1H), 8,59 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,12 – 8,01 (м, 1H), 7,83 – 7,64 (м, 1H), 7,59 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,78 – 3,68 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,24 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,00 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,17 – 2,07 (м, 2H), 1,75 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,65 – 1,58 (м, 2H), 1,56 – 1,49 (м, 1H), 1,28 – 1,06 (м, 5H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 366,0.

Пример 1.18

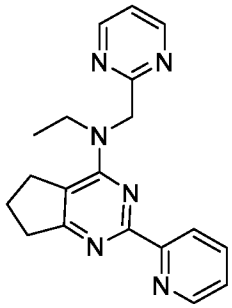
[231] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(оксан-4-ил)ацетамида (соединение 79)



[232] Соединение 79 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на 4-аминотетрагидропиран. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 368,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,32 (с, 1H), 8,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,81 – 8,73 (м, 1H), 8,45 – 8,35 (м, 1H), 7,92 – 7,84 (м, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,93 – 3,84 (м, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,40 – 3,30 (м, 4H), 2,96 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,16 – 2,11 (м, 2H), 1,75 – 1,56 (м, 4H).

Пример 1.19

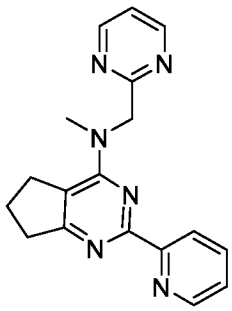
[233] Синтез N-этил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиримидин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (соединение 80)



[234] Соединение 80 синтезировали аналогично соединению 73, заменяя 2-пиридинилметанамин на 2-пиримидинилметиламин и заменяя иодметан на этилиодид. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 333,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,96 – 8,82 (м, 3H), 8,52 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,18 – 8,09 (м, 1H), 7,75 – 7,68 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,01 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,32 – 3,13 (м, 4H), 2,28 – 2,17 (м, 2H), 1,37 (т, *J* = 6,9 Гц, 3H).

Пример 1.20

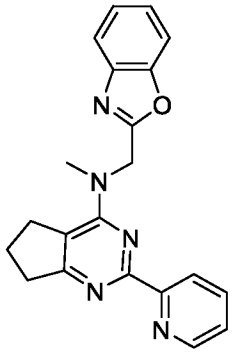
[235] Синтез N-метил-2-(пиридин-2-ил)-N-[(пиримидин-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (соединение 81)



[236] Соединение 81 синтезировали аналогично соединению 73, заменяя 2-пиридинилметанамин на 2-пиримидинилметиламин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 319,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,78 – 8,69 (м, 3H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 1H), 7,38 – 7,31 (м, 1H), 7,22 – 7,17 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,15 – 3,10 (м, 2H), 2,13 – 2,07 (м, 2H).

Пример 1.21

[237] Синтез N-[(1,3-бензоксазол-2-ил)метил]-N-метил-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (соединение 82)

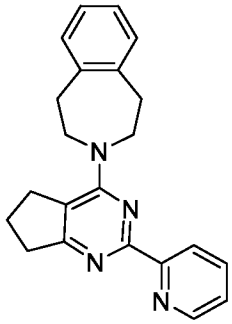


[238] Соединение 82 синтезировали аналогично соединению 73, заменяя 2-пиридинилметанамин на 1,3-бензоксазол-2-илметанамин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 358,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,82 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,86 – 7,77 (м, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 1H), 7,54 – 7,47 (м, 1H), 7,41 – 7,35 (м, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,29 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,18 – 3,11 (м, 2H), 2,16 – 2,12 (м, 2H).

Пример 1.22

[239] Синтез 3-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-

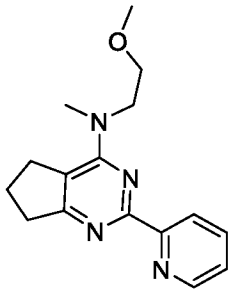
тетрагидро-1H-3-бензазепина (соединение 83)



[240] Соединение 83 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 343,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,81 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,80 (м, 1H), 7,39 (дд, *J* = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 4H), 6,10 (с, 2H), 4,08 – 3,99 (м, 4H), 3,15 – 3,02 (м, 8H), 2,19 – 2,08 (м, 2H).

Пример 1.23

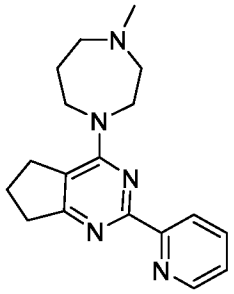
[241] Синтез N-(2-метоксиэтил)-N-метил-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (соединение 84)



[242] Соединение 84 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на N-(2-метоксиэтил)-N-метиламин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 285,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,81 (дд, *J* = 4,7, 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,34 (дд, *J* = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,89 – 7,80 (м, 1H), 7,50 – 7,27 (м, 3H), 3,97 – 3,90 (м, 2H), 3,70 – 3,63 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,23 – 3,14 (м, 4H), 2,16 – 2,07 (м, 2H).

Пример 1.24

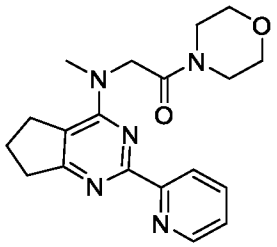
[243] Синтез 1-метил-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепана (соединение 85)



[244] Соединение 85 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 1-метил-1,4-диазепан. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 310,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,79 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,29 – 8,21 (м, 1H), 7,86 – 7,76 (м, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 1H), 4,36 – 4,22 (м, 2H), 3,98 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,50 – 3,40 (м, 2H), 3,28 – 3,18 (м, 2H), 3,11 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,03 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,56 (с, 2H), 2,15 – 2,04 (м, 2H).

Пример 1.25

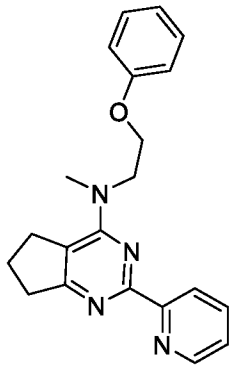
[245] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-она (соединение 86)



[246] Соединение 86 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на морфолин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 354,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,96 – 8,86 (м, 1H), 8,50 – 8,37 (м, 1H), 8,21 – 8,15 (м, 1H), 8,07 – 7,93 (м, 1H), 7,60 – 7,48 (м, 1H), 4,86 – 4,75 (м, 2H), 3,81 – 3,74 (м, 2H), 3,71 – 3,66 (м, 4H), 3,62 – 3,58 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,29 – 3,25 (м, 2H), 3,06 – 3,00 (м, 2H), 2,17 – 2,05 (м, 2H).

Пример 1.26

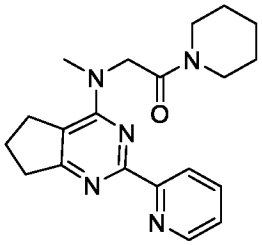
[247] Синтез N-метил-N-(2-феноксиэтил)-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (соединение 87)



[248] Соединение 87 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на N-метил-N-(2-феноксиэтил)амин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 285,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,09 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,57 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,16 – 8,00 (м, 1H), 7,69 – 7,63 (м, 1H), 7,29 – 7,25 (м, 2H), 6,98 – 6,91 (м, 1H), 6,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,36 (с, 4H), 3,61 (с, 3H), 3,45 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 3,29 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,24 – 2,13 (м, 2H).

Пример 1.27

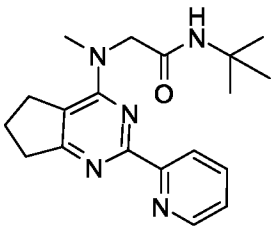
[249] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 88)



[250] Соединение 88 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на пиперидин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 352,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,03 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,69 – 8,55 (м, 1H), 8,23 – 8,07 (м, 1H), 7,74 – 7,64 (м, 1H), 5,17 – 4,78 (м, 2H), 3,64 – 3,56 (м, 2H), 3,52 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,33 – 3,20 (м, 4H), 2,20 – 2,10 (м, 2H), 1,73 – 1,62 (м, 4H), 1,57 – 1,49 (м, 2H).

Пример 1.28

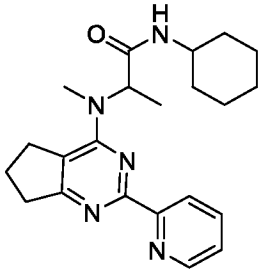
[251] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 89).



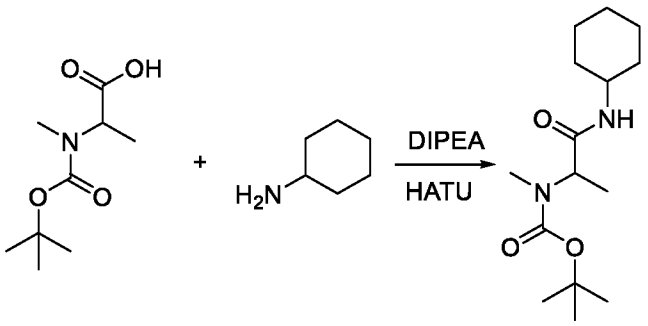
[252] Соединение 89 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на трет-бутиламин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,33 – 9,18 (м, 1H), 8,87 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,43 – 8,33 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,91 – 7,79 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,29 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,00 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,17 – 2,07 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 340,0.

Пример 1.29

[253] Синтез N-циклогексил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 91)



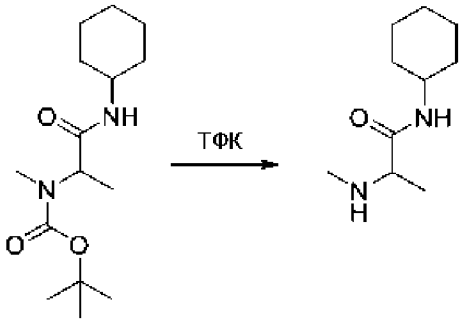
[254] Стадия 1



[255] 2-{[(Трет-бутокси)карбонил](метил)амино}пропановую кислоту (500 мг; 2,5 ммоль; 1 экв.) растворяли в ДМФА (6 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,1 мл; 6,15 ммоль; 2,5 экв.) и затем гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 1262 мг; 3,3 ммоль; 1,35 экв.). Добавляли циклогексанамин (0,38 мл; 3,3 ммоль; 1,35 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C. Через 14 часов разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50 мл), водой (15 мл) и раствором бикарбоната натрия (30 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл).

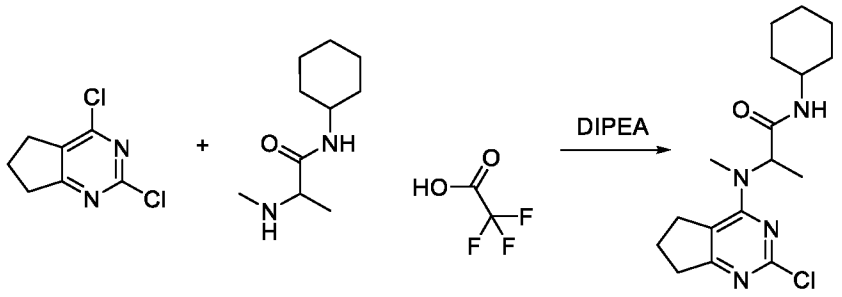
Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-N-[1-(циклогексилкарбамоил)этил]-N-метилкарбамата (0,48 г, 68%) в виде белых кристаллов. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 285,0$.

[256] Стадия 2



[257] Трет-бутил-N-[1-(циклогексилкарбамоил)этил]-N-метилкарбамат (0,48 г; 1,7 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (12 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифтоуксусную кислоту (6 мл) и перемешивали реакционную смесь при 20 °C. Через 1,6 часа выпаривали реакционную смесь до остатка и затем совместно выпаривали из толуола (40 мл). Неочищенный продукт, представляющий собой соль N-циклогексил-2-(метиламино)пропанамида с трифторуксусной кислотой, напрямую использовали на следующей стадии.

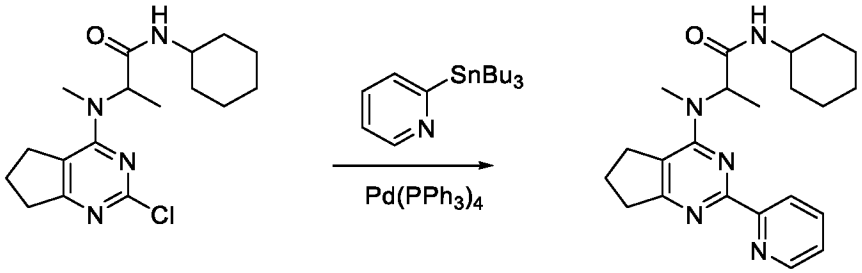
[258] Стадия 3



[259] Растворяли 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (150 мг; 0,79 ммоль; 1 экв.) в ацетонитриле (3 мл), содержащем соль N-циклогексил-2-(метиламино)пропенамида с трифторуксусной кислотой (355 мг; 1,19 ммоль; 1,5 экв.). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,55 мл; 3,2 ммоль; 4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 50 °C в течение 14 часов, затем при 60 °C в течение 6 часов и при 30 °C в течение 18 часов. После выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилпропанамида (174 мг,

65%) в виде пленки. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 337,2.

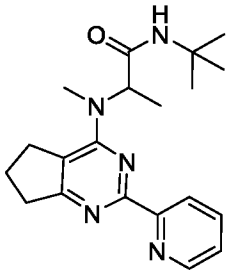
[260] Стадия 4



[261] Растворяли 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилпропанамид (174 мг; 0,52 ммоль; 1 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и продували полученный раствор газообразным Ar. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,39 мл; 1,03 ммоль; 2 экв.), затем тетракис(трифенилфосфан)палладий (60 мг; 0,05 ммоль; 0,1 экв.) Закрывали реакционную емкость и перемешивали на нагревательной бане при 110 °C в течение 15 часов. После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-циклогексил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропенамида (86 мг, 43%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 380,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,69 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,19 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 – 7,84 (м, 1H), 7,53 – 7,42 (м, 1H), 5,16 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,63 – 3,49 (м, 1H), 3,25 – 3,16 (м, 1H), 3,14 – 3,06 (м, 4H), 2,93 – 2,76 (м, 2H), 1,74 (с, 1H), 1,65 (с, 1H), 1,59 – 1,44 (м, 3H), 1,33 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,25 – 1,12 (м, 3H), 1,07 – 0,93 (м, 2H).

Пример 1.30

[262] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 90)

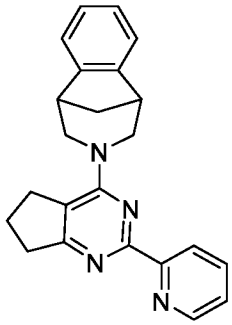


[263] Соединение 90 синтезировали аналогично соединению 91, заменяя циклогексанамин на трет-бутиламин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 354,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,80 – 8,74 (м,

1H), 8,50 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,09 – 8,01 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,66 – 7,59 (м, 1H), 5,14 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,24 – 3,10 (м, 2H), 3,05 – 2,88 (м, 2H), 2,15 – 1,97 (м, 3H), 1,40 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 9H).

Пример 1.31

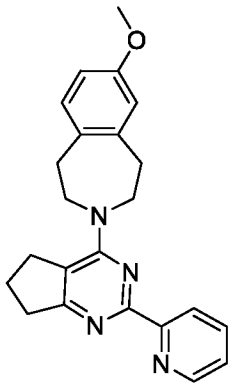
[264] Синтез 10-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-10-азатрицикло[6,3,1,0^{2,7}]додека-2,4,6-триена (соединение 1)



[265] Соединение 1 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 10-азатрицикло[6,3,1,0²,7]додека-2(7),3,5-триен. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 355,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,66 (с, 1H), 8,45 – 8,12 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 – 6,87 (м, 5H), 4,46 – 4,19 (м, 2H), 3,52 – 3,10 (м, 4H), 2,99 – 2,74 (м, 4H), 2,34 (с, 1H), 2,01 – 1,76 (м, 3H).

Пример 1.32

[266] Синтез 7-метокси-3-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина (соединение 2)

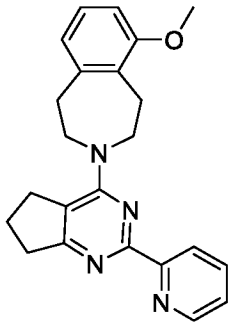


[267] Соединение 2 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 7-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 373,1 ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,90 – 8,70 (м, 1H), 8,40 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,90 – 7,76 (м, 1H), 7,43 – 7,31 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,77 – 6,60 (м, 2H), 4,10 – 3,91 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,15 – 2,91 (м, 8H), 2,19

– 2,07 (м, 2H).

Пример 1.33

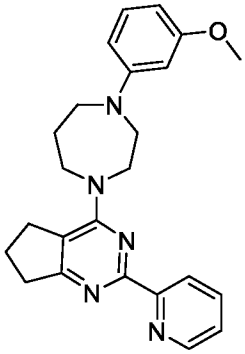
[268] Синтез 6-метокси-3-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина (соединение 3)



[269] Соединение 3 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 6-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 373,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,81 (дд, *J* = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,42 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,86 – 7,77 (м, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 1H), 7,14 – 7,07 (м, 1H), 6,79 – 6,74 (м, 2H), 4,00 (дт, *J* = 25,4, 4,9 Гц, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,17 – 3,03 (м, 8H), 2,15 – 2,06 (м, 2H).

Пример 1.34

[270] Синтез 1-(3-метоксифенил)-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепана (соединение 4)



[271] На схеме 11 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

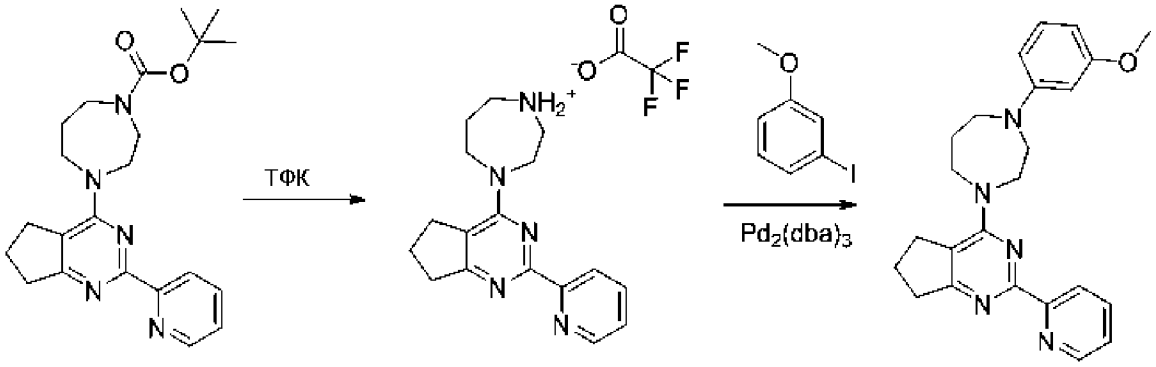
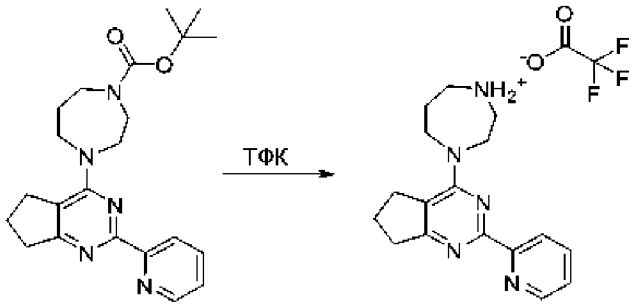


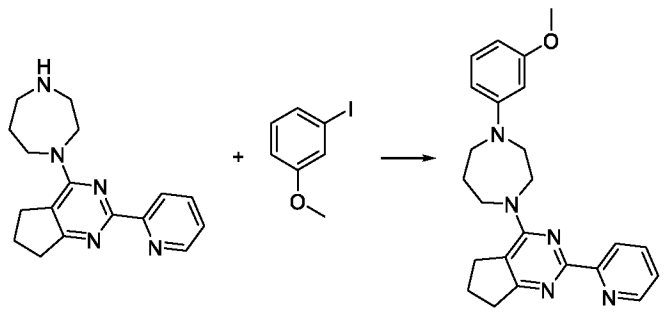
Схема 11

[272] Стадия 1



[273] Трет-бутил-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-1-карбоксилат (200 мг; 0,51 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл). Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C. Через 1 час выпаривали реакционную смесь досуха и выпаривали остаток совместно с толуолом. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 296$.

[274] Стадия 2



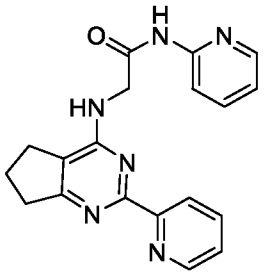
[275] 1-[2-(Пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан (108 мг; 0,37 ммоль; 1,15 экв.) и 1-иод-3-метоксибензол (75 мг; 0,32 ммоль; 1 экв.) смешивали с 1,4-диоксаном (1 мл) и трет-бутанолом (0,5 мл). Продували смесь газообразным Ar. Добавляли 2-[2-

(дициклогексилфосфанил)фенил]-N,N-диметиланилин (25 мг; 0,06 ммоль; 0,20 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (15 мг; 0,02 ммоль; 0,05 экв.) и трет-бутоксид натрия (46 мг; 0,48 ммоль; 1,50 экв.) и закрывали реакционную емкость, и перемешивали при 100 °C. Через 19 часов добавляли дополнительные порции реагентов (иода, лиганда, палладиевого катализатора и основания) для ускорения образования продукта. Затем фильтровали реакционную смесь, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-50% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 1-(3-метоксифенил)-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепана (19 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества.

[276] МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 402,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,94 – 8,87 (м, 1H), 8,34 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,02 – 7,92 (м, 1H), 7,62 – 7,53 (м, 1H), 7,19 – 7,10 (м, 1H), 6,41 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,35 – 6,28 (м, 2H), 4,30 – 4,22 (м, 2H), 3,92 – 3,86 (м, 2H), 3,81 – 3,76 (м, 5H), 3,64 (т, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,36 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,18 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,27 – 2,15 (м, 4H).

Пример 1.35

[277] Синтез N-(пиридин-2-ил)-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 5)



[278] На схеме 12 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

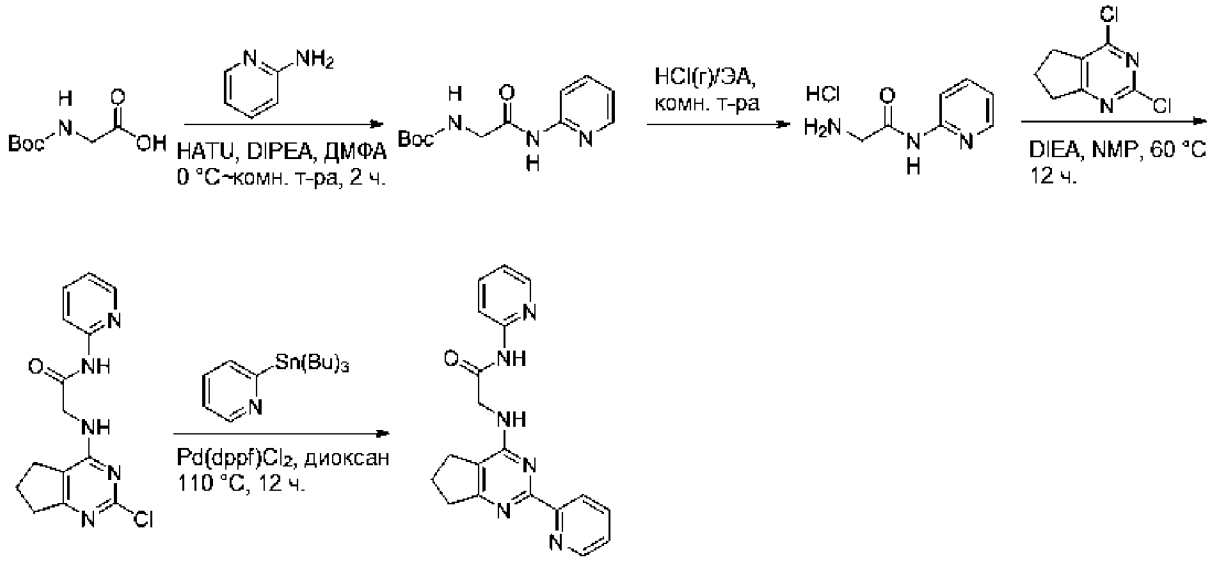
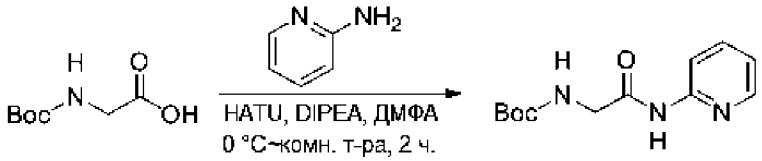


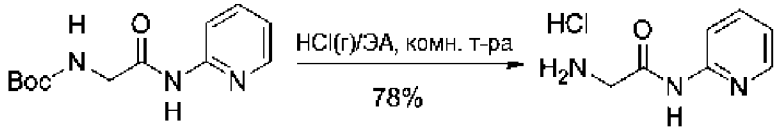
Схема 12

[279] Стадия 1



[280] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусную кислоту (2,0 г, 11,42 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (20,0 мл), 2-аминопиридин (1,29 г, 13,71 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (3,69 г, 28,54 ммоль, 2,5 экв.). Затем несколькими порциями добавляли HATU (5,21 г, 13,70 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл H_2O, фильтровали и сушили собранное твердое вещество под инфракрасной лампой. Получали 2,4 г (выход 84%) трет-бутил-N-[[(пиридин-2-ил)карбамоил]метил]карбамата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 252.

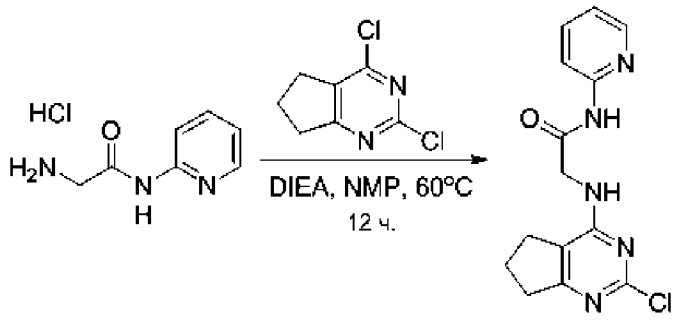
[281] Стадия 2



[282] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-N-[[(пиридин-2-ил)карбамоил]метил]карбамат (2,40 г, 9,55 ммоль, 1,0 экв.) и ДХМ (20,0 мл). К полученной выше смеси добавляли HCl (г) (2 М в ЭА) (19,0 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 2 часов

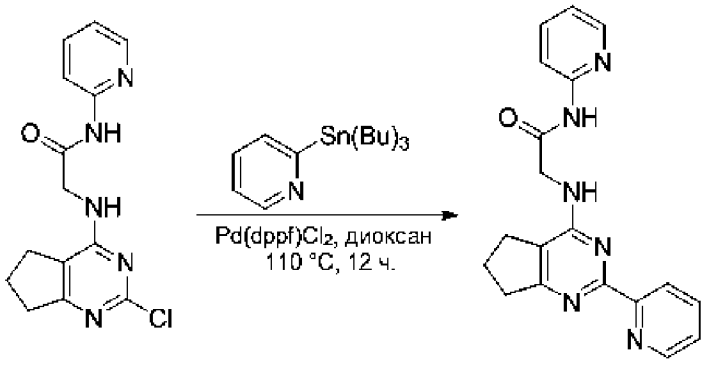
при комнатной температуре. Концентрировали смесь для удаления растворителя, получали 1,4 г (выход 78%) гидрохлорида 2-амино-N-(пиридин-2-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 152.

[283] Стадия 3



[284] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали гидрохлорид 2-амино-N-(пиридин-2-ил)ацетамида (1,40 г, 7,46 ммоль, 1,0 экв.), NMP (30,0 мл), 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (1,30 г, 6,88 ммоль, 0,9 экв.), DIEA (2,70 г, 20,89 ммоль, 2,80 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 60 °C на масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь H_2O (50 мл) и экстрагировали 3x40 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x40 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). Получали 320 мг (выход 14%) 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино)-N-(пиридин-2-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 304.

[285] Стадия 4

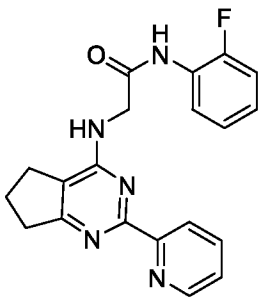


[286] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино)-N-(пиридин-2-ил)ацетамид (320 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.),

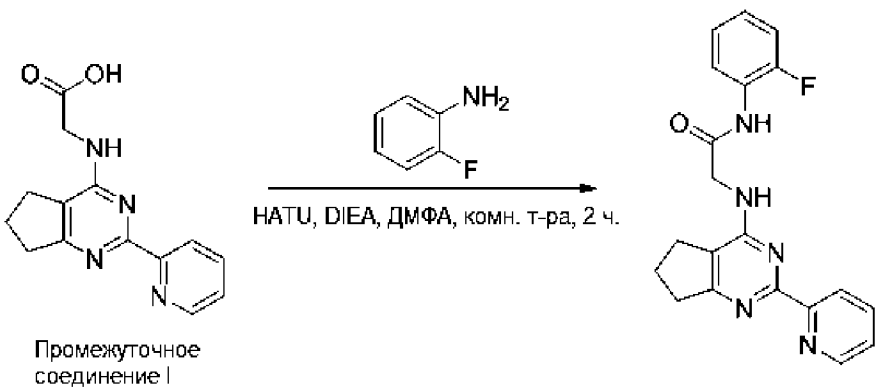
диоксан (20,0 мл), 2-(трибутилстаннил)пиридин (465 мг, 1,26 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (86 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 110 °C на масляной бане в атмосфере N_2. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (3:1). Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: HPH C18, 50*3,0 мм, 2,6 мкм, подвижная фаза A: вода/0,05% $NH_3 \cdot H_2O$, подвижная фаза B: CH_3CN, скорость потока: 1,2 мл/мин, градиент: от 5% B до 100% B за 1,1 мин, выдерживание 0,7 мин. Получали 78,9 мг (выход 22%) N-(пиридин-2-ил)-2-[[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,60 (с, 1H), 8,61 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 4,9, 1,1 Гц, 1H) 8,23 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,09 (ддд, J = 7,3, 4,8, 1,0 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,09 (п, J = 7,5 Гц, 2H). ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 347,1.

Пример 1.36

[287] Синтез N-(2-фторфенил)-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 6)



[288] На схеме 13 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.



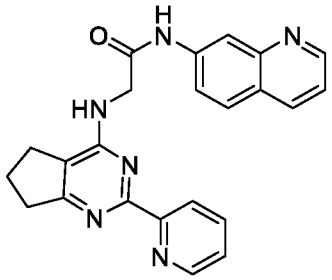
Промежуточное соединение I

Схема 13

[289] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (160 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), 2-фторанилин (98 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (153 мг, 1,18 ммоль, 2,0 экв.) и HATU (337 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционный раствор, используя 5 мл CH_3CN, и фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и MeOH: CH_3CN=1:1 (от 25% фазы B до 65% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 117,3 мг N-(2-фторфенил)-2-[[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,03 (ш, 1H), 8,63-8,61 (м, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 7,88-7,75 (м, 2H), 7,50-7,37 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 2H), 4,28 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,14-2,04 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 364,1.

Пример 1.37

[290] Синтез 2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(хинолин-7-ил)ацетамида (соединение 7)



[291] На схеме 14 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

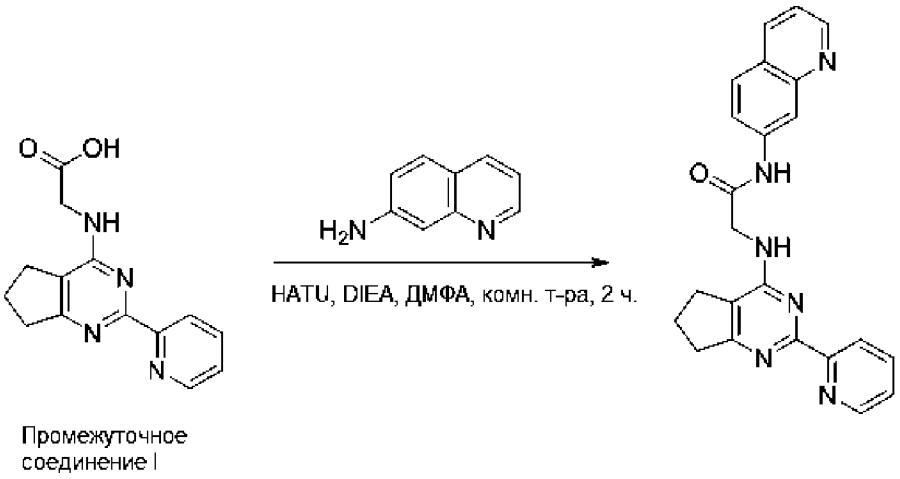
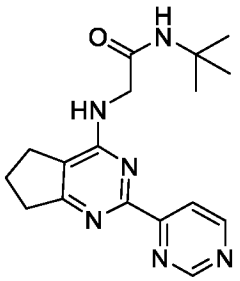


Схема 14

[292] В круглодонную колбу объемом 50 мл при 0 °C помещали [[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (160 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), хинолин-7-амин (128 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (153 мг, 1,18 ммоль, 2,0 экв.) и HATU (337 мг, 0,88 ммоль, 1,5 экв.). После добавления перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционный раствор, используя 5 мл CH_3CN, и фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и MeOH: CH_3CN=1:1 (от 25% фазы B до 70% за 15 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 118,0 мг (50%) 2-((2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(хинолин-7-ил)ацетамида в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 8,82 (дд, J = 4,2, 1,8 Гц, 1H), 8,64-8,61 (м, 1H), 8,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, 2H), 7,92 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 4,30 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,90-2,76 (м, 4H), 2,15-2,05 (м, 2H). ЖХМС: (ЭР, m/z): $[M+1]^+$ m/z: 397,1.

Пример 1.38

[293] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(пиримидин-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 8)



[294] На схеме 15 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

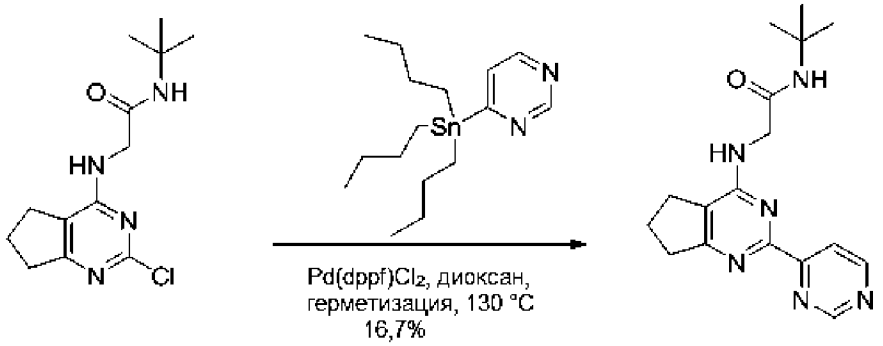
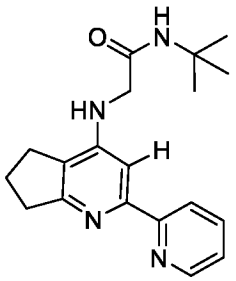


Схема 15

[295] В герметично закрываемую пробирку объемом 10 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино)ацетамид (0,30 г, 1,06 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл), 4-(трибутилстаннил)пиримидин (0,47 г, 1,27 ммоль, 1,20 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,17 г, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 130 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью MeOH/ЭА (1:9). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Welch X-timate C18,21,2*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза; фаза А вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), фаза В CH_3CN/MeOH (1:1) (от 15% В до 60% за 15 мин); детектор 220 нм. В результате получали 57,7 мг (16,7%) N-трет-бутил-2-[[2-(пиримидин-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-*d6*, *м.д.*): δ 9,28 (с, 1H), 8,93 (д, *J*=5,1 Гц), 8,32 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,97 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,87 (к, *J*=7,8 Гц, 2H), 2,76 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,13-2,06 (м, 2H),1,24 (с, 9H). ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 327,2.

Пример 1.39

[296] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 9)



[297] На схеме 16 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

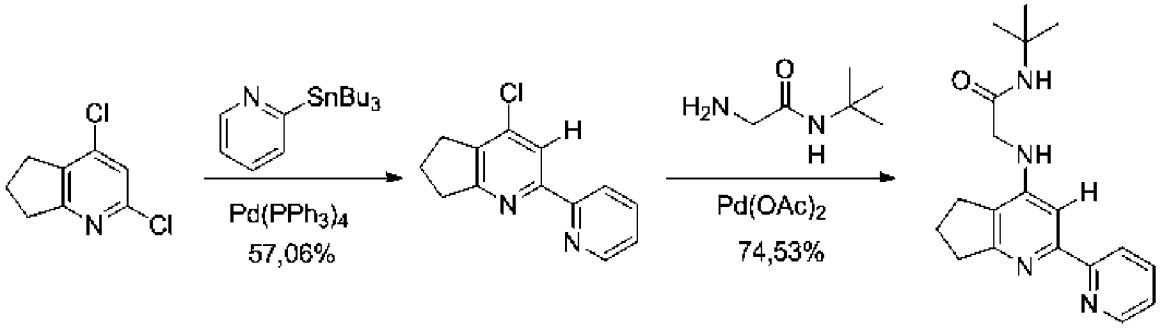
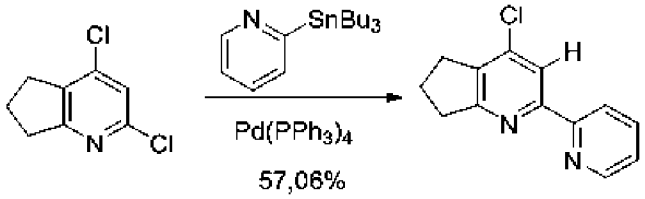


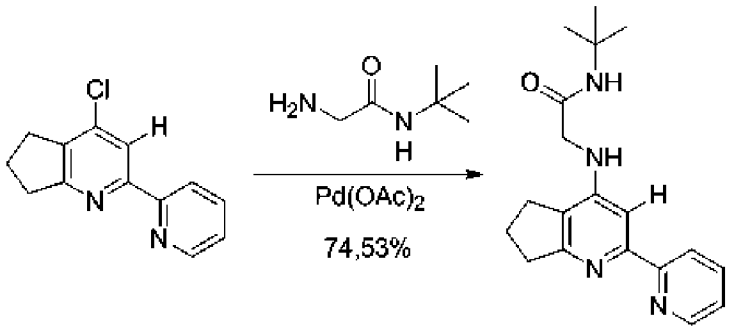
Схема 16

[298] Стадия 1



[299] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в атмосфере азота, помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин (500,00 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)пиридин (1272,53 мг, 3,46 ммоль, 1,30 экв.), диоксан (10,00 мл) и Pd(PPh3)4 (307,25 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH3.H2O) и ACN (от 50% фазы B до 80% за 11 мин); детектор, 254. В результате получали 350 мг (57,06%) 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиридина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+H]+ m/z: 231.

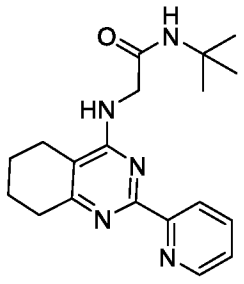
[300] Стадия 2



[301] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиридин (160,00 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), 2-амино-N-трет-бутилацетамид (99,32 мг, 0,76 ммоль, 1,10 экв.), Pd(OAc)2 (15,57 мг, 0,069 ммоль, 0,10 экв.), Cs2CO3 (451,94 мг, 1,38 ммоль, 2,00 экв.), BINAP (86,37 мг, 0,14 ммоль, 0,20 экв.), диоксан (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH4HCO3) и ACN (от 20% фазы B до 50% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 167,7 мг (74,53%) N-трет-бутил-2-[[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,59 (ддд, J = 4,8, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,30 (дт, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 6,00 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,88 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, m/z): [M+H]+: 325,1.

Пример 1.40

[302] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 10)



[303] На схеме 17 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

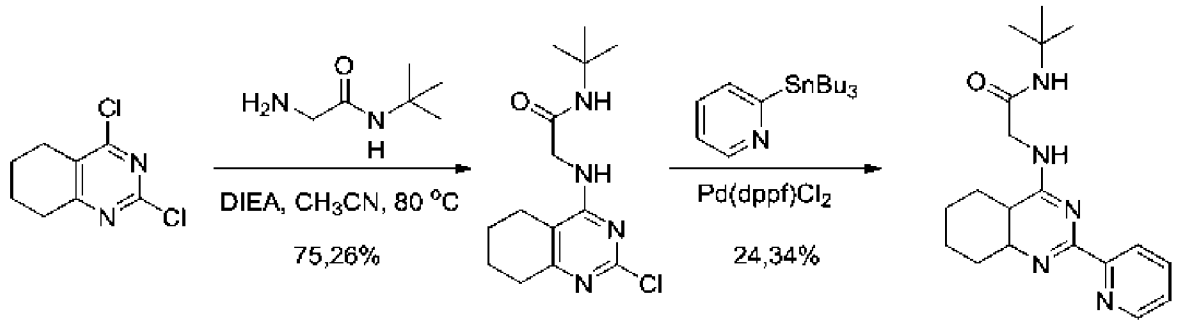
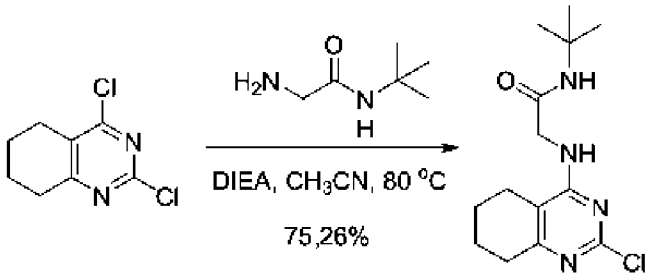


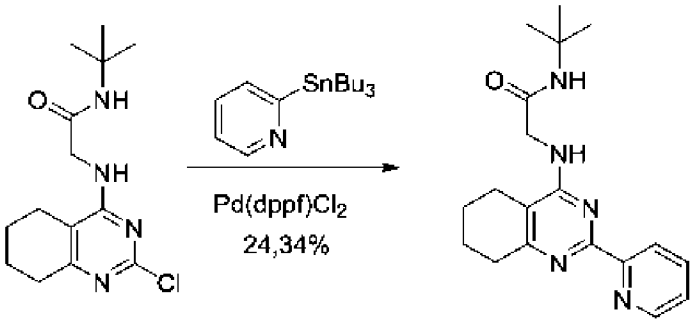
Схема 17

[304] Стадия 1



[305] Во флакон объемом 40 мл помещали 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (1,00 г, 4,92 ммоль, 1,00 экв.), 2-амино-N-трет-бутилацетамид (0,71 г, 5,47 ммоль, 1,11 экв.), DIEA (1,27 г, 9,85 ммоль, 2,00 экв.) и CH_3CN (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (2 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH3.H2O) и ACN (20% фазы B до 60% за 11 мин); детектор, 254. В результате получали 1,1 г (75,26%) N-трет-бутил-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+H]+ m/z: 297.

[306] Стадия 2

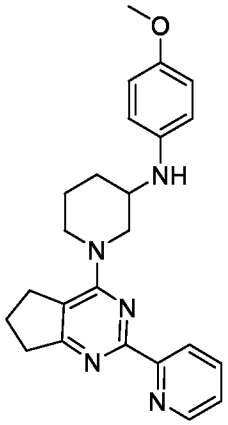


[307] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота,

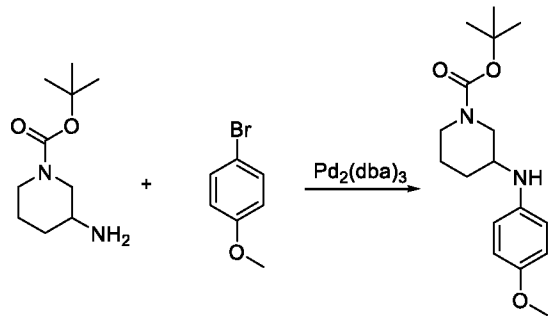
помещали N-трет-бутил-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)амино]ацетамид (500,00 мг, 1,68 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)пиридин (806,26 мг, 2,19 ммоль, 1,30 экв.), диоксан (10,00 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (123,26 мг, 0,17 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (800 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 20% фазы B до 50% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 139,2 мг (24,34%) N-трет-бутил-2-[[2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ8,65 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,33 (дт, *J* = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,87 (тд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 6,88 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,95 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,73-2,63 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 2H), 1,81-1,78 (м, 4H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 340,1

Пример 1.41

[308] Синтез N-(4-метоксифенил)-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-амина (соединение 11)



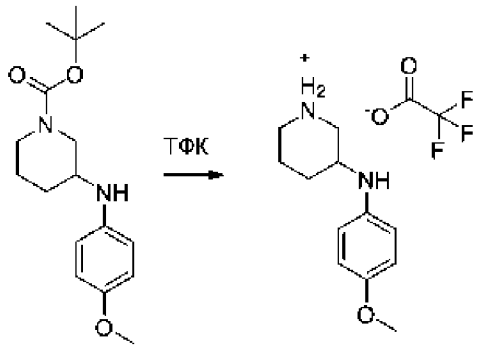
[309] Стадия 1



[310] 1-Бром-4-метоксибензол (0,25 г; 1,34 ммоль; 1 экв.) и трет-бутил-3-амино-1-

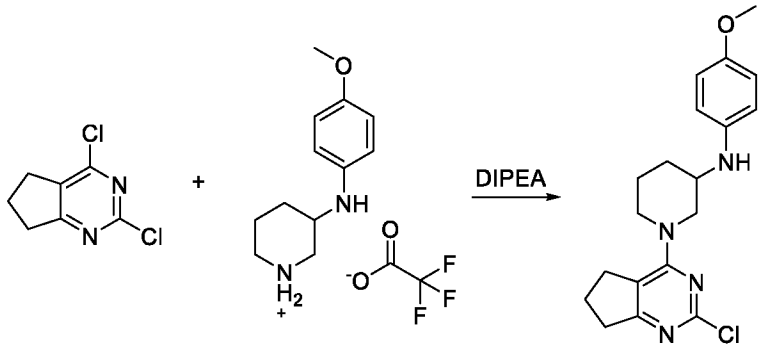
пиперидинкарбоксилат (0,32 г; 1,6 ммоль; 1,2 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и трет-бутаноле (2,5 мл). Полученный раствор продували газообразным Ar и добавляли трет-бутоксид натрия (0,26 г; 2,67 ммоль; 2 экв.), 2-[2-(дициклогексилфосфанил)фенил]-N,N-диметиланилин (52,6 мг; 0,13 ммоль; 0,1 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (61,2 мг; 0,07 ммоль; 0,05 экв.). Содержимое герметично закрытого реакционного сосуда перемешивали на нагревательной бане при 100 °C в течение 6 часов. После охлаждения и выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-3-[(4-метоксифенил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (178 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 307,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,82 – 6,76 (м, 2H), 6,76 – 6,60 (м, 2H), 4,09 – 3,93 (м, 1H), 3,76 – 3,67 (м, 4H), 3,33 – 3,22 (м, 1H), 3,09 – 2,95 (м, 1H), 2,95 – 2,75 (м, 1H), 2,07 – 1,95 (м, 1H), 1,76 – 1,68 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

[311] Стадия 2



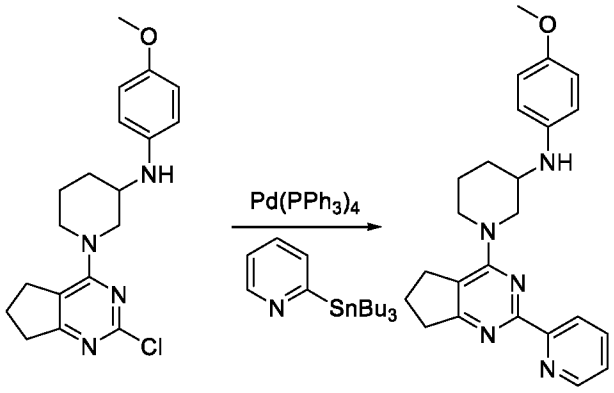
[312] Трет-бутил-3-[(4-метоксифенил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (178 мг; 0,58 ммоль; 1 экв.) растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2,55 мл) и перемешивали реакционную смесь при 20 °C в течение 1 часа. Упаривали реакционную смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом с получением трифторацетата 3-[(4-метоксифенил)амино]пиперидин-1-ия, который напрямую использовали на следующей стадии.

[313] Стадия 3



[314] В круглодонную колбу добавляли 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (100,00 мг; 0,53 ммоль; 1,00 экв.), ацетонитрил (3,5 мл), трифторацетат 3-[(4-метоксифенил)амино]пиперидин-1-ия (186,38 мг; 0,58 ммоль; 1,10 экв.), основание Хюнига (0,38 мл; 2,17 ммоль; 4,10 экв.). Перемешивали смесь при ~70 °C. После охлаждения и выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 50% этилацетат/гексаны) с получением 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-N-(4-метоксифенил)пиперидин-3-амина (144 мг, 76%). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 402,4.

[315] Стадия 4

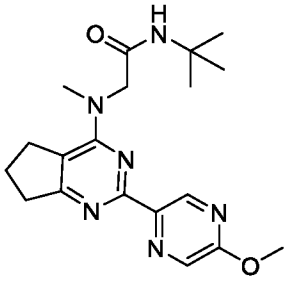


[316] В круглодонную колбу добавляли 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-N-(4-метоксифенил)пиперидин-3-амин (144,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (сухой, ~3 мл). Продували полученный раствор продували Ar. К полученной смеси добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,26 мл; 0,80 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (46,37 мг; 0,04 ммоль; 0,10 экв.) После перемешивания на нагревательном блоке при 105 °C в течение 15 часов концентрировали смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-метоксифенил)-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]пиперидин-3-амина (52 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 402,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,01 – 8,83 (м, 1H), 8,38 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,00 – 7,86 (м, 1H), 7,55 – 7,43 (м,

1H), 7,08 – 6,87 (м, 2H), 6,87 – 6,69 (м, 2H), 4,79 (с, 1H), 4,16 – 4,00 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,62 – 3,44 (м, 3H), 3,17 – 2,87 (м, 4H), 2,17 – 1,99 (м, 3H), 1,99 – 1,75 (м, 2H), 1,70 – 1,52 (м, 1H).

Пример 1.42

[317] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(5-метоксипиразин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 12)



[318] На схеме 18 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

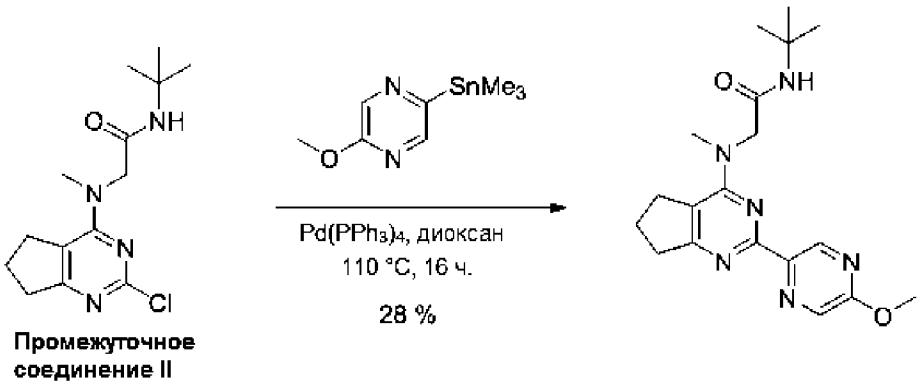


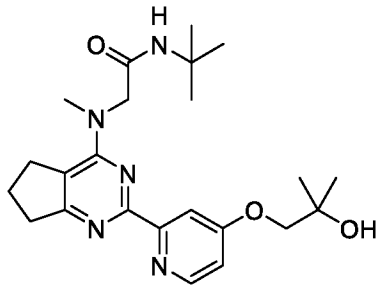
Схема 18

[319] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали смесь N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (200 мг, 0,674 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (10,0 мл), 2-метокси-5-(триметилстаннил)пиразина (275 мг, 1,01 ммоль, 1,50 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (155 мг, 0,135 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 110 °C. Концентрировали полученную смесь. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ЖХСД (Prep-C18, 20-45 мм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 5% MeCN в воде до 35% MeCN в воде за 15 минут, причем оба растворителя содержат 0,1% муравьиной кислоты). В результате получали 71,7 мг (28 %) N-(трет-бутил)-2-((2-(5-метоксипиразин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 9,12 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 2H), 1,25-1,22 (м, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 371,2.

Пример 1.43A

[320] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 174)



[321] На схеме 19A показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

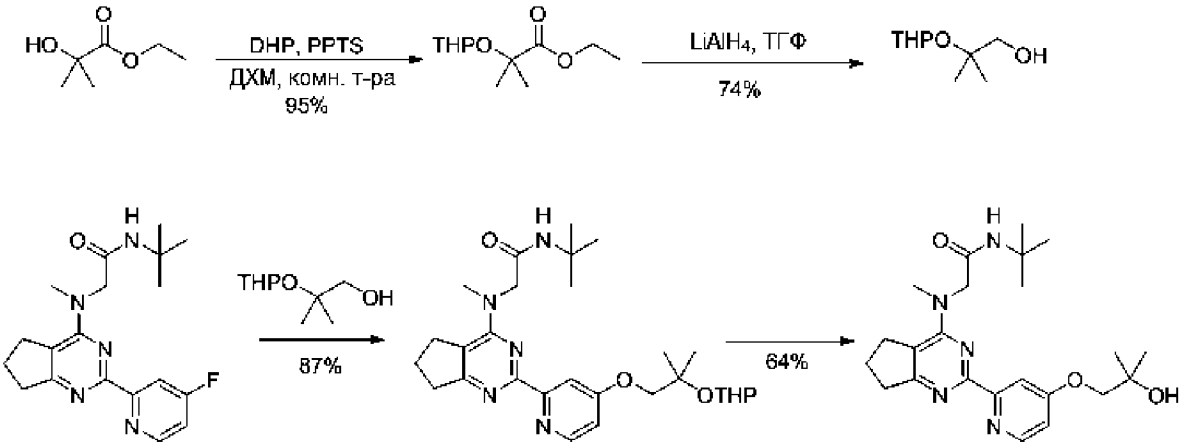
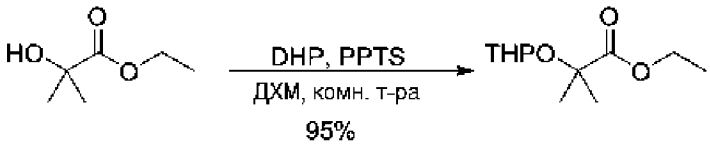


Схема 19A

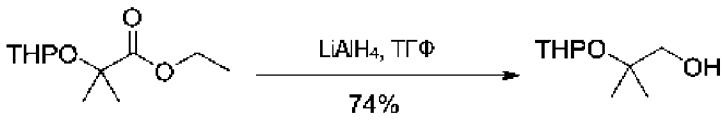
[322] Стадия 1



[323] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали этил-2-гидрокси-2-метилпропаноат (10,0 г, 75,8 ммоль, 1,00 экв.), 3,4-дигидро-2H-пиран (9,54 г, 113,7 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (100 мл) и пиридин-4-метилбензолсульфонат (0,95 г, 3,79 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную

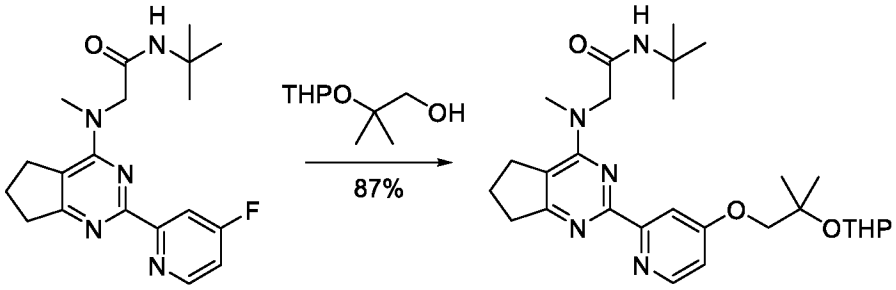
смесь выливали в воду и экстрагировали Et_2O. Органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, от 100:0 до 5:1) с получением 15,6 г (95%) этил-2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата в виде бесцветного маслянистого вещества.

[324] Стадия 2



[325] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали этил-2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноат (15,0 г, 69,4 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (150,00 мл). По частям добавляли алюмогидрид лития (69,4 мл, 1 моль/л, 69,4 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов, затем медленно добавляли $Na_2SO_4.10H_2O$ (22,3 г, 69,4 ммоль, 1,00 экв.). Через 30 минут перемешивания при 0 °C фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (8,9 г, 74%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

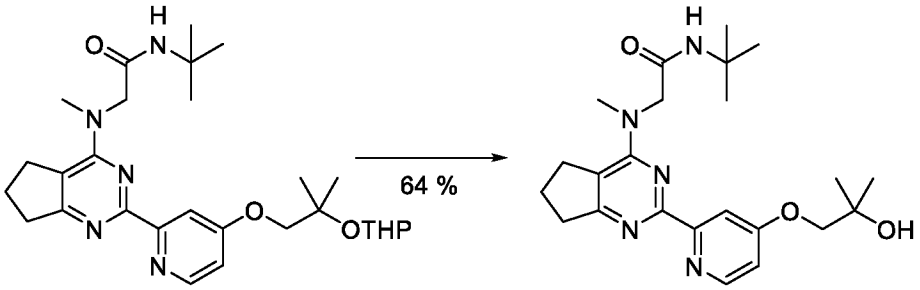
[326] Стадия 3



[327] В 3-горлую колбу объемом 250 мл помещали 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол (3,9 г, 22,4 ммоль, 2,0 экв.) и ДМФА (50 мл), по частям добавляли NaH (60% в минеральном масле) (896 мг, 22,4 ммоль, 2,0 экв.) при 0-5 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (4 г, 11,2 ммоль, 1,00 экв.) при 0-5 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов при 50 °C. (Реакцию повторяли в 2 партиях). Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли, используя 150 мл воды, и экстрагировали 3x100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу

промывали 3x150 мл воды и 1x100 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 10 г неочищенного продукта (выход 87%). Его напрямую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 512.

[328] Стадия 4



[329] В 3-горлую колбу объемом 250 мл помещали N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (неочищенный продукт, полученный на стадии 3, 10 г, 19,5 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (50 мл). По частям добавляли HCl (20 мл, 1 н.) при 0-5 °C. Перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18-800 г, подвижная фаза CH_3CN/H_2O (0,05% FA), увеличение от 10% до 70% за 27 мин, скорость потока 180 мл/мин, детектор 254 нм. Значение pH требуемой фракции доводили до 7~8 с помощью твердого K_2CO_3 и экстрагировали дихлорметаном (3x300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток сушили вымораживанием с получением 5,3 г (64%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 428,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,25-1,24 (м, 15H).

[330] Пример 1.43B (альтернативный способ получения соединения 174)

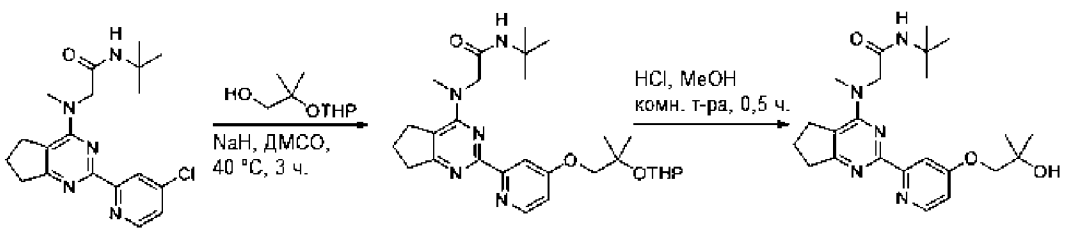


Схема 19B

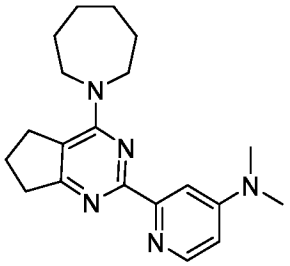
[331] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (7,2 г, 19,3 ммоль, 1,00 экв.) и ДМСО (80 мл). Затем добавляли NaH (60% в минеральном масле) (1,5 г, 38,6 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 0,5 часа и добавляли к полученной выше смеси 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол (6,7 г, 38,6 ммоль, 2,00 экв.), и перемешивали еще 3 часа при 40 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: C18-500 г, CH_3CN/H_2O (NH_4HCO_3 0,1%), от 15% до 70% за 30 мин, скорость потока 150 мл/мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 7,0 г (71%) N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 512.

[332] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (7,0 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (70 мл), HCl (конц.) (5 мл). Перемешивали смесь в течение 0,5 часа, разбавляли H_2O (200 мл) и доводили значение pH до 9 с помощью твердого K_2CO_3. Экстрагировали смесь дихлорметаном (300 мл*2), сушили объединенную органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток массой 5,8 г (чистота: 96,7%) растирали в CH_3CN (120 мл), фильтровали и получали 5,5 г (чистота 98,8%). Неочищенный продукт растворяли в CH_3CN (110 мл) при 60 °C и затем охлаждали до 20 °C за 20 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под инфракрасной лампой в течение 1 часа. В результате получали 3,1 г (чистота 99,94%, выход 56,3%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 428. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,48 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,86 (с, 2H),

3,26 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.44

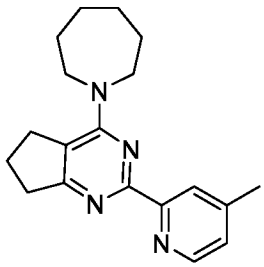
[333] Синтез 2-[4-(азепан-1-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]-N,N-диметилпиридин-4-амина (соединение 13)



[334] Соединение 13 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя (2-трибутилстаннил)пиридин на N,N-диметил-2-(трибутилстаннил)пиридин-4-амин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,19 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 7,3, 2,9 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 3,86 – 3,72 (м, 3H), 3,26 (с, 6H), 3,12 (гептет, J = 7,3, 6,7 Гц, 2H), 3,00 – 2,80 (м, J = 8,0 Гц, 2H), 2,04 (г, J = 8,2, 7,8 Гц, 2H), 1,73 (дк, J = 18,9, 7,4, 6,4 Гц, 4H), 1,48 (дк, J = 7,4, 4,6, 3,7 Гц, 4H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 338,1.

Пример 1.45

[335] Синтез 1-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 14)

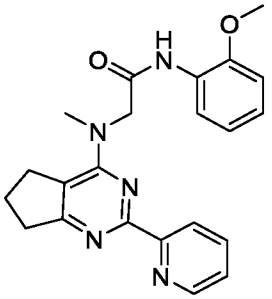


[336] Соединение 14 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя (2-трибутилстаннил)пиридин на 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (м, 1H), 3,97 (с, 4H), 3,22 – 3,10 (м, 2H), 3,03 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,09 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,82 (с, 4H), 1,54 (с, 4H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 309,2.

Пример 1.46

[337] Синтез N-(2-метоксифенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 15)



[338] На схеме 20 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

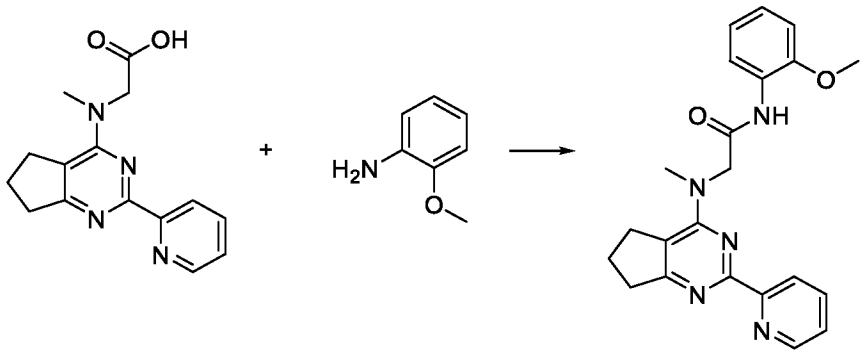
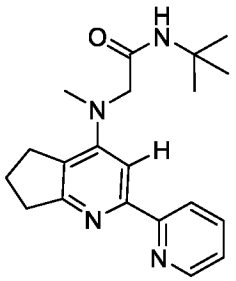


Схема 20

[339] К раствору 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}уксусной кислоты (65,00 мг; 0,23 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 2-метоксианилин (33,79 мг; 0,27 ммоль; 1,20 экв.), затем основание Хюнига (0,08 мл; 0,46 ммоль; 2,00 экв.) и HATU (86,93 мг; 0,23 ммоль; 1,00 экв.). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре разбавляли смесь водой и ацетонитрилом и очищали смесь препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-метоксифенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (9 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,39 (с, 1H), 8,66 – 8,59 (м, 1H), 8,31 – 8,24 (м, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 7,07 – 6,95 (м, 2H), 6,85 (тд, J = 7,5, 7,0, 1,7 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,18 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,00 (дк, J = 15,2, 8,3, 7,8 Гц, 2H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 390,3.

Пример 1.47

[340] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 16)



[341] На схеме 21 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

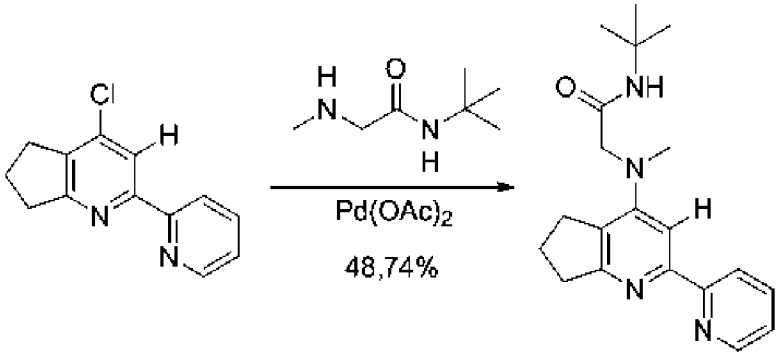


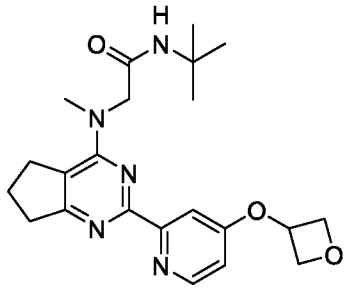
Схема 21

[342] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиридин (100,00 мг, 0,43 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамид (81,27 мг, 0,56 ммоль, 1,30 экв.), $Pd(OAc)_2$ (9,73 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (53,98 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (282,46 мг, 0,86 ммоль, 2,00 экв.) и диоксан (6,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и AcCN (от 30% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 71,5 мг (48,74%) N-трет-бутил-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,62 (дд, *J* = 4,8, 1,7 Гц, 2H), 8,31 (дт, *J* = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,86 (тд, *J* = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,37 (ддд, *J* = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,03 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,28 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 339,2.

Пример 1.48

[343] Синтез N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 245)



[344] На схеме 22 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

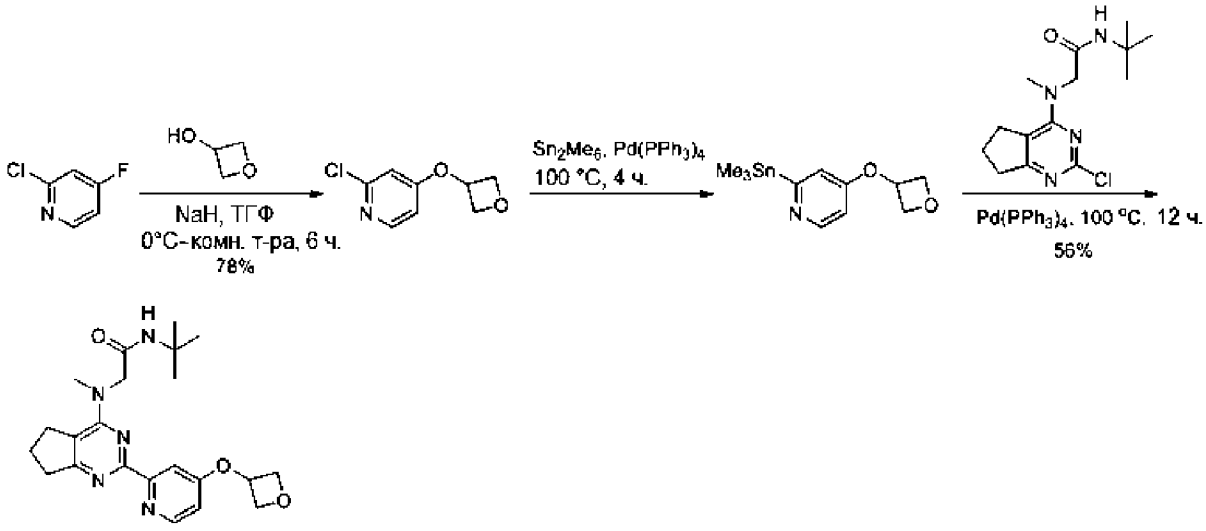
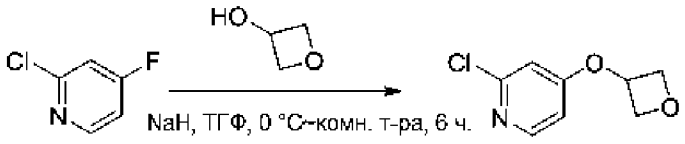


Схема 22

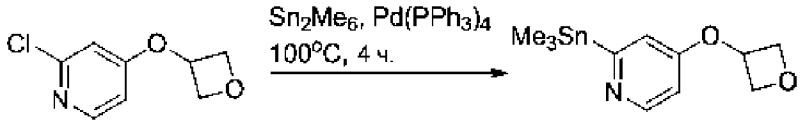
[345] Стадия 1



[346] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали оксетан-3-ол (8,45 г, 114,04 ммоль, 1,50 экв.) и ТГФ (100,00 мл). Затем несколькими порциями добавляли NaH (60% в минеральном масле) (6,84 г, 171,06 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. По каплям добавляли 2-хлор-4-фторпиридин (10,00 г, 76,02 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0 °C. После добавления перемешивали полученный раствор в течение 6 часов при комнатной температуре. Снова охлаждали реакционную смесь до 0 °C, осторожно гасили, добавляя 30 мл воды, экстрагировали 3x100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над

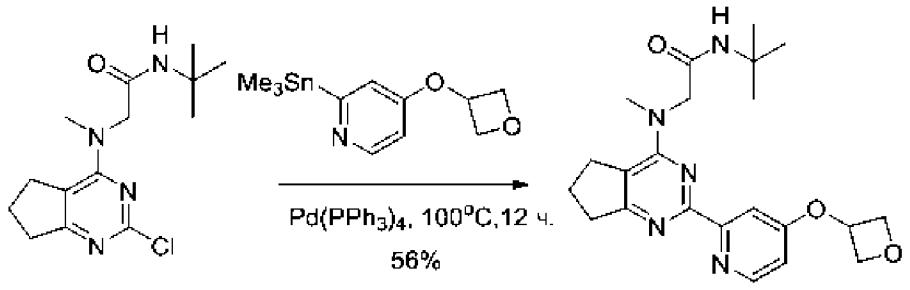
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате получали 11 г (78%) 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 186.

[347] Стадия 2



[348] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин (2,00 г, 10,81 ммоль, 1,00 экв.), толуол (60,00 мл), Sn_2Me_6 (3,71 г, 11,31 ммоль, 1,05 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 г, 1,08 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 4 часов при 100 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и использовали на следующей стадии без очистки. Повторяли реакцию три раза. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 316.

[349] Стадия 3

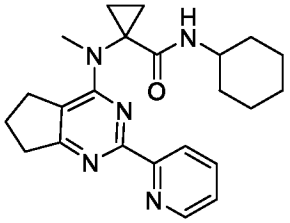


[350] В реакционный раствор, полученный на стадии 3, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, добавляли N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (2,23 г, 7,54 ммоль, 0,70 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,24 г, 1,07 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 100 °C на масляной бане. Параллельную реакцию повторяли три раза. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 10% до 100%). В результате получали 7,2 г неочищенного соединения, которое дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18-800 г, подвижная фаза CH_3CN/H_2O (0,05% FA), увеличение от 10% до 70% за 27 минут, скорость потока 180 мл/мин, детектор 254 нм. Значение pH требуемой фракции доводили до 7~8 с помощью твердого K_2CO_3, экстрагировали дихлорметаном (3x300

мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Растирали остаток в смеси дихлорметан/гексан (1:10, 30 мл), фильтровали и сушили твердое вещество вымораживанием с получением 5,2 г (56%) N-трет-бутил-2-[метил([2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил])амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 412. ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,49 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,87 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 5,52-5,45 (м, 1H), 4,99 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,58 (дд, *J* = 7,2, 4,8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,26 (с, 9H).

Пример 1.49

[351] Синтез N-циклогексил-1-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}циклопропан-1-карбоксамида (соединение 17)



[352] На схеме 23 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

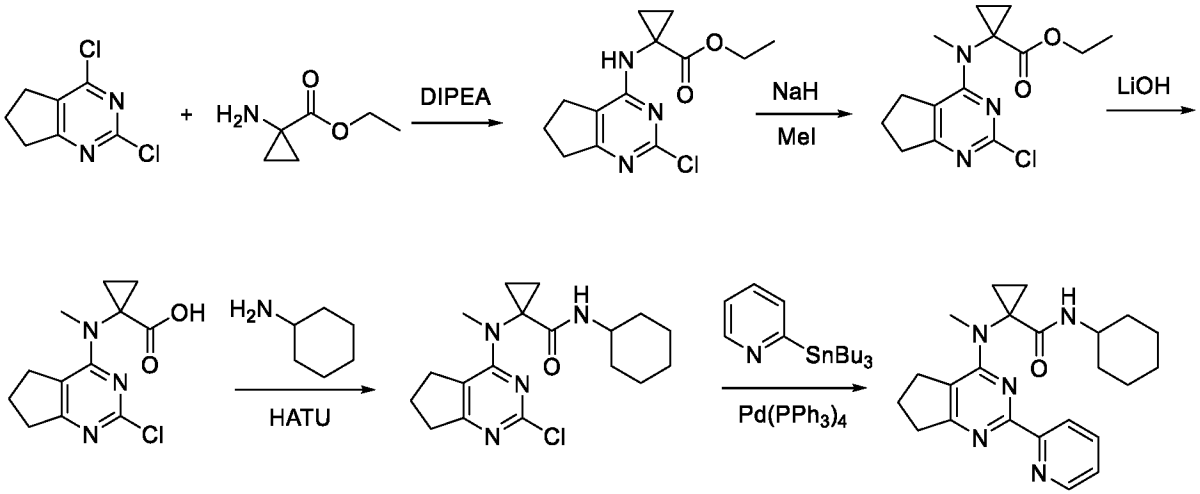
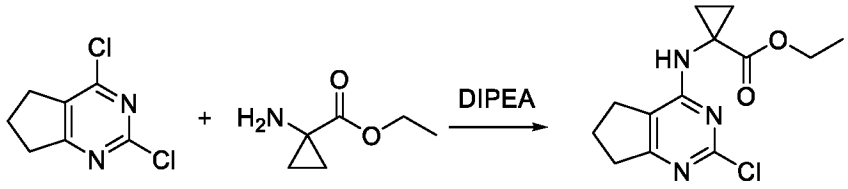


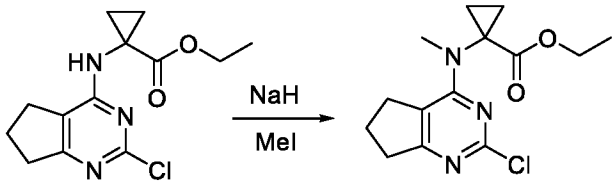
Схема 23

[353] Стадия 1



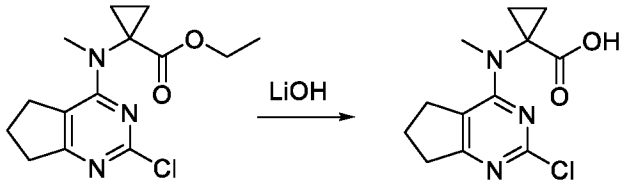
[354] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (500,00 мг; 2,64 ммоль; 1,00 экв.) в AcCN (5 мл) добавляли DIPEA (1,15 мл; 6,61 ммоль; 2,50 экв.) и этил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилат (409,93 мг; 3,17 ммоль; 1,20 экв.). Нагревали смесь при 60 °C в течение 24 часов и при 80 °C еще 4 дня (ВЭЖХ показала, что превращение составляет примерно 50%). Останавливали реакцию и концентрировали смесь, полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (гексаны/EtOAc =1:1) с получением этил-1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)циклопропан-1-карбоксилата (135 мг). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 282,0, 284,1.

[355] Стадия 2



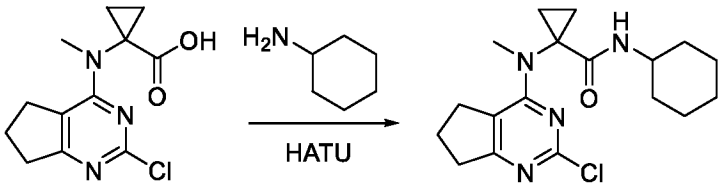
[356] К раствору этил-1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)циклопропан-1-карбоксилата (135,00 мг; 0,48 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли гидрид натрия (57,49 мг; 1,44 ммоль; 3,00 экв.) при 0 °C. После перемешивания в течение 10 минут к полученной смеси добавляли иодметан (0,04 мл; 0,72 ммоль; 1,50 экв.) и дополнительно перемешивали раствор при комнатной температуре до окончания реакции. Разбавляли смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ и EtOAc, отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (2X). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали с получением этил-1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (66 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 296,1, 298,4.

[357] Стадия 3



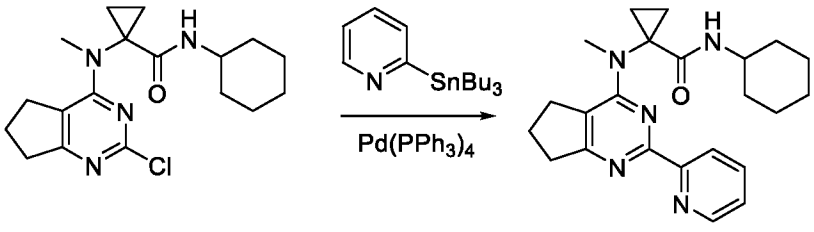
[358] К раствору этил-1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (66,00 мг; 0,22 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли MeOH (0,5 мл) и воду (0,5 мл), затем моногидрат гидроксида лития (18,73 мг; 0,45 ммоль; 2,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и нагревали до 60 °C, и перемешивали еще 2 часа. Охлаждали смесь и концентрировали под вакуумом, подкисляли остаток 1 н. раствором HCl до pH =3 и сушили водный слой вымораживанием с получением 1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 268,1, 270,2.

[359] Стадия 4



[360] К раствору 1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты (100,00 мг; 0,37 ммоль; 1,00 экв.) и циклогексанамина (0,05 мл; 0,45 ммоль; 1,20 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл; 0,75 ммоль; 2,00 экв.) и HATU (142,03 мг; 0,37 ммоль; 1,00 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа разбавляли смесь водой и собирали осадок фильтрованием, и сушили под вакуумом с получением 1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилциклопропан-1-карбоксамида (73 мг). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 268,1, 270,2.

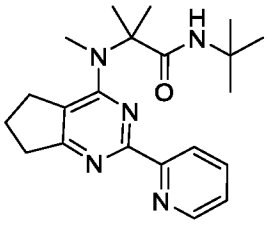
[361] Стадия 5



[362] К раствору 1-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилциклопропан-1-карбоксамида (70,00 мг; 0,20 ммоль; 1,00 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (110,80 мг; 0,30 ммоль; 1,50 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (23,19 мг; 0,02 ммоль; 0,10 экв.). Дегазировали раствор с помощью N_2 и нагревали при 105 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь и концентрировали, и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением N-циклогексил-1-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}циклопропан-1-карбоксамида (23 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 – 8,62 (м, 1H), 8,27 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (ддд, J = 18,1, 10,7, 6,9 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,93 – 2,81 (м, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,64 (м, 4H), 1,56 (т, J = 14,5 Гц, 2H), 1,33 (дд, J = 24,0, 10,8 Гц, 2H), 1,19 (м, 4H), 1,02 (м, 2H). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 392,2.

Пример 1.50

[363] Синтез N-трет-бутил-2-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 19)



[364] На схеме 24 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

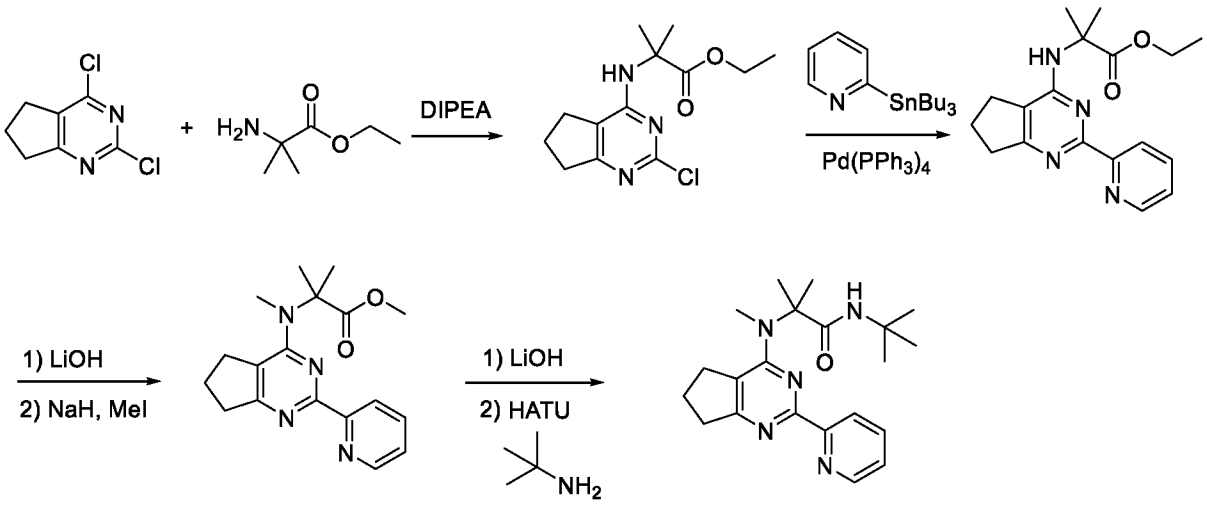
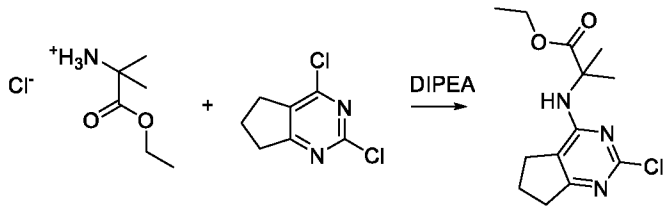


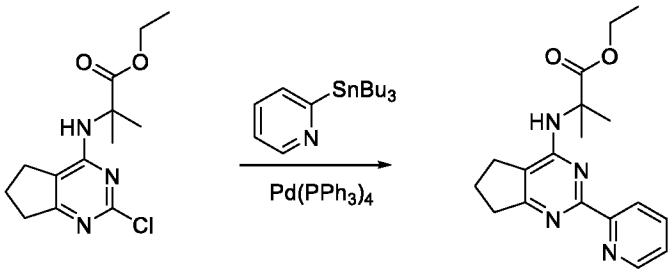
Схема 24

[365] Стадия 1



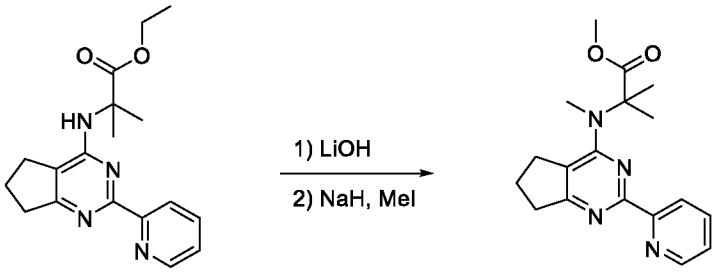
[366] Во флакон добавляли 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (150,00 мг; 0,79 ммоль; 1,00 экв.), ацетонитрил (3 мл), хлорид 1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-аминия (159,62 мг; 0,95 ммоль; 1,20 экв.) и основание Хюнига (0,58 мл; 3,33 ммоль; 4,20 экв.). После перемешивания на нагревательном блоке при 60 °C в течение 15 часов выпаривали смесь и подвергали остаток колоночной хроматографии, элюируя смесью (от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением этил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)-2-метилпропаноата (88 мг). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 283,9$.

[367] Стадия 2



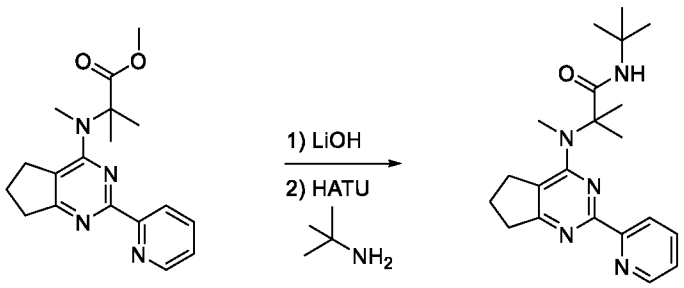
[368] В круглодонную колбу добавляли этил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)-2-метилпропаноат (88,00 мг; 0,31 ммоль; 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (сухой, ~2 мл). Продували смесь Ar. К полученной смеси добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,20 мл; 0,62 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (35,84 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). После перемешивания на нагревательном блоке при 108 °C в течение 15 часов охлаждали смесь и концентрировали, и очищали остаток колоночной хроматографией (0-5% MeOH/ДХМ) с получением этил-2-метил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропаноата. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 327,0$.

[369] Стадия 3



[370] Этил-2-метил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропаноат (67 мг; 0,21 ммоль; 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (0,5 мл). По каплям добавляли гидроксид лития (безводный, 25 мг; 1,03 ммоль; 5 экв.), растворенный в воде (~0,8 мл), и перемешивали при 25 °C. Через 4,5 часа осторожно подкисляли реакционную смесь с помощью 6 M HCl до pH <3 и выпаривали досуха. Остаток, гидрохлорид 2-метил-2-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропановую кислоту, выпаривали совместно с толуолом и сушили под высоким вакуумом. Полученный материал растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли иодметан (39 мкл; 0,62 ммоль; 3 экв.) и карбонат калия (142 мг; 1,03 ммоль; 5 экв.) и перемешивали смесь при 60 °C. Через 7 часов несколько раз добавляли дополнительные порции иодметана и карбоната калия для продвижения реакции в сторону образования продукта. Растворяли реакционную смесь в этилацетате (50 мл) и воде (25 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и раствором хлорида натрия (10 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали 1:3 смесью изопропанол:хлороформ (6 x 20 мл), объединяли с органическими фазами и сушили над сульфатом натрия. Остаток после концентрирования очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-80% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением метил-2-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропаноата (10 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 327,0$.

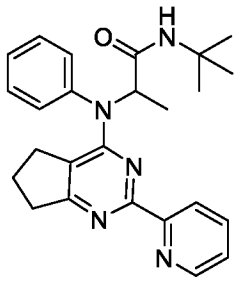
[371] Стадия 4



[372] Метил-2-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропаноат (10 мг; 30,64 мкмоль; 1 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (0,5 мл) и метаноле (0,2 мл). Lпо каплям добавляли гидроксид лития (безводный, 3,67 мг; 0,15 ммоль; 5 экв.), растворенный в воде (~0,2 мл), и перемешивали смесь в течение 2 часов при 25 °C. Затем реакционную смесь осторожно подкисляли с помощью 6 М HCl до pH <3 и выпаривали досуха. Остаток выпаривали совместно с толуолом и сушили под высоким вакуумом. Остаток, хлорид 2-{4-[(1-карбокси-1-метилэтил)(метил)амино]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридин-1-ия (10,7 мг; 0,03 ммоль; 1 экв.), растворяли в N,N-диметилформамиде (1,5 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (19 мкл; 0,11 ммоль; 3,5 экв.) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 23 мг; 0,06 ммоль; 2 экв.), затем трет-бутиламин (6 мкл; 0,05 ммоль; 1,5 экв.). Через 15 часов добавляли дополнительные порции трет-бутиламина, HATU и N, N-диизопропилэтиламина для продвижения реакции в сторону завершения. Разделяли реакционную смесь между водой (5 мл), этилацетатом (50 мл) и раствором бикарбоната натрия (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл) и 1:3 смесью изопропанол:хлороформ (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, выпаривали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-90% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-трет-бутил-2-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропенамида (6 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 368,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,77 – 8,67 (м, 1H), 8,52 – 8,43 (м, 2H), 8,11 – 8,00 (м, 1H), 7,74 – 7,65 (м, 1H), 6,79 – 6,71 (м, 1H), 4,73 (с, 3H), 3,00 – 2,91 (м, 4H), 2,21 – 2,12 (м, 2H), 1,62 (с, 6H), 1,18 (с, 9H).

Пример 1.51

[373] Синтез N-трет-бутил-2-{фенил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 20)



[374] На схеме 25 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

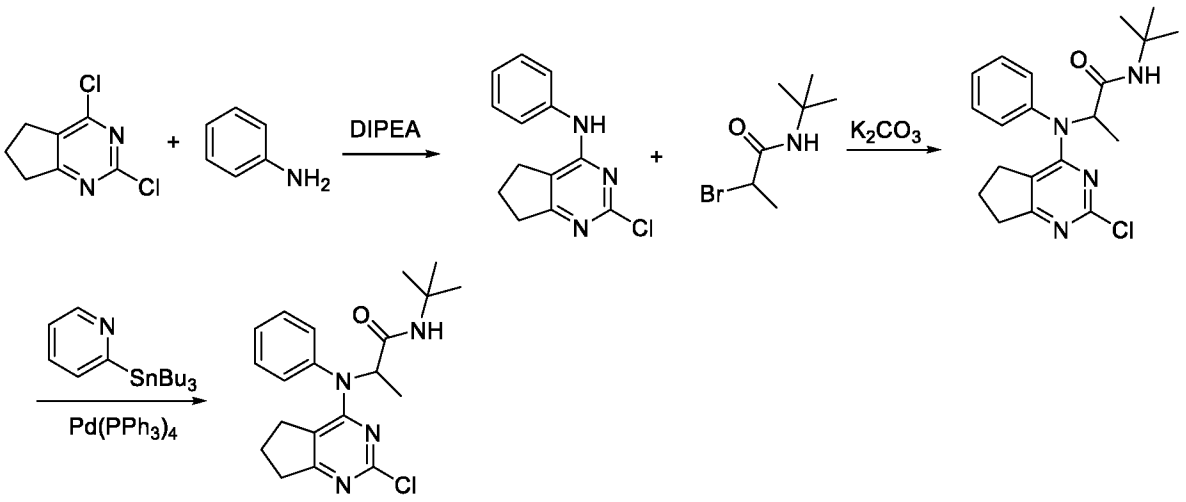
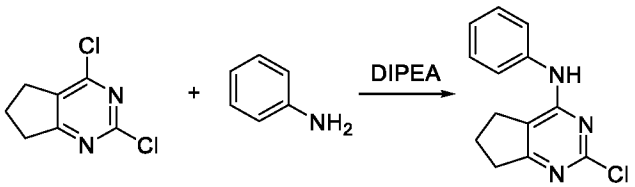


Схема 25

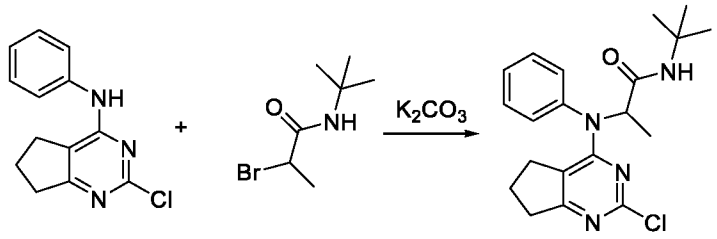
[375] Стадия 1



[376] Растворяли 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (200 мг; 1,06 ммоль; 1 экв.) в ацетонитриле (9,5 мл). Добавляли анилин (0,12 мл; 1,27 ммоль; 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,55 мл; 3,17 ммоль; 3 экв.). Герметично закрывали реакционную смесь и нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество анилина (1,2 экв.) и N,N-диизопропиламина (1,5 экв.) и продолжали нагревание при 100 °C в течение 4 часов, а затем при 90 °C на нагревательном блоке – в течение 10 часов. Затем концентрировали реакционную смесь до объема приблизительно 2 мл, добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,75 мл) и продолжали нагревание при

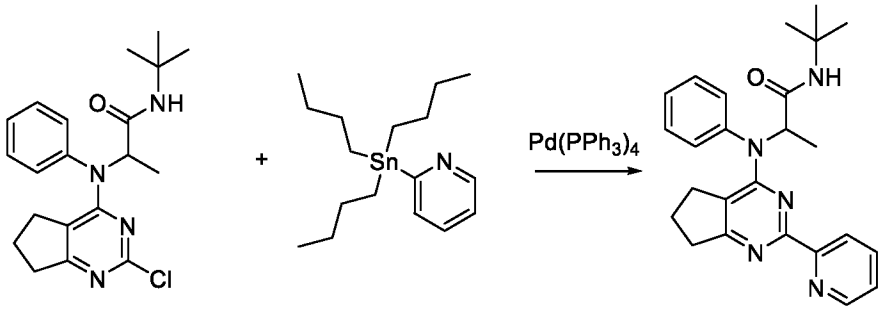
90 °C в течение 4 дней. Выпаривали реакционную смесь и очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением 2-хлор-N-фенил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (194 мг, 74%) в виде светло-желтой пленки. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 245,9$.

[377] Стадия 2



[378] Растворяли 2-хлор-N-фенил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (60 мг; 0,24 ммоль; 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл). Добавляли карбонат калия (67 мг; 0,49 ммоль; 2 экв.) и перемешивали смесь на нагревательном блоке при 50 °C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до 20 °C и добавляли 2-бром-N-трет-бутилпропанамид (76 мг; 0,37 ммоль; 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество бромамида (38 мг) и карбоната калия (33 мг) и нагревали реакционную смесь еще 24 часа. Растворяли реакционную смесь в этилацетате (50 мл), воде (10 мл) и растворе бикарбоната натрия (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(фенил)амино)пропенамида (48 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 372,9$.

[379] Стадия 3

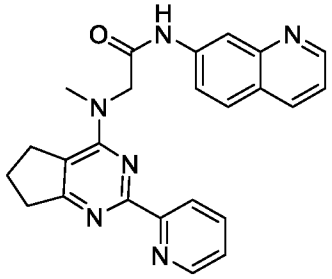


[380] Суспендировали N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-

ил}(фенил)амино)пропанамид (48 мг; 0,13 ммоль; 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл). Продували смесь газообразным Ar. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,08 мл; 0,26 ммоль; 2 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (15 мг; 0,01 ммоль; 0,1 экв.) и перемешивали смесь на нагревательном блоке при 108 °C в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество реагента олова (0,08 мл) и палладиевого катализатора (15 мг) и продолжали нагревание в течение 14 часов. Выпаривали смесь, фильтровали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 5-80% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-трет-бутил-2-{фенил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропенамида (19 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 415,8. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,82 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 4H), 7,33 – 7,26 (м, 2H), 7,26 – 7,21 (м, 1H), 5,44 (с, 1H), 2,92 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,99 – 1,92 (м, 1H), 1,80 – 1,63 (м, 3H), 1,33 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,19 (с, 9H).

Пример 1.52

[381] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(хинолин-7-ил)ацетамида (соединение 21)



[382] На схеме 26 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

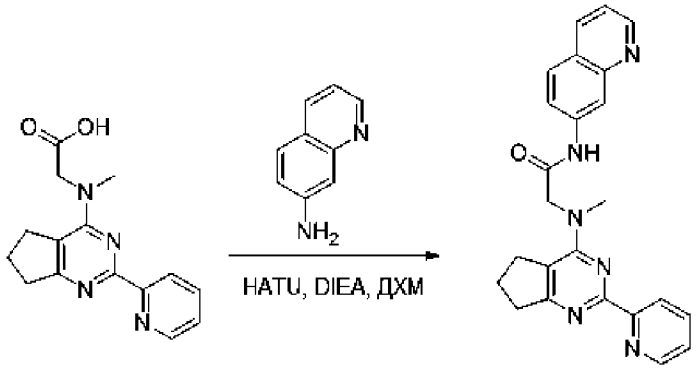
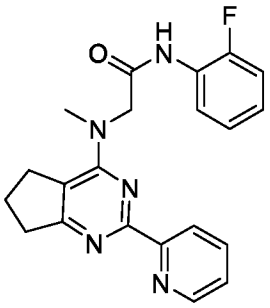


Схема 26

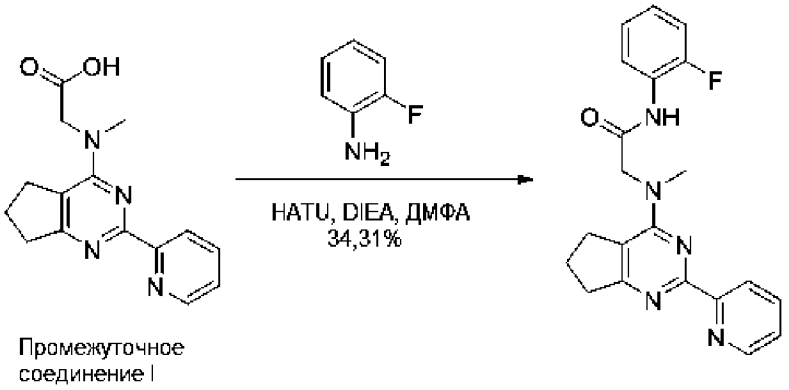
[383] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицин (250 мг, 0,879 ммоль, 1,00 экв.), хинолин-7-амин (190,16 мг, 1,319 ммоль, 1,5 экв.), HATU (501,50 мг, 1,319 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (227,29 мг, 1,759 ммоль, 2 экв.), ДХМ (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл дихлорметана и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05%NH_3H_2O) и ACN (от 25% фазы B до 42% за 14 минут. В результате получали 137,7 мг (38,2%) 2-(метил-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(хинолин-7-ил)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,86-8,80 (м, 1H), 8,67-8,60 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32-8,22 (м, 2H), 7,92 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,83-7,66 (м, 2H), 7,39 (тд, J = 7,6, 4,5 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,24 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02 (п, J = 7,7 Гц, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 411,2.

Пример 1.53

[384] Синтез N-(2-фторфенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 22)



[385] На схеме 27 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.



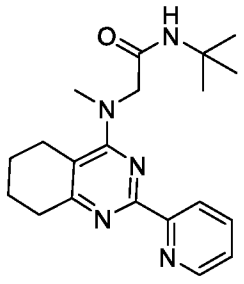
Промежуточное соединение I

Схема 27

[386] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамид (**промежуточное соединение I**, 100,00 мг, 0,353 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (8 мл), 2-фторанилин (39,22 мг, 0,353 ммоль, 1,00 экв.), HATU (201,30 мг, 0,529 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (136,84 мг, 1,059 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 30% MeCN в воде до 40% MeCN в воде за 10 минут, вода содержит 0,1% FA) с получением N-(2-фторфенил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида в виде коричневого твердого вещества (45,7 мг, 34,31%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (с, 1H), 8,63 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,29 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,89-7,64 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,14 (дт, *J* = 6,4, 3,2 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,36-3,32 (м, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,01 (п, *J* = 7,6 Гц, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 378,2.

Пример 1.54

[387] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 23)



[388] На схеме 28 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

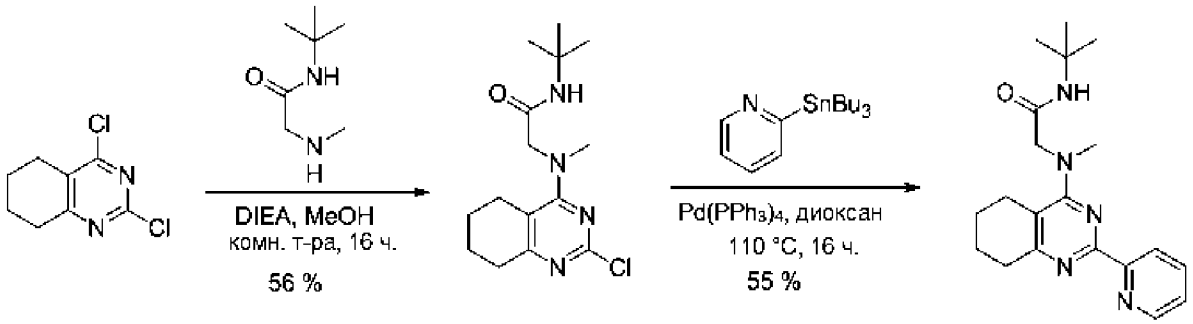
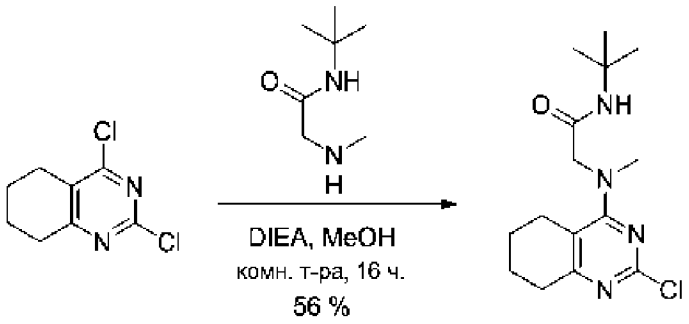


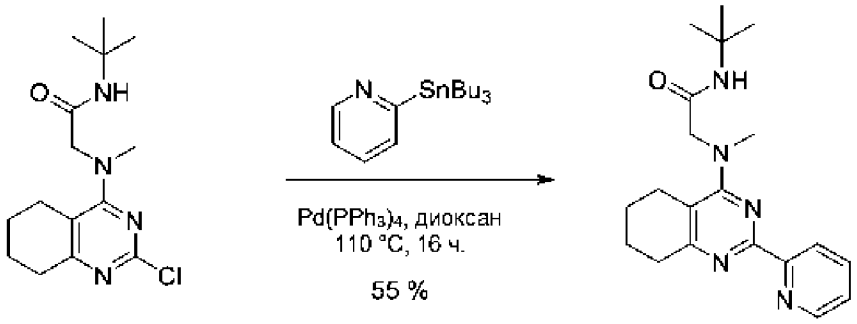
Схема 28

[389] Стадия 1



[390] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали смесь 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (300 мг, 1,477 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,00 мл), N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамида (319 мг, 2,21 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (286 мг, 2,21 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/3). В результате получали 260 мг (56,62%) N-трет-бутил-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)(метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 311.

[391] Стадия 2

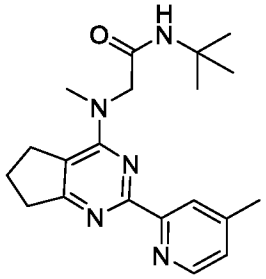


[392] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота,

помещали смесь N-трет-бутил-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (200 мг, 0,643 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (15,0 мл), 2-(трибутилстаннил)пиридина (473 мг, 1,28 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(PPh3)4 (223 мг, 0,193 ммоль, 0,30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 110 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ЖХСД (Prep-C18, 20-45 мм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 5% MeCN в воде до 26% MeCN в воде за 12 минут, причем оба растворителя содержат 0,1% муравьиной кислоты). В результате получали 127,1 мг (55,88%) N-трет-бутил-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,70 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,93 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,83-2,79 (м, 2H), 2,73-2,70 (м, 2H), 1,82-1,80 (м, 2H), 1,69-1,67 (м, 2H), 1,23 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 354,2.

Пример 1.55

[393] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 24)



[394] На схеме 29 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

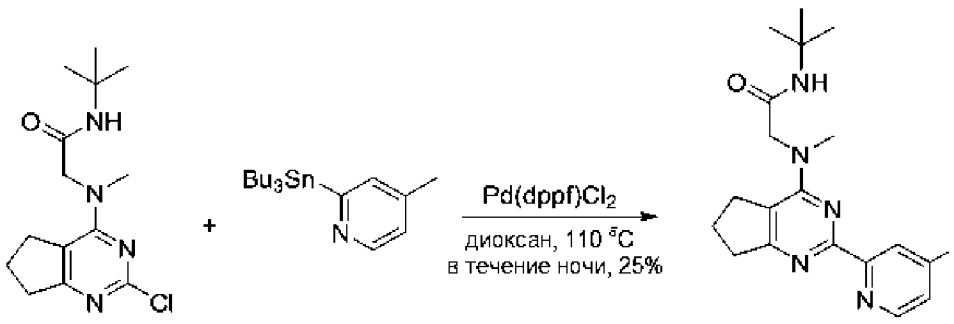


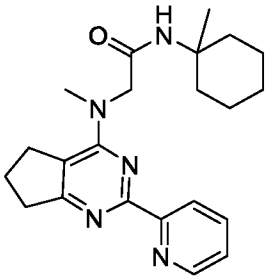
Схема 29

[395] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота,

помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 0,30 г, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (15 мл), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,22 г, 0,30 ммоль, 0,30 экв.) и 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (0,58 г, 1,52 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза: фаза A: вода (0,05% FA), фаза B: CH_3CN (0-30% за 6 мин); детектор, 220 и 254 нм. В результате получали 0,1 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт (0,1 г) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: фаза A: вода (0,05% NH_4OH), фаза B CH_3CN (от 25% B до 45% за 8 мин); детектор, 220 нм; скорость потока 20 мл/мин. В результате получали 88,9 мг (24,88%) (N-трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*, *м.д.*): δ 8,50 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,0 -1,99 (м, 2H), 1,23 (с, 9H). ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 354,2.

Пример 1.56

[396] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклогексил)ацетамида (соединение 25)



[397] На схеме 30 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

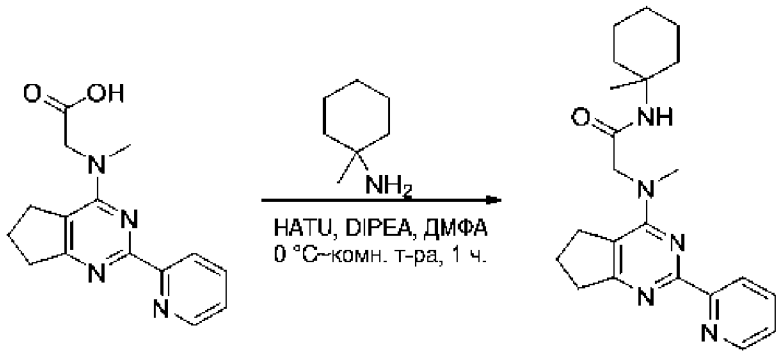
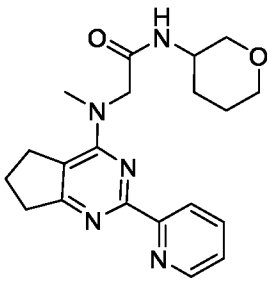


Схема 30

[398] Во флакон объемом 8 мл помещали [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (**промежуточное соединение I,** 150 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), 1-метилциклогексиламин (66 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (341 мг, 2,64 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли HATU (301 мг, 0,79 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Фильтровали смесь и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C_{18} 120 г, CH_3CN/H_2O (0,05% NH_4OH), от 5% до 80% за 15 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор 254 нм. Получали 101,6 мг (51%) 2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]-N-(1-метилциклогексил)ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, м.д.): δ 8,66 (дд, J = 4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,34 (дт, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,86 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,96 (м, 4H), 1,33-1,24 (м, 8H), 1,19 (с, 3H). ЖХМС: (ЭР, m/z): $[M+H]^+$: 380,3.

Пример 1.57

[399] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(оксан-3-ил)ацетамида (соединение 26)



[400] На схеме 31 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

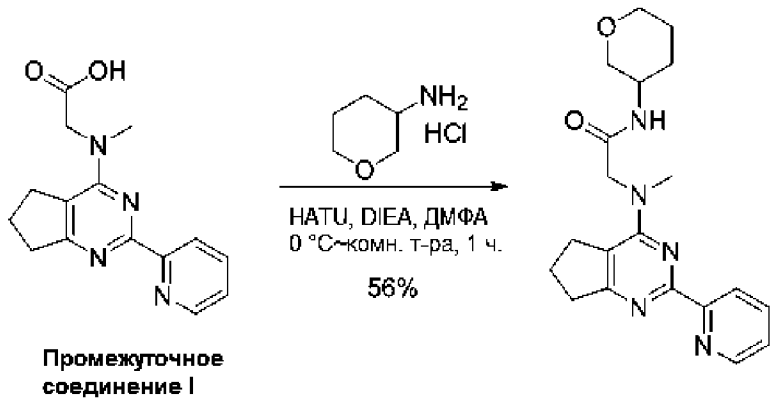
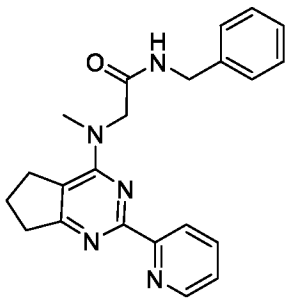


Схема 31

[401] Во флакон объемом 8 мл помещали [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (**промежуточное соединение I**, 150 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), гидрохлорид оксан-3-амина (80 мг, 0,58 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (341 мг, 2,64 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли HATU (301 мг, 0,79 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтровали и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 120 г, CH_3CN/H_2O (0,05% NH_4OH), от 5% до 80% за 15 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор 254 нм. В результате получали 108,5 мг (56%) 2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]-N-(оксан-3-ил)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,67 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,71-3,63 (м, 3H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,26 (с, 3H) 3,15-3,05 (м, 3H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,49-1,43 (м, 2H). ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 368,2.

Пример 1.58

[402] Синтез N-бензил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 27)



[403] На схеме 32 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

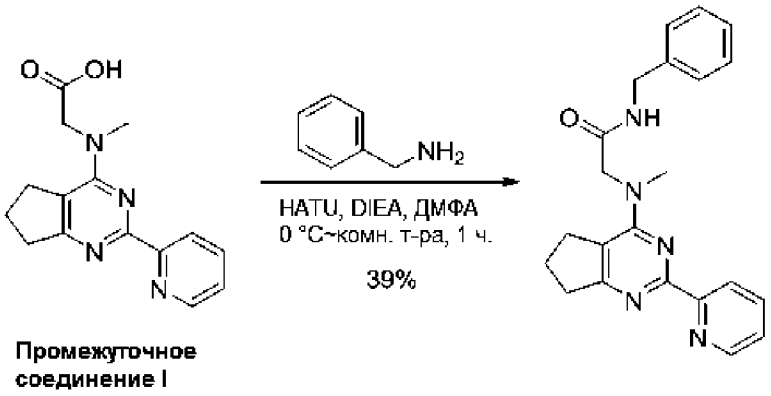
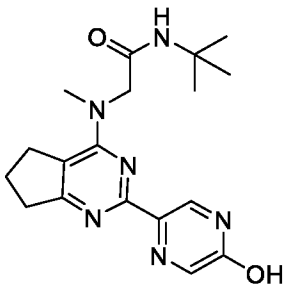


Схема 32

[404] Во флакон объемом 8 мл помещали [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (200 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,00 мл), бензиламин (83 мг, 0,77 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (455 мг, 3,52 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли HATU (321 мг, 0,84 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтровали и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 120 г, CH_3CN/H_2O (0,05% NH_4OH), от 5% до 80% за 15 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор 254 нм. В результате получали 101,6 мг (39%) N-бензил-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,64 (д, J=5,4 Гц 2H), 8,26 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (тд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 5H), 4,31 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,17 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H). ЖХМС: (ЭР, m/z): [M+H]+: 374,2

Пример 1.59

[405] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(5-гидроксипиразин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 28)



[406] На схеме 33 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

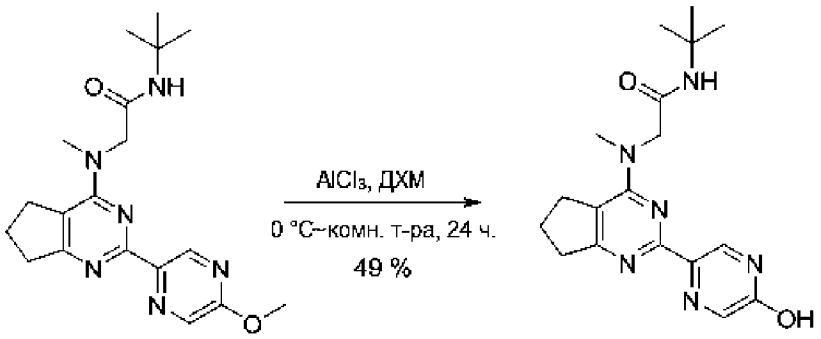
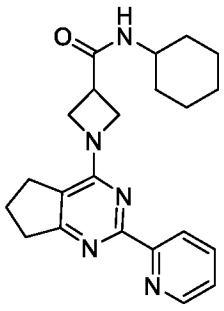


Схема 33

[407] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали смесь N-(трет-бутил)-2-((2-(5-метоксипиразин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (120 мг, 0,324 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,0 мл) и $AlCl_3$ (431 мг, 3,23 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 100 мл смеси вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл дихлорметана. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,05% NH_3H_2O); фаза B: CH_3CN (от 10% CH_3CN до 30% CH_3CN за 8 минут). В результате получали 57,2 мг (49,54%) N-(трет-бутил)-2-((2-(5-гидроксипиразин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ12,63 (ш, 1H), 8,26 (ш, 1H), 8,05 (д, *J* =1,3 Гц 1H), 7,61 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,3 (с, 3H), 3,10 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,76 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z :357,2.

Пример 1.60

[408] Синтез N-циклогексил-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азетидин-3-карбоксамида (соединение 29)



[409] На схеме 34 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

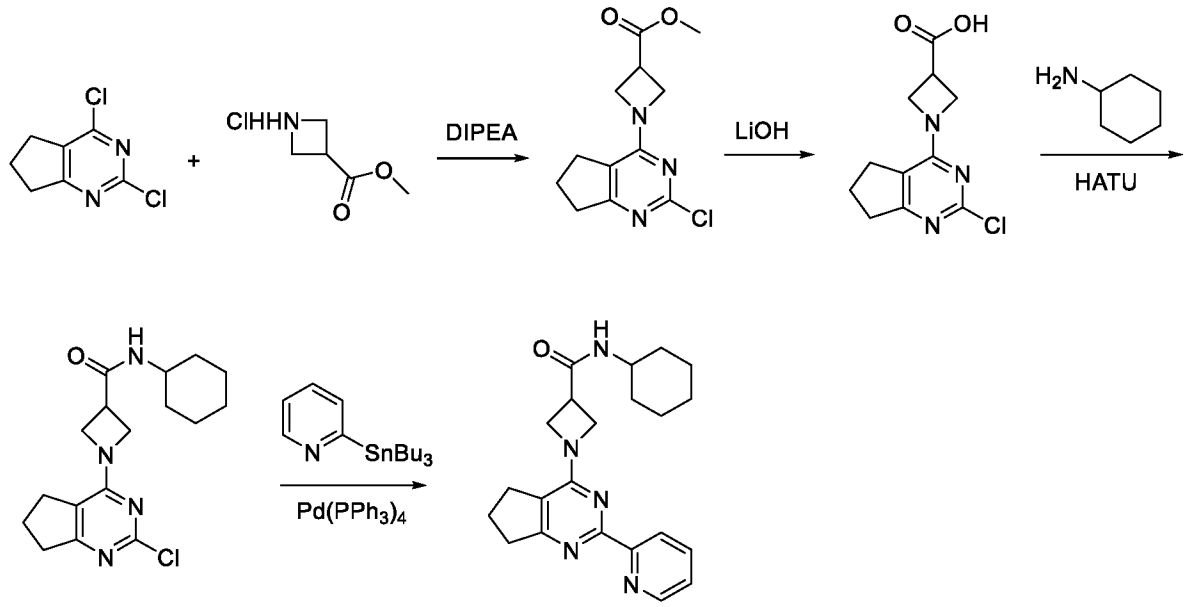
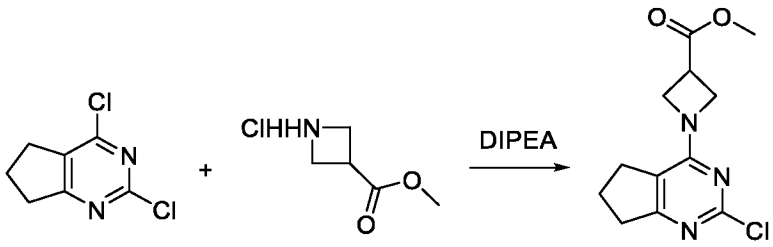


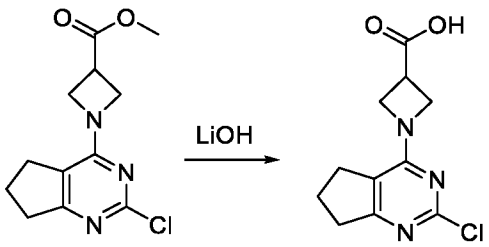
Схема 34

[410] Стадия 1



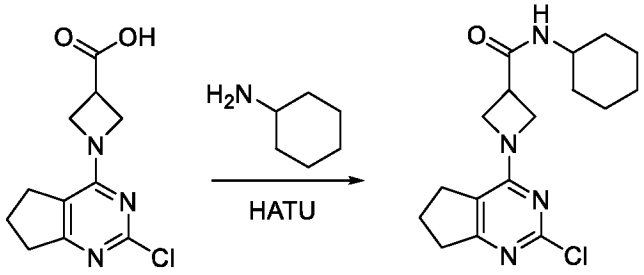
[411] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (300,00 мг; 1,59 ммоль; 1,00 экв.) и HCl соли метил-1-хлоразетидин-3-карбоксилата (300,71 мг; 1,98 ммоль; 1,25 экв.) в AcCN (4 мл) добавляли триэтиламин (0,44 мл; 3,17 ммоль; 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь 30 минут при комнатной температуре и 3 часа при 75 °C. Охлаждали полученную смесь и разбавляли водой и EtOAc. Собирали органический слой и концентрировали, и очищали полученный остаток колоночной хроматографией (гексаны/EtOAc = 30:70) с получением метил-1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}азетидин-3-карбоксилата (390 мг). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 268,1, 270,1.

[412] Стадия 2



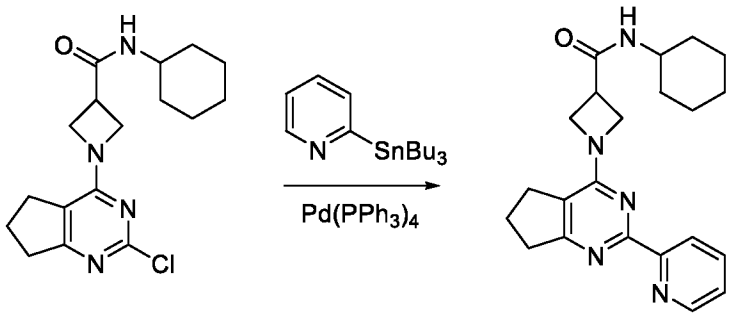
[413] К раствору метил-1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}азетидин-3-карбоксилата (390,00 мг; 1,46 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли MeOH (1 мл) и воду (1 мл), затем моногидрат гидроксида лития (122,26 мг; 2,91 ммоль; 2,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов и концентрировали, и подкисляли остаток 1 н. раствором HCl до pH = 3. Полученный осадок собирали фильтрованием с получением 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}азетидин-3-карбоновой кислоты (339 мг). ЖХМС ($ЭР^+$): $(M+H)^+$ = 254,0, 256,2.

[414] Стадия 3



[415] К раствору 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}азетидин-3-карбоновой кислоты (156,00 мг; 0,61 ммоль; 1,00 экв.) и циклогексанамина (0,11 мл; 0,92 ммоль; 1,50 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (0,27 мл; 1,54 ммоль; 2,50 экв.) и HATU (257,20 мг; 0,68 ммоль; 1,10 экв.). Перемешивали реакционную смесь до завершения реакции и выливали смесь в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и воду. Полученный осадок собирали фильтрованием с получением 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-N-циклогексилазетидин-3-карбоксамида (198 мг). ЖХМС ($ЭР^+$): $(M+H)^+$ = 335,0, 337,1.

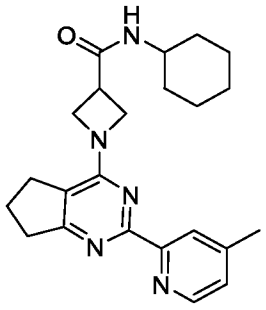
[416] Стадия 4



[417] К суспензии 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-N-циклогексилазетидин-3-карбоксамида (100,00 мг; 0,30 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (164,92 мг; 0,45 ммоль; 1,50 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (34,51 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). Нагревали смесь при 115 °C в течение 15 часов, охлаждали смесь и разбавляли водой и AcCN, отфильтровывали нерастворимый материал и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ с получением N-циклогексил-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азетидин-3-карбоксамида (63 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,66 (ддд, J = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,25 (дт, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,89 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,45 (ддд, J = 7,6, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 4,33 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 4,24 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,58 – 3,50 (м, 1H), 3,48 – 3,39 (м, 1H), 2,93 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,01 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,77 – 1,62 (м, 4H), 1,53 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,32 – 1,03 (м, 5H). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 378,3.

Пример 1.61

[418] Синтез N-циклогексил-1-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азетидин-3-карбоксамида (соединение 30)

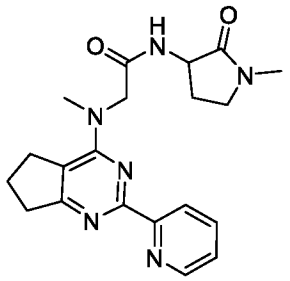


[419] Соединение 30 синтезировали аналогично соединению 29, заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 – 8,46 (м, 1H), 8,06 (дд, J = 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 1H), 4,29 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 4,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,60 – 3,48 (м, 1H), 3,48 – 3,38 (м, 1H), 2,92 (т, J =

7,4 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,99 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,77 – 1,73 (м, 2H), 1,66 (дт, J = 12,6, 3,7 Гц, 2H), 1,53 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,33 – 1,18 (м, 2H), 1,22 – 1,03 (м, 3H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 392,4.

Пример 1.62

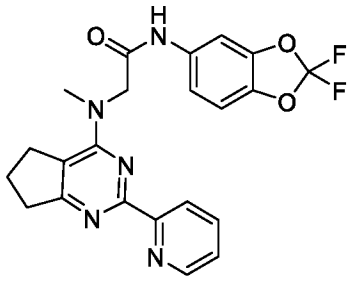
[420] Синтез N-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 31)



[421] Соединение 31 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на 3-амино-1-метилпирролидин-2-он. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 381,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d3$) δ 8,60 – 8,55 (м, 1H), 8,37 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 1H), 7,40 (ддд, J = 7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 4,43 (к, J = 9,0 Гц, 1H), 4,31 – 4,10 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,23 – 3,14 (м, 4H), 2,89 – 2,85 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,28 (дддд, J = 12,5, 9,0, 6,9, 2,2 Гц, 1H), 2,10 – 1,99 (м, 2H), 1,79 – 1,67 (м, 1H).

Пример 1.63

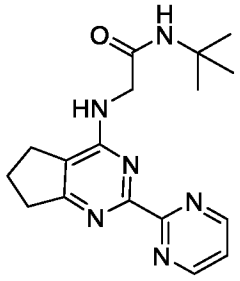
[422] Синтез N-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 32)



[423] Соединение 32 синтезировали аналогично соединению 75, заменяя 4-метоксианилин на 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-амин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 440,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-$d3$) δ 9,91 (с, 1H), 8,68 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 – 7,84 (м, 1H), 7,69 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 7,6, 4,9 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,28 – 3,22 (м, 2H), 2,96 – 2,90 (м, 2H), 2,11 – 2,06 (м, 2H).

Пример 1.64

[424] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 33)



[425] На схеме 35 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

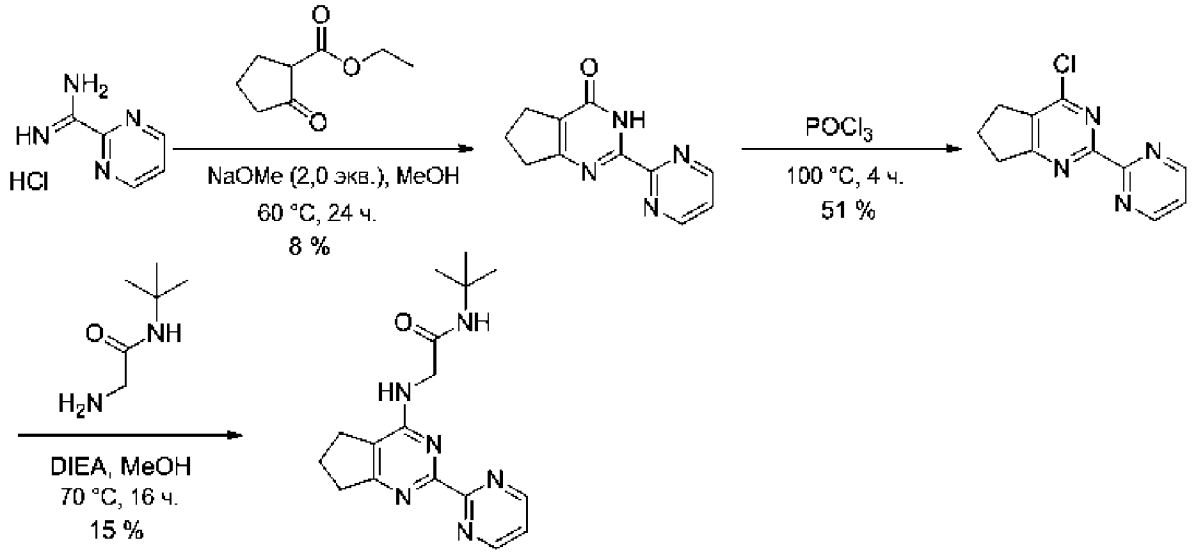
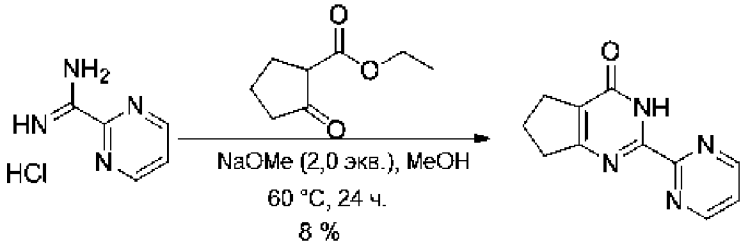


Схема 35

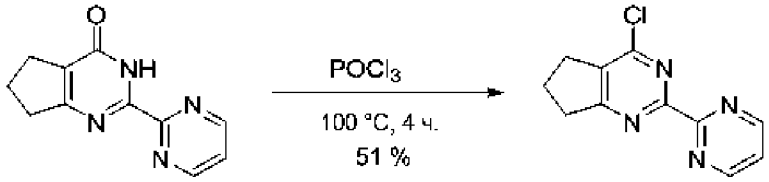
[426] Стадия 1



[427] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали смесь гидрохлорида пиримидин-2-карбоксимидамида (10,0 г, 63,0 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (200 мл), этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (14,7 г, 94,5 ммоль, 1,50 экв.) и NaOMe (6,81 г, 126 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 60 °C. Концентрировали полученную смесь. Затем

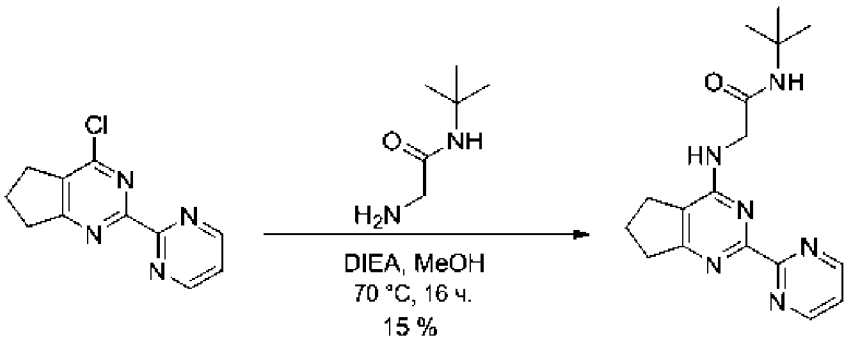
гасили реакцию, добавляя 200 мл воды. Значение pH раствора доводили до 3 с помощью HCl (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x150 мл дихлорметана, отделяли и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 1,1 г (8,14%) 2-(пиримидин-2-ил)-3,5,6,7-тетрагидро-4H-циклопента[d]пиримидин-4-она в виде грязновато-белого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 215.

[428] Стадия 2



[429] Во флакон объемом 20 мл помещали 2-(пиримидин-2-ил)-3,5,6,7-тетрагидро-4H-циклопента[d]пиримидин-4-он (1,00 г, 4,66 ммоль, 1,00 экв.) и оксихлорид фосфора (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 100 °C. Концентрировали полученную смесь. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл воды. Значение pH раствора доводили до 9 насыщенным раствором карбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл дихлорметана, отделяли органический слой и сушили в печи при пониженном давлении. В результате получали 560 мг (51,56%) 4-хлор-2-(пиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина в виде черного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 233.

[430] Стадия 3

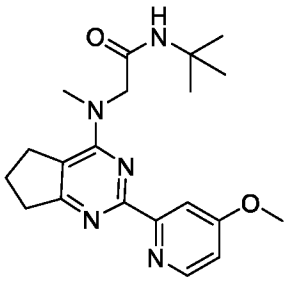


[431] Во флакон объемом 40 мл помещали 4-хлор-2-(пиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (500 мг, 2,14 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,0 мл), 2-амино-N-трет-бутилацетамид (419 мг, 3,22 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (416 мг, 3,22 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка

SunFire Prep C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза A: H2O (0,1% FA); фаза B: CH3CN (от 5% CH3CN до 35% CH3CN за 10 мин). В результате получали 111 мг (15,82%) N-(трет-бутил)-2-((2-(пиримидин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,91 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,10-2,05 (м, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 327,2.

Пример 1.65

[432] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 34)



[433] На схеме 36 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

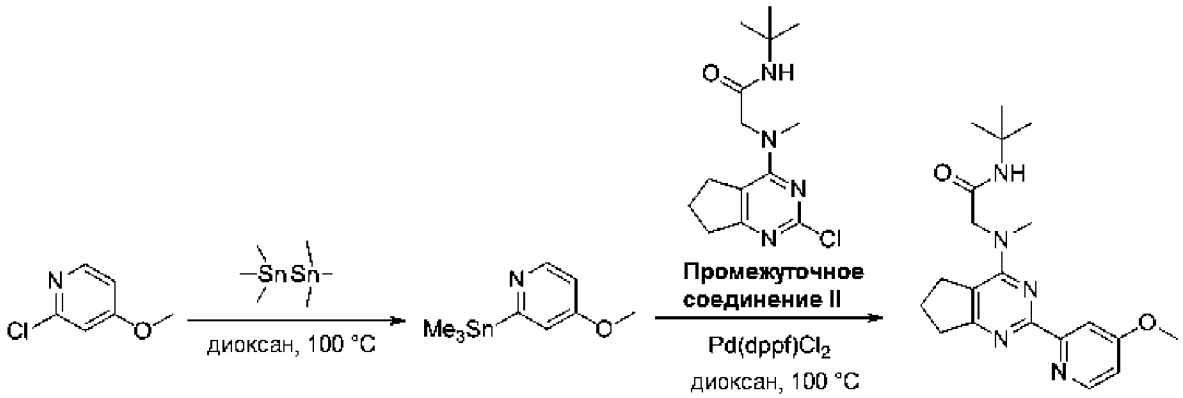
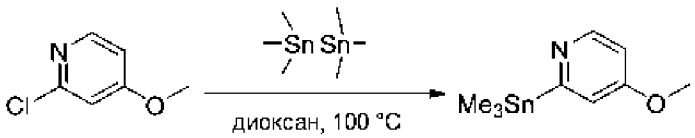


Схема 36

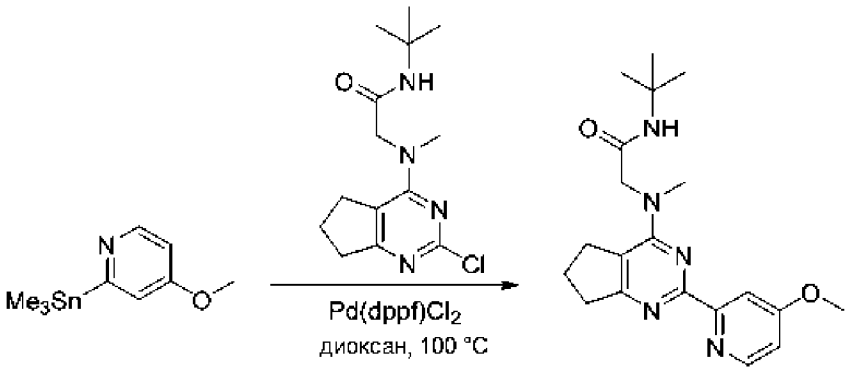
[434] Стадия 1



[435] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещали 2-хлор-4-метоксипиридин (500 мг, 3,48 ммоль, 1,00 экв.),

гексаметилдистаннан (1,48 г, 4,527 ммоль, 1,3 экв.), диоксан (20 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (804 мг, 0,69 ммоль, 0,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 110 °C на масляной бане. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат с получением 950 мг 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридина. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 274,02.

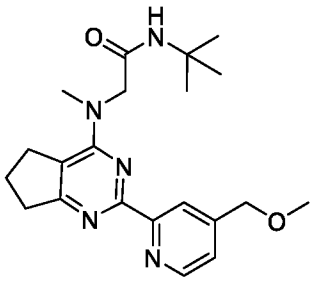
[436] Стадия 2



[437] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещали 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин (947 мг, 3,48 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 310 мг, 1,04 ммоль, 0,3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (254 мг, 0,35 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 3:1). Неочищенный продукт (160 мг) очищали препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 50 мг (3,9%) N-трет-бутил-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,99 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,23 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 370,2.

Пример 1.66

[438] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(метоксиметил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 35)



[439] На схеме 37 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

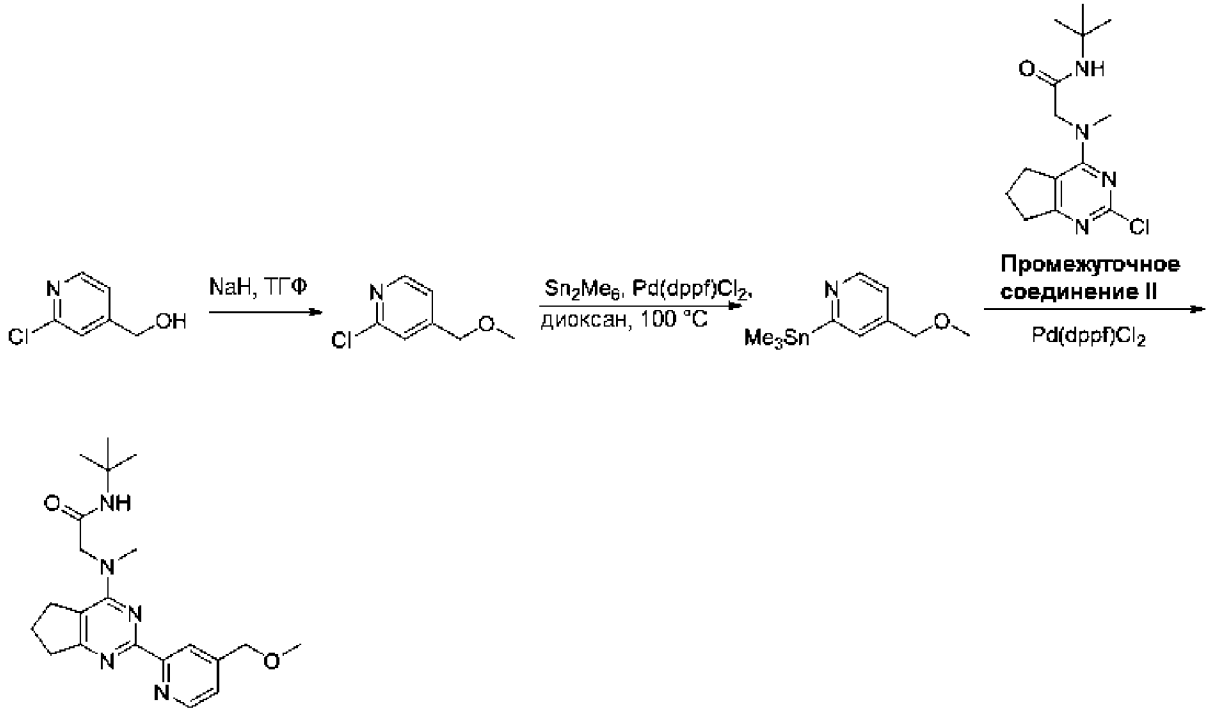
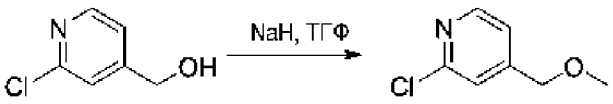


Схема 37

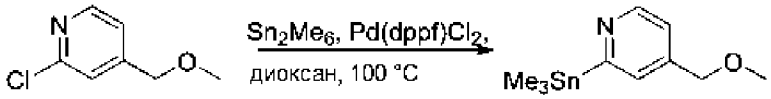
[440] Стадия 1



[441] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали (2-хлорпиридин-4-ил)метанол (5,00 г, 34,826 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 40 минут при 0 °C и добавляли NaH (1,25 г, 52,088 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор оставляли перемешиваться еще на 4 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию, добавляя воду. Полученную смесь экстрагировали

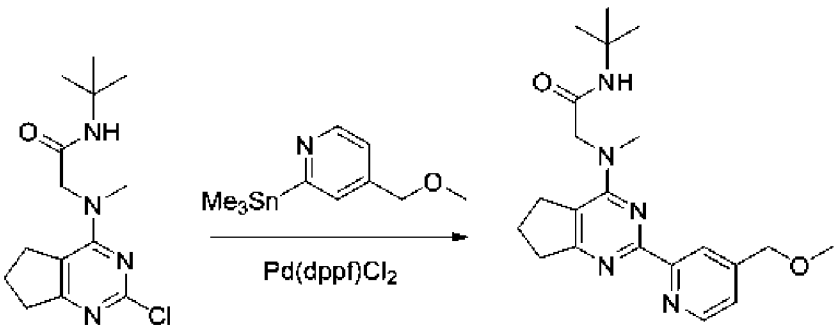
этилацетатом (3x30 мл), объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). В результате получали 3,1 г (56,5%) 2-хлор-4-(метоксиметил)пиридина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 158.

[442] Стадия 2



[443] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-(метоксиметил)пиридин (1,00 г, 6,345 ммоль, 1,00 экв.), гексаметилдистаннан (2,49 г, 7,600 ммоль, 1,20 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,93 г, 0,001 ммоль, 0,2 экв.) и диоксан (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 100 °C. Охлаждали раствор и концентрировали, и напрямую использовали полученный 4-(метоксиметил)-2-(триметилстаннил)пиридин на следующей стадии. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 288.

[444] Стадия 3



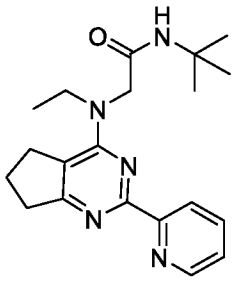
Промежуточное соединение II

[445] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-(метоксиметил)-2-(триметилстаннил)пиридин (**промежуточное соединение II**, 500,00 мг, 1,748 ммоль, 1,00 экв.), N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (415,16 мг, 1,399 ммоль, 0,8 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (255,87 мг, 0,350 ммоль, 0,20 экв.) и диоксан (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 секунд при 100 °C. Полученный раствор охлаждали и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ

при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% ТФК) и MeOH:ACN=1:1 (от 10% фазы B до 60% за 17 мин). В результате получали 51,2 мг (7,6%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,83 (дд, J = 5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,46 – 8,39 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,32-3,18 (м, 2H), 3,07 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,11 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,25 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384,2.

Пример 1.67

[446] Синтез N-трет-бутил-2-{этил[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 36)



[447] На схеме 38 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

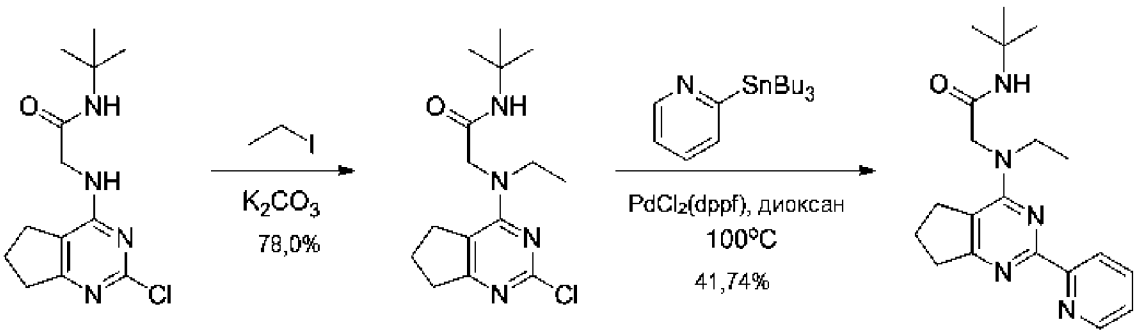
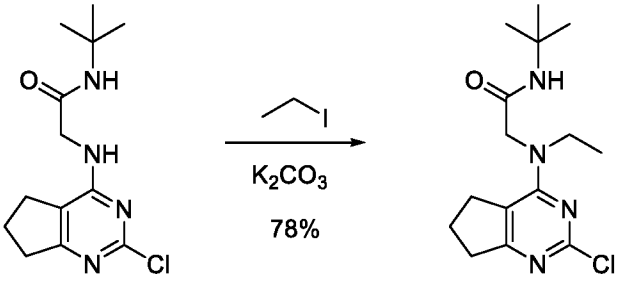


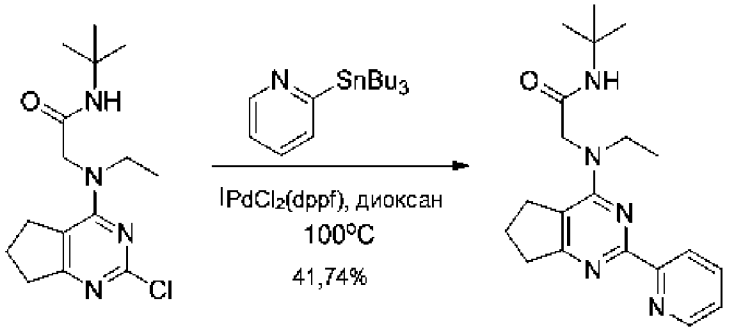
Схема 38

[448] Стадия 1



[449] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида (500,00 мг, 1,768 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл), этилиодид (303,36 мг, 1,945 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (366,57 мг, 2,652 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл H_2O и экстрагировали 2x50 мл этилацетата. Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 390 мг (78,00%) N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(этил)амино)ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 311.

[450] Стадия 2

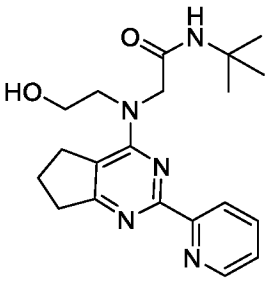


[451] В круглодонную колбу объемом 25 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(этил)амино)ацетамида (230,00 мг, 0,813 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (8 мл), 2-(трибутилстаннил)пиридин (359,34 мг, 0,976 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (93,99 мг, 0,081 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 100 °C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли 10 мл H_2O и экстрагировали 2x15 мл этилацетата. Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Собранный неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза ACN:H_2O=1:20, увеличение до ACN:H_2O=1:4 за 15; детектор 254 нм. Получали и концентрировали продукт. В результате получали 120 мг (41,74%) N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(этил)амино)ацетамида в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ8,67 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (тд, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,66 (к, J = 7,1 Гц, 2H),

3,09 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 1,19 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 354,2.

Пример 1.68

[452] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-гидроксиэтил)[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (соединение 37)



[453] На схеме 39 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

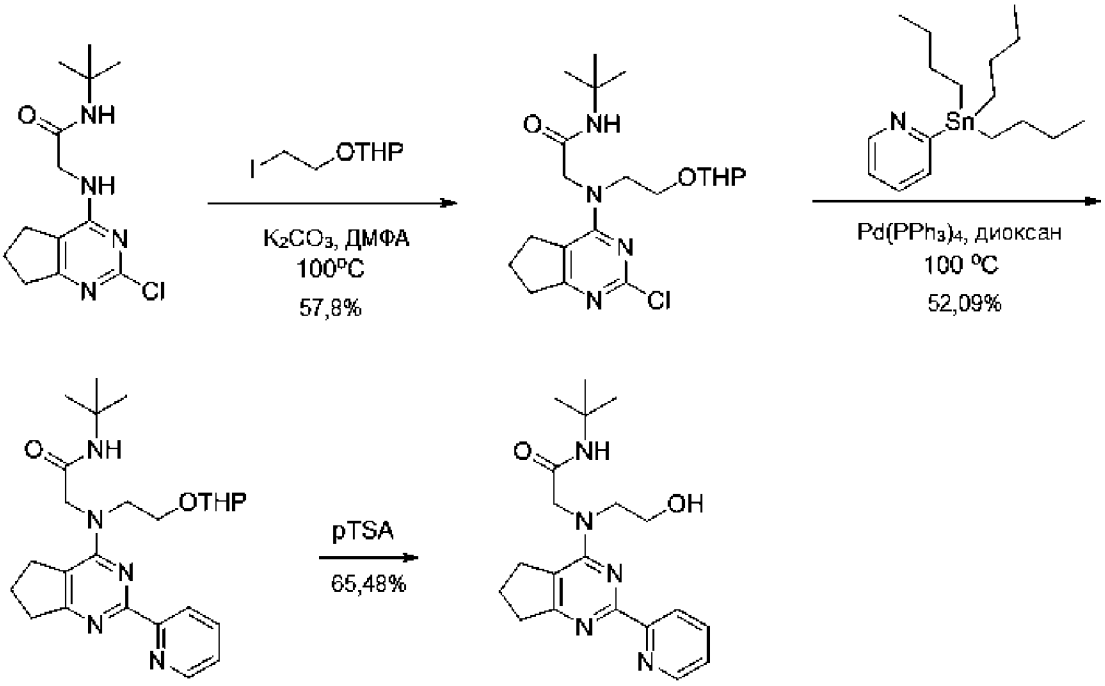
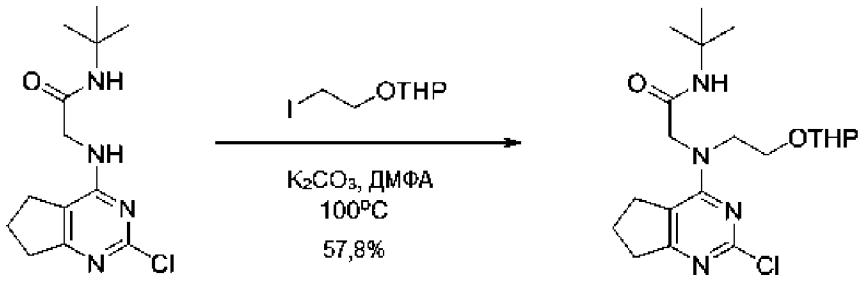


Схема 39

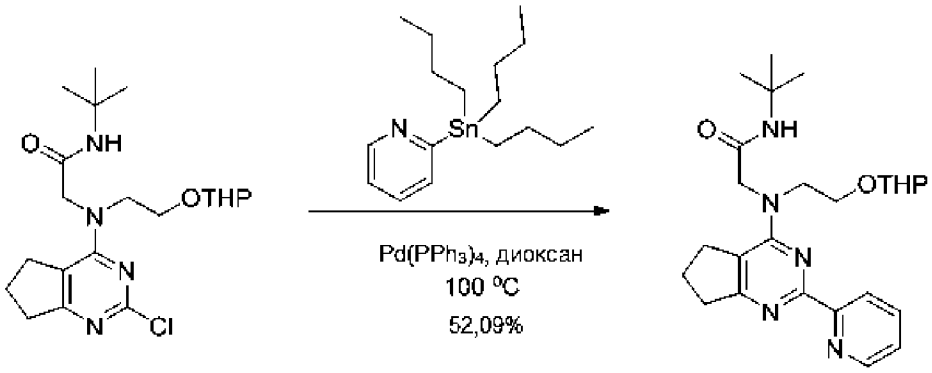
[454] Стадия 1



[455] В круглодонную колбу объемом 25 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид. Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре на масляной бане. Полученный раствор разбавляли 25 мл H_2O. Полученный раствор экстрагировали 2x25 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате получали 420 мг (57,8%) N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)амино)ацетамида.

ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 411.

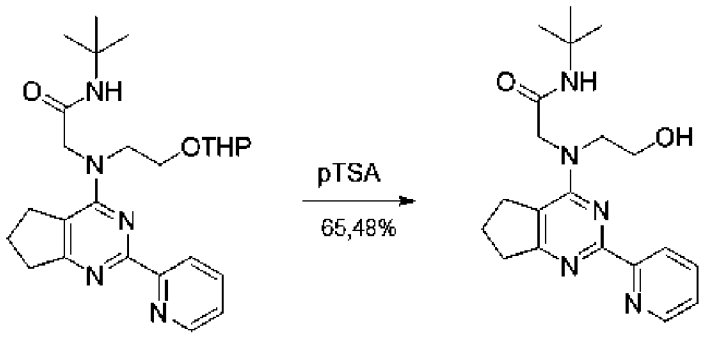
[456] Стадия 2



[457] В круглодонную колбу объемом 25 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)амино)ацетамида (400 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (8 мл), 2-(трибутилстаннил)пиридин (243 мг, 0,97 ммоль, 1 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (112 мг, 0,097 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 100 °C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли 20 мл H_2O и экстрагировали 3x20 мл этилацетата. Объединяли органические слои и концентрировали. Остаток наносили на

силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате получали 230 мг (52,09%) N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(этил)амино)ацетамида в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 454.

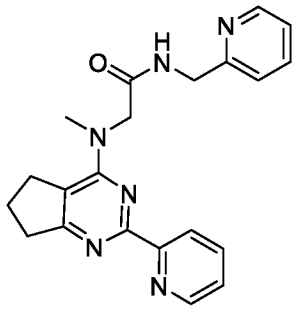
[458] Стадия 3



[459] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(этил)амино)ацетамида (150,00 мг, 0,331 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (7 мл), pTSA (5,69 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка с силикагелем; подвижная фаза ACN:H_2O (0,01% ТФК)=1:15, увеличение до ACN:H_2O (0,01% ТФК)=1:3 за 9; детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 80 мг (65,48%) N-(трет-бутил)-2-((2-гидроксиэтил)(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 370,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,67 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,93-7,80 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 1H), 5,15 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,78-3,61 (м, 4H), 3,10 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,22 (с, 9H).

Пример 1.69

[460] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[(пиридин-2-ил)метил]ацетамида (соединение 38)



[461] На схеме 40 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

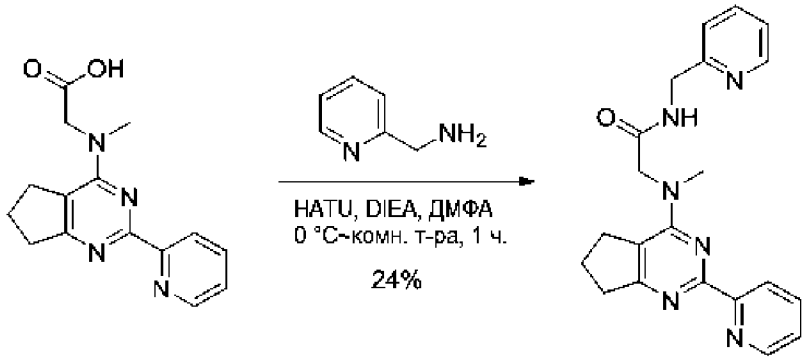


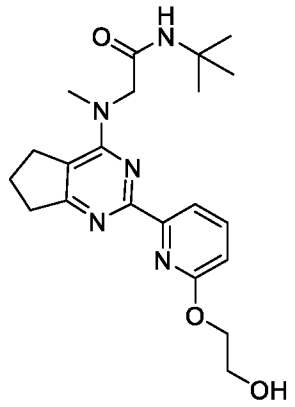
Схема 40

[462] Во флакон объемом 8 мл помещали [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (200 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), 2-пиридинметанамин (84 мг, 0,77 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (455 мг, 3,52 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли HATU (401 мг, 1,06 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтровали и очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 120 г, CH_3CN/H_2O (0,05% NH4OH), от 5% до 80% за 15 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор 254 нм. В результате получали 62,8 мг (24%) формиата 2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]-N-(пиридин-2-илметил)ацетамида в виде светло-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ8,72 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,64 (дд, J = 4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,43 (дд, J = 4,8, 1,9 Гц, 1H), 8,28 (дт, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,85 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 4,37 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,99 (п, J = 7,7 Гц, 2H). ЖХМС: (ЭР, m/z): [M+H]+: 375,2.

Пример 1.70

[463] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 39)



[464] На схеме 41 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

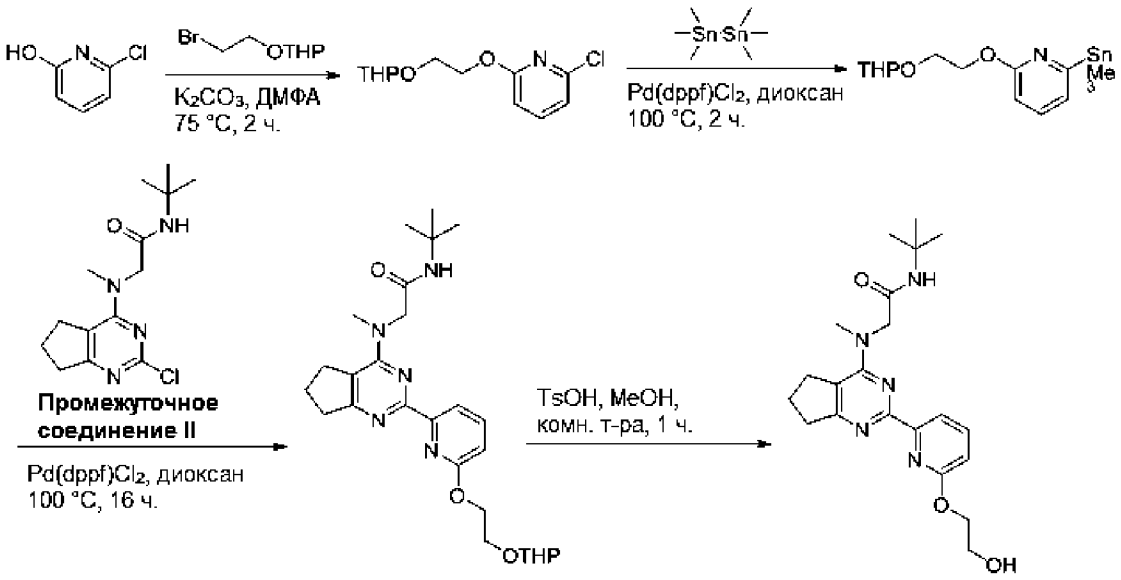
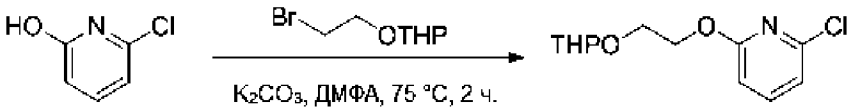


Схема 41

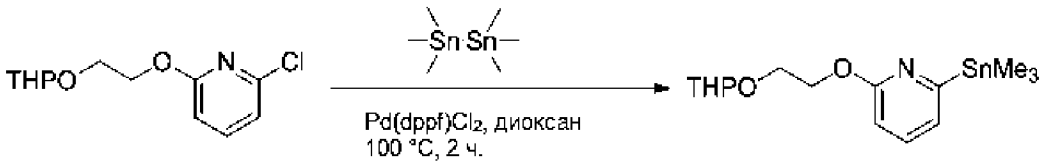
[465] Стадия 1



[466] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 6-хлорпиридин-2-ол (5,00 г, 38,59 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (50,0 мл), 2-(2-бромэтокси)оксан (9,68 г, 46,31 ммоль, 1,20 экв.) и K_2CO_3 (10,67 г, 77,19 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 70 °C. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли 200 мл H_2O, и экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

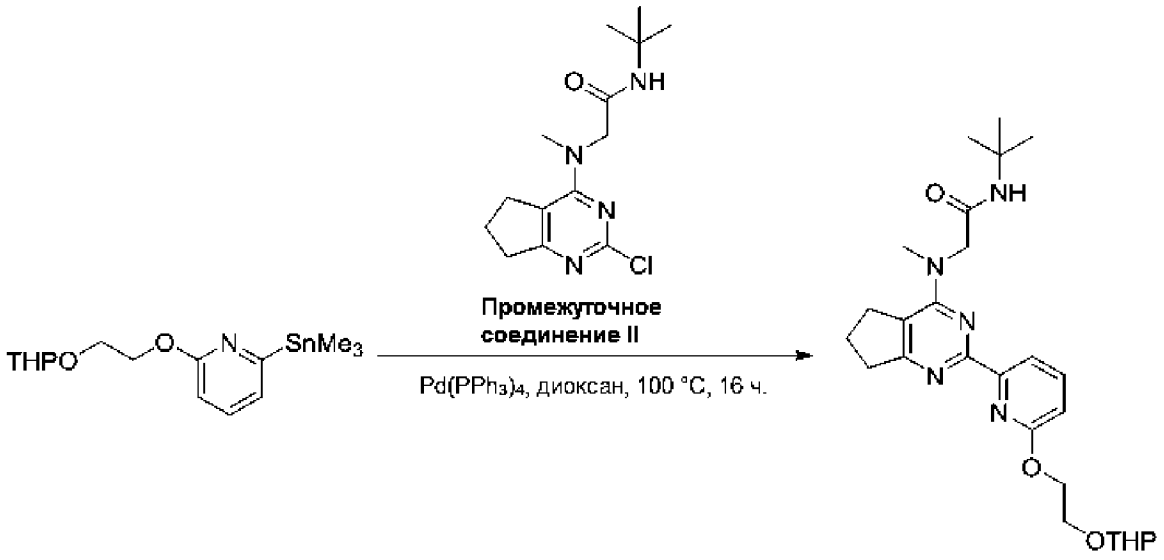
концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/3) с получением 9,0 г (90%) 2-хлор-6-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридина в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 258.

[467] Стадия 2



[468] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-6-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин (600 мг, 2,42 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10,0 мл), гексаметилдистаннан (872 мг, 2,66 ммоль, 1,10 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (177 мг, 0,24 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли 20 мл H_2O, и экстрагировали 3x10 мл этилацетата. Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 500 мг 2-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-6-(триметилстаннил)пиридина в виде коричневого маслянистого вещества и напрямую использовали неочищенный продукт на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 388.

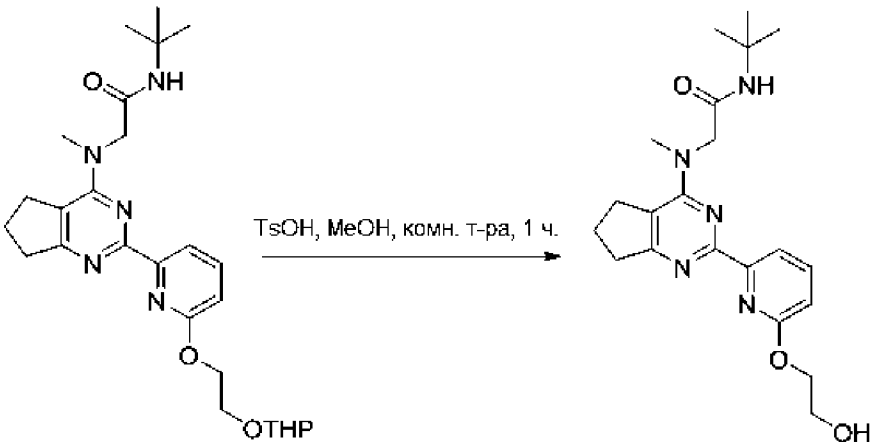
[469] Стадия 3



[470] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной

атмосфере азота, помещали 2-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-6-(триметилстаннил)пиридин (468 мг, 1,21 ммоль, 1,20 экв.), диоксан (5,0 мл), N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (300 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (116 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли 20 мл ЭА, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (4/1). В результате получали 400 мг (82%) N-трет-бутил-2-[метил-(2-[6-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 484.

[471] Стадия 4

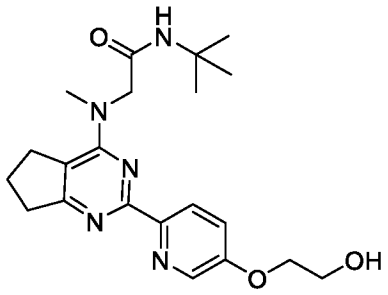


[472] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-трет-бутил-2-[метил-(2-[6-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (400 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5,0 мл) и TsOH (142 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь и разбавляли 5 мл H_2O. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью $NH_3 \cdot H_2O$ (30%). Экстрагировали смесь 3x5 мл этилацетата, объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Welch XB-C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (от 10% фазы B до 65% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 121,1 мг (36,6%) N-трет-бутил-2-([2-[6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ

7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,79 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,89 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,18 (ш, 1H), 4,43-4,39 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,79-3,75 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,23 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400,2.

Пример 1.71

[473] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 40)



[474] На схеме 42 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

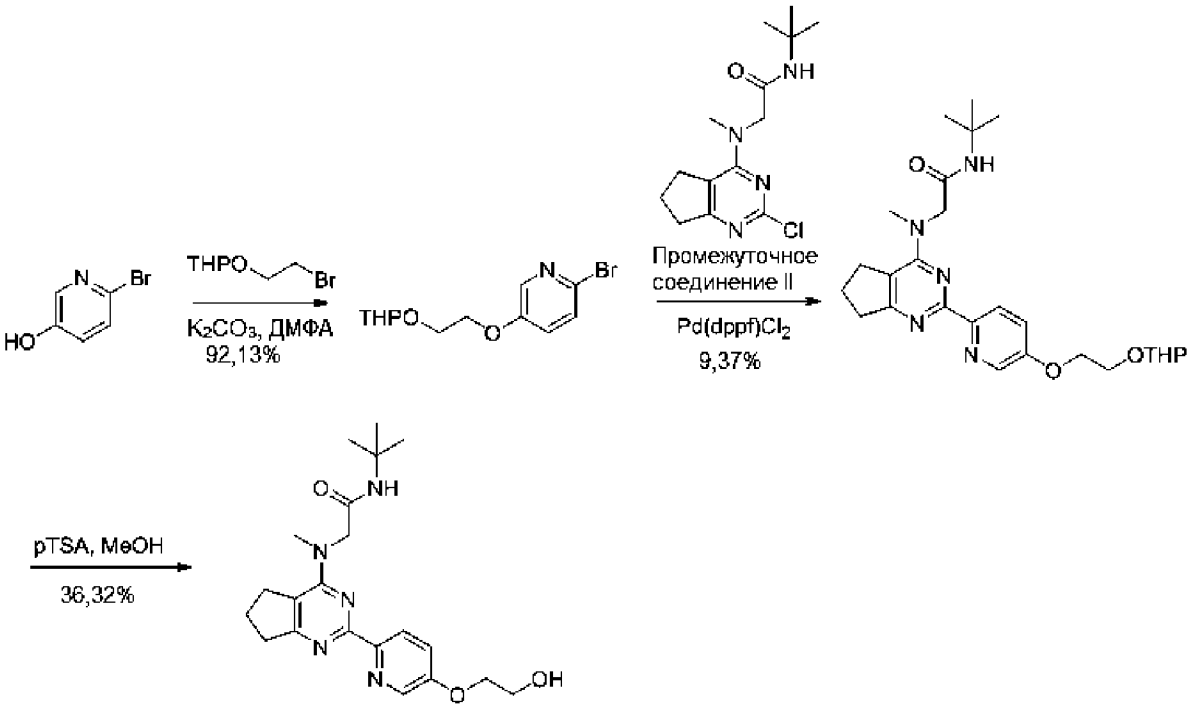
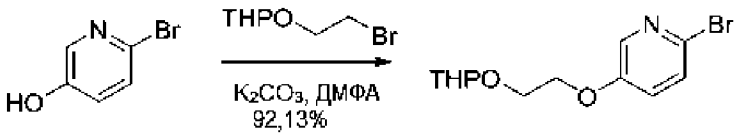


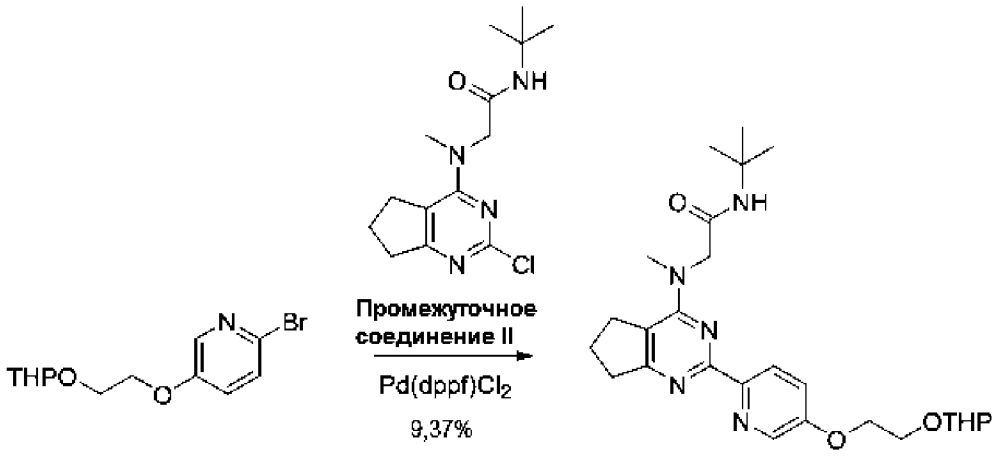
Схема 42

[475] Стадия 1



[476] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 6-бромпиридин-3-ол (2,00 г, 11,49 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (30,00 мл), 2-(2-бромэтокси)оксан (2,88 г, 13,79 ммоль, 1,20 экв.) и K_2CO_3 (3,18 г, 22,99 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 70 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3x50 мл этилацетата, объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (15%). В результате получали 3,2 г (92,13%) 2-бром-5-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+H]+ m/z: 302.

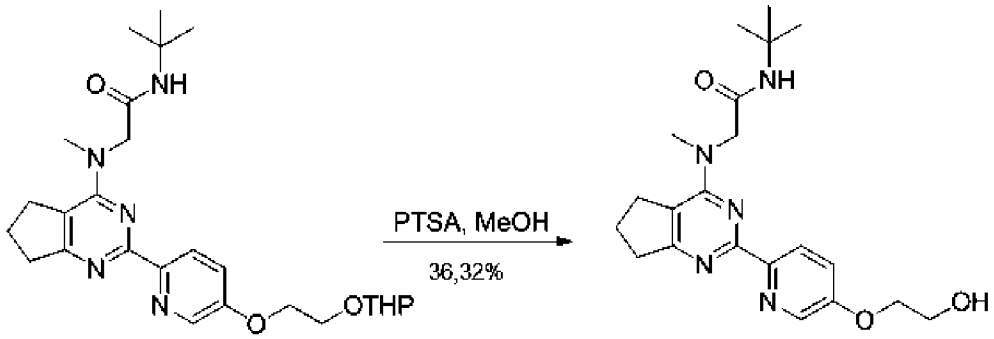
[477] Стадия 2



[478] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-5-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин (1,00 г, 3,31 ммоль, 1,00 экв.), гексаметилдистаннан (1,30 г, 3,97 ммоль, 1,20 экв.), Pd(PPh3)4 (0,38 г, 0,33 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (промежуточное соединение II, 0,49 г, 1,65 ммоль, 0,50 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,24 г, 0,33 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD,

19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH4HCO3) и ACN (от 30% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 150 мг (9,37%) N-трет-бутил-2-[метил-(2-[5-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+H]+ m/z: 484.

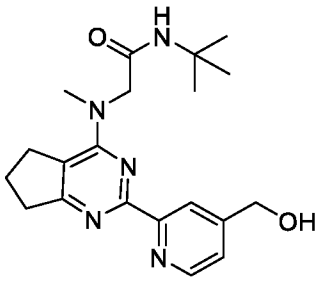
[479] Стадия 3



[480] Во флакон объемом 8 мл помещали N-трет-бутил-2-[метил-(2-[5-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (150,00 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5,00 мл) и PTSA (10,68 мг, 0,06 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 20% фазы B до 50% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 45,0 мг (36,32%) N-трет-бутил-2-([2-[5-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38-8,27 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,94 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,18-4,09 (м, 4H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,12 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС: (ЭР, m/z): [M+H]+: 400,3.

Пример 1.72

[481] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 41)



[482] На схеме 43 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

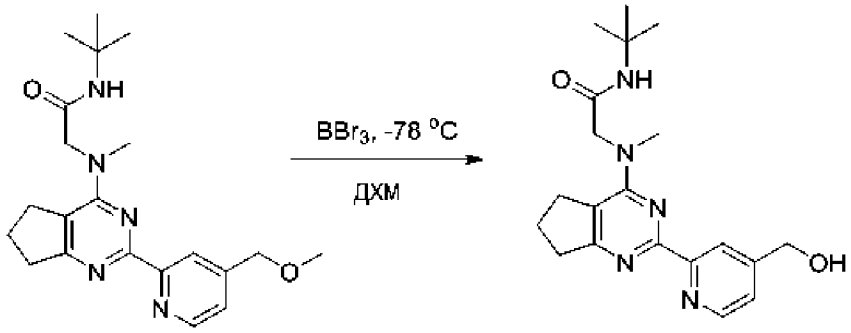
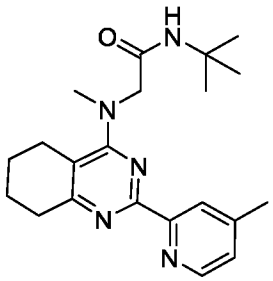


Схема 43

[483] В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(метоксиметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (100 мг, 0,261 ммоль, 1,00 экв.), BBr_3 (0,78 мл, 0,780 ммоль, 2,99 экв.) и ДХМ (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при -78 °C. Гасили реакцию, добавляя воду. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3x20 мл), объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Welch XB-C18, 21,2*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% NH_3H_2O) и AcCN (от 5% фазы B до 50% за 16 мин). В результате получали 30,2 мг (31,4%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,60 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 5,48 (ш, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,99 (п, J = 7,5 Гц, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 370,2.

Пример 1.73

[484] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 42)



[485] На схеме 44 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

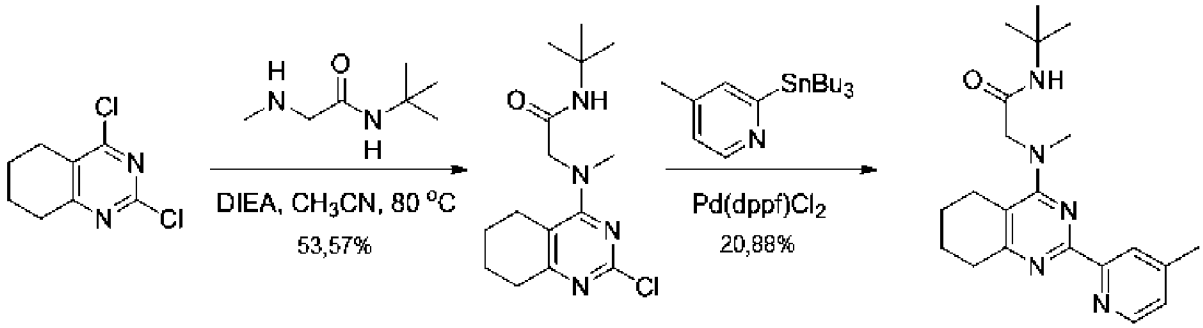
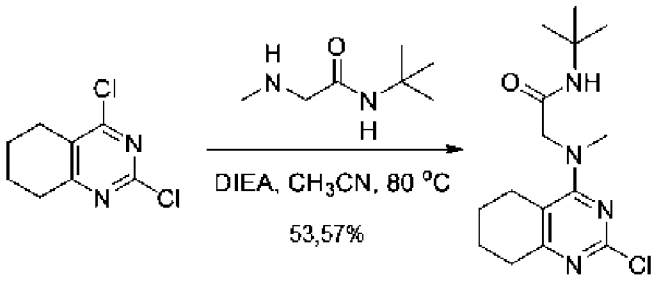


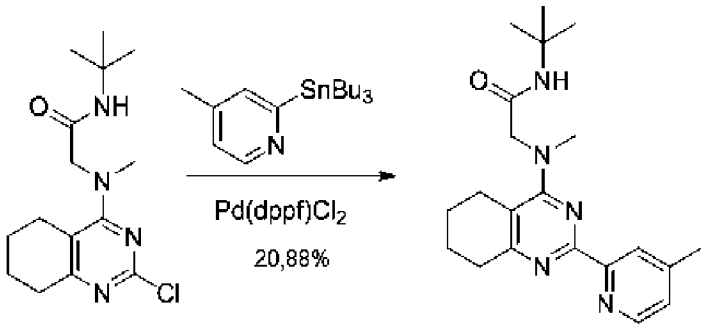
Схема 44

[486] Стадия 1



[487] Во флакон объемом 40 мл помещали 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (500,00 мг, 2,46 ммоль, 1,00 экв.), CH_3CN (8,00 мл), DIEA (636,45 мг, 4,92 ммоль, 2,00 экв.) и N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамид (390,60 мг, 2,71 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 80 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 30% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 410 мг (53,57%) N-трет-бутил-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)(метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+H]^+$ m/z: 311.

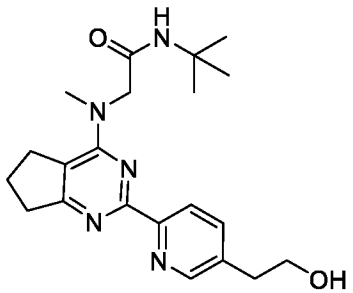
[488] Стадия 2



[489] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)(метил)амино]ацетамид (350,00 мг, 1,12 ммоль, 1,00 экв.), 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (559,44 мг, 1,46 ммоль, 1,30 экв.) и диоксан (8,00 мл), $Pd(dppf)Cl_2$ (82,39 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (500 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 30% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 86,4 мг (20,88%) N-трет-бутил-2-[метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,51 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,78 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,69 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,82 (с, 2H), 1,68 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 368,2.

Пример 1.74

[490] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[5-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 43)



[491] На схеме 45 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

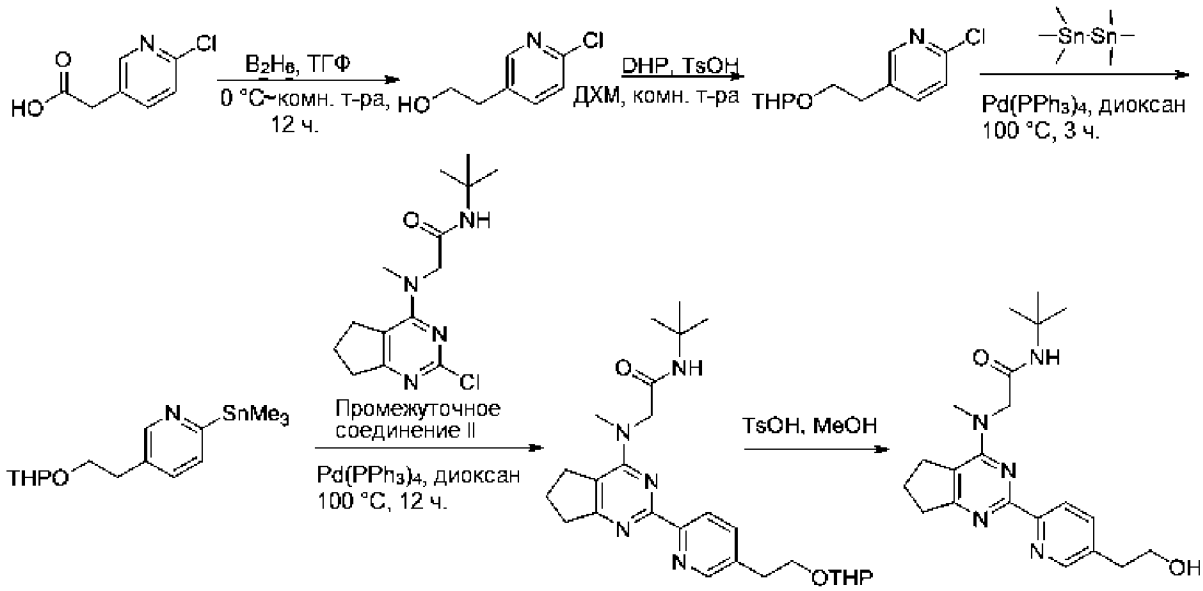
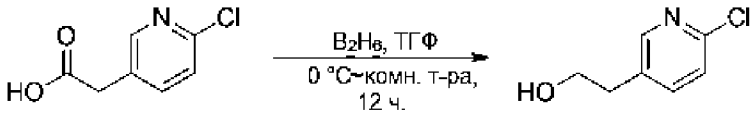


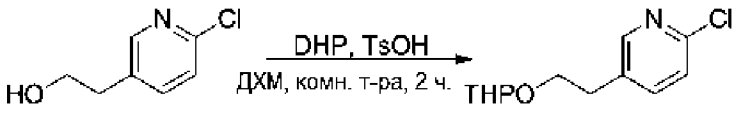
Схема 45

[492] Стадия 1



[493] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (6-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (5,0 г, 29,14 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (50,0 мл). Затем добавляли B_2H_6 (1 М в ТГФ) (88,0 мл, 3,0 экв.) при 0 °С. После добавления перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя MeOH (30 мл), разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали 3x100 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 3,09 г (67%) 2-(6-хлорпиридин-3-ил)этанола в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 158.

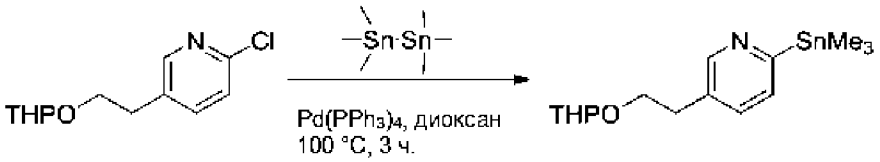
[494] Стадия 2



[495] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(6-хлорпиридин-3-ил)этанол (3,09 г, 19,61 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ(30,0 мл), DHP (3,30 г, 39,23 ммоль, 2,0 экв.) и TsOH (340 мг, 1,97 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов при комнатной

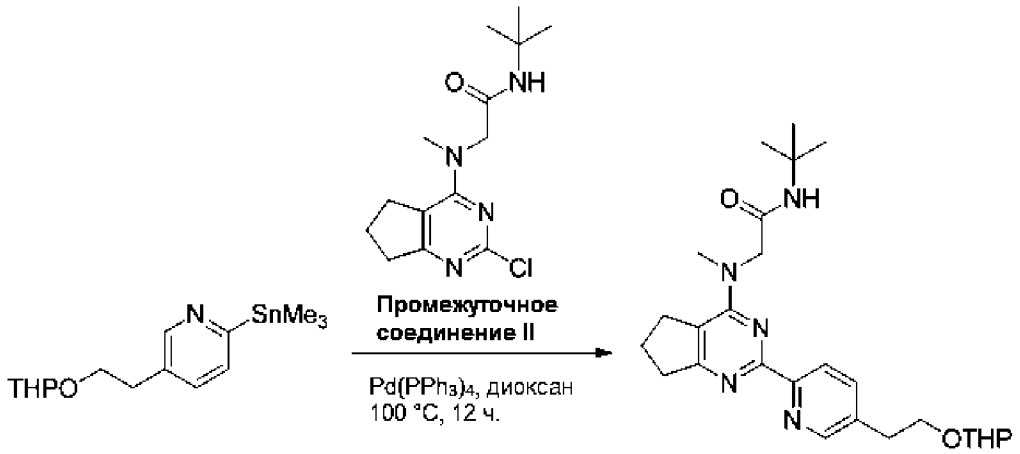
температуре. Разбавляли смесь насыщенным раствором Na_2CO_3 (20,0 мл) и экстрагировали 3x50 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (7%). В результате получали 3,0 г (63%) 2-хлор-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)пиридина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 242.

[496] Стадия 3



[497] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-5-[2-(оксан-2-илокси)этил]пиридин (1,17 г, 4,84 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (30,0 мл), гексаметилдистаннан (1,60 г, 4,88 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,44 г, 1,25 ммоль, 0,26 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 372.

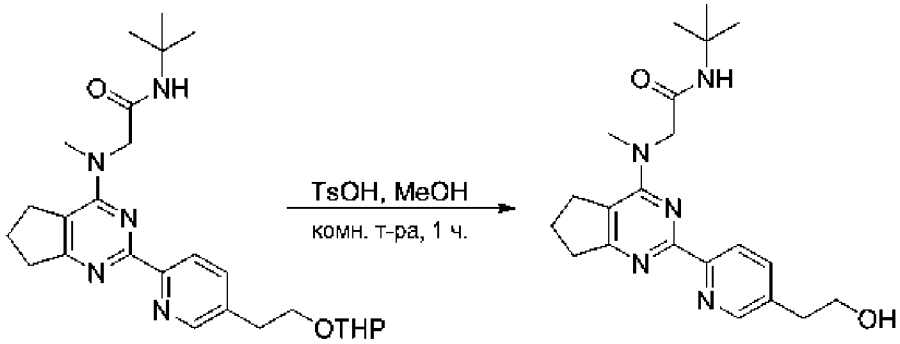
[498] Стадия 4



[499] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 5-[2-(оксан-2-илокси)этил]-2-(триметилстаннил)пиридин (1,50 г, 4,05 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (20,0 мл), N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 700 мг, 2,36 ммоль, 0,58 экв.) и

$Pd(PPh_3)_4$ (932,00 мг, 0,81 ммоль, 0,20 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 100 °C. Концентрировали смесь для удаления растворителя и очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью ТГФ/петролейный эфир (70%). В результате получали 184 мг (9,7%) N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 468.

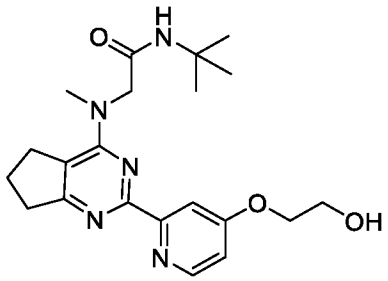
[500] Стадия 5



[501] Во флакон объемом 20 мл помещали N-трет-бутил-2-[метил-(2-[5-[2-(оксан-2-илокси)этил]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (184 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), метанол (5,0 мл) и TsOH (68 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонкаAtlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и MeOH:CH_3CN=1:1 (от 33% фазы B до 45% за 9 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 89,2 мг (59%) N-(трет-бутил)-2-((2-(5-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,51 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J* = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,72 (т, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,70-3,63 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,84-2,78 (м, 4H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,25 (с, 9H). ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 384,2.

Пример 1.75

[502] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 44)



[503] На схеме 46а показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

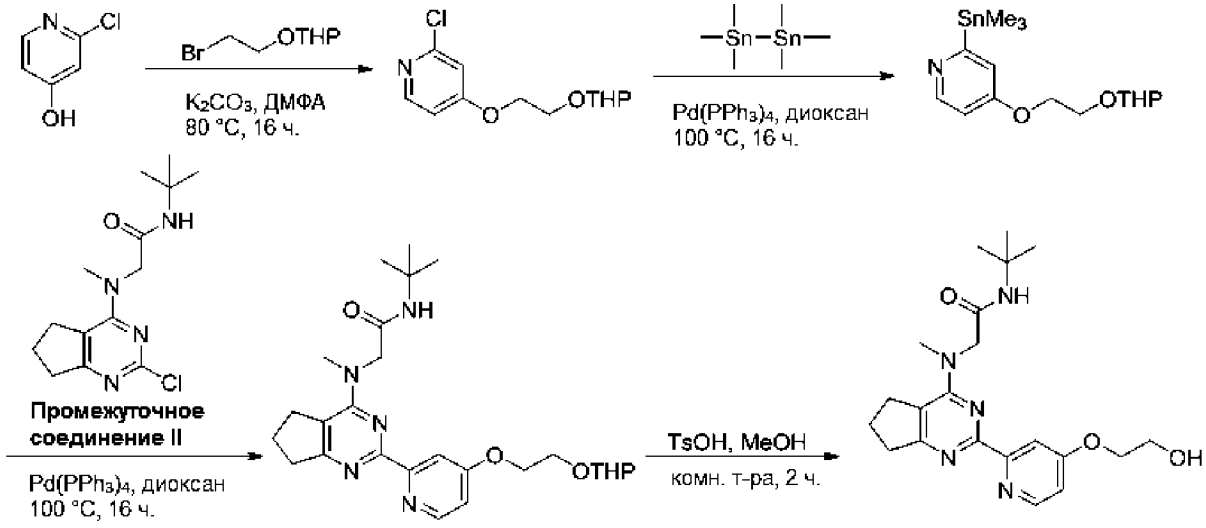
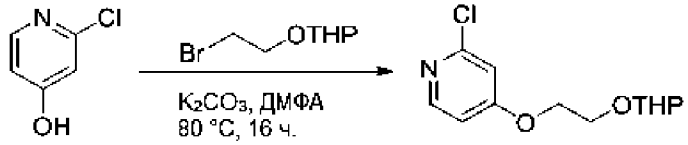


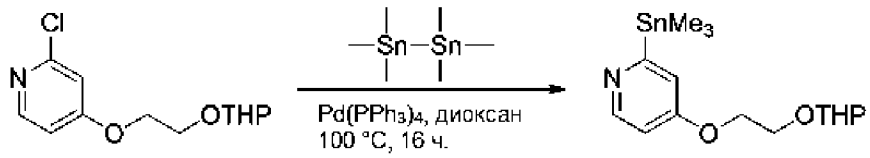
Схема 46а

[504] Стадия 1



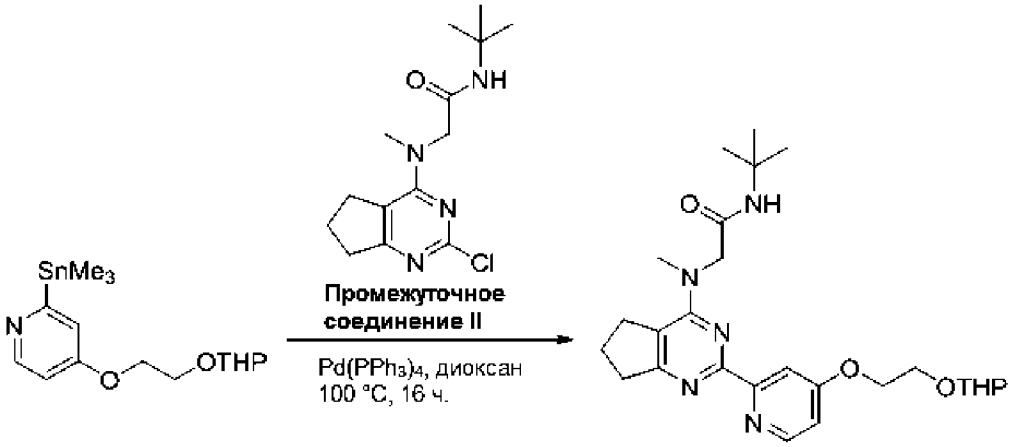
[505] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали смесь 2-хлорпиридин-4-ола (2,00 г, 15,439 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (20 мл), K_2CO_3 (4,27 г, 30,878 ммоль, 2,00 экв.) и 2-(2-бромэтокси)оксана (4,84 г, 23,159 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 70 °C. Полученный раствор разбавляли 100 мл H_2O. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата. Объединяли органические слои, промывали 100 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 2,15 г (54,04%) 2-хлор-4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридина в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 258.

[506] Стадия 2



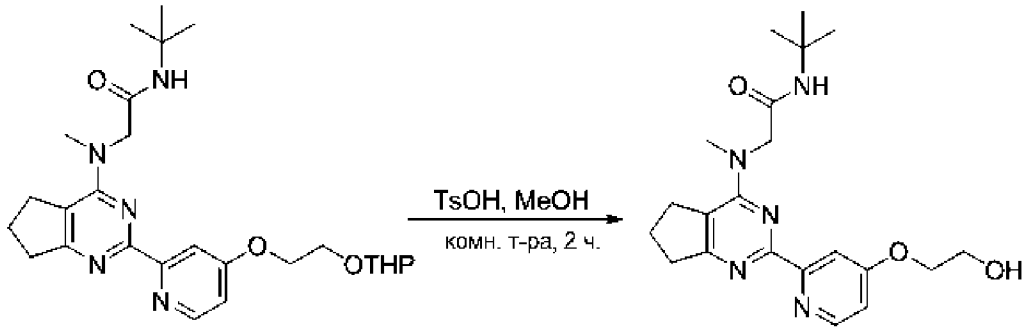
[507] Во флакон объемом 40 мл помещали смесь 2-хлор-4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридина (1,00 г, 3,88 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (10,0 мл), гексаметилдистаннана (1,91 г, 5,82 ммоль, 1,50 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (896 мг, 0,776 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 100 °C. Концентрировали полученную смесь. Полученный продукт напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 388.

[508] Стадия 3



[509] Во флакон объемом 40 мл помещали смесь 4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридина (800 мг, 2,07 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (10,00 мл), N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (**промежуточное соединение II**, 430 мг, 1,45 ммоль, 0,70 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (478 мг, 0,414 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ЖХСД (Prep-C18, 20-45 мм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 10% MeCN в воде до 48% MeCN в воде за 15 минут, причем оба растворителя содержат 0,1% NH_4HCO_3). Концентрировали полученную смесь. В результате получали 280 мг (27,94%) N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 484.

[510] Стадия 4



[511] Во флакон объемом 40 мл помещали смесь N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида (250 мг, 0,517 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,0 мл) и TsOH (89 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза A: H_2O (0,05% NH_3H_2O); фаза B: CH_3CN (от 20% CH_3CN до 70% CH_3CN за 13 мин). В результате получали 72,6 мг (35,15%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,85 (д, *J* = 2,5 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1Н), 4,92 (т, *J* = 5,4 Гц, 1Н), 4,19-4,10 (м, 4Н), 3,76 (к, *J* = 5,1 Гц, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2Н), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2Н), 2,01-1,96 (м, 2Н), 1,24 (с, 9Н). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400,2.

[512] На схеме 46b показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

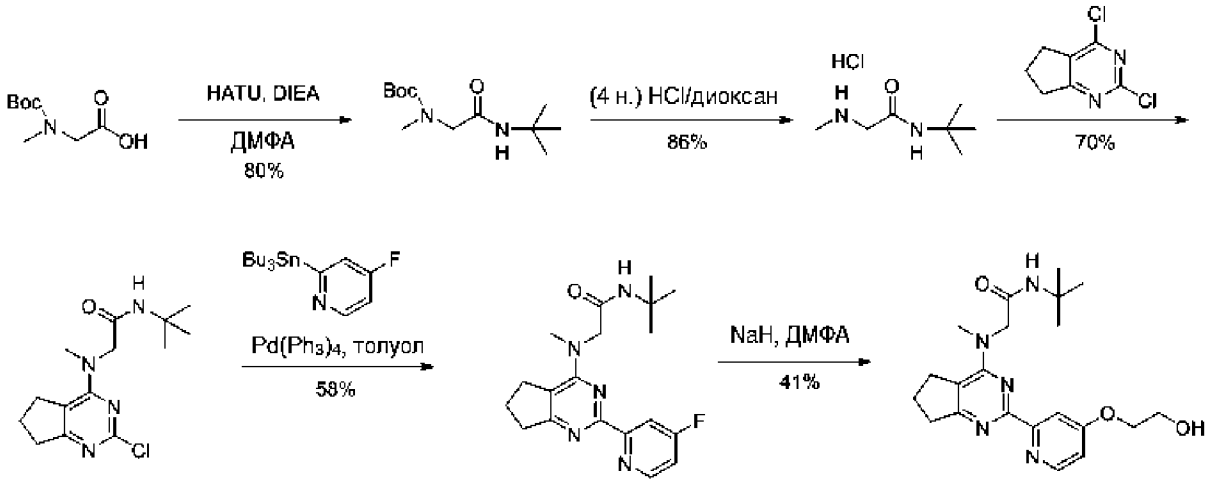
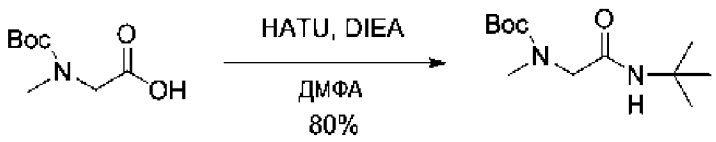


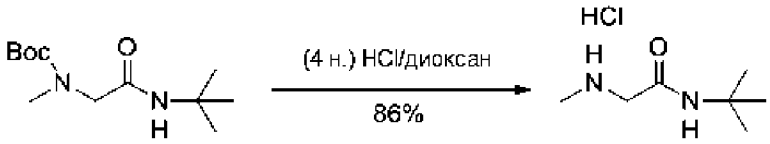
Схема 46b

[513] Стадия 1



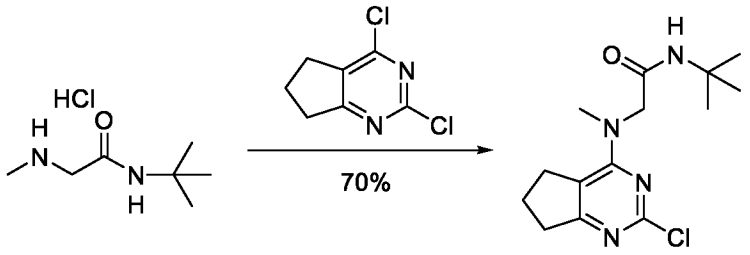
[514] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (20,0 г, 0,105 моль, 1,00 экв.), ДМФА (200,00 мл), 2-метилпропан-2-амин (8,43 г, 0,115 моль, 1,10 экв.) и DIEA (27,21 г, 0,211 ммоль, 2,00 экв.). Затем несколькими порциями добавляли HATU (44,08 г, 0,115 моль, 1,10 экв.) при 0 °C. После добавления перемешивали полученный раствор в течение 16 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию, используя 200 мл воды, экстрагировали 3x100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 2 x200 мл воды и 1x 200 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением 20,6 г (80%) трет-бутил (2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 245.

[515] Стадия 2



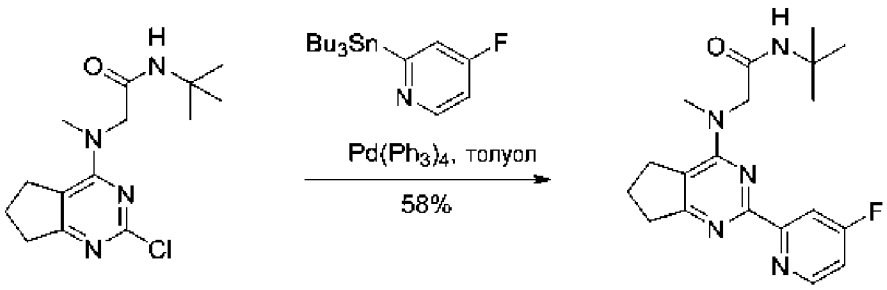
[516] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил (2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (25 г, 102,4 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (100,00 мл). Затем по каплям добавляли HCl (г) (4 М в диоксане) (200,00 мл) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, концентрировали в вакууме для удаления растворителя и промывали этилацетатом (150 мл). В результате получали 16 г (86%) гидрохлорида N-(трет-бутил)-2-(метиламино)ацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 145.

[517] Стадия 3



[518] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали гидрохлорид N-(трет-бутил)-2-(метиламино)ацетамида (16 г, 88,9 ммоль, 1,00 экв.), NMP (200,00 мл), 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (16,8 г, 88,9 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (40,6 г, 0,315 моль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при 50 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли 200 мл воды и экстрагировали 3x200 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x300 мл воды и 1x200 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, растирали остаток с этилацетатом и фильтровали. В результате получали 18,4 г (70%) N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 297.

[519] Стадия 4

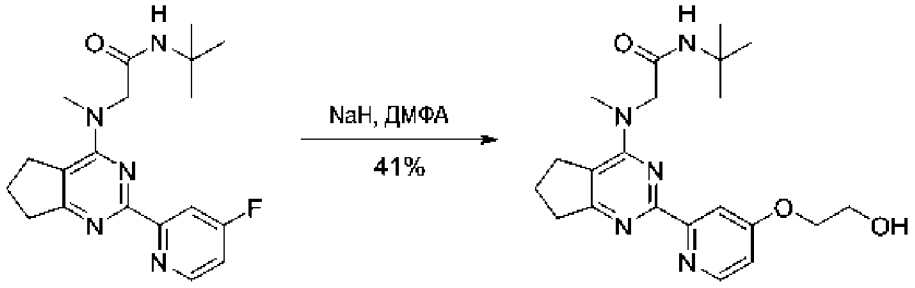


[520] 4-Фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин синтезировали следующим образом: к раствору 2-бром-4-фторпиридина (25 г, 142 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (300 мл) добавляли бутиллитий (62,5 мл, 2,50 моль/л, 156 ммоль, 1,10 экв.) при -78 °C, затем перемешивали в течение 1 часа, добавляли в смесь трибутил(хлор)станнан (50,7 г, 156 ммоль, 1,10 экв.) и дополнительно перемешивали 30 минут при -78 °C и 3 часа при комнатной температуре. Гасили смесь ледяной водой, экстрагировали гексаном, объединяли органические слои и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, сушили и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта (51 г) в виде прозрачного желтого маслянистого

вещества, которое использовали без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 388.

[521] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (10 г, 33,8 ммоль, 1,00 экв.), толуол (150,00 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (21,7 г, 60,84 ммоль, 1,8 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,57 г, 3,38 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 60 часов при 110 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали для удаления растворителя; очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 7 г (58%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 358.

[522] Стадия 5



[523] В 3-горлую колбу объемом 250 мл помещали этан-1,2-диол (9,55 г, 154 ммоль, 10,0 экв.) и ДМФА (100 мл), по частям добавляли NaH (60% в минеральном масле) (6,16 г, 154 ммоль, 10,0 экв.) при 0-5 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (5,5 г, 15,4 ммоль, 1,00 экв.) при 0-5 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов при 50 °C. (Реакцию повторяли в 2 партиях). Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли 200 мл воды, экстрагировали 3x200 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x300 мл воды и 1x200 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 800 г, подвижная фаза CH_3CN/H_2O (0,05% FA), увеличение от 10% до 70% за 27 минут, скорость потока 180 мл/мин, детектор 254 нм. Значение pH требуемой фракции доводили до 7~8 с помощью твердого K_2CO_3, экстрагировали дихлорметаном (3x300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над

безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и сушили остаток вымораживанием, в результате получали 5,03 г (41%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 400. ^1H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,92 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 4H), 3,77 (к, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,13 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

[524] Синтез соединения 44, способ 2.

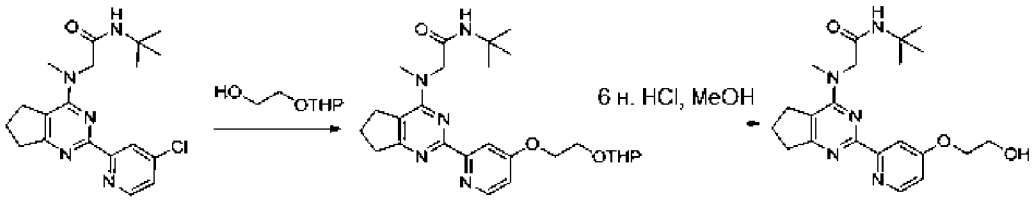


Схема 4-1

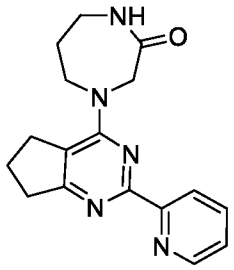
[525] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали N-трет-бутил-2-[[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамид (7,40 г, 19,79 ммоль, 1,00 экв.), 2-(оксан-2-илокси)этанол (4,34 г, 29,69 ммоль, 1,50 экв.), ДМФА (150,00 мл) и t-BuOK (6,66 г, 59,37 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °C. Затем гасили реакцию, добавляя смесь вода/лед. Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл этилацетата и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт (8 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода ($0,1\%NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от 20% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 6 г (62,69%) N-трет-бутил-2-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 484.

[526] Во флакон объемом 40 мл помещали N-трет-бутил-2-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (1,00 г, 2,07 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,00 мл) и HCl (6M) (1,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода ($0,1\%NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от 15% фазы B до 60% за 11 мин);

детектор 254 нм. В результате получали 613,5 мг (74,27%) N-трет-бутил-2-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 400. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,92 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,21-4,07 (м, 4H), 3,76 (к, J = 5,1 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.76

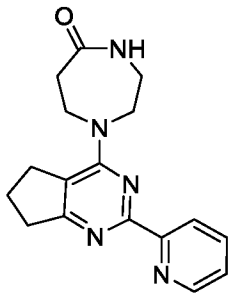
[527] Синтез 4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-он (соединение 47)



[528] Соединение 47 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 1,4-диазепан-2-он. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 310,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,82 – 8,76 (м, 1H), 8,52 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,12 – 8,05 (м, 1H), 7,70 – 7,61 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,16 – 4,06 (м, 2H), 3,27 – 3,22 (м, 4H), 2,99 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,14 – 2,03 (м, 2H), 1,92 – 1,83 (м, 2H).

Пример 1.77

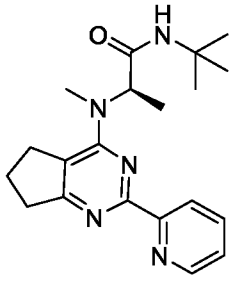
[529] Синтез 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-5-он (соединение 50)



[530] Соединение 50 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на 1,4-диазепан-5-он. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 309,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,76 – 8,69 (м, 1H), 8,34 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,01 – 7,92 (м, 1H), 7,73 – 7,64 (м, 1H), 7,57 – 7,48 (м, 1H), 3,98 – 3,92 (м, 4H), 3,29 – 3,26 (м, 2H), 3,10 – 3,03 (м, 2H), 2,93 – 2,87 (м, 2H), 2,65 – 2,60 (м, 2H), 2,09 – 2,00 (м, 2H).

Пример 1.78

[531] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 51)



[532] На схеме 47 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

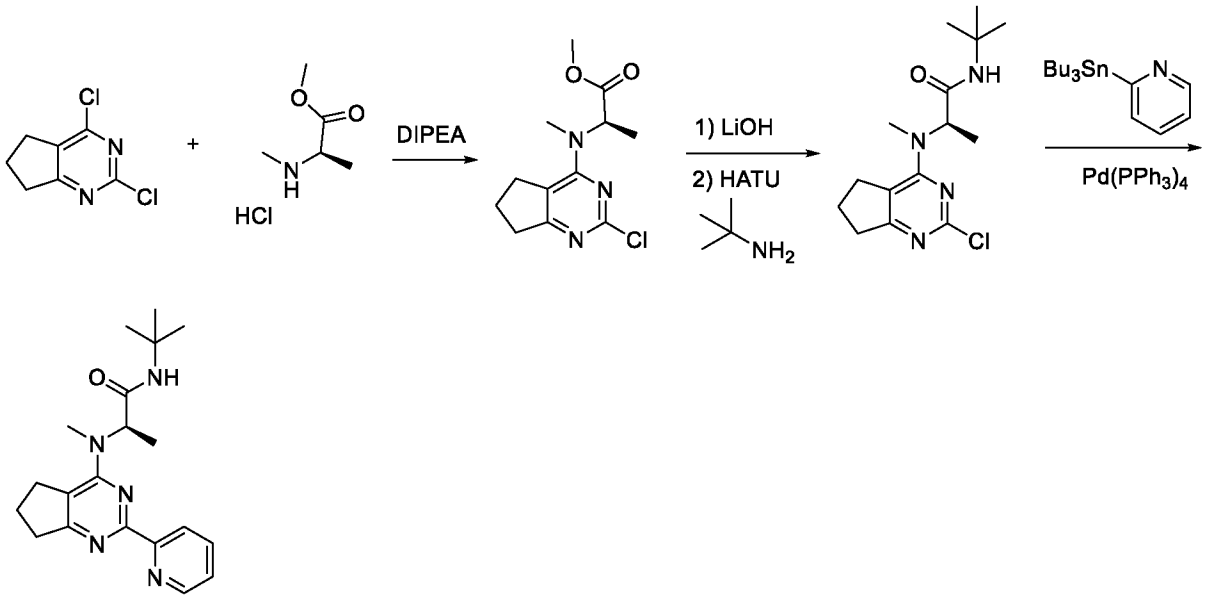
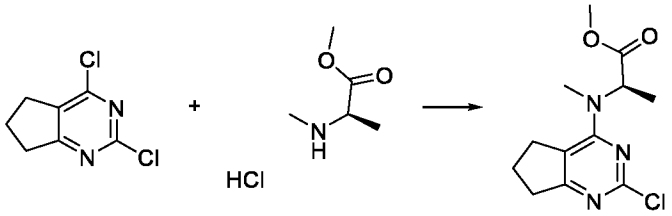


Схема 47

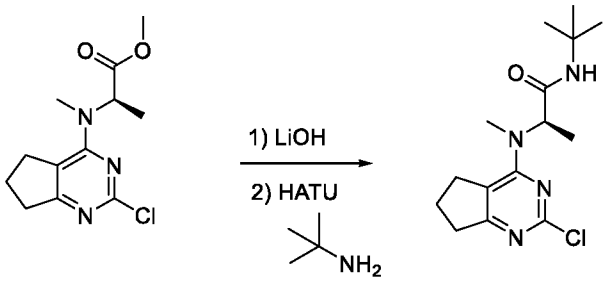
[533] Стадия 1



[534] 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (130,00 мг; 0,69 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ацетонитриле (2,5 мл) и к полученному раствору добавляли гидрохлорид метил-(2R)-2-(метиламино)пропаноата (126,76 мг; 0,83 ммоль; 1,20 экв.) и основание Хюнига (0,48 мл; 2,75 ммоль; 4,00 экв.). После перемешивания при ~55 °C в течение 15 часов выпаривали смесь и

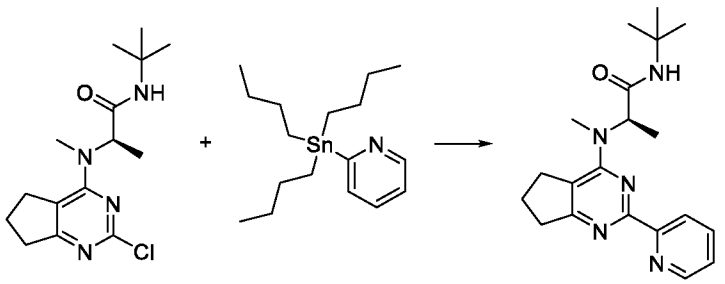
подвергали остаток колоночной хроматографии с получением метил-(2R)-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропаноата (54 мг, 31%) в виде пленки. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 270,2$.

[535] Стадия 2



[536] Метил-(2R)-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропаноат (54 мг; 0,20 ммоль; 1 экв.) растворяли в ТГФ (2 мл) и метаноле (0,5 мл). По каплям добавляли гидроксид лития (безводный, 19 мг; 0,8 ммоль; 4 экв.), растворенный в ~0,8 мл воды, и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1,5 часа. Осторожно добавляли 6 M HCl для подкисления реакционной смеси до pH <3. Выпаривали растворители и сушили остаток под высоким вакуумом. Полученный остаток, (2R)-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропановую кислоту (51 мг; 0,2 ммоль; 1 экв.), растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл; 0,7 ммоль; 3,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь на ледяной бане. Добавляли трет-бутиламин (32 мкл; 0,3 ммоль; 1,5 экв.) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 152 мг; 0,4 ммоль; 2 экв.). Через 4 часа добавляли этилацетат (50 мл), воду (10 мл) и раствор бикарбоната натрия (10 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл). Органические фазы промывали водой (10 мл) и раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания очищали продукт хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропенамида (12,5 мг, 20%). МС (ЭР+): $(M+H)^+ = 310,9$.

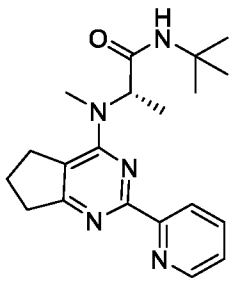
[537] Стадия 3



[538] (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамид (30,00 мг; 0,10 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (1 мл) и продували раствор газообразным Ar. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,06 мл; 0,19 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (11,15 мг; 0,01 ммоль; 0,10 экв.). Закрывали реакционную емкость и перемешивали на нагревательной бане при 110 °C в течение 15 часов. После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (11 мг, 32%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 354,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,72 (ддд, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,46 – 8,41 (м, 1H), 8,02 – 7,95 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 – 7,50 (м, 1H), 5,26 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,38 – 3,33 (м, 1H), 3,28 – 3,18 (м, 1H), 3,08 – 2,91 (м, 2H), 2,24 – 2,06 (м, 2H), 1,48 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.79

[539] Синтез (2S)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 52)

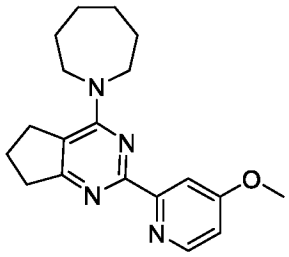


[540] Соединение 52 синтезировали аналогично соединению 51, заменяя (2R)-2-(метиламино)пропаноат на (2S)-2-(метиламино)пропаноат. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 354,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,72 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,46 – 8,40 (м, 1H), 8,02 – 7,95 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (ддд, *J* = 7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,26 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,38 – 3,32 (м, 1H), 3,28

– 3,18 (м, 1H), 3,09 – 2,91 (м, 2H), 2,23 – 2,04 (м, 2H), 1,48 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.80

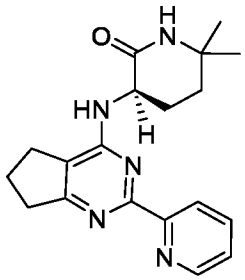
[541] Синтез 1-[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 53)



[542] Соединение 53 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя (2-трибутилстаннил)пиридин на 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,48 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,86 (т, *J* = 6,1 Гц, 4H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,92 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,16 – 2,04 (м, 2H), 1,83 (к, *J* = 5,5 Гц, 4H), 1,59 (п, *J* = 2,7 Гц, 4H). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 325,1.

Пример 1.81

[543] Синтез (3R)-6,6-диметил-3-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-2-она (соединение 55)



[544] На схеме 48 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

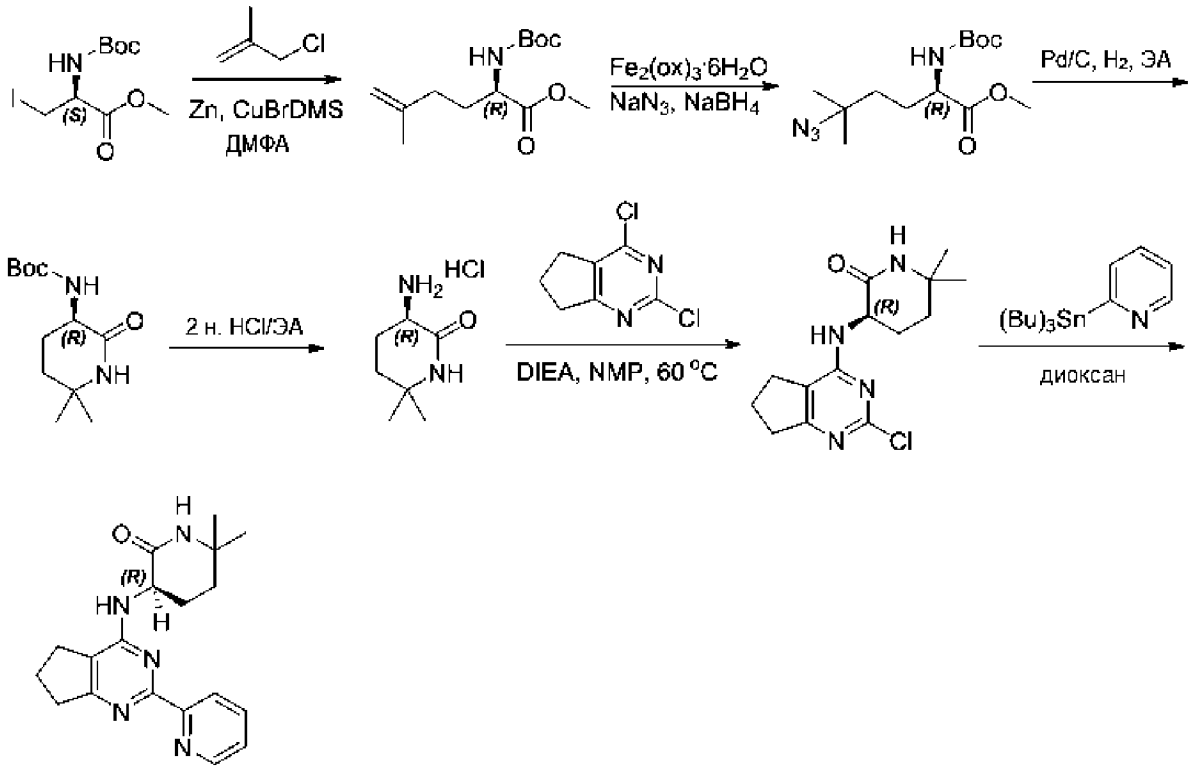
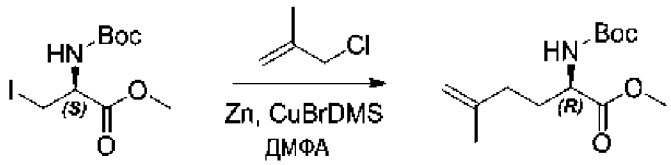


Схема 48

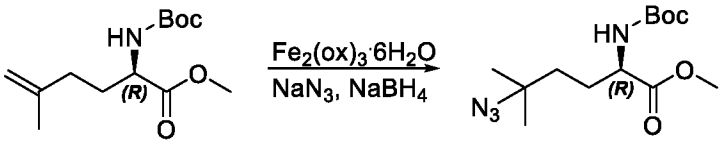
[545] Стадия 1



[546] В 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл суспендировали Zn (2,98 г, 45,6 ммоль, 3,0 экв.) в сухом ДМФА (30 мл) в атмосфере азота и сразу добавляли иод (два кристалла). Наблюдали изменение цвета с бесцветного на темно-коричневый и снова на бесцветный. Добавляли метил-(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-иодпропаноат (5,0 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.), затем сразу добавляли иод (три кристалла), снова наблюдали вышеописанное изменение цвета и оставляли протекать процесс внедрения на 2 часа. Колбу, содержащую CuBr-Me_2S (0,31 г, 1,53 ммоль, 0,1 экв.), помещали под вакуум и энергично нагревали до изменения серого цвета CuBr-Me_2S на светлый зеленовато-желтый. Затем помещали колбу под поток азота и оставляли остывать до комнатной температуры. Описанный прием повторяли еще раз и оставляли колбу остывать до комнатной температуры. Переносили полученный раствор Zn реагента в ДМФА в колбу, содержащую CuBr-Me_2S (2,06 г, 22,78 ммоль, 2,0 экв.), и

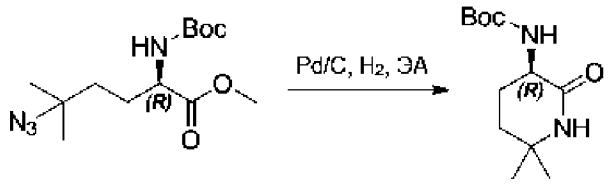
перемешивали реакционную смесь в течение 72 часов при комнатной температуре. Затем фильтровали реакционную смесь через слой диоксида кремния, элюируя EtOAc. Промывали органическую фазу водой (2 × 50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Сушили органическую фазу с помощью Na_2SO_4, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:1). В результате получали 3 г (76,7%) метил-(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилгекс-5-еноата в виде маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 258,2.

[547] Стадия 2



[548] В 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл перемешивали $Fe_2(OX)_3,6H_2O$ (3,76 г, 7,77 ммоль, 2,0 экв.) в H_2O (150 мл) до полного растворения (обычно 2 часа). Охлаждали прозрачный желтый раствор до 0 °C и дегазировали с помощью Ar в течение 10 минут. Добавляли NaN_3 (0,76 г, 11,66 ммоль, 3,0 экв.) и этанол (75 мл). Через 20 минут в реакционную смесь добавляли раствор метил-(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилгекс-5-еноата (1,00 г, 3,886 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (75 мл), затем $NaBH_4$ (1,03 г, 27,202 ммоль, 7 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут, затем гасили, добавляя 30% водный раствор NH_4OH (4 мл). Экстрагировали смесь 10% раствором MeOH в CH_2Cl_2, сушили органический слой над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией (SiO_2, 20% EtOAc/ПЭ) с получением метил-(2R)-5-азидо-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилгексаноата (450 мг, 38,5 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 301,2.

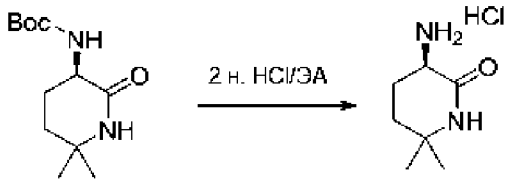
[549] Стадия 3



[550] К раствору метил-(2R)-5-азидо-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метилгексаноата (450 мг, 1,50 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли Pd/C (200 мг) при комнатной температуре. После добавления три раза продували реакционную смесь H_2. Перемешивали

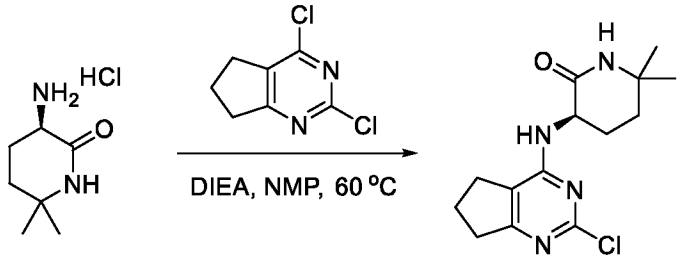
полученную смесь в течение 16 часов при 25 °C в атмосфере H_2. Фильтровали полученную смесь и концентрировали фильтрат с получением 220 мг (60,6%) трет-бутил-N-[(3R)-6,6-диметил-2-оксопиперидин-3-ил]карбамата в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 243,3.

[551] Стадия 4



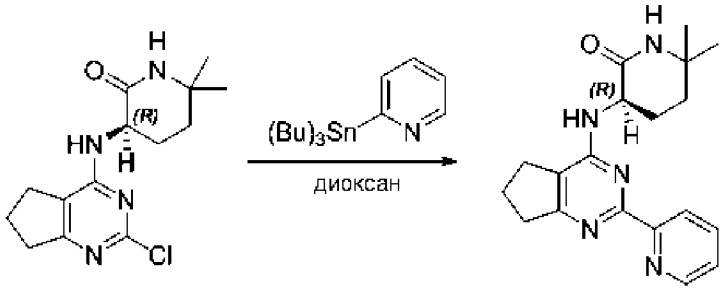
[552] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-N-[(3R)-6,6-диметил-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат (220 мг, 0,91 ммоль, 1,0 экв.), EtOAc (5 мл) и HCl/EtOAc (2 мл, 2 М, 4,0 ммоль, 4,4 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 25 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. В результате получали 150 мг (100%) (3R)-3-амино-6,6-диметилпиперидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 143.

[553] Стадия 5



[554] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (3R)-3-амино-6,6-диметилпиперидин-2-он (150 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (199 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.), NMP (5 мл) и DIPEA (409 мг, 3,16 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 60 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Затем гасили реакцию, добавляя 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:1). В результате получали 160 мг (51,5%) (3R)-3-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино)-6,6-диметилпиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 295,2.

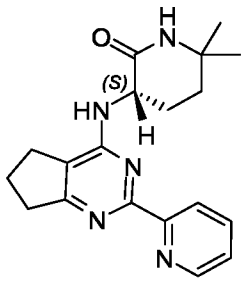
[555] Стадия 6



[556] К раствору (3R)-3-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино)-6,6-диметилпиперидин-2-она (160 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (200 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (62 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) при 25 °C. После добавления перемешивали полученный раствор в течение 16 часов при 100 °C в атмосфере Ar. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 10:1). Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза MeCN = 10/90, увеличение до MeCN=90/10 за 15 мин; детектор 220. В результате получали 57,5 мг (31,4%) (3R)-6,6-диметил-3-[[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, м.д.) δ 8,65 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 1,5 Гц, 7,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 1,2 Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 2,84 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,12-1,96 (м, 4H), 1,78-1,76 (м, 2H), 1,23 (д, J = 10,8 Гц, 6H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 338,2.

Пример 1.82

[557] Синтез (3S)-6,6-диметил-3-{[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-2-она (соединение 56)

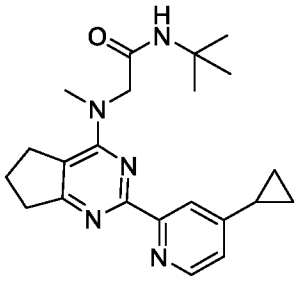


[558] Соединение 56 синтезировали аналогично соединению 55, заменяя метил-(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-иодпропаноат на метил-(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-

3-иодпропаноат. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, м.д.) δ 8,65 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 1,8 Гц, 7,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 0,9 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,71-4,53 (м, 1H), 2,84 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,15-1,95 (м, 4H), 1,79-1,76(м, 2H), 1,25 (д, J = 10,8 Гц, 6H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 338,2.

Пример 1.83

[559] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-циклопропилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 57)



[560] На схеме 49 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

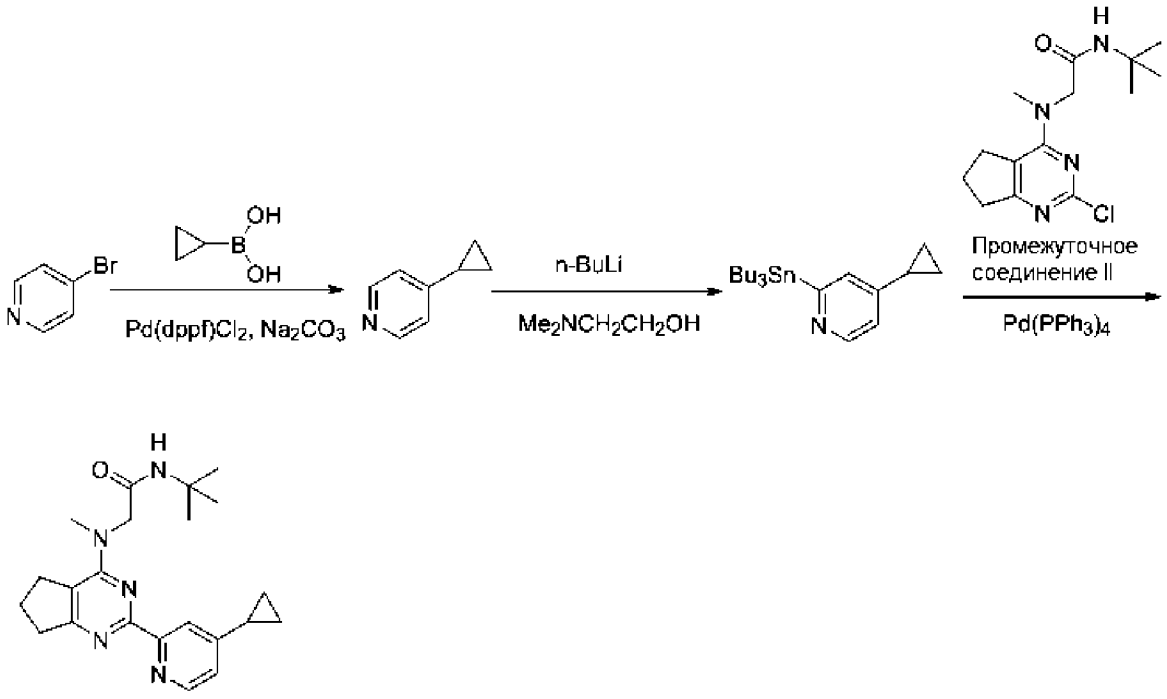
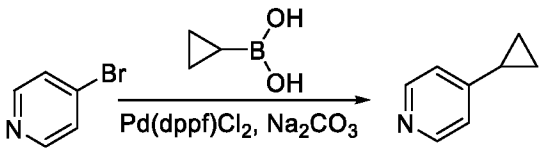


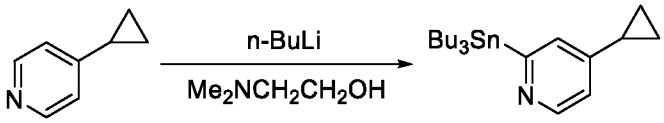
Схема 49

[561] Стадия 1



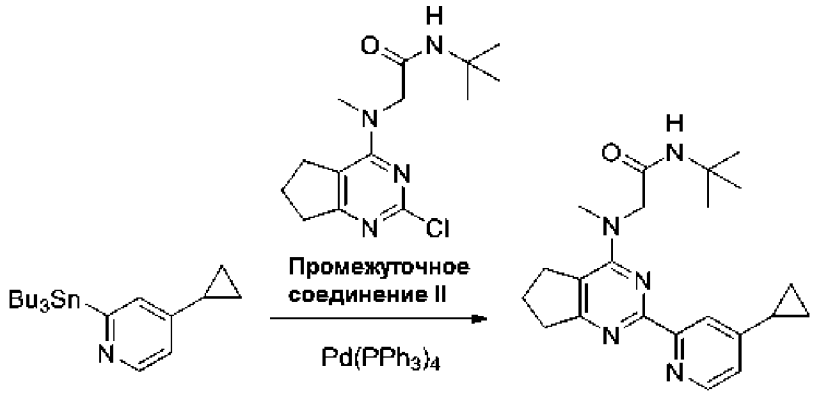
[562] К смеси 2-хлор-4-метоксипиридина (1,0 г, 6,32 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновой кислоты (0,68 г, 6,9 ммоль, 1,25 экв.) и Na_2CO_3 (1,68 г, 15,8 ммоль, 2,50 экв.) в смеси диоксана (20 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50 мг, 0,064 ммоль, 0,01 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °C на масляной бане в атмосфере Ar. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:10). В результате получали 500 мг (66,29%) 4-циклопропилпиридина в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 120,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CDCl3, м.д.) δ 8,45 (д, *J* = 5,1 Гц, 2H), 6,98 (дд, *J* = 4,5, 1,5 Гц, 2H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,28-1,10 (м, 2H), 0,84-0,81 (м, 2H).

[563] Стадия 2



[564] К смеси 2-(диметиламино)этан-1-ола (523 мг, 5,87 ммоль, 2,0 экв.) в гексане (20 мл) добавляли n-BuLi (2,3 мл, 2,5 М, 5,87 ммоль, 2,0 экв.) при -78 °C в атмосфере N_2. После перемешивания реакционной смеси при -78 °C в течение 20 минут добавляли Bu_3SnCl (1,9 г, 5,8 ммоль, 2,0 экв.) и 4-циклопропилпиридин (350 мг, 2,94 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре от -78 °C до комнатной температуры. Затем гасили реакцию, добавляя воду. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата, объединяли органические слои, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 600 мг неочищенного 4-циклопропил-2-(трибутилстаннил)пиридина в виде желтого смолистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 410,1.

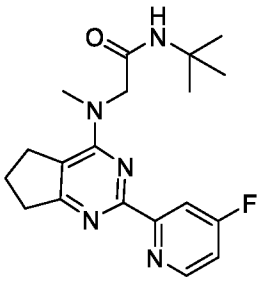
[565] Стадия 3



[566] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещали 4-циклопропил-2-(трибутилстаннил)пиридин (200 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 72,7 мг, 0,25 ммоль, 0,5 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (56,6 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:10 до 10:1). Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18; подвижная фаза: MeCN=5/1 B:вода, скорость потока: 20 мл/мин, колонка: DAICEL CHIRALPAK IC, 250*20 мм, 220 нм, градиент: 50% B за 20 мин; 220 нм; в результате получали 87,6 мг (47,11%) N-трет-бутил-2-[[2-(4-циклопропилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,1, 1,8 Гц,Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,28-1,97 (м, 3H), 1,23 (с, 9H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,88-0,82 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 380,2.

Пример 1.84

[567] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 58)



[568] На схеме 50 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

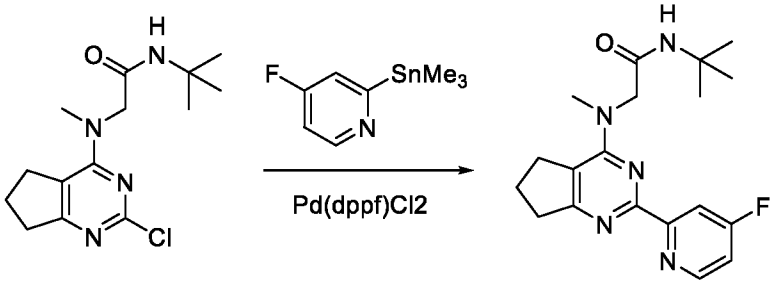


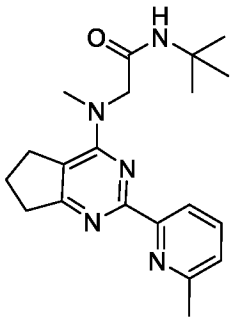
Схема 50

[569] В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-фтор-2-(триметилстаннил)пиридин (1,00 г, 3,85 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-[5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил(метил)амино]ацетамид (промежуточное соединение II, 500 мг, 1,91 ммоль, 0,50 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (350 мг, 0,43 ммоль, 0,10 экв.) и диоксан (20,0 мл). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 100 °C. Концентрировали смесь для удаления растворителя, полученный остаток очищали на силикагелевой колонке со смесью ТГФ/ПЭ (70%) и дополнительно очищали собранный продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и MeOH: CH_3CN=1:1 (от 25% фазы B до 65% за 15 мин), детектор УФ, 254 нм. В результате получали 42,9 мг (3%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,69 (дд, *J* = 9,0, 5,4 Гц, 1H), 8,16 (дд, *J* = 10,8, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,17 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,95(м, 2H), 1,24 (с, 9H).

[570] ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 358,1.

Пример 1.85

[571] Синтез трет-бутил-2-{метил-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 59)



[572] На схеме 51 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

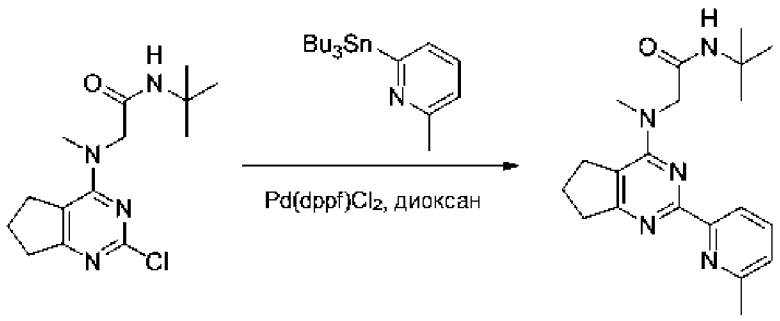
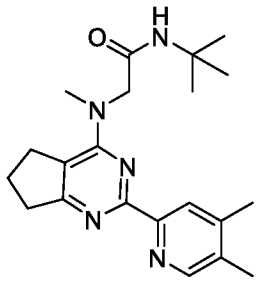


Схема 51

[573] К раствору N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида (**промежуточное соединение II**, 200,00 мг, 0,674 ммоль, 1,00 экв.) и 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридина (386,30 мг, 1,011 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (49,31 мг, 0,067 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 4 часов при 100 °C в атмосфере азота концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали смесью ПЭ/ТГФ (1:5) с получением N-трет-бутил-2-[метил-[2-(6-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (125 мг, 52,48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,14–1,83 (м, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 354,3.

Пример 1.86

[574] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 60)



[575] На схеме 52 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

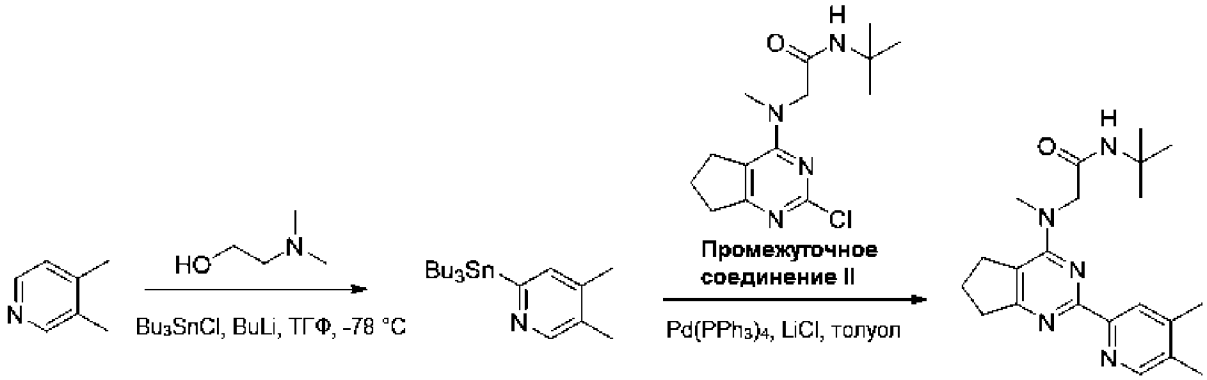
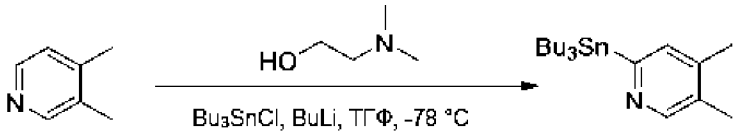


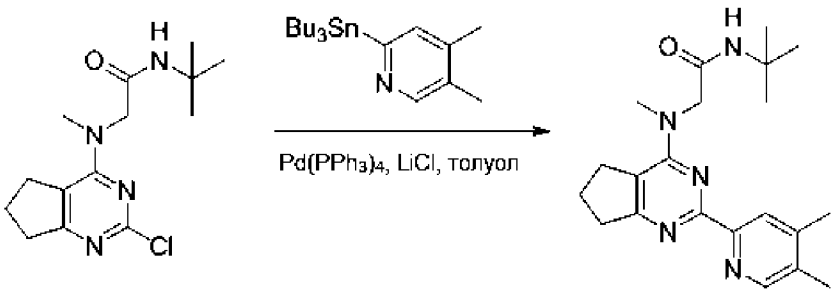
Схема 52

[576] Стадия 1



[577] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 3,4-диметилпиридин (1,00 г, 9,332 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (20,00 мл). Перемешивали смесь при 0 °C, затем по каплям добавляли бутиллитий (1,76 мл, 27,448 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 часа и по каплям добавляли диметиламиноэтанол (1,25 г, 14,023 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали еще 1 час при 0 °C, охлаждали до -78 °C и по каплям добавляли хлорид трибутилолова (4,56 г, 13,998 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали еще 1 час при -78 °C. Затем гасили реакцию, добавляя воду. Полученную смесь экстрагировали 3x30 мл этилацетата и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. В результате получали 400 мг (10,82%) 4,5-диметил-2-(трибутилстаннил)пиридина в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 398.

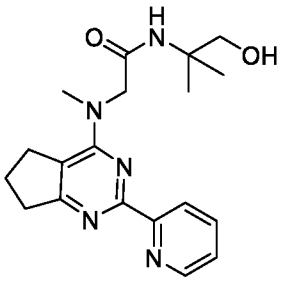
[578] Стадия 2



[579] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4,5-диметил-2-(трибутилстаннил)пиридин (400,48 мг, 1,011 ммоль, 1,20 экв.), N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 250,00 мг, 0,842 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (97,33 мг, 0,084 ммоль, 0,10 экв.), LiCl (35,71 мг, 0,842 ммоль, 1,00 экв.) и толуол (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью дихлорметан/метанол (10:1). Собранный неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% ТФК) и MeOH:ACN=1:1 (от 10% фазы B до 60% за 17 мин). В результате получали 68,3 мг (22,06%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4,5-диметилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 368,2

Пример 1.87

[580] Синтез N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 61)



[581] На схеме 53 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

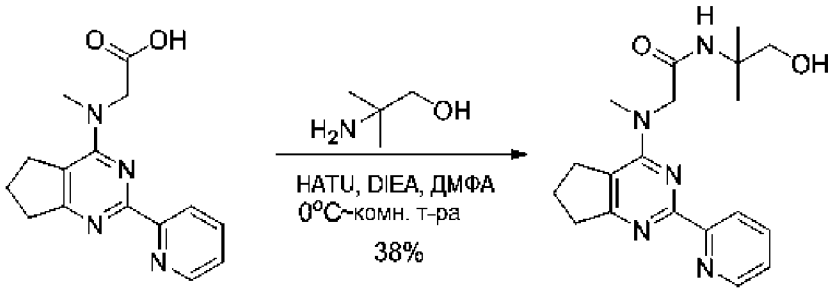
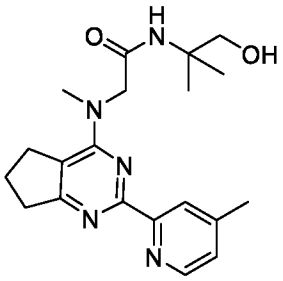


Схема 53

[582] Во флакон объемом 20 мл помещали [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (**промежуточное соединение I**, 200 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), 2-амино-2-метил-1-пропанол (69 мг, 0,77 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (455 мг, 3,52 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли HATU (401 мг, 1,06 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Напрямую очищали реакционный раствор на колонке C18 120 г, элюировали смесью CH_3CN/H_2O (1% NH_4OH) от 5% до 80% за 12 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор 254 нм. В результате получали 93,9 мг (38%) N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,66 (дд, J = 4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,33 (дт, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,88 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (ддд, J = 7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 4,82 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,37 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,17 (с, 6H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 356,2.

Пример 1.88

[583] Синтез N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 62)



[584] На схеме 54 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

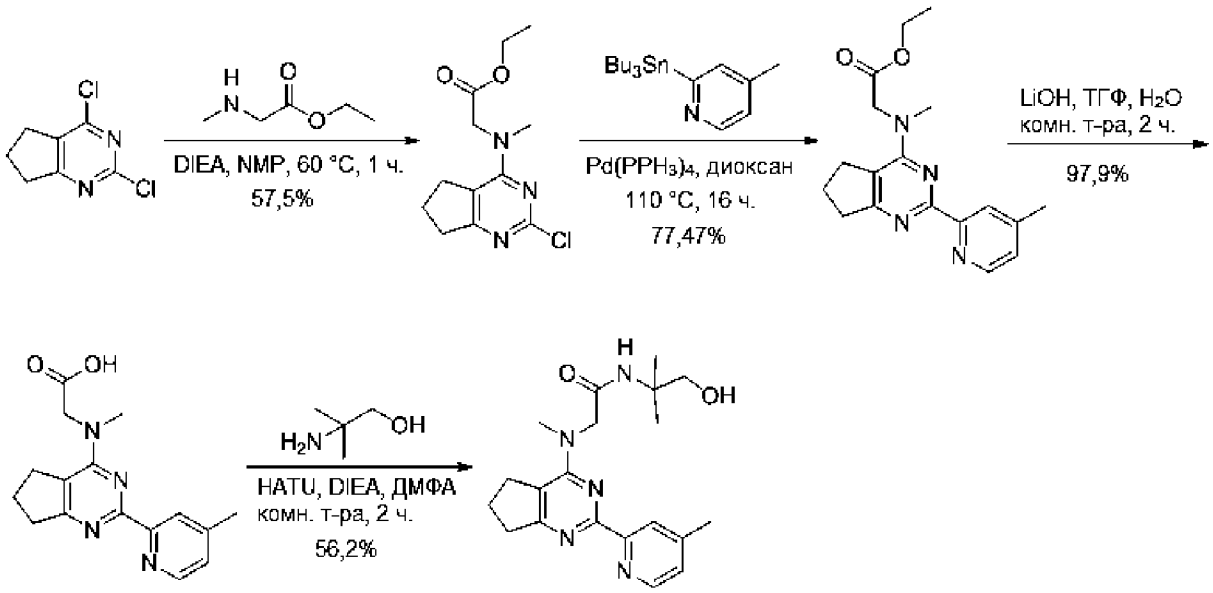
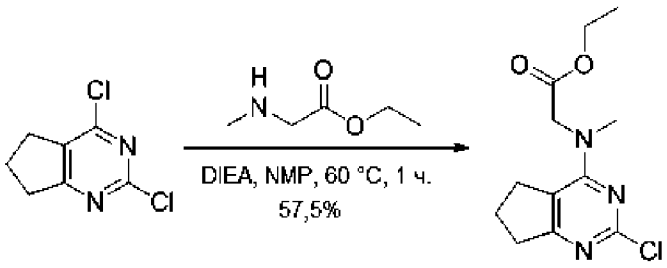


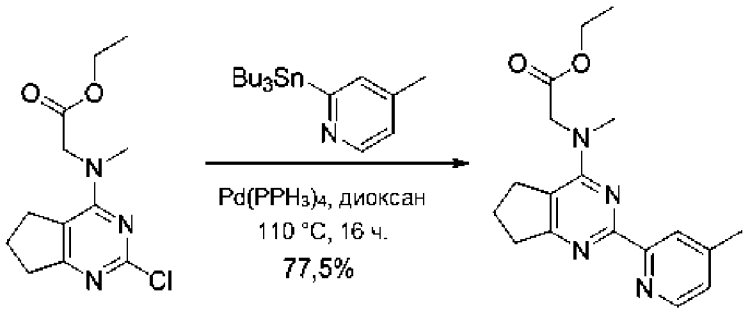
Схема 54

[585] Стадия 1



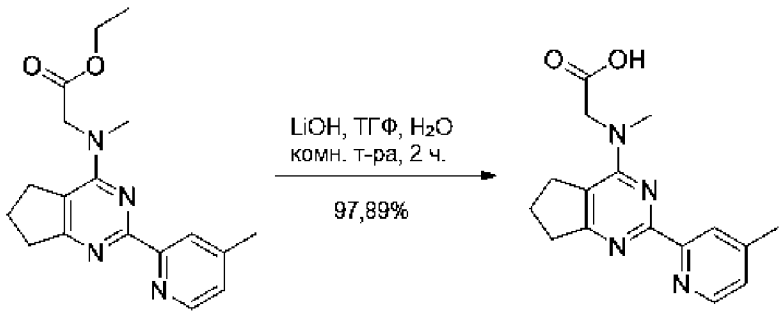
[586] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (10,00 г, 52,899 ммоль, 1,00 экв.), NMP (100,00 мл), гидрохлорид этил-2-(метиламино)ацетата (8,13 г, 52,899 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (13,67 г, 105,798 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 60 °C. Выливали смесь в 200 мл этилацетата. Отделяли органический слой и промывали 3 x100 мл воды. Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате получали 8,2 г (57,47%) этил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицината в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 270.

[587] Стадия 2



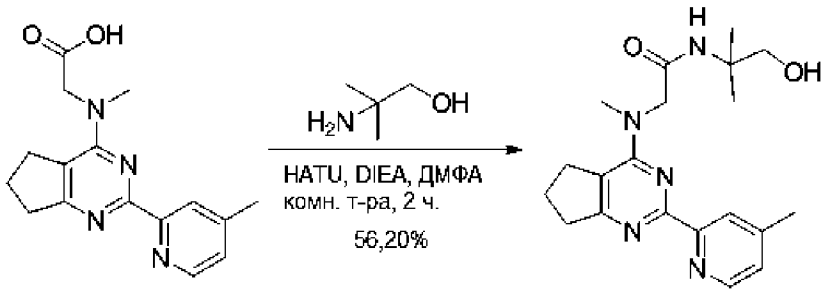
[588] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали этил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицинат (8,00 г, 29,659 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (100,00 мл), 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (13,60 г, 35,591 ммоль, 1,20 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (3,43 г, 2,966 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 110 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате получали 7,5 г (77,5%) этил-N-метил-N-(2-(4-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицината в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 327.

[589] Стадия 3



[590] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали этил-N-метил-N-(2-(4-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицинат (3,80 г, 11,642 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (30 мл), воду (30 мл) и гидроксид лития (0,56 г, 23,284 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Концентрировали полученную смесь. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды. Значение pH раствора доводили до 4 с помощью HCl (1 моль/л). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 3,4 г (97,89%) N-метил-N-(2-(4-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицина в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 299.

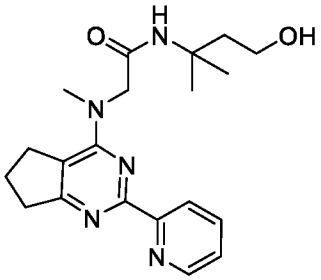
[591] Стадия 4



[592] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-метил-N-(2-(4-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицин (100,00 мг, 0,335 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (4,00 мл), 2-амино-2-метил-1-пропанол (29,88 мг, 0,335 ммоль, 1,00 экв.), HATU (191,17 мг, 0,503 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (129,96 мг, 1,006 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 25% MeCN в воде до 35% MeCN в воде за 10 мин, вода содержит 0,1% NH_3H_2O) с получением N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида в виде желтого твердого вещества (69,6 мг,56,20%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,61 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,46 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,32 (с, 5H), 3,21 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,93 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,11-1,97 (м, 2H), 1,17 (с, 6H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 370,1.

Пример 1.89

[593] Синтез N-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 63)



[594] На схеме 55 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

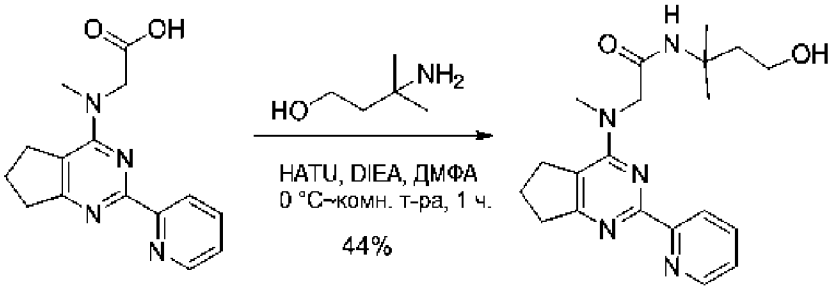
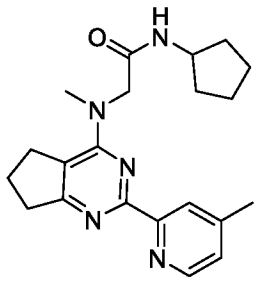


Схема 55

[595] Во флакон объемом 20 мл помещали [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (150 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (3,0 мл), 3-амино-3-метилбутан-1-ол (60 мг, 0,58 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (341 мг, 2,64 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли HATU (301 мг, 0,79 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Очищали реакционный раствор препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 120 г, CH_3CN/H_2O (0,5% NH_4OH) от 5% до 80% за 15 мин, скорость потока: 70 мл/мин, детектор 254 нм. В результате получали 86,5 мг (44%) N-(4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,67 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,32 (дт, *J* = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,88 (тд, *J* = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44 (ддд, *J* = 7,5, 4,8, 1,3 Гц, 1H), 4,40 (т, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,76 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 370,3.

Пример 1.90

[596] Синтез N-циклопентил-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 64)

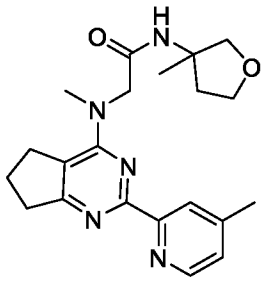


[597] Соединение 64 синтезировали аналогично соединению 62, заменяя 2-амино-2-метил-1-пропанол на циклопентанамин. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,16-8,07

(м, 2H), 7,31-7,23 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,85-1,68 (м, 2H), 1,70-1,30 (м, 6H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 366,2.

Пример 1.91

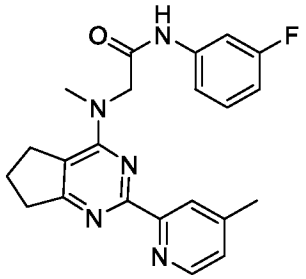
[598] Синтез 2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (соединение 65)



[599] Соединение 65 синтезировали аналогично соединению 62, заменяя 2-амино-2-метил-1-пропанол на 3-метилоксолан-3-амин. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 5,1, 1,4 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,80 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,77 – 3,67 (м, 2H), 3,49 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,12-2,28 (м, 1H), 1,81-2,02 (м, 2H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,31 (с, 3H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 382,3.

Пример 1.92

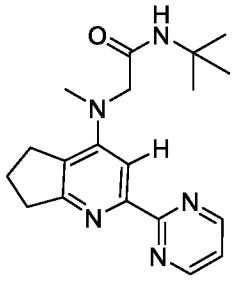
[600] Синтез N-(3-фторфенил)-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 66)



[601] Соединение 66 синтезировали аналогично соединению 62, заменяя 2-амино-2-метил-1-пропанол на 3-фторанилин. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,49 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,39-7,26 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 6,93-6,80 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,22 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,11-1,94 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 392,1.

Пример 1.93

[602] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 67)



[603] На схеме 56 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

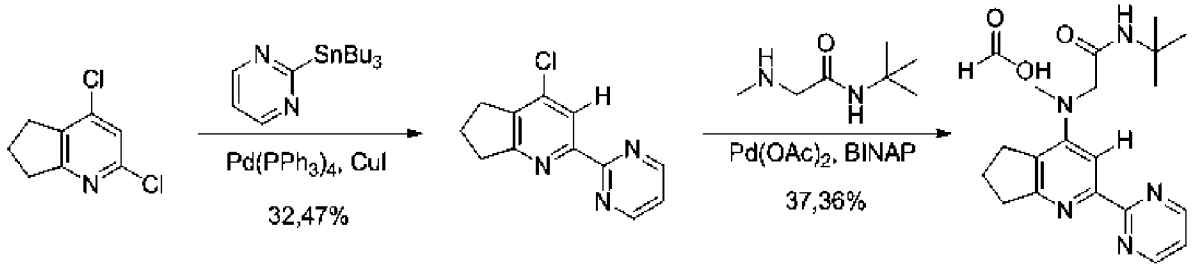
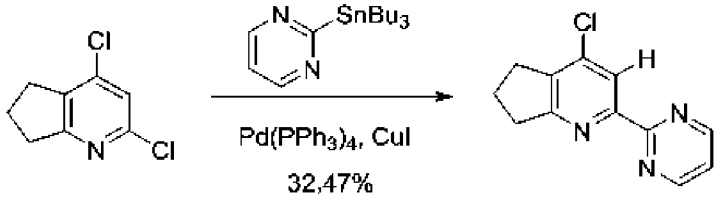


Схема 56

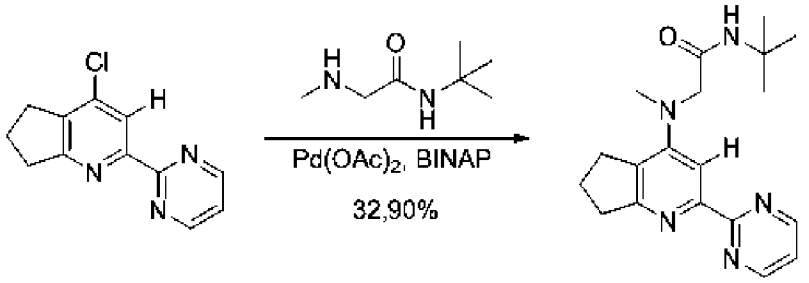
[604] Стадия 1



[605] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин (500,00 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)пиримидин (1275,94 мг, 3,46 ммоль, 1,30 экв.), CsF (807,78 мг, 5,32 ммоль, 2,00 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (307,25 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.), CuI (50,64 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.) и ДМФА (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 8 часов при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD , 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 30% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 200 мг (32,47%) 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиримидина в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР)

$[M+H]^+$ m/z: 232.

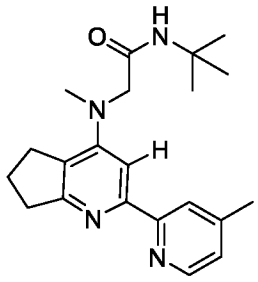
[606] Стадия 2



[607] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиримидин (150,00 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамид (121,39 мг, 0,84 ммоль, 1,30 экв.), $Pd(OAc)_2$ (14,54 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (80,63 мг, 0,13 ммоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (421,90 мг, 1,29 ммоль, 2,00 экв.) и диоксан (8,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (500 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCOOH) и ACN (от 20% фазы B до 50% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 82,1 мг (32,90%) формиата N-трет-бутил-2-[метил-[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино]ацетамида в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,91 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57-7,45 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,04 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,88 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 340,1.

Пример 1.94

[608] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 68)



[609] На схеме 57 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

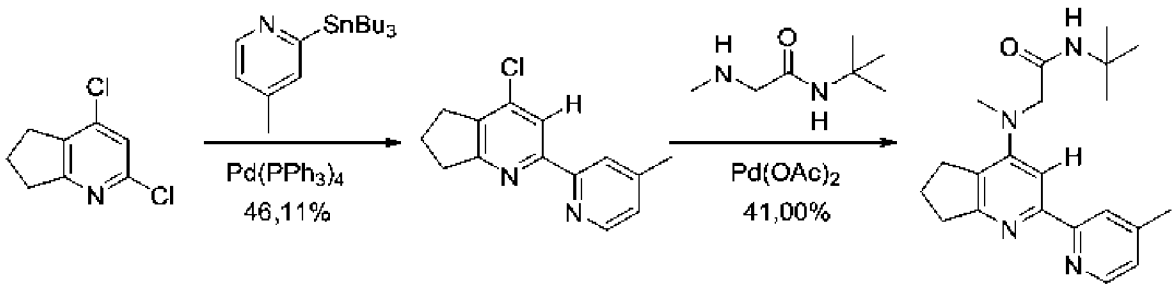
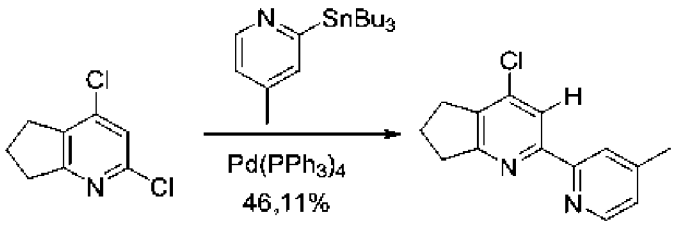


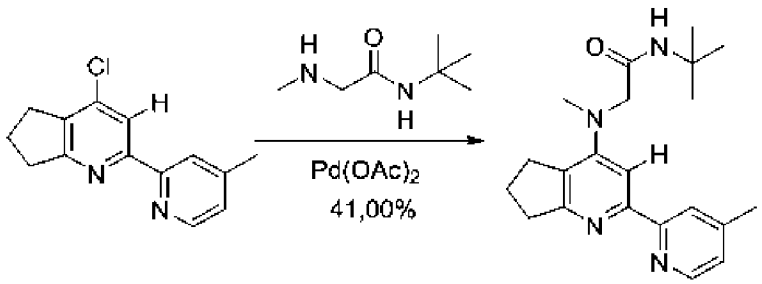
Схема 57

[610] Стадия 1



[611] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин (500,00 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (1321,01 мг, 3,46 ммоль, 1,30 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (307,25 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.) и диоксан (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 40% фазы B до 70% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 300 мг (46,11%) 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]-4-метилпиридина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+H]^+$ m/z: 245.

[612] Стадия 2

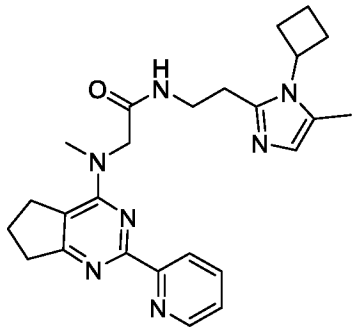


[613] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин (200,00 мг, 0,82

ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамид (153,22 мг, 1,06 ммоль, 1,30 экв.), $Pd(OAc)_2$ (18,35 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.), Cs_2CO_3 (532,56 мг, 1,64 ммоль, 2,00 экв.), BINAP (101,78 мг, 0,16 ммоль, 0,20 экв.), диоксан (8,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (0,5 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 40% фазы B до 70% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 118,1 мг (41,00%) N-трет-бутил-2-[метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,46 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,19 (дд, *J* = 5,0, 1,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,02 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,08 - 1,95 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 353,2.

Пример 1.95

[614] Синтез N-[2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 69)



[615] На схеме 58 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

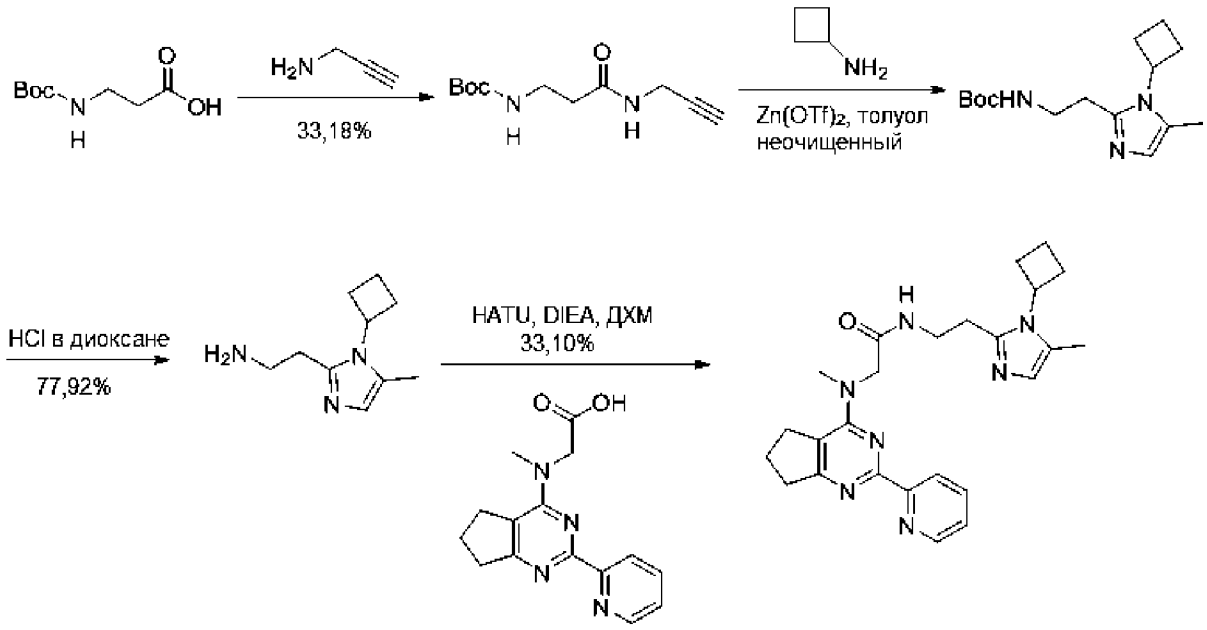
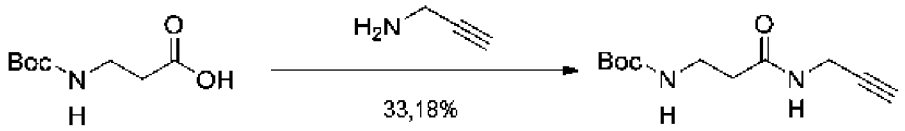


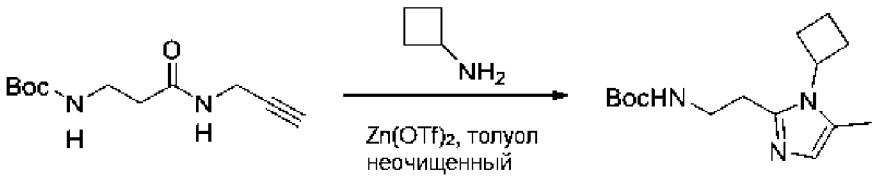
Схема 58

[616] Стадия 1



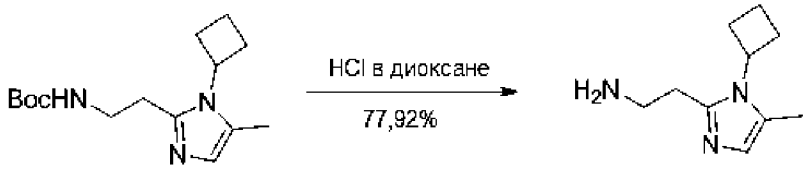
[617] В круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (7,56 г, 39,955 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (100,00 мл) и CDI (6,48 г, 39,955 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли 2-пропиниламин (2,20 г, 39,942 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью ПЭ/ТГФ (50% ТГФ). В результате получали 3 г (33,18%) трет-бутил (3-оксо-3-(проп-2-ин-1-иламино)пропил)карбамата в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 227.

[618] Стадия 2



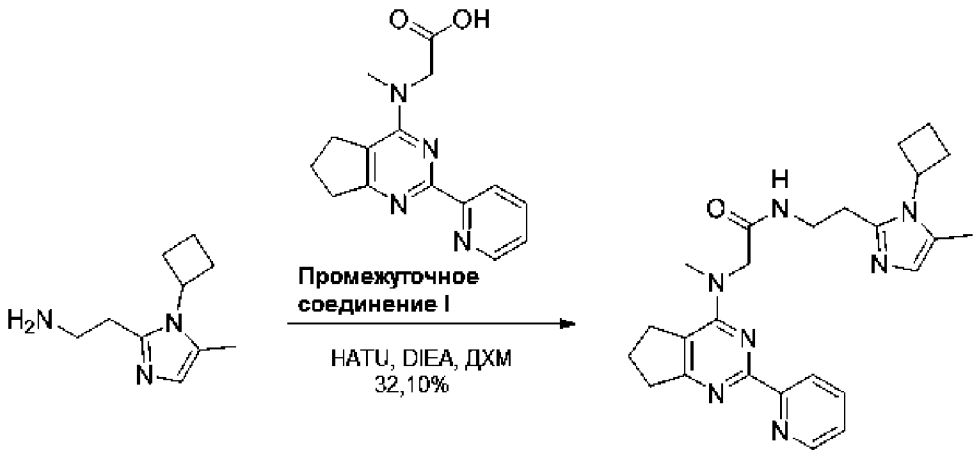
[619] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(3-оксо-3-(проп-2-ин-1-иламино)пропил)карбамат (500,00 мг, 2,210 ммоль, 1,00 экв.), циклобутиламин (188,59 мг, 2,652 ммоль, 1,20 экв.), трифторметансульфонат цинка (160,67 мг, 0,442 ммоль, 0,20 экв.), и толуол (30,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры на водяной бане. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью K_2CO_3 (10%). Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата, объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 600 мг (неочищенный) трет-бутил-(2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)карбамата в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 280.

[620] Стадия 3



[621] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-(2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)карбамат (600,00 мг, 2,148 ммоль, 1,00 экв.), HCl (газ) в ЭА (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Отделяли твердое вещество фильтрованием и сушили под вакуумом. В результате получали 300 мг (77,92%) 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-амина в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 180.

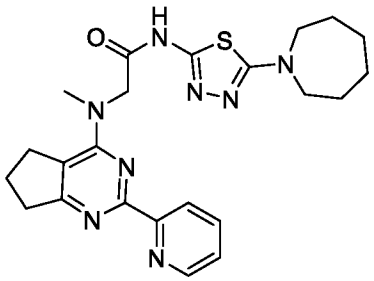
[622] Стадия 4



[623] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицин (200,00 мг, 0,703 ммоль, 1,00 экв.), 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этан-1-амин (151,32 мг, 0,844 ммоль, 1,20 экв.), HATU (294,21 мг, 0,774 ммоль, 1,10 экв.), DIEA (272,74 мг, 2,110 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 35% MeCN в воде до 60% MeCN в воде за 10 мин, причем оба растворителя содержат 0,1% NH_3H_2O). В результате получали 100,6 мг (32,10%) N-(2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-2-(метил-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,66 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 8,22-8,35 (м, 2H), 7,86 (тд, *J* = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,41-4,56 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,25-3,39 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,70 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,45-2,23 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,87-2,05 (м, 2H), 1,55-1,71 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 446,2.

Пример 1.96

[624] Синтез N-[5-(азепан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 70)



[625] На схеме 59 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

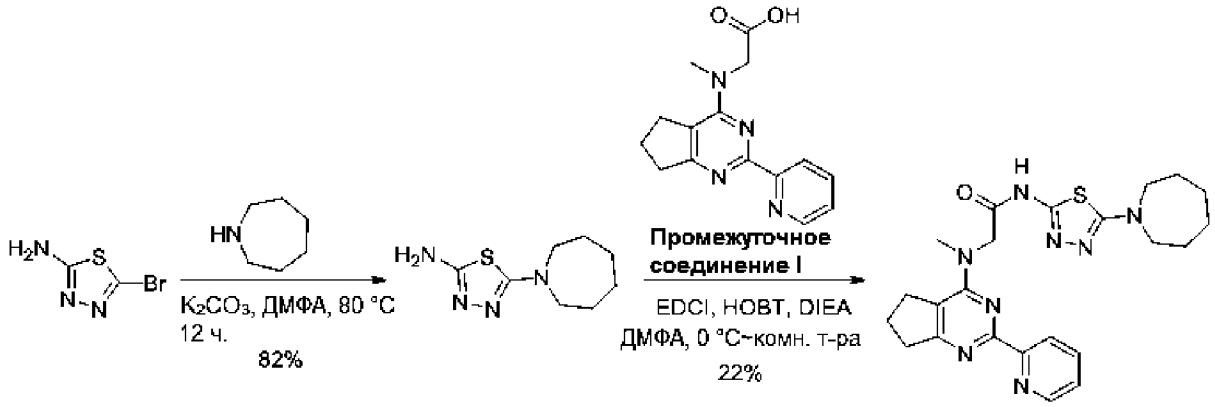
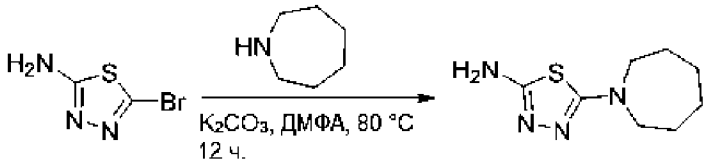


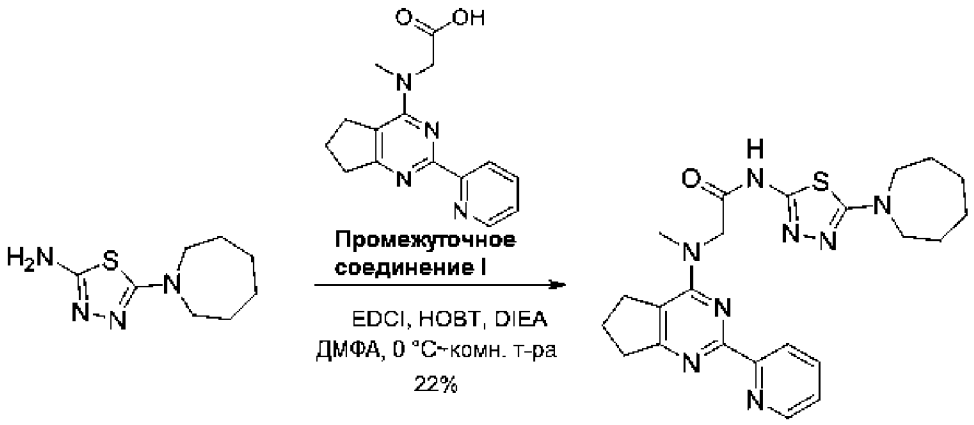
Схема 59

[626] Стадия 1



[627] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 5-Бром-1,3,4-тиадиазол-2-амин (500 мг, 2,78 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (10,0 мл), K_2CO_3 (1,15 г, 8,33 ммоль, 3,0 экв.) и гексаметиленимин (276 мг, 2,78 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 80 °C на масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь 20 мл воды и экстрагировали 3x20 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 450 мг (82%) 5-(азепан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина в виде розового твердого вещества.

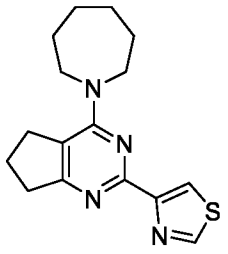
[628] Стадия 2



[629] Во флакон объемом 20 мл помещали 5-(азепан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (230 мг, 1,16 ммоль, 1,1 экв.), ДМФА (3,0 мл), [метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (300 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (682 мг, 5,28 ммоль, 5,0 экв.). Затем добавляли EDC.HCl (243 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.) и HOBt (171 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Очищали реакционный раствор препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 120 г, CH_3CN/H_2O (0,5% NH_4OH) от 5% до 80% за 15 мин, скорость потока: 70 мл/мин, детектор 254 нм. Получали 106,6 мг (22%) N-[5-(азепан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 12,19 (ш, 1H), 8,64 (ддд, J = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,19 (дт, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,77 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,48 (т, J = 5,7 Гц, 4H), 3,36 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 4H), 1,50-1,46 (м, 4H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 465,3.

Пример 1.97

[630] Синтез 1-[2-(1,3-тиазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 94)

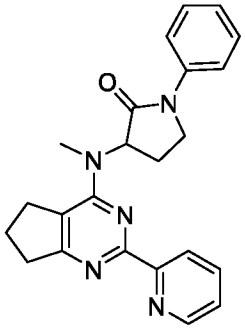


[631] Соединение 94 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя 2-

(трибутилстаннил)пиридин на 4-(трибутилстаннил)тиазол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,13 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 3,75 (т, J = 6,1 Гц, 4H), 3,05 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 1,97 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,73 (к, J = 5,5 Гц, 4H), 1,47 (п, J = 2,8 Гц, 4H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 301,2.

Пример 1.98

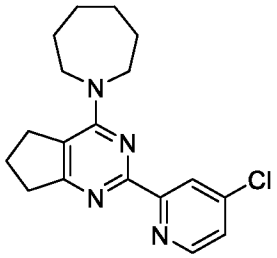
[632] Синтез 3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-она (соединение 95)



[633] Соединение 95 синтезировали аналогично соединению 73, заменяя 2-пиридинилметанамин на 3-амино-1-фенилпирролидин-2-он. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 386,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d6$) δ 8,65 – 8,45 (м, 1H), 8,23 – 8,06 (м, 1H), 7,79 – 7,56 (м, 3H), 7,44 – 7,08 (м, 4H), 5,48 – 5,17 (м, 1H), 4,01 – 3,85 (м, 2H), 3,24 (с, 5H), 2,90 – 2,79 (м, 2H), 2,44 – 2,27 (м, 2H), 2,09 – 1,95 (м, 2H).

Пример 1.99

[634] Синтез 1-[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 96)

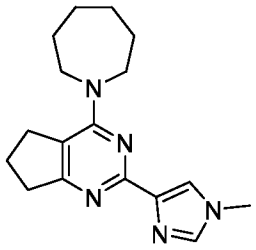


[635] Соединение 96 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-хлор-2-(трибутилстаннил)пиридин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,59 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 5,3, 2,1 Гц, 1H), 3,81 (т, J = 6,1 Гц, 4H), 3,11 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,07 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,81 (дк, J = 9,2, 4,0

Гц, 4H), 1,51 (м, 4H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 329,3, 331,4.

Пример 1.100

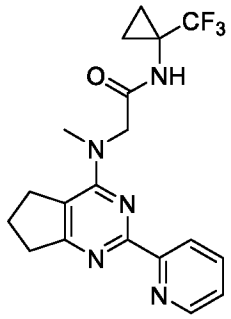
[636] Синтез 1-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепана (соединение 97)



[637] Соединение 97 синтезировали аналогично соединению 92, заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 3,88 (т, J = 6,1 Гц, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,12 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,91 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,09 (г, J = 8,1 Гц, 2H), 1,82 (к, J = 5,7 Гц, 4H), 1,58 (п, J = 2,7 Гц, 4H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 298,2.

Пример 1.101

[638] Синтез 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 98)



[639] На схеме 60 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

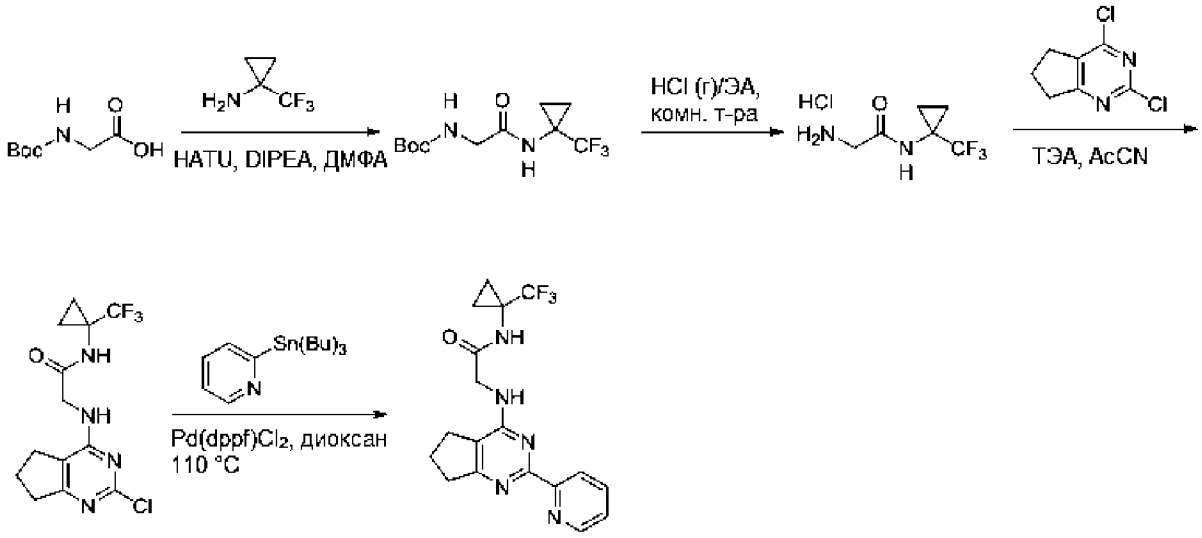
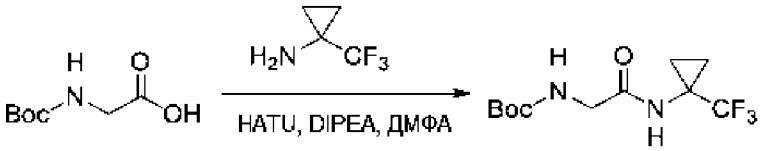


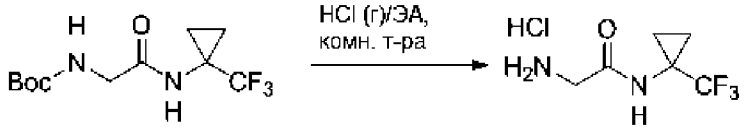
Схема 60

[640] Стадия 1



[641] К раствору [(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]уксусной кислоты (302,51 мг; 1,60 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (2,5 мл) добавляли 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин (200,00 мг; 1,60 ммоль; 1,00 экв.), затем DIPEA (0,42 мл; 2,40 ммоль; 1,50 экв.) и HATU (607,92 мг; 1,60 ммоль; 1,00 экв.). После перемешивания в течение 15 часов при комнатной температуре разбавляли смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали с получением трет-бутил-N-метил-N-({[1-(трифторметил)циклопропил]карбамоил}метил)карбамата, который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 297,5.

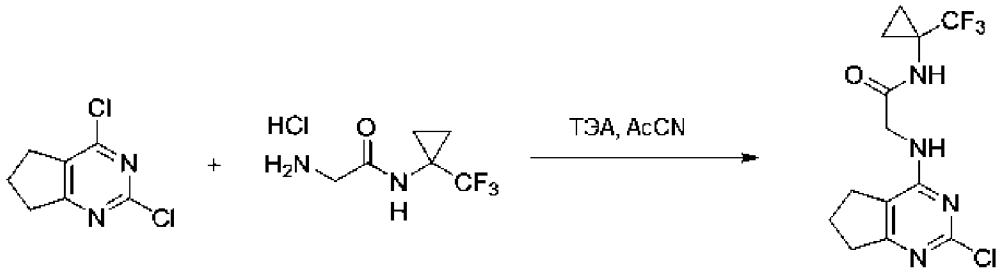
[642] Стадия 2



[643] К раствору трет-бутил-N-метил-N-({[1-(трифторметил)циклопропил]карбамоил}метил)карбамата (0,47 г; 1,60 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (4 мл). Продолжали перемешивать смесь, концентрировали и лиофилизировали с получением 2-[хлор(метил)амино]-N-[1-

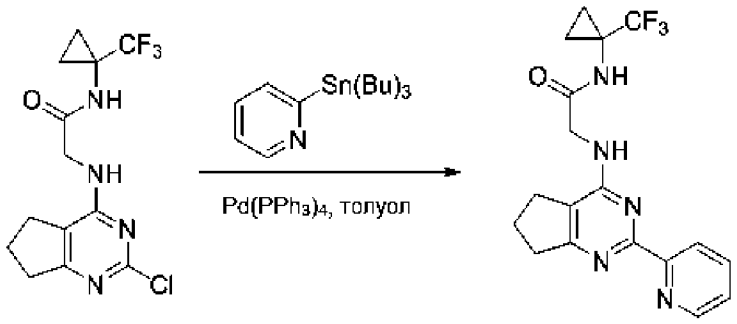
(трифторметил)циклопропил]ацетамида, который напрямую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 197,3.

[644] Стадия 3



[645] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,13 г; 0,70 ммоль; 1,00 экв.) в AcCN (2 мл) добавляли 2-[хлор(метил)амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамид (0,19 г; 0,80 ммоль; 1,15 экв.) и триэтиламин (0,29 мл; 2,10 ммоль; 3,00 экв.). После нагревания при 75 °C в течение 4 часов полученную смесь охлаждали и концентрировали, разбавляли водой и собирали полученный осадок фильтрованием, и сушили с получением 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (200 мг). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 349,0, 351,1.

[646] Стадия 4

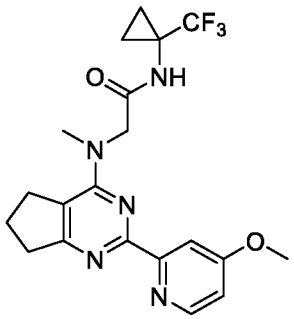


[647] К раствору 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (50,00 мг; 0,20 ммоль; 1,00 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (190,01 мг; 0,52 ммоль; 2,00 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (29,82 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). Нагревали смесь при 115 °C в течение 15 часов. Охлаждали смесь и концентрировали, и очищали неочищенный остаток препаративной ВЭЖХ с получением 2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (49,8 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,05 (с, 1H), 8,80 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,07 (с,

1H), 7,70 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,00 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,11 – 2,03 (м, 2H), 1,25 – 1,17 (м, 2H), 0,96 (с, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 392,0.

Пример 1.102

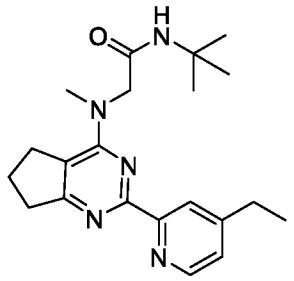
[648] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 99)



[649] Соединение 99 синтезировали аналогично соединению 98, заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 6,2, 2,6 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,22 (м, 2H), 2,96 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,11 – 1,99 (м, 2H), 1,23 – 1,09 (м, 2H), 0,96 (с, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 421,7.

Пример 1.103

[650] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-этилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 100)



[651] На схеме 61 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

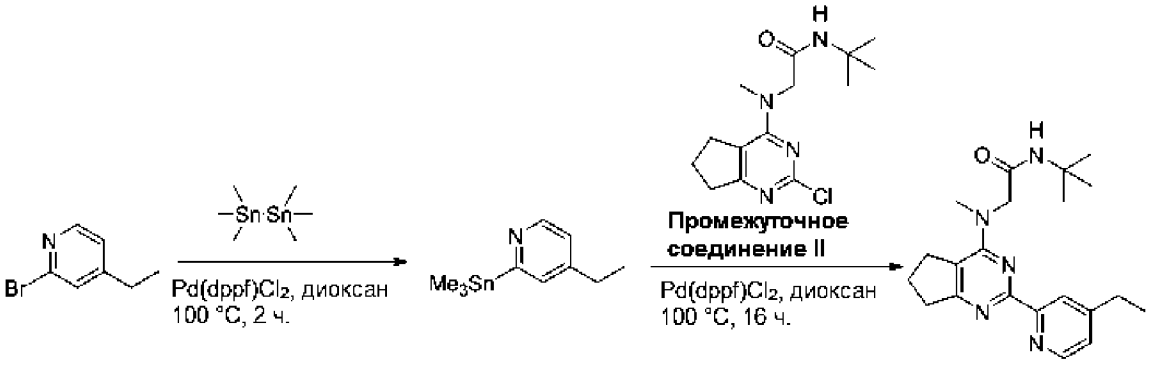
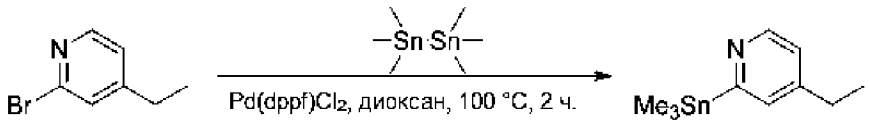


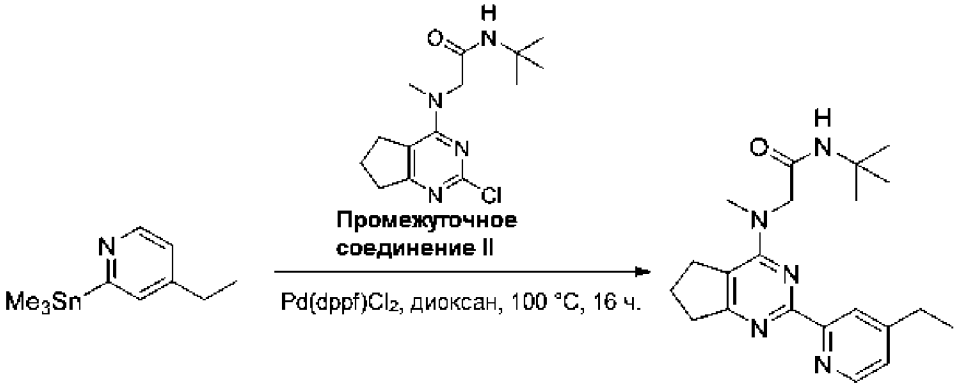
Схема 61

[652] Стадия 1



[653] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-4-этилпиридин (500 мг, 2,68 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (5,0 мл), гексаметилдистаннан (1,06 г, 3,22 ммоль, 1,20 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (196 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли 20 мл H_2O, и экстрагировали 3x10 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 600 мг неочищенного продукта, 4-этил-2-(триметилстаннил)пиридина, в виде коричневого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР): $[M+1]^+$ m/z: 272.

[654] Стадия 2

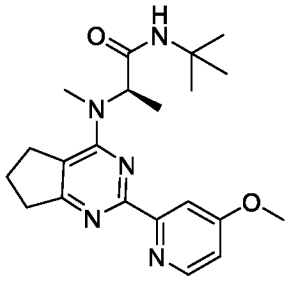


[655] В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной

атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (300 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (5,0 мл), 4-этил-2-(триметилстаннил)пиридин (409 мг, 1,51 ммоль, 1,50 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли 20 мл H_2O, и экстрагировали 3x10 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Kinetex EVO C18, 21,2*150, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 10% фазы B до 50% за 15 мин); детектор: УФ, 254 нм. Получали 29,6 мг (7,9%) N-трет-бутил-2-[[2-(4-этилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида в виде розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,30 (дд, J = 5,1, 1,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,72 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,08-1,91 (м, 2H), 1,30-1,19 (м, 12H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 368,2.

Пример 1.104

[656] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамида (соединение 101)



[657] На схеме 62 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

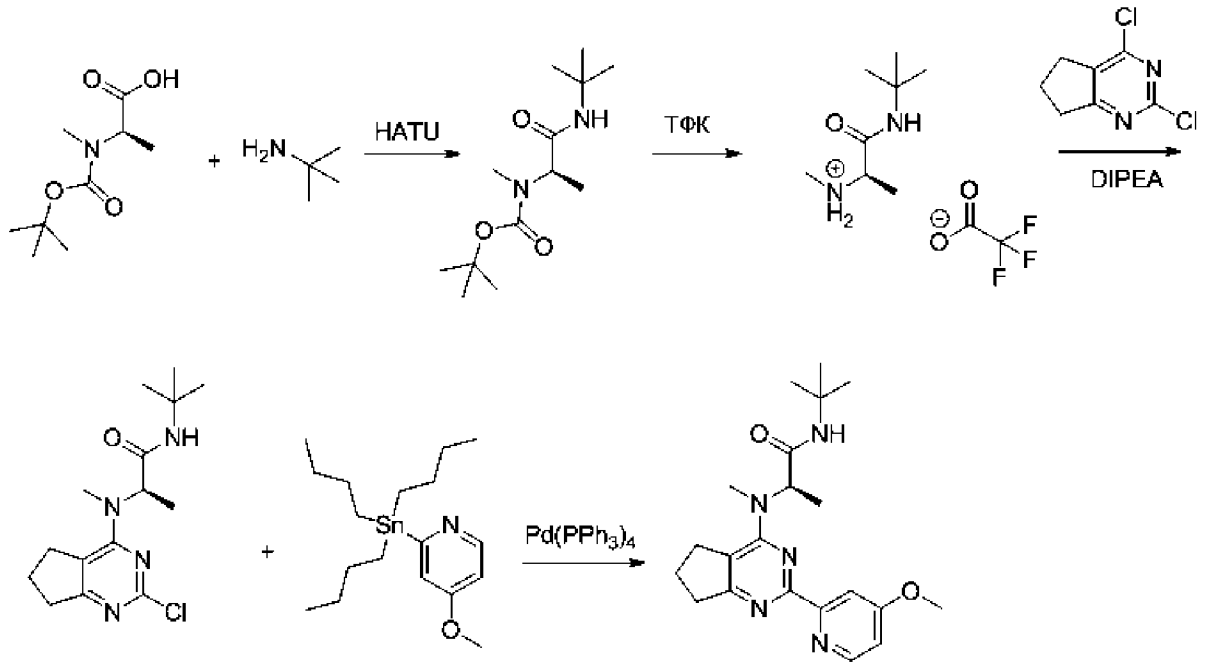
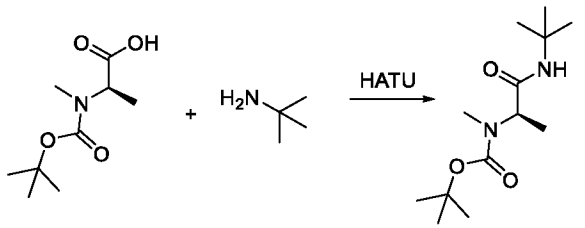


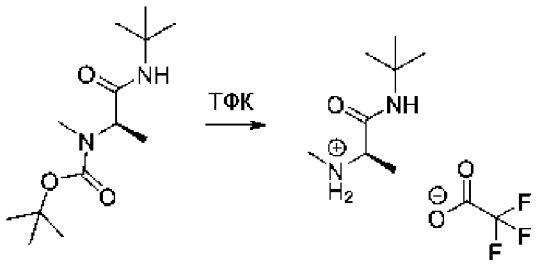
Схема 62

[658] Стадия 1



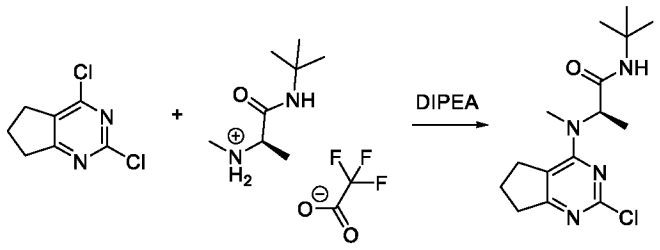
[659] (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пропановую кислоту (0,5 г; 2,46 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли трет-бутиламин (0,28 мл; 2,71 ммоль; 1,1 экв.), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 1,03 г; 2,71 ммоль; 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,90 мл; 5,17 ммоль; 2,1 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 20 часов и затем растворяли в этилацетате (100 мл), воде (10 мл) и растворе бикарбоната натрия (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дополнительным количеством этилацетата (100 мл). Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-N-[(1R)-1-(трет-бутилкарбамоил)этил]-N-метилкарбамата (0,61 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+Na)^+ = 281,0$.

[660] Стадия 2



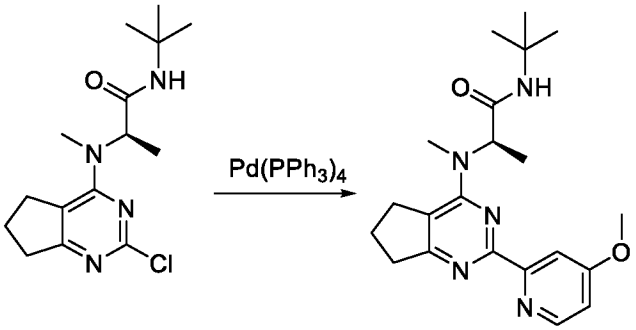
[661] Трет-бутил-N-{1-[(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил]этил}-N-метилкарбамат (0,56 г; 1,66 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (8 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 3 часов. Упаривали реакционную смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом, и сушили под высоким вакуумом с получением соли трифторуксусной кислоты и (2R)-N-трет-бутил-2-(метиламино)пропанамида, которую напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ЭР+): $(M+Na)^+ = 159,0$.

[662] Стадия 3



[663] 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (400,00 мг; 2,12 ммоль; 1,00 экв.) (Combi-Blocks) растворяли в ацетонитриле (7 мл) и добавляли к полученной смеси соль трифторуксусной кислоты и (2R)-N-трет-бутил-2-(метиламино)пропанамида (633,70 мг; 2,33 ммоль; 1,10 экв.) и основание Хюнига (1,84 мл; 10,58 ммоль; 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 15 минут, затем выпаривали растворитель при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией (50% EtOAc в гексанах) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропенамида (480 мг, 73%). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 310,9$.

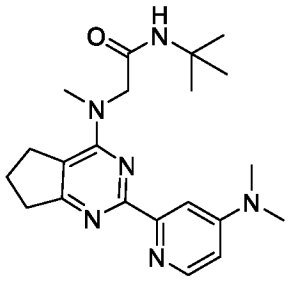
[664] Стадия 4



[665] (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамид (140,00 мг; 0,45 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (3,5 мл) и продували полученный раствор газообразным Ar. Добавляли 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин (0,36 г; 0,90 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (52,05 мг; 0,05 ммоль; 0,10 экв.). Закрывали реакционную емкость и перемешивали на нагревательной бане при 110 °C в течение 15 часов. После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамида (67 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 384,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 8,51 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,09 (дд, *J* = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 5,24 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,30 – 3,15 (м, 5H), 3,04 – 2,86 (м, 2H), 2,21 – 2,01 (м, 2H), 1,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.105

[666] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(диметиламино)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 102)



[667] На схеме 63 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

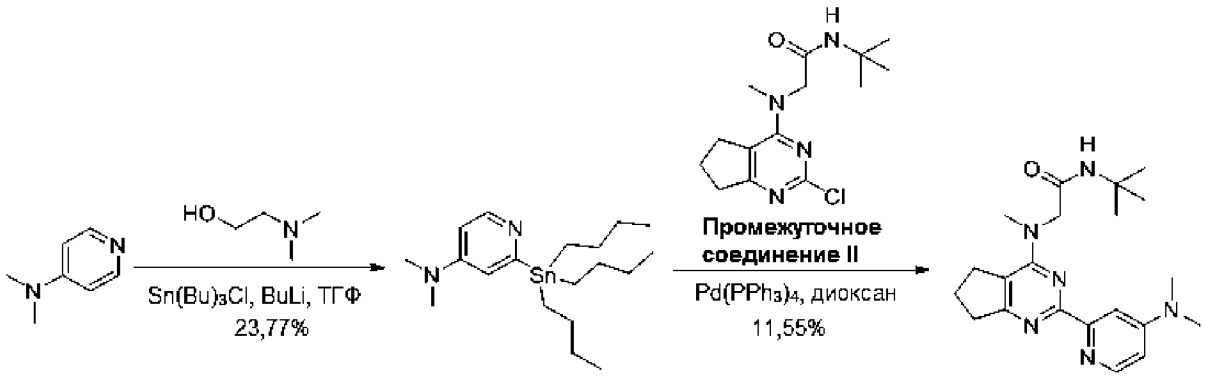
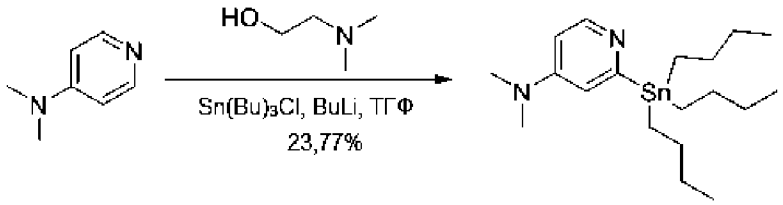


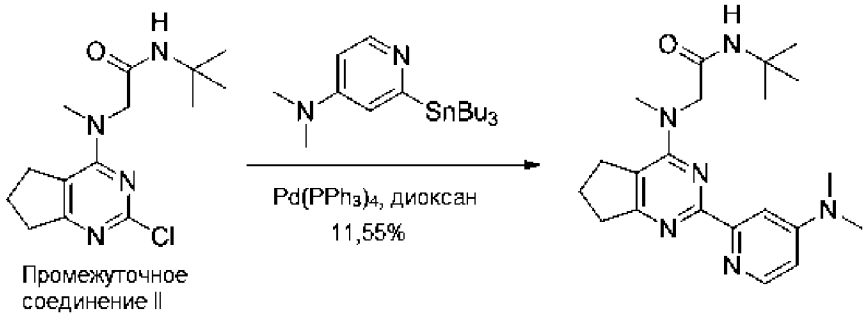
Схема 63

[668] Стадия 1



[669] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали этаноламин (1,00 г, 16,371 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (40,00 мл). Затем по каплям добавляли n-BuLi (13,00 мл, 138,006 ммоль, 16,86 экв.) при перемешивании при 0 °C в течение 10 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при 0 °C. К полученной смеси по каплям добавляли раствор 4-диметиламинопиридина (1,00 г, 8,185 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) при перемешивании при 0 °C в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. К полученной смеси по каплям добавляли хлорид трибутилолова (6,66 г, 20,460 ммоль, 2,50 экв.) при перемешивании при -78 °C в течение 10 минут. Затем перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл H_2O и экстрагировали 3x50 мл дихлорметана. Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (20%-50% ЭА). В результате получали 0,8 г (23,77%) N,N-диметил-2-(трибутилстаннил)пиридин-4-амина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 413,2.

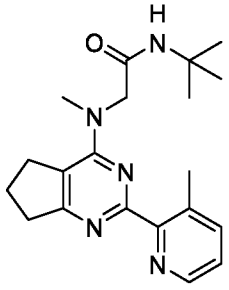
[670] Стадия 2



[671] В круглодонную колбу объемом 40 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещали N,N-диметил-2-(трибутилстаннил)пиридин-4-амин (418,00 мг, 1,016 ммоль, 1,00 экв.), N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (301,69 мг, 1,016 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (117,46 мг, 0,102 ммоль, 0,10 экв.) и диоксан (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 24 часов при 100 °C на масляной бане. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью дихлорметан/метанол (10%-30% MeOH). Собранный неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-AgelaTechnologies; градиентное элюирование от 20% MeCN в воде до 45% MeCN в воде за 10 мин, причем оба растворителя содержат 0,1% FA). В результате получали 44,9 мг (11,55%) формиата N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(диметиламино)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,23 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,72 (дд, *J* = 6,2, 2,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,13 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,07 (с, 6H), 2,82 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,89-2,08 (м, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 383,2.

Пример 1.106

[672] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(3-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 103)



[673] На схеме 64 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

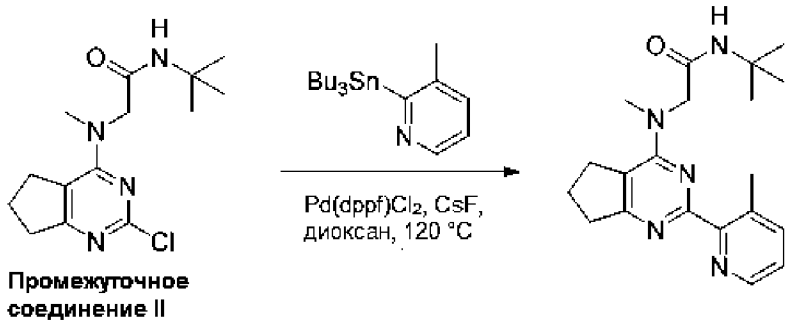
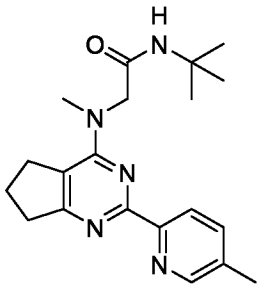


Схема 64

[674] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (800,00 мг, 2,695 ммоль, 1,00 экв.), 3-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (1,23g, 3,235 ммоль, 1,20 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (197,22 мг, 0,270 ммоль, 0,10 экв.), CsF (409,44 мг, 2,695 ммоль, 1,00 экв.) и диоксан (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 120 °C. Охлаждали реакционную смесь. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл дихлорметана. Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-002): колонка XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза: вода (0,05% FA) и ACN (от 10% фазы B до 50% за 8 минут). В результате получали 41,3 мг (4,3%) формиата N-трет-бутил-2-[метил-[2-(3-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 7,7, 4,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,14 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 354,2.

Пример 1.107

[675] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(5-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 104)



[676] На схеме 65 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

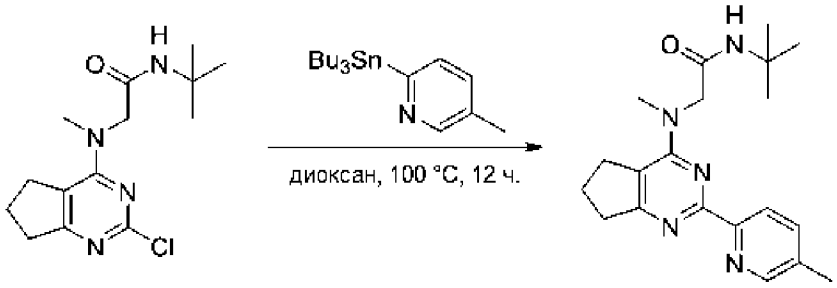
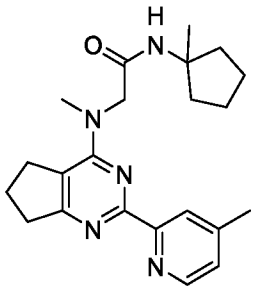


Схема 65

[677] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (500 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.), 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (712 мг, 1,86 ммоль, 1,1 экв.), диоксан (5,0 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (391 мг, 0,34 ммоль, 0,2 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 100 °C. Затем концентрировали смесь для удаления растворителя и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 5% фазы B до 35% за 8 минут), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 48,3 мг (7%) формиата N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(5-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,50 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,24 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 354,1.

Пример 1.108

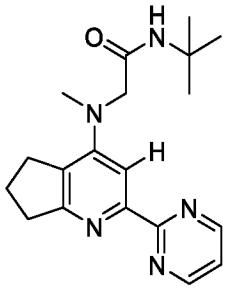
[678] Синтез 2-{метил-[2-(4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклопентил)ацетамида (соединение 105)



[679] Соединение 105 синтезировали аналогично соединению 62, заменяя 2-амино-2-метил-1-пропанол на 1-метилциклопентанамин. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,51 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,27 (дд, J = 5,2, 1,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,07-1,89 (м, 4H), 1,60-1,40 (м, 6H), 1,28 (с, 3H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 380,2.

Пример 1.109

[680] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 106)



[681] На схеме 66 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

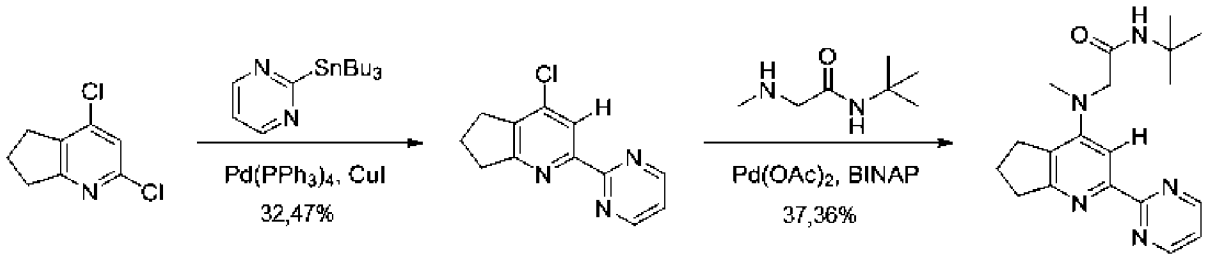
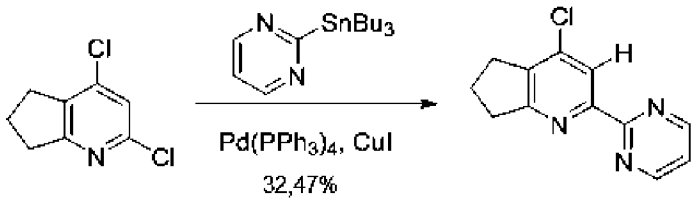


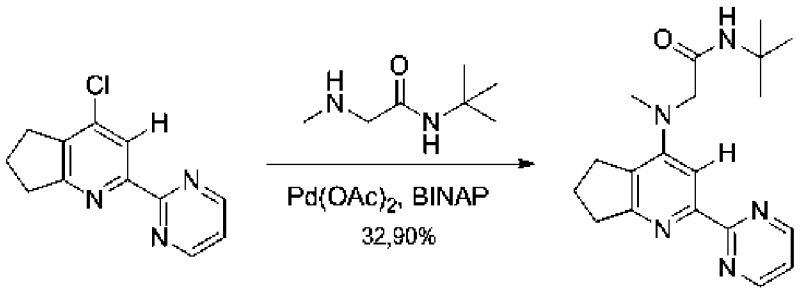
Схема 66

[682] Стадия 1



[683] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин (500,00 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)пиримидин (1275,94 мг, 3,46 ммоль, 1,30 экв.), CsF (807,78 мг, 5,32 ммоль, 2,00 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (307,25 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.), CuI (50,64 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.) и ДМФА (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 8 часов при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% NH_4HCO_3) и ACN (от 30% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 200 мг (32,47%) 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиримидина в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+H]^+$ m/z: 232.

[684] Стадия 2

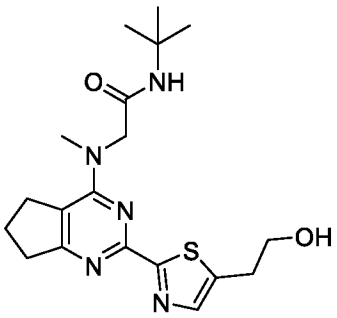


[685] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 2-[4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил]пиримидин (150,00 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамид (121,39 мг, 0,84 ммоль, 1,30 экв.), $Pd(OAc)_2$ (14,54 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.), BINAP (80,63 мг, 0,13 ммоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (421,90 мг, 1,29 ммоль, 2,00 экв.) и диоксан (8,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт (500 мг) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCOOH) и ACN (от 20% фазы B до 50% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 82,1 мг (32,90%)

формиата N-трет-бутил-2-[метил-[2-(пиримидин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил]амино]ацетамида в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*) δ 8,91 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57-7,45 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,04 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,88 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 341,2.

Пример 1.110

[686] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[5-(2-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 107)



[687] На схеме 67 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

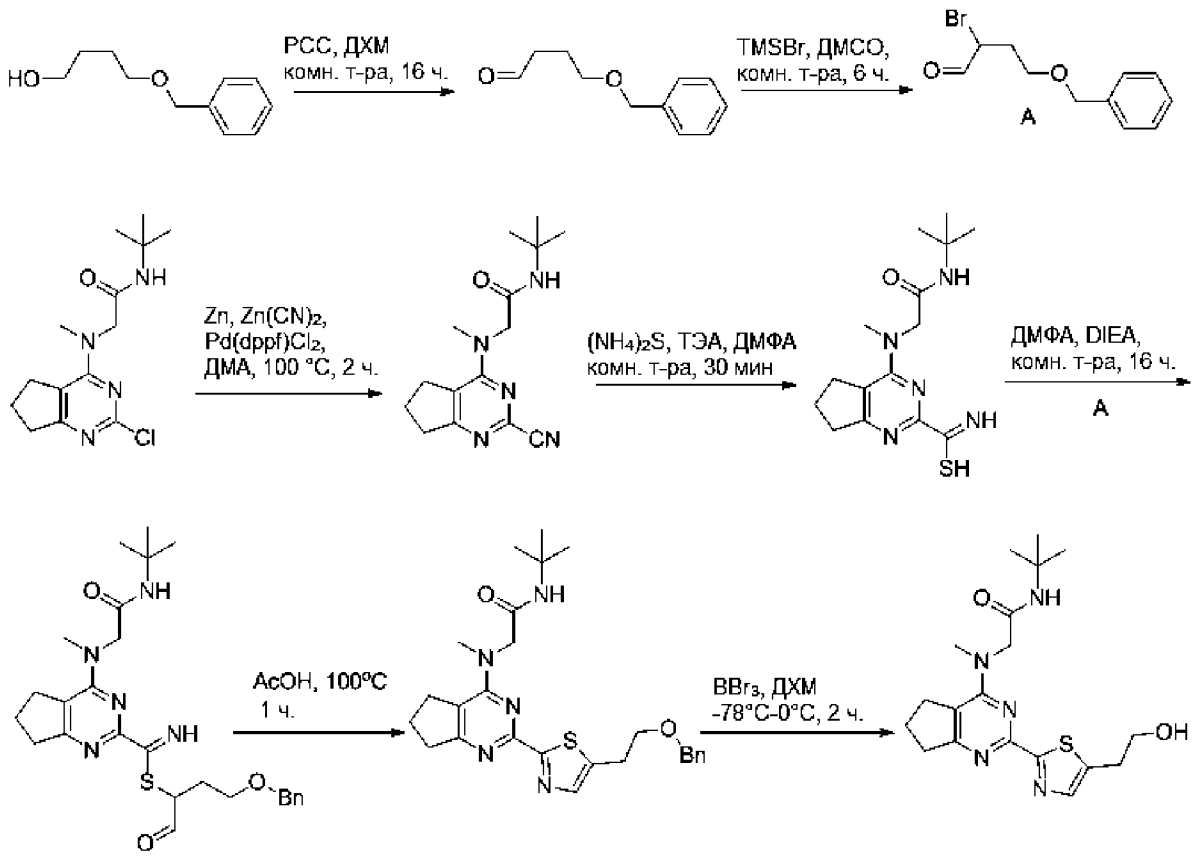
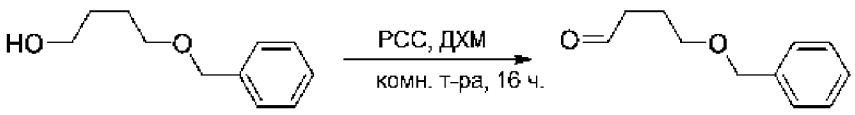


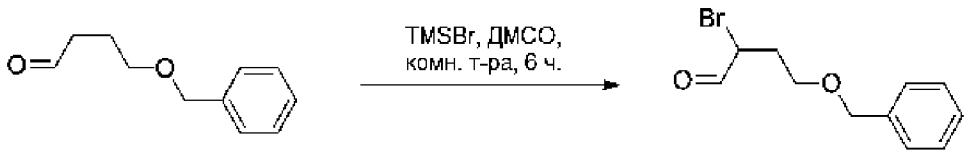
Схема 67

[688] Стадия 1



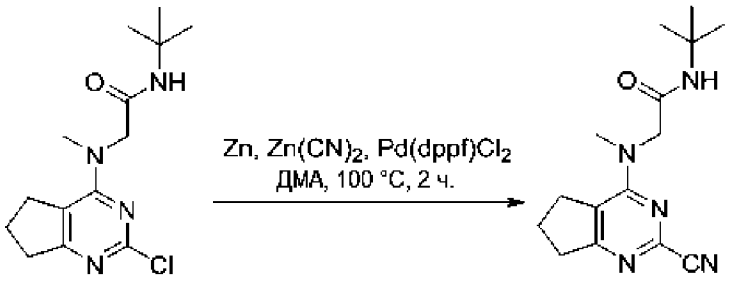
[689] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4-(бензилокси)бутан-1-ол (5,00 г, 27,74 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (100 мл) и PCC (11,96 г, 55,47 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 16 часов при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате получали 2,5 г (50%) 4-(бензилокси)бутаналя в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 179.

[690] Стадия 2



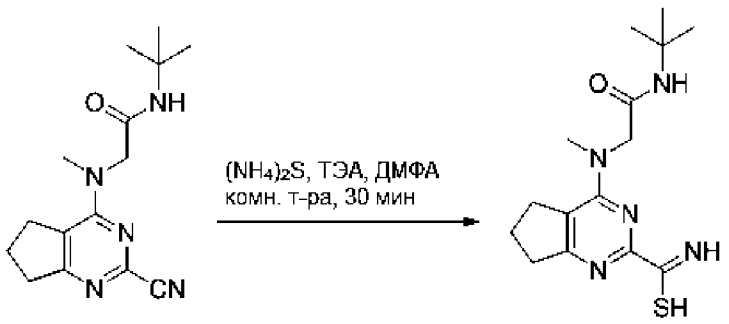
[691] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-(циклогексилметокси)бутан-1-ол (2,50 г, 13,42 ммоль, 1,00 экв.), ДМСО (30 мл). Затем по каплям добавляли бромтриметилсилан (2,05 г, 13,42 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию 100 мл H_2O, экстрагировали 3x30 мл этилацетата, объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате получали 1,5 г (43,4%) 4-(бензилокси)-2-бромбутаналя в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 257.

[692] Стадия 3



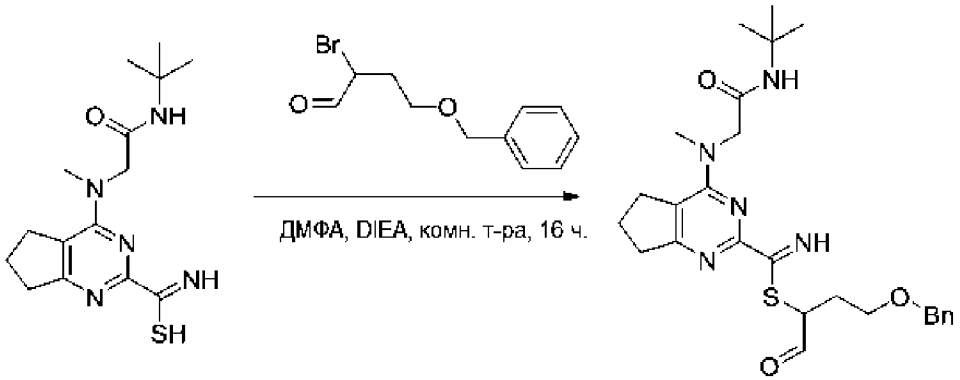
[693] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (600 мг, 2,02 ммоль, 1,00 экв.), ДМА (6,0 мл), $Zn(CN)_2$ (474 мг, 4,04 ммоль, 2,00 экв.), Zn (264 мг, 4,04 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (147 мг, 0,20 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и фильтровали. Фильтрат разбавляли 20 мл H_2O, экстрагировали 3x20 мл этилацетата, объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). В результате получали 550 мг (95%) N-трет-бутил-2-([2-циано-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,64 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 288.

[694] Стадия 4



[695] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-трет-бутил-2-([2-циано-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (530 мг, 1,84 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (6,0 мл), $(NH_4)_2S$ (251 мг, 3,68 ммоль, 2,00 экв.) и ТЭА (373 мг, 3,68 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Разбавляли реакционный раствор 20 мл H_2O, экстрагировали 3x20 мл этилацетата, объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт промывали 30 мл гексана. В результате получали 500 мг (84,3%) N-трет-бутил-2-([2-карбамотиоил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,10 (ш, 1H), 9,45 (ш, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,12 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,25 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 322.

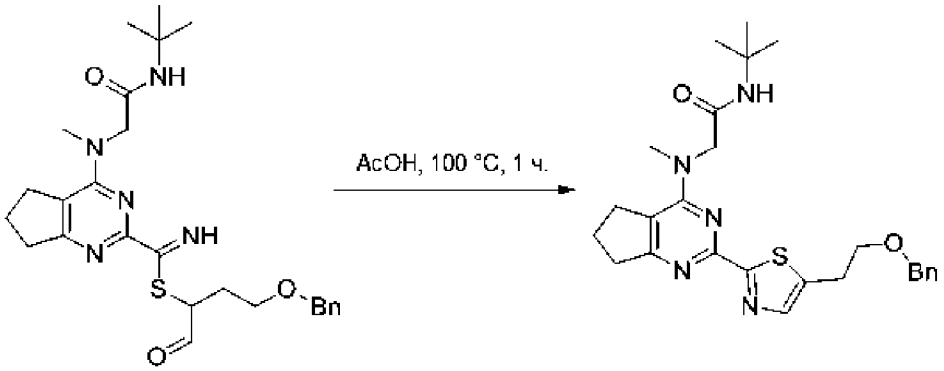
[696] Стадия 5



[697] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-трет-бутил-2-([2-карбамотиоил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (400 мг, 1,24 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5,0 мл), DIEA (321 мг, 2,48 ммоль, 2,00 экв.) и 4-(бензилокси)-2-бромбутаналь (383 мг, 1,49 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 20 мл H_2O, экстрагировали 3x20 мл этилацетата,

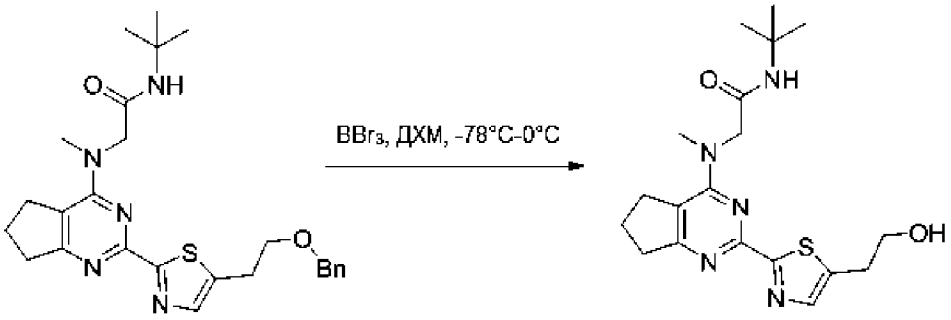
объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате получали 380 мг (61%) 2-[[2-([[4-(бензилокси)-1-оксобутан-2-ил]сульфанил]метанимидоил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-трет-бутилацетамида в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 498.

[698] Стадия 5



[699] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[2-([[4-(бензилокси)-1-оксобутан-2-ил]сульфанил]метанимидоил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-трет-бутилацетамид (380 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.) и AcOH (4,0 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли 10 мл H_2O. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью $NaHCO_3$ (10 %), экстрагировали 3x10 мл этилацетата, объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). Получали 180 мг (49%) 2-[(2-[5-[2-(бензилокси)этил]-1,3-тиазол-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-трет-бутилацетамида в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 480.

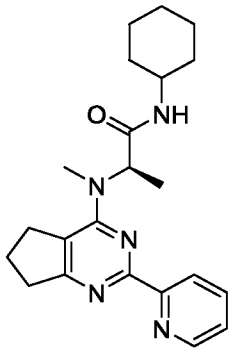
[700] Стадия 6



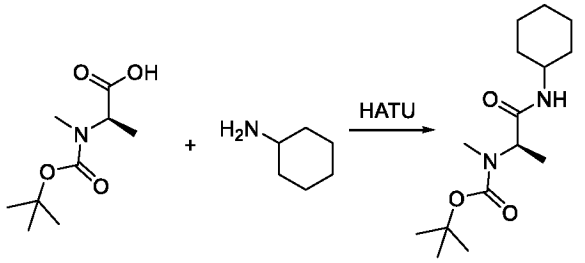
[701] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-[(2-[5-[2-(бензилокси)этил]-1,3-тиазол-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-трет-бутилацетамид (180 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (3,0 мл). Затем по каплям добавляли BBr_3 (1,8 мл, 1,80 ммоль, 4,80 экв.) при перемешивании при -78 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 10 мл воды, и экстрагировали 3x5 мл дихлорметана. Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Welch XB-C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (от 10% фазы B до 65% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 53,0 мг (36,2%) N-трет-бутил-2-([2-[5-(2-гидроксиэтил)-1,3-тиазол-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,68 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 4,91 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,65 (к, J = 6,3 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,10 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,98 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,26 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 390,2.

Пример 1.111

[702] Синтез (2R)-N-циклогексил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 108)

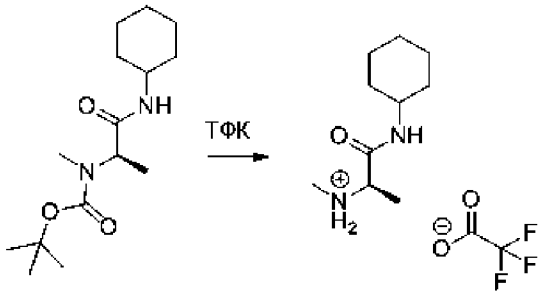


[703] Стадия 1



[704] (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пропановую кислоту (0,50 г; 2,46 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли циклогексанамин (0,31 мл; 2,71 ммоль; 1,10 экв.), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 1,03 г; 2,71 ммоль; 1,10 экв.) и основание Хюнига (0,90 мл; 5,17 ммоль; 2,10 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 20 часов и растворяли в этилацетате (100 мл), воде (10 мл) и растворе бикарбоната натрия (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дополнительным количеством этилацетата (100 мл). Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-N-{1-[(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил]этил}-N-метилкарбамата (0,7 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+Na)^+ = 307,0$.

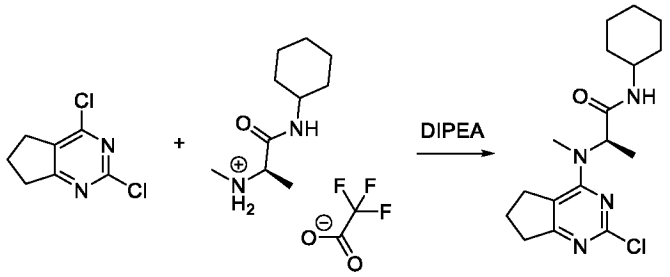
[705] Стадия 2



[706] Трет-бутил-N-{1-[(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил]этил}-N-метилкарбамат (0,56 г; 1,66 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в дихлорметане (8 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 3 часов. Упаривали реакционную смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом, и сушили под высоким вакуумом с получением соли трифторуксусной кислоты и (2R)-N-циклогексил-2-(метиламино)пропанамида, которую напрямую использовали на следующей

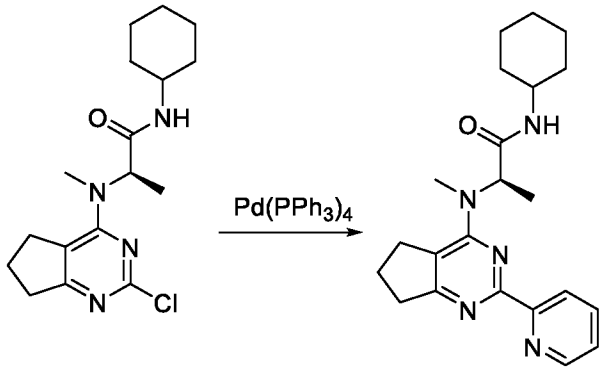
стадии.

[707] Стадия 3



[708] 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (420,00 мг; 2,22 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ацетонитриле (7 мл) и добавляли к полученной смеси соль трифторуксусной кислоты и (2R)-N-циклогексил-2-(метиламино)пропанамида (729,02 мг; 2,44 ммоль; 1,10 экв.) и основание Хюнига (1,93 мл; 11,11 ммоль; 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 15 часов, затем выпаривали растворитель при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией (50% EtOAc в гексанах) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропенамида (480 мг, 73%). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 336,9.

[709] Стадия 4

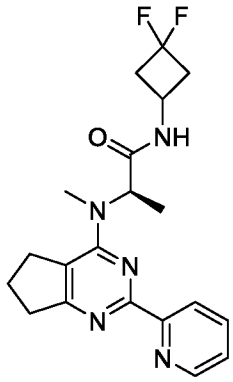


[710] (2R)-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилпропанамид (150,00 мг; 0,45 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (3,5 мл) и продували раствор газообразным Ar. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,29 мл; 0,89 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (51,46 мг; 0,04 ммоль; 0,10 экв.). Закрывали реакционную емкость и перемешивали на нагревательной бане при 110 °C в течение 15 часов. После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной

кислоты) с получением (2R)-N-циклогексил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (132 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 380,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,82 – 8,56 (м, 1H), 8,44 – 8,27 (м, 1H), 8,27 – 8,07 (м, 1H), 7,99 – 7,77 (м, 1H), 7,57 – 7,36 (м, 1H), 5,26 – 5,04 (м, 1H), 3,65 – 3,50 (м, 1H), 3,23 – 3,15 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,93 – 2,72 (м, 2H), 2,11 – 1,89 (м, 2H), 1,78 – 1,61 (м, 2H), 1,61 – 1,47 (м, 3H), 1,35 – 1,12 (м, 6H), 1,06 – 0,89 (м, 2H).

Пример 1.112

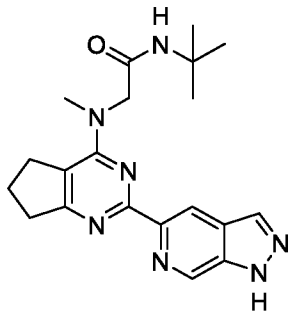
[711] Синтез (2R)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 109)



[712] Соединение 109 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя циклогексиламин на 3,3-дифторциклобутанамин. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 388,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,82 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,72 – 8,66 (м, 1H), 8,31 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,95 – 7,88 (м, 1H), 7,51 – 7,43 (м, 1H), 5,15 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 1H), 3,24 – 3,14 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,95 – 2,58 (м, 5H), 2,49 – 2,41 (м, 1H), 2,09 – 1,90 (м, 2H), 1,34 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример 1.113

[713] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 110)



[714] На схеме 68 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

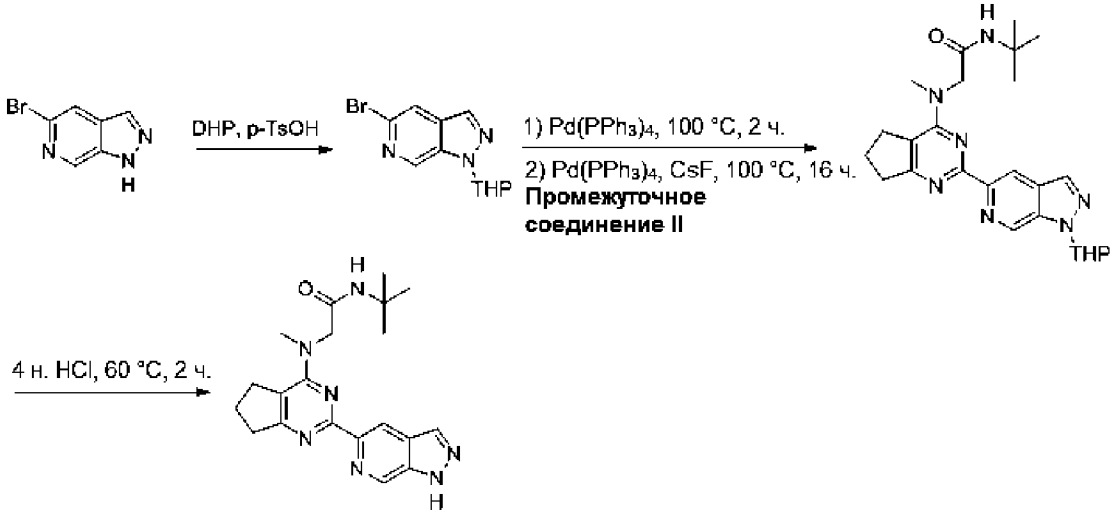
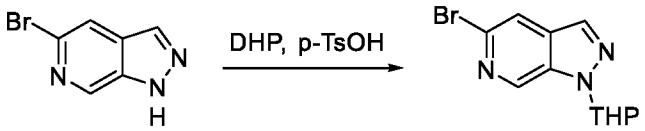


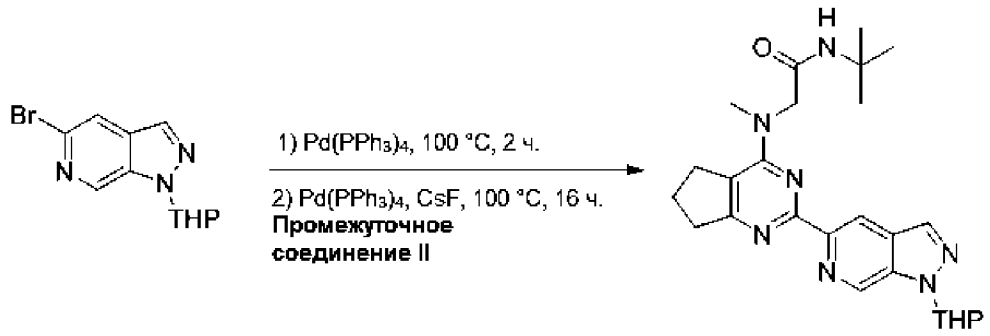
Схема 68

[715] Стадия 2



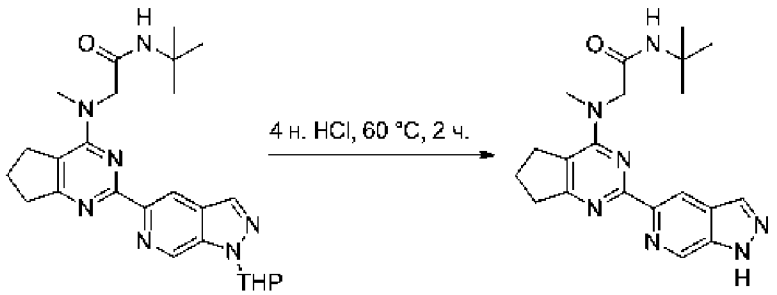
[716] К перемешиваемому раствору 5-бром-1H-пиразоло[3,4-c]пиридина (4,00 г, 20,200 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (32,00 мл), ТГФ (32,00 мл) и ДМФА (2,00 мл) добавляли DHP (3,80 г, 45,175 ммоль, 2,24 экв.) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,35 г, 0,002 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 50 °C в атмосфере воздуха. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Растворяли остаток в 10% $NaHCO_3$ (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1x100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 5-бром-1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин (3 г, 52,64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 282.

[717] Стадия 3



[718] К раствору 5-бром-1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-c]пиридина (71,30 мг, 0,253 ммоль, 1,5 экв.) и Sn_2Me_6 (91,07 мг, 0,278 ммоль, 1,65 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (19,5 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.), затем перемешивали в течение 2 часов при 100 °C в атмосфере азота. Охлаждали смесь до комнатной температуры. К полученной выше смеси добавляли N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 50,00 мг, 0,168 ммоль, 1,00 экв.), CsF (51,18 мг, 0,337 ммоль, 2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (19,5 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 16 часов при 100 °C в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали смесью ПЭ/ТГФ (1:1) с получением N-трет-бутил-2-[метил([2-[1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил])амино]ацетамида (50 мг, 64,02%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 464.

[719] Стадия 4

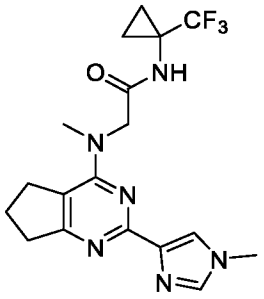


[720] Раствор N-трет-бутил-2-[метил([2-[1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил])амино]ацетамида (400,00 мг, 0,863 ммоль, 1,00 экв.) в 4 н. растворе HCl (г) в MeOH (4,00 мл, 131,648 ммоль, 152,57 экв.) перемешивали в течение 2 часов при 60 °C в атмосфере воздуха. Охлаждали смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Неочищенный продукт (500 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением формиата N-трет-бутил-2-[метил-(2-[1H-

пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (76 мг, 23,21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,71 (ш, 3H), 9,09 (с, 1H), 8,81 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 380,2.

Пример 1.114

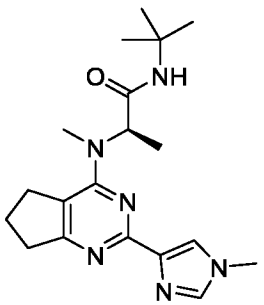
[721] Синтез 2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 111)



[722] Соединение 111 синтезировали аналогично соединению 98, заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,15 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,14 (с, 2H), 2,92 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,02 (п, J = 7,9 Гц, 2H), 1,24 – 1,16 (м, 2H), 0,98 (с, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 395,2.

Пример 1.115

[723] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 112)

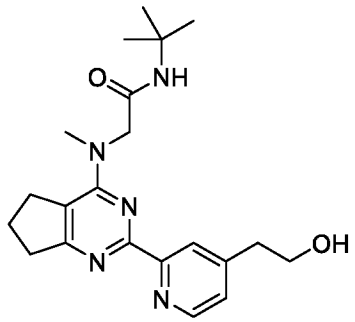


[724] Соединение 112 синтезировали аналогично соединению 101, заменяя на 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 5,17 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 3,24 – 3,01 (м, 3H), 2,87 – 2,78 (м, 2H), 2,06 –

1,90 (м, 1H), 1,31 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,20 (д, J = 1,1 Гц, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 357,4.

Пример 1.116

[725] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 113)



[726] На схеме 69 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

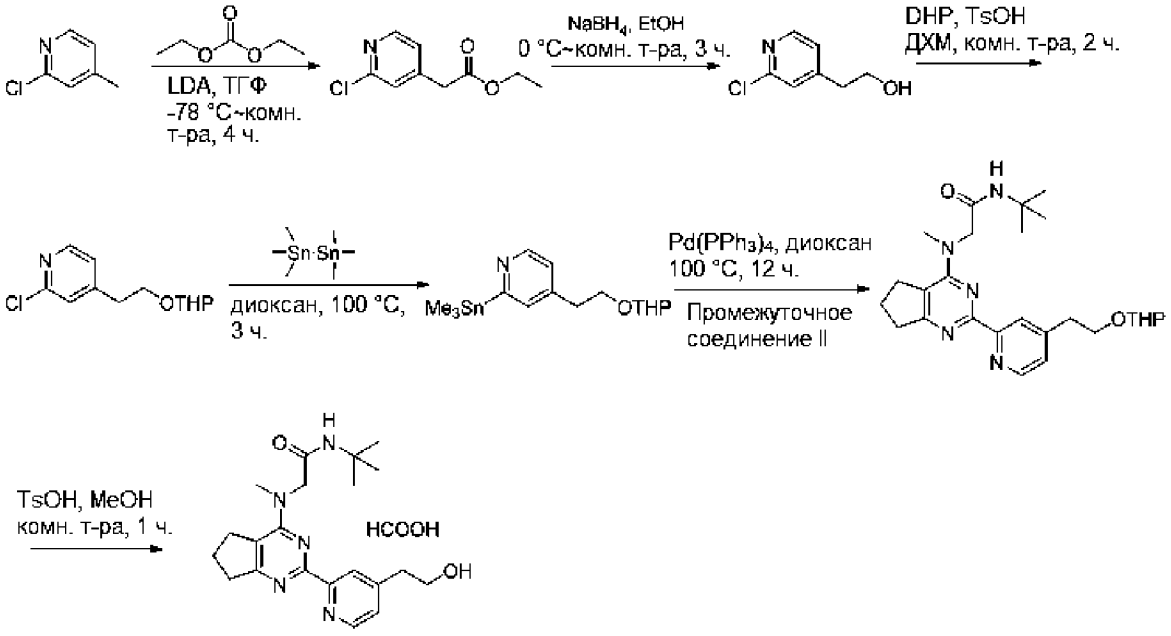
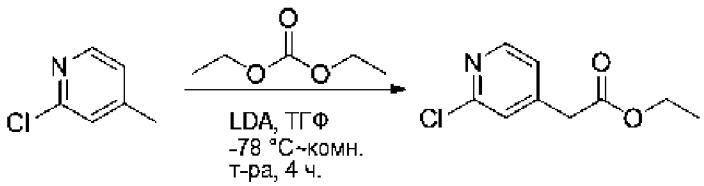


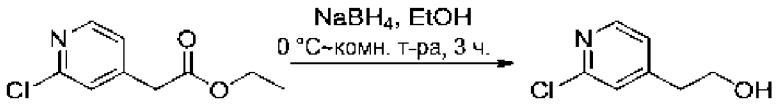
Схема 69

[727] Стадия 1



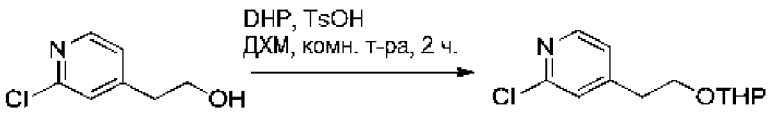
[728] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-метилпиридин (10,0 г, 78,39 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (100 мл). Затем добавляли LDA (2 М в ТГФ) (117,5 мл, 235,17 ммоль, 3,0 экв.) при -78 °С. После добавления перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов при -78 °С. К полученной смеси добавляли диэтилкарбонат (13,9 г, 117,66 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя NH_4Cl (водн.) (200 мл), и экстрагировали 3х100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (4:1). В результате получали 10,0 г (64%) этил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетата в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 200.

[729] Стадия 2



[730] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали этил-2-(2-хлорпиридин-4-ил)ацетат (10,0 г, 50,09 ммоль, 1,0 экв.) и EtOH (100 мл). Затем несколькими порциями добавляли $NaBH_4$ (9,50 г, 251,10 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. После добавления перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя воду (300 мл), и экстрагировали 3х100 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 7,5 г (95%) 2-(2-хлорпиридин-4-ил)этан-1-ола в виде желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 158.

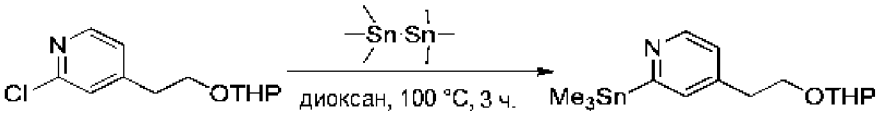
[731] Стадия 3



[732] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(2-хлорпиридин-4-ил)этан-1-ол (4,78 г, 30,33 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (40 мл), DHP (5,10 г, 60,63 ммоль, 2,0 экв.) и TsOH (524 мг, 3,04 ммоль, 0,1 экв.). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали раствор для удаления растворителя и очищали остаток на

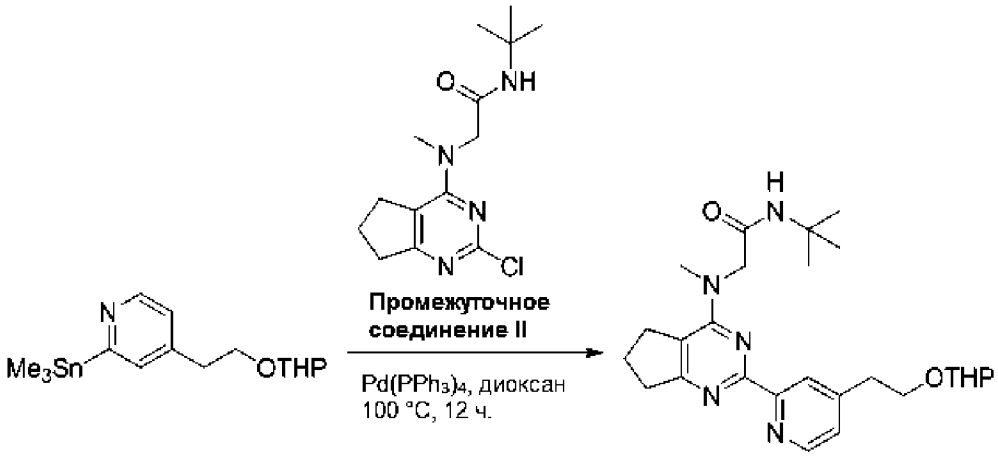
силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/3) с получением 2,0 г (27%) 2-хлор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)пиридина в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 242.

[733] Стадия 4



[734] В круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)пиридин (800 мг, 3,31 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (10,0 мл), гексаметилдистаннан (1,3 г, 3,97 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (765 мг, 0,66 ммоль, 0,2 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °C. После охлаждения до комнатной температуры напрямую использовали реакционный раствор на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 372.

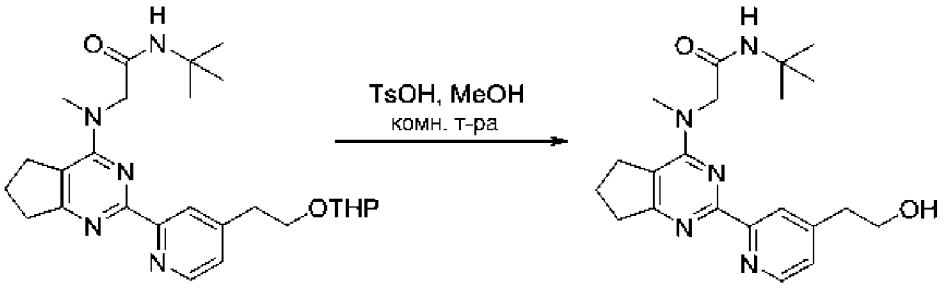
[735] Стадия 5



[736] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-2-(триметилстаннил)пиридин (реакционный раствор последней стадии), диоксан (10,0 мл), N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (**промежуточное соединение II**, 385 мг, 1,30 ммоль, 0,6 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (500 мг, 0,43 ммоль, 0,2 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 100 °C. Охлаждали смесь и концентрировали для удаления растворителя, и очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью ТГФ/ПЭ (2/1) с получением 500 мг (50%) N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 468.

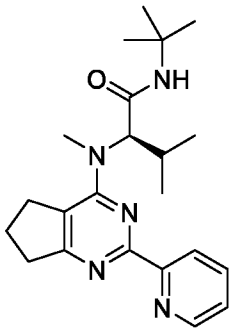
[737] Стадия 6



[738] Во флакон объемом 20 мл помещали N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (184 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.), метанол (5,0 мл) и пара-толуолсульфоновую кислоту (68 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л) с (0,5 HCOOH) и MeOH:ACN=1:1 (от 33% фазы B до 45% за 9 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 89,2 мг (59%) формиата N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,53 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,24 (ш, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,70 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,86-2,79 (м, 4H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,23 (с, 9H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 384,2.

Пример 1.117

[739] Синтез (2R)-N-трет-бутил-3-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (соединение 114)



[740] На схеме 70 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

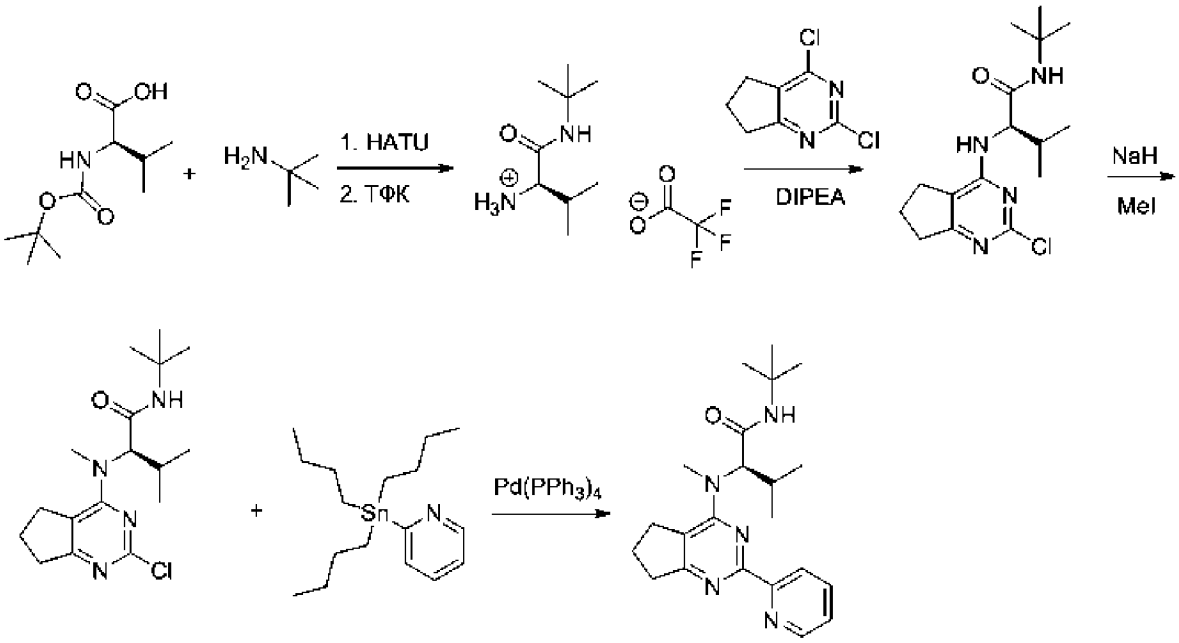
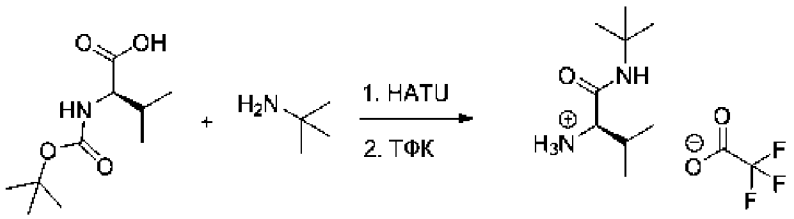


Схема 70

[741] Стадия 1

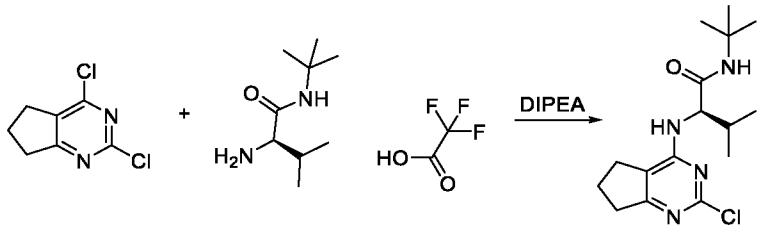


[742] (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту (0,50 г; 2,30 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в дихлорметане (23 мл) и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли трет-бутиламин (0,27 мл; 2,53 ммоль; 1,10 экв.), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 0,96 г; 2,53 ммоль; 1,10 экв.) и основание Хюнига (0,84 мл; 4,83 ммоль; 2,10 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 20 часов и затем растворяли в этилацетате (100 мл), воде (10 мл) и растворе бикарбоната натрия (50 мл). Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дополнительным количеством этилацетата (100 мл). Объединенные органические слои промывали раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-N-{1-[(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил]этил}-N-метилкарбамата (0,6 г,

96%) в виде белого твердого вещества.

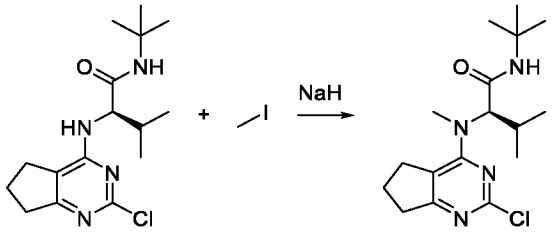
[743] Трет-бутил-N-{1-[(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)карбамоил]этил}-N-метилкарбамат (0,56 г; 1,66 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в дихлорметане (7 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (3,7 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 3 часов. Упаривали реакционную смесь и выпаривали остаток совместно с толуолом и сушили под высоким вакуумом с получением соли трифторуксусной кислоты и (2R)-2-амино-N-трет-бутил-3-метилбутанамида, которую напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 172,9.

[744] Стадия 2



[745] Растворяли 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (200,00 мг; 1,06 ммоль; 1,00 экв.) в ацетонитриле (4 мл) и добавляли в полученную смесь соль трифторуксусной кислоты и (2R)-2-амино-N-трет-бутил-3-метилбутанамида (333,18 мг; 1,16 ммоль; 1,10 экв.) и основание Хюнига (0,92 мл; 5,29 ммоль; 5,00 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 15 часов, затем выпаривали растворитель при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией (50% EtOAc в гексанах) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)-3-метилбутанамида (266 мг, 77%). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 324,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,64 (с, 1H), 6,85 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,32 – 4,24 (м, 1H), 2,75 – 2,65 (м, 4H), 2,09 – 1,96 (м, 3H), 1,25 (с, 9H), 0,92 – 0,86 (м, 6H).

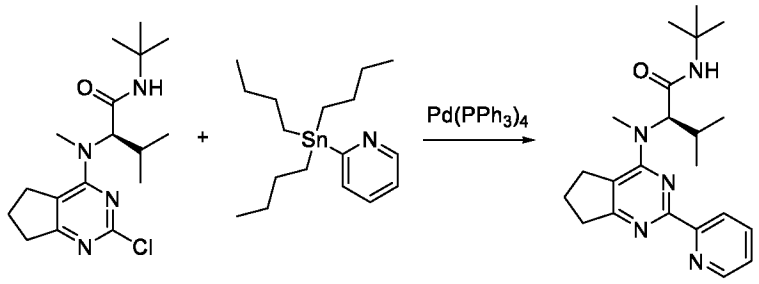
[746] Стадия 3



[747] Растворяли (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)-3-метилбутанамид (262 мг; 0,81 ммоль; 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (15 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (34 мг; 0,85 ммоль; 1,05 экв., 60%) и

перемешивали смесь в течение 20 минут. Затем добавляли иодметан (53 мкл; 0,85 ммоль; 1,05 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1,5 часа. Гасили реакцию, добавляя воду (90 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл) и раствором хлорида натрия (30 мл) и затем сушили над сульфатом натрия. После выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-3-метилбутанамида (255 мг, 93%) в виде пленки. МС (ЭР+): $(M+H)^+ = 339,3$.

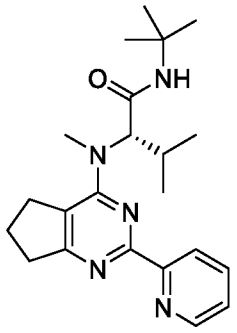
[748] Стадия 4



[749] Растворяли (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-3-метилбутанамид (147,00 мг; 0,43 ммоль; 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (3,5 мл) и продували раствор газообразным Ar. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,28 мл; 0,87 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (50,13 мг; 0,04 ммоль; 0,10 экв.), закрывали реакционную емкость и перемешивали на нагревательной бане при 110 °C в течение 15 часов. После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением (2R)-N-трет-бутил-3-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (98 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 382,0$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,72 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,41 (дт, *J* = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,98 – 7,89 (м, 2H), 7,52 – 7,46 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,27 – 3,20 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,10 – 3,00 (м, 1H), 2,99 – 2,88 (м, 1H), 2,85 – 2,76 (м, 1H), 2,36 – 2,25 (м, 1H), 2,06 – 1,89 (м, 2H), 1,18 (с, 9H), 0,95 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,86 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.118

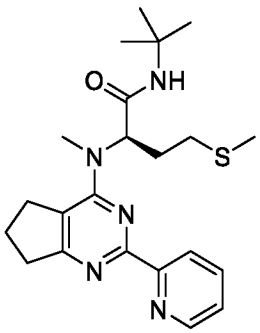
[750] Синтез (2S)-N-трет-бутил-3-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (соединение 115)



[751] Соединение 115 синтезировали аналогично соединению 114, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 382,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,73 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,45 – 8,40 (м, 1H), 7,98 – 7,90 (м, 2H), 7,51 (ддд, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 4,57 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,28 – 3,21 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,10 – 3,00 (м, 1H), 2,99 – 2,88 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 1H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,15 – 1,91 (м, 2H), 1,19 (с, 9H), 0,95 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,86 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.119

[752] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-4-(метилсульфанил)бутанамида (соединение 116)

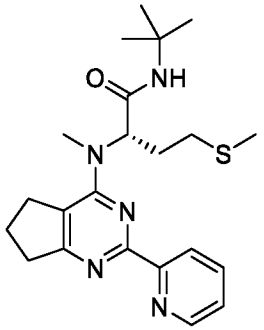


[753] Соединение 116 синтезировали аналогично соединению 114, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту на (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 414,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,70 (ддд, *J* = 4,7, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,43 – 8,35 (м, 1H), 7,97 – 7,88 (м, 2H), 7,48 (ддд, *J* = 7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 8,9, 6,2 Гц, 1H), 3,26 – 3,17 (м, 1H), 3,13 – 3,04 (м, 4H), 2,97 – 2,87 (м, 1H), 2,87 – 2,77 (м, 1H), 2,48 – 2,36 (м, 2H), 2,15 – 1,92 (м, 7H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.120

[754] Синтез (2S)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-

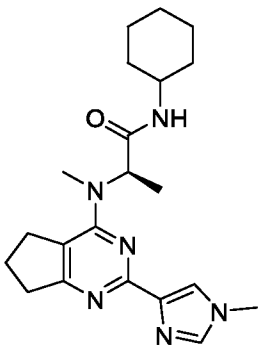
циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-4-(метилсульфанил)бутанамида (соединение 117)



[755] Соединение 117 синтезировали аналогично соединению 114, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 414,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,72 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,45 – 8,36 (м, 1H), 7,99 – 7,87 (м, 2H), 7,51 (ддд, *J* = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 5,13 (дд, *J* = 8,9, 6,1 Гц, 1H), 3,25 – 3,19 (м, 1H), 3,15 – 3,05 (м, 4H), 3,00 – 2,78 (м, 2H), 2,48 – 2,37 (м, 2H), 2,16 – 1,93 (м, 7H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.121

[756] Синтез (2R)-N-циклогексил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 118)



[757] На схеме 71 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

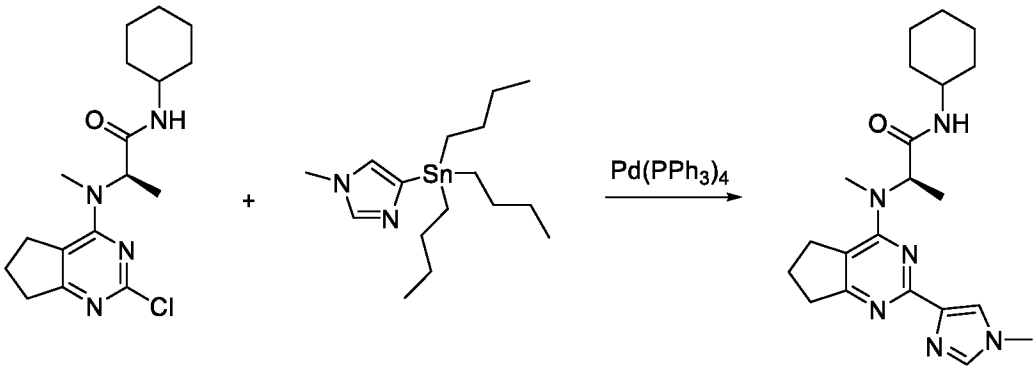
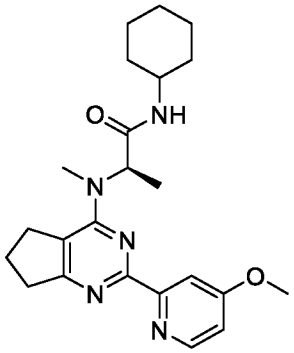


Схема 71

[758] К раствору (2R)-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилпропанамида (134,00 мг; 0,40 ммоль; 1,00 экв.) и 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазола (251,17 мг; 0,63 ммоль; 2,00 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (45,97 мг; 0,04 ммоль; 0,10 экв.). Нагревали раствор при 105 °C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (2R)-N-циклогексил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропенамида (135 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,15 – 8,05 (м, 2H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,23 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,24 – 3,03 (м, 2H), 2,94 – 2,76 (м, 2H), 1,99 (ддт, J = 20,4, 13,0, 5,5 Гц, 2H), 1,72 – 1,62 (м, 2H), 1,62 – 1,54 (м, 2H), 1,51 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,33 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 – 1,12 (м, 3H), 1,08 (ддд, J = 19,3, 14,8, 8,6 Гц, 2H). ЖХМС (ЭР, m/z): $[M+H]^+$: 383,2.

Пример 1.122

[759] Синтез (2R)-N-циклогексил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамида (соединение 119)



[760] Схема 72 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

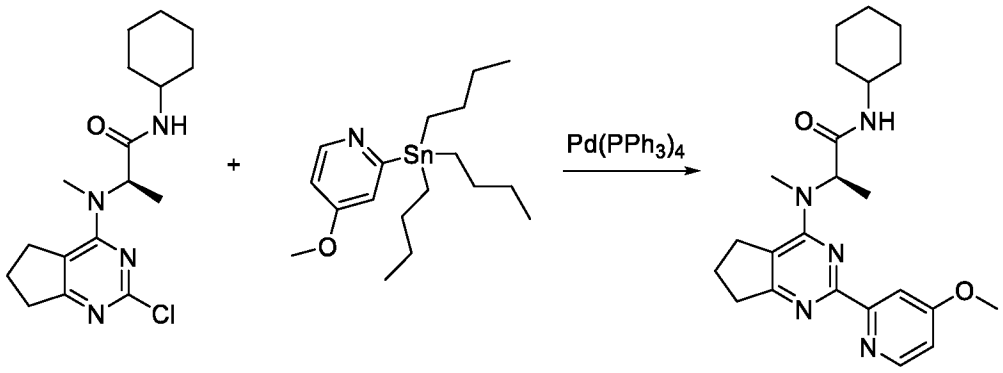
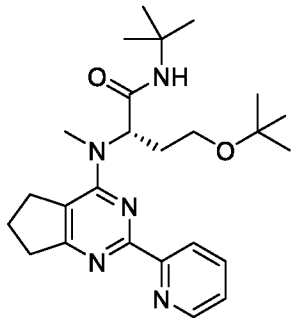


Схема 72

[761] К раствору (2R)-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-циклогексилпропанамида (125,00 мг; 0,37 ммоль; 1,00 экв.) и 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридина (251,17 мг; 0,63 ммоль; 2,00 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (42,88 мг; 0,04 ммоль; 0,10 экв.). Нагревали раствор при 105 °C в течение 15 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (2R)-N-циклогексил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропенамида (62 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,53 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,25 – 3,17 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,15 – 3,05 (м, 1H), 2,87 (тдд, J = 16,9, 13,0, 7,0 Гц, 2H), 2,12 – 1,90 (м, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,51 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,34 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,20 (т, J = 9,7 Гц, 2H), 1,16 – 1,06 (м, 1H), 0,99 (с, 2H). ЖХМС (ЭР, m/z): $[M+H]^+$: 410,1.

Пример 1.123

[762] Синтез (2S)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 120)

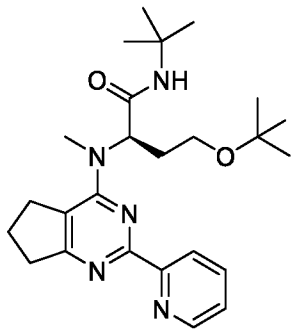


[763] Соединение 120 синтезировали аналогично соединению 114, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту на (2S)-3-трет-бутокси-2-{[(9H-флуорен-9-

илметокси)карбонил]амино}пропановую кислоту. МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 426,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,68 (ддд, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,41 – 8,33 (м, 1H), 7,94 – 7,86 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,46 (ддд, *J* = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 5,00 (дд, *J* = 8,0, 5,9 Гц, 1H), 3,83 – 3,75 (м, 1H), 3,73 – 3,65 (м, 1H), 3,29 – 3,20 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,12 – 3,02 (м, 1H), 2,93 – 2,74 (м, 2H), 2,10 – 1,90 (м, 2H), 1,19 (с, 9H), 1,14 (с, 9H).

Пример 1.124

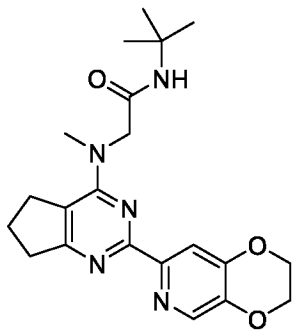
[764] Синтез (2R)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 121)



[765] Соединение 121 синтезировали аналогично соединению 114, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту на (2R)-3-трет-бутокси-2-{[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}пропановую кислоту. МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 426,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,69 (ддд, *J* = 4,7, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,41 – 8,33 (м, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,46 (ддд, *J* = 7,5, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 5,00 (дд, *J* = 7,9, 5,9 Гц, 1H), 3,82 – 3,76 (м, 1H), 3,70 (дд, *J* = 9,5, 8,0 Гц, 1H), 3,26 – 3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,12 – 3,02 (м, 1H), 2,93 – 2,75 (м, 2H), 2,10 – 1,90 (м, 2H), 1,19 (с, 9H), 1,14 (с, 9H).

Пример 1.125

[766] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 122)



[767] На схеме 73 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

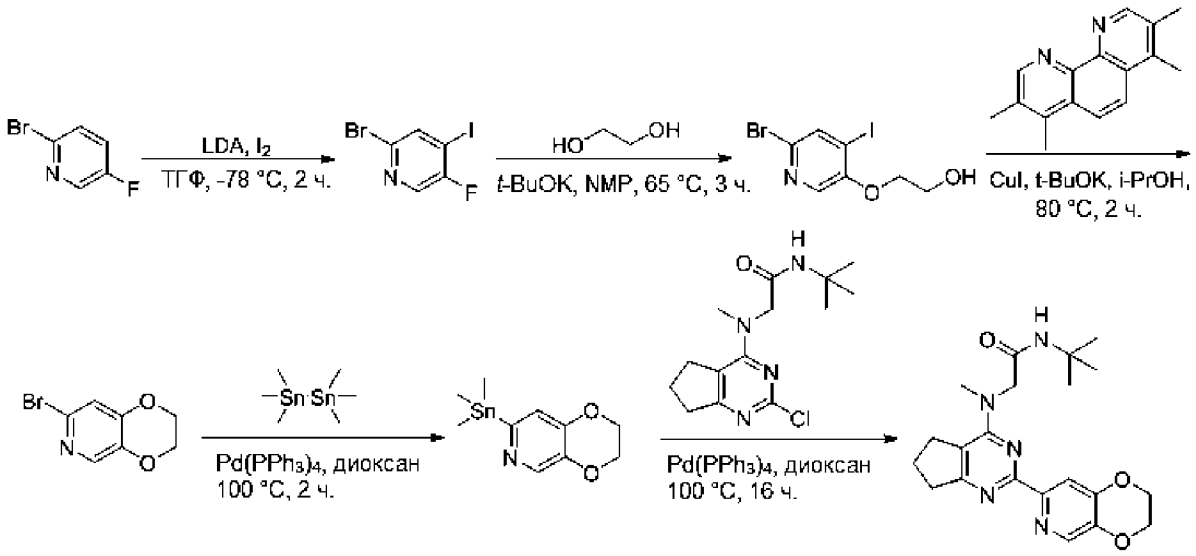
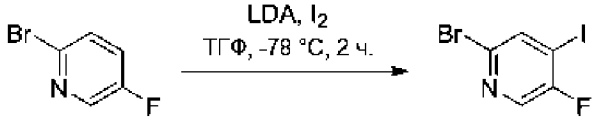


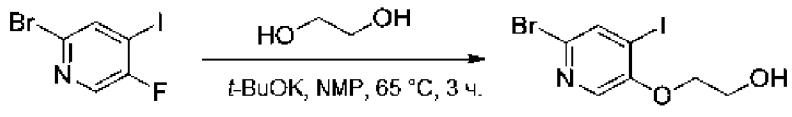
Схема 73

[768] Стадия 1



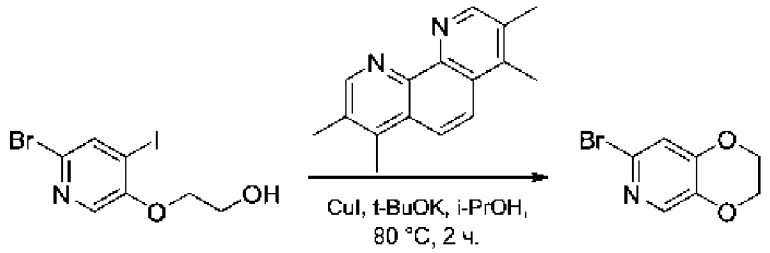
[769] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-5-фторпиридин (9,80 г, 55,68 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (100 мл). Затем по каплям добавляли LDA (33,4 мл, 66,80 ммоль, 1,20 экв.) при перемешивании при -78 °C. Перемешивали реакционный раствор в течение 0,5 часа при -78 °C. К полученной смеси по каплям добавляли раствор иода (14,13 г, 55,68 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) при перемешивании при -78 °C и перемешивали в течение 1,5 часа при -78 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 100 мл NH_4Cl (водн.), и экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью петролейный эфир/ТГФ (10/1) с получением 16,0 г (95%) 2-бром-5-фтор-4-иодпиридина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР)$[M+1]^+$ m/z: 302.

[770] Стадия 2



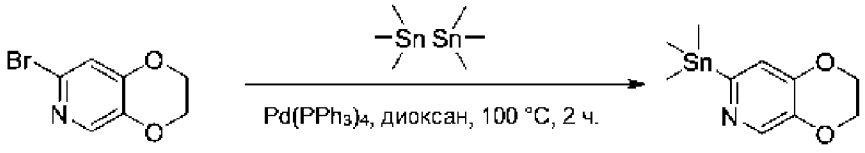
[771] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-бром-5-фтор-4-иодпиридин (8,0 г, 26,50 ммоль, 1,00 экв.), этиленгликоль (50,0 мл), NMP (50,0 мл) и *t*-BuOK (5,95 г, 53,00 ммоль, 2,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при 65 °C. Охлаждали смесь и разбавляли 100 мл H_2O, и экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью петролейный эфир/ТГФ (3/1) с получением 4,9 г (53,7%) 2-[(6-бром-4-иодпиридин-3-ил)окси]этанола в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 344.

[772] Стадия 3



[773] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-[(6-бром-4-иодпиридин-3-ил)окси]этанол (4,90 г, 14,24 ммоль, 1,00 экв.), изопропиловый спирт (50,00 мл), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (673 мг, 2,84 ммоль, 0,20 экв.), трет-бутоксид калия (3,20 г, 28,49 ммоль, 2,00 экв.) и иодид меди (I) (542 мг, 2,84 ммоль, 0,20 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 80 °C. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционный раствор 50 мл H_2O и экстрагировали 3x50 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью петролейный эфир/ТГФ (4/1) с получением 2,0 г (65%) 7-бром-2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 216.

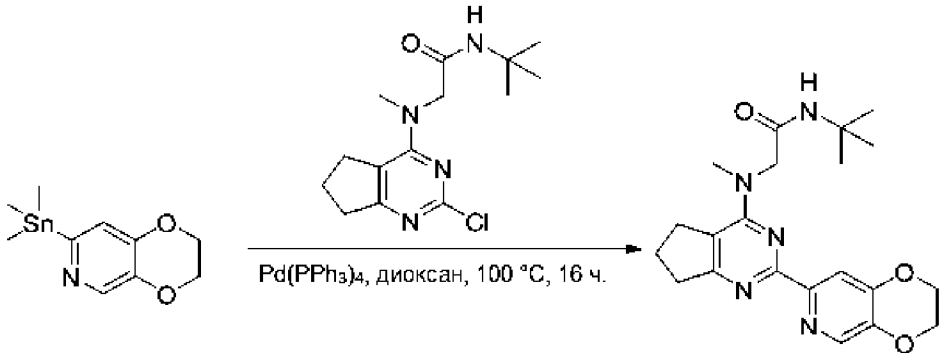
[774] Стадия 4



[775] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 7-бром-2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин (500 мг, 2,31 ммоль, 1,00

экв.), диоксан (8,0 мл), гексаметилдистаннан (909 мг, 2,77 ммоль, 1,20 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (267 мг, 0,23 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли 10 мл H_2O, и экстрагировали 3x10 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Получали 600 мг неочищенного продукта, 7-(триметилстаннил)-2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридина, в виде коричневого маслянистого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 302.

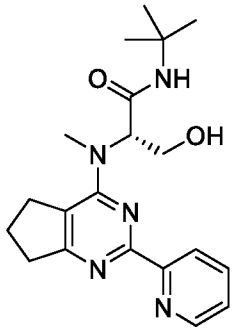
[776] Стадия 5



[777] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 7-(триметилстаннил)-2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин (454 мг, 1,51 ммоль, 1,50 экв.), диоксан (5,0 мл), N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (300 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (116 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (10/1). Собранный неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм, подвижная фаза: вода (0,05% NH_4OH) и CH_3CN (от 20% фазы B до 45% за 15 мин, выдерживание при 45% в течение 5 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 98,1 мг (24,4%) N-трет-бутил-2-[(2-[2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,40-4,36 (м, 4H), 4,10 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,12 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,25 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 398,2.

Пример 1.126

[778] Синтез (2S)-N-трет-бутил-3-гидрокси-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 123)



[779] На схеме 74 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

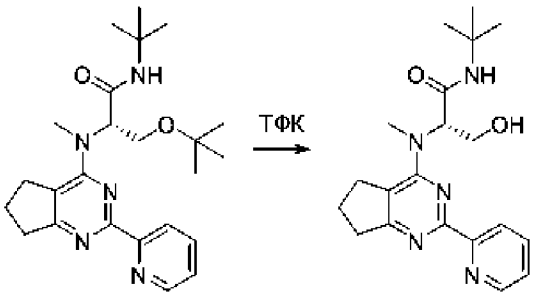
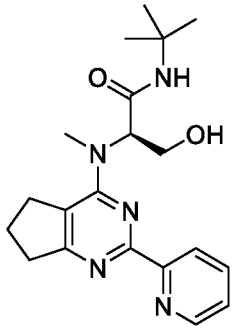


Схема 74

[780] (2S)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамид и муравьиную кислоту (62,5 мг; 0,13 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,75 мл; 0,2 моль/л; 0,15 ммоль; 1,13 экв.) (1 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 3,5 часа. Затем упаривали раствор, выпаривали остаток совместно с толуолом и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-90% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением (2S)-N-трет-бутил-3-гидрокси-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (40 мг, 81%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 369,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,79 – 8,74 (м, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,07 – 7,99 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,61 (ддд, *J* = 7,6, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 5,10 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,91 – 3,81 (м, 2H), 3,31 – 3,26 (м, 4H), 3,17 – 3,10 (м, 1H), 3,02 – 2,87 (м, 2H), 2,15 – 1,96 (м, 2H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.127

[781] Синтез (2R)-N-трет-бутил-3-гидрокси-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 124)



[782] На схеме 75 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

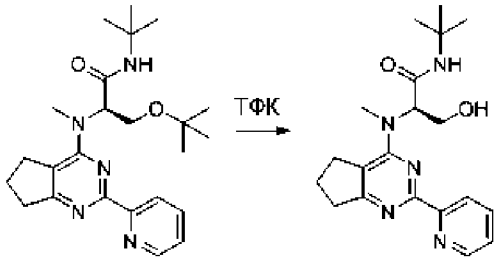
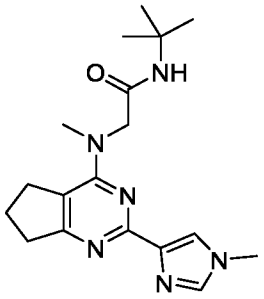


Схема 75

[783] Соединение 124 синтезировали аналогично соединению 123, заменяя (2S)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропенамид на (2R)-3-(трет-бутокси)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропенамид. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 370,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,88 – 8,81 (м, 1H), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,19 – 8,12 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (ддд, *J* = 7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,34 – 5,00 (м, 2H), 3,92 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,36 – 3,34 (м, 1H), 3,23 – 3,16 (м, 1H), 3,08 – 3,01 (м, 2H), 2,20 – 2,02 (м, 2H), 1,22 (с, 9H).

Пример 1.128

[784] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 125)



[785] На схеме 76 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

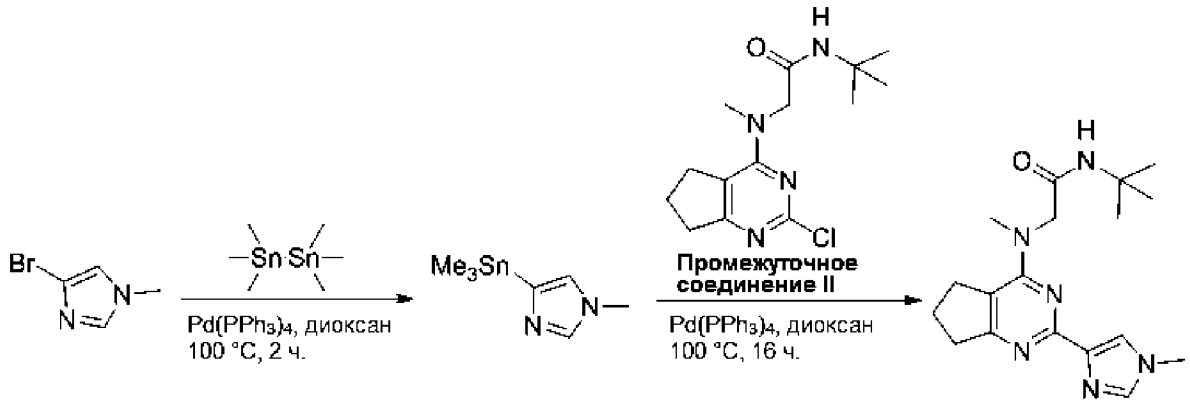
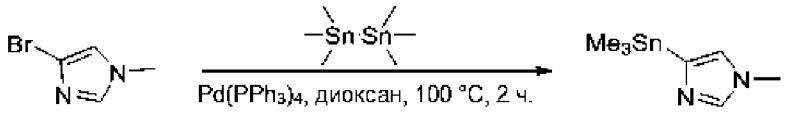


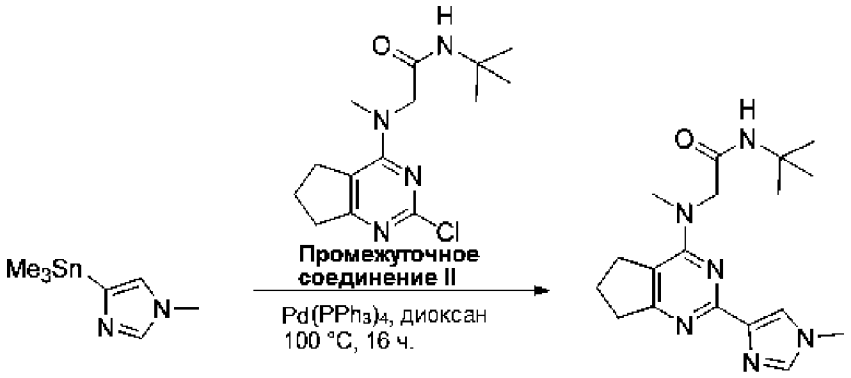
Схема 76

[786] Стадия 1



[787] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-бром-1-метилимидазол (500 мг, 3,10 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (8,0 мл), гексаметилдистаннан (1,22 г, 3,72 ммоль, 1,20 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (358 мг, 0,31 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 4 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали. В результате получали 600 мг неочищенного продукта, 1-метил-4-(триметилстаннил)имидазола в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 247.

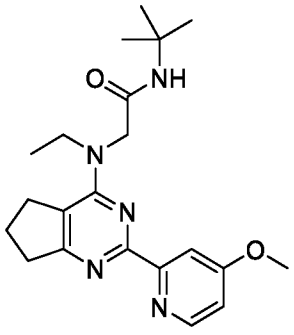
[788] Стадия 2



[789] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид (300 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (5,0 мл), 1-метил-4-(триметилстаннил)имидазол (371 мг, 1,51 ммоль, 1,50 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (116 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 20 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (10/1). Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и MeOH: CH_3CN=1:1 (от 25% фазы B до 65% за 15 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 47,0 мг (13,5%) N-трет-бутил-2-[метил-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,67-7,52 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,06 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,73 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,86 (м, 2H), 1,25 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 343,2.

Пример 1.129

[790] Синтез N-трет-бутил-2-{этил[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 126)



[791] На схеме 77 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

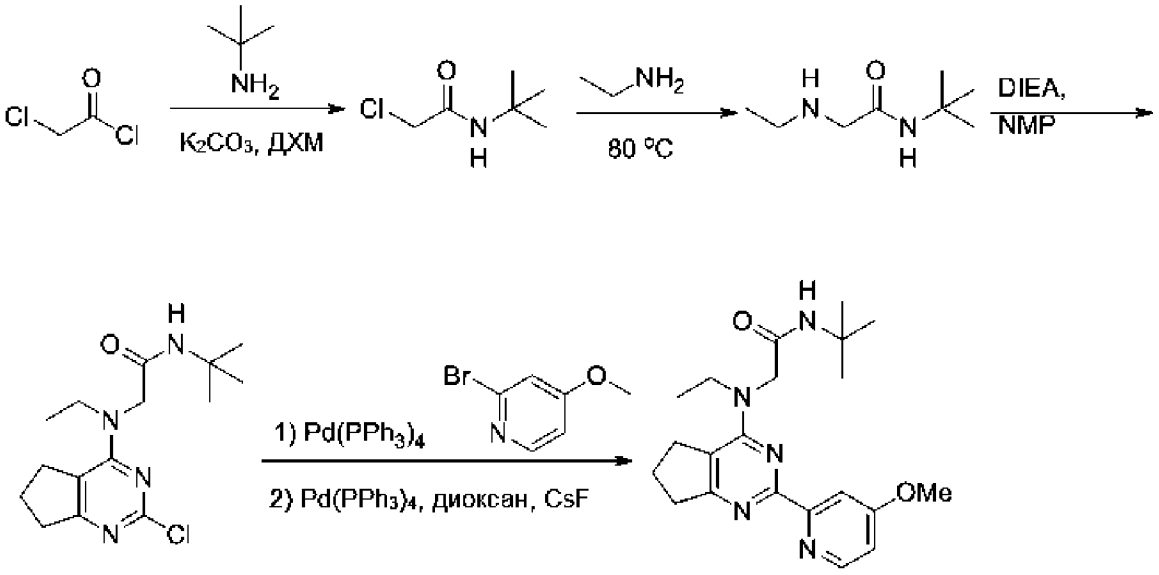
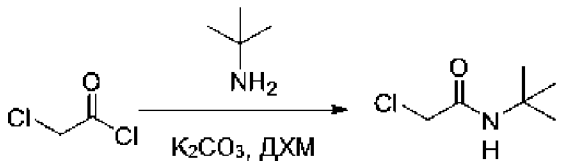


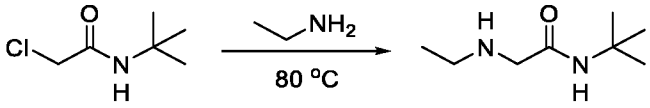
Схема 77

[792] Стадия 1



[793] К перемешиваемому раствору трет-бутиламина (3,89 г, 53,186 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (7,34 г, 53,126 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (120,00 мл) по каплям добавляли хлорацетилхлорид (6,00 г, 53,126 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C в атмосфере воздуха. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Гасили реакцию водой комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (2 x100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением N-трет-бутил-2-хлорацетамида (4 г, 50,32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 150.

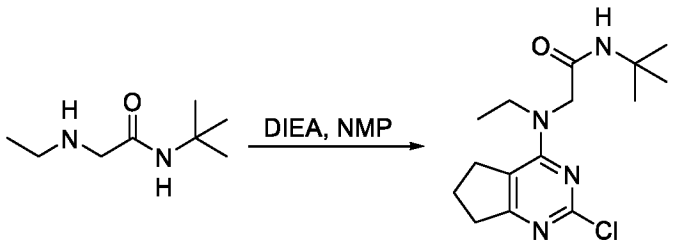
[794] Стадия 2



[795] Раствор N-трет-бутил-2-хлорацетамида (4,00 г, 26,734 ммоль, 1,00 экв.) и этиламина и

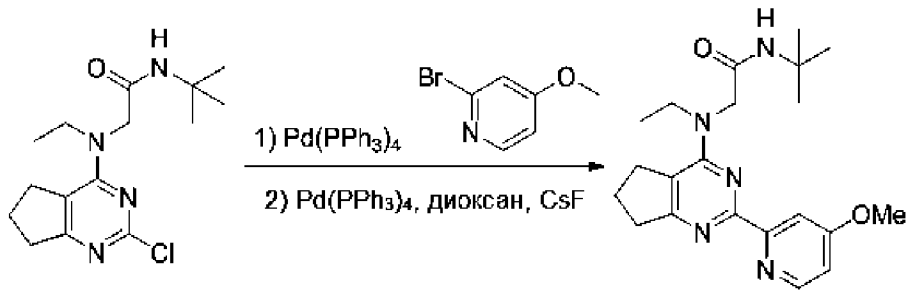
EtOH (80 мл) перемешивали в течение 16 часов при 80 °C в атмосфере воздуха. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали смесью ДХМ:MeOH=10:1 (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением N-трет-бутил-2-(этиламино)ацетамида (3,3 г, 78,00%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 159.

[796] Стадия 3



[797] Раствор 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидина (3,00 г, 15,870 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (6,15 г, 47,609 ммоль, 3 экв.) и N-трет-бутил-2-(этиламино)ацетамида (3,01 г, 19,044 ммоль, 1,20 экв.) в NMP (30,00 мл, 311,103 ммоль, 19,60 экв.) перемешивали в течение 2 часов при 60 °C в атмосфере воздуха. Охлаждали смесь до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/EtOAc (1:1), с получением N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](этил)амино)ацетамида (2,2 г, 44,60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 311.

[798] Стадия 4

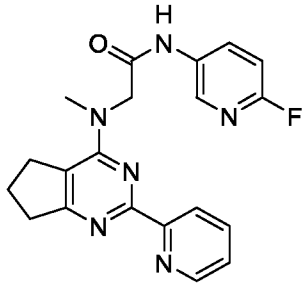


[799] К раствору 2-бром-4-метоксипиридина (453,68 мг, 2,413 ммоль, 1,5 экв.) и 2-трет-

бутил-1,1,1-триметилдистаннана (906,82 мг, 2,654 ммоль, 1,65 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (186 мг, 0,161 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 100 °C в атмосфере азота охлаждали смесь до комнатной температуры. К полученной выше смеси добавляли N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](этил)амино)ацетамид (500,00 мг, 1,609 ммоль, 1,00 экв.), CsF (488,70 мг, 3,217 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (186 мг, 0,161 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь еще 16 часов при 100 °C в атмосфере азота. Охлаждали полученную смесь и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ТГФ (1:1), с получением N-трет-бутил-2-[этил[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (89 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,16 – 6,82 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,65 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,08 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,23 – 1,92 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 3,65 (т, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384,1.

Пример 1.130

[800] Синтез N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 127)



[801] На схеме 78 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

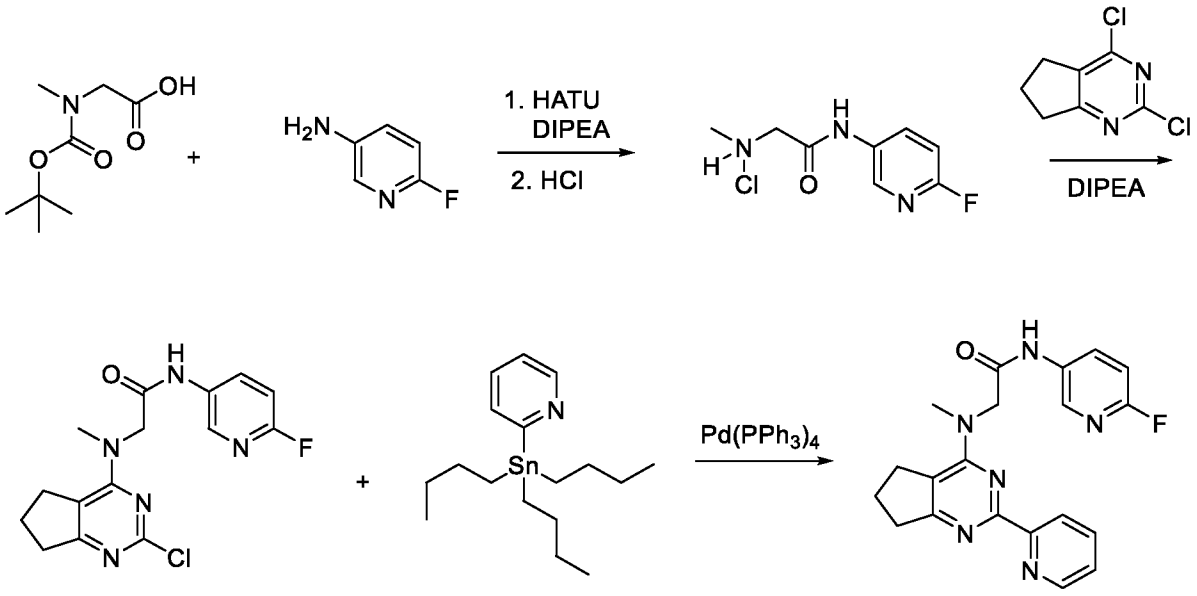
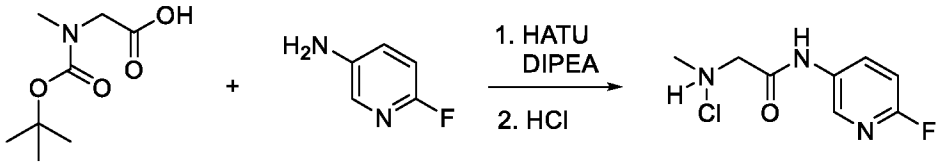


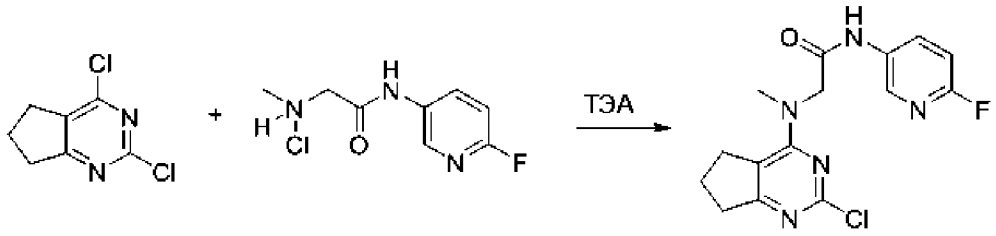
Схема 78

[802] Стадия 1



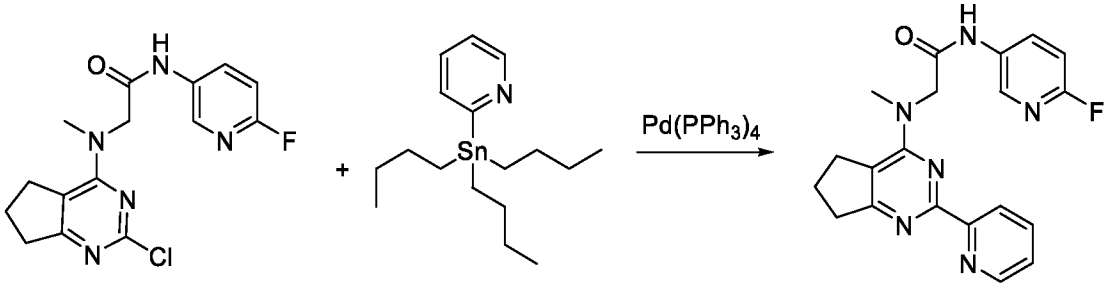
[803] К раствору [(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]уксусной кислоты (2,00 г; 10,57 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли 6-фтор-3-пиридиниламин (1,18 г; 10,57 ммоль; 1,00 экв.), затем Основание Хюнига (2,77 мл; 0,02 моль; 1,50 экв.) и HATU (4,02 г; 0,01 моль; 1,00 экв.). После перемешивания в течение 15 часов при комнатной температуре смесь экстрагировали EtOAc. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали с получением трет-бутил-(2-((6-фторпиридин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата в виде неочищенного продукта (5,6 г). Неочищенный продукт разбавляли ДХМ (10 мл), в который добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл). После завершения концентрировали смесь и разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали водный слой EtOAc, объединяли органические слои, сушили и концентрировали с получением 2-[хлор(метил)амино]-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида (2,5 г). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 184.

[804] Стадия 2



[805] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (1,00 г; 5,29 ммоль; 1,00 экв.) в AcCN (15 мл) добавляли триэтиламин (1,48 мл; 10,58 ммоль; 2,00 экв.) и 2-[хлор(метил)амино]-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамид (1,74 г; 7,93 ммоль; 1,50 экв.). После нагревания при 80 °C в течение 15 часов концентрировали смесь и разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$, и экстрагировали EtOAc. Объединяли органические слои, промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (от 0 до 100% EtOAc) с получением 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида (1,78 г). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 336,0.

[806] Стадия 3

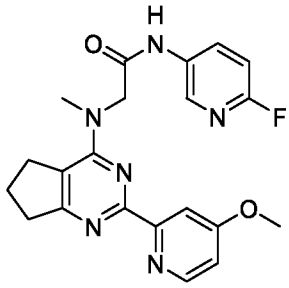


[807] К раствору 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида (95,00 мг; 0,28 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (156,24 мг; 0,42 ммоль; 1,50 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (32,70 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). После нагревания при 105 °C в течение ночи, ВЭЖХ показала наличие остаточного исходного материала. Концентрировали смесь и добавляли ДМФА (1 мл), дополнительное количество тетракис(трифенилфосфан)палладия (32,70 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (156,24 мг; 0,42 ммоль; 1,50 экв.). Нагревали смесь в течение 5 часов при 105 °C. Разбавляли смесь водой и подвергали очистке препаративной ВЭЖХ с получением N-трет-бутил-2-{этил[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-

ил]амино}ацетамида (28,7 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (с, 1H), 8,81 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,47 – 8,40 (м, 2H), 8,19 – 8,10 (м, 1H), 8,05 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,04 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,49 (м, 2H), 2,16 – 2,03 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 379,1.

Пример 1.131

[808] Синтез N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 128)



[809] На схеме 79 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

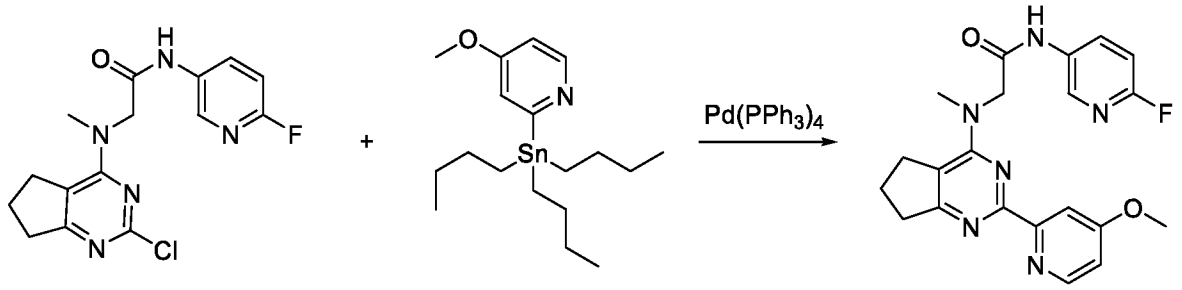
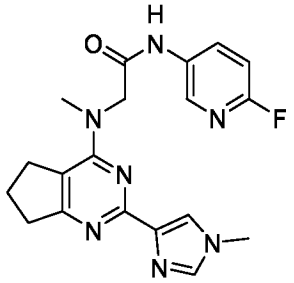


Схема 79

[810] К раствору 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида (95,00 мг; 0,28 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин (168,99 мг; 0,42 ммоль; 1,50 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (32,70 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). После нагревания при 110 °C в течение ночи охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли водой и AcCN, и подвергали очистке препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (25,9 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,12 (тд, J = 8,4, 7,9, 2,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,13 (дт, J = 8,8, 3,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 2,85 (т, J = 7,9 Гц, 3H), 2,72 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 2,04 (д, J = 11,3 Гц, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 409,2.

Пример 1.132

[811] Синтез N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 129)



[812] На схеме 80 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

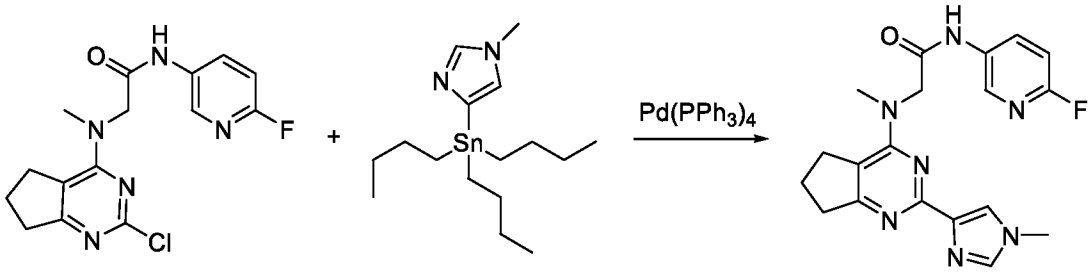
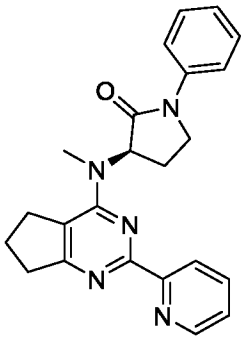


Схема 80

[813] К раствору 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида (95,00 мг; 0,28 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (157,52 мг; 0,42 ммоль; 1,50 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (32,70 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). После нагревания при 110 °C в течение ночи охлаждали смесь до комнатной температуры и разбавляли водой и AcCN. Подвергали смесь очистке препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,86 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,16 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 4H), 3,19 (с, 1H), 2,91 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,78 (с, 1H), 2,09 – 1,97 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 382,2.

Пример 1.133

[814] Синтез (3R)-3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-она (соединение 130)



[815] На схеме 81 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

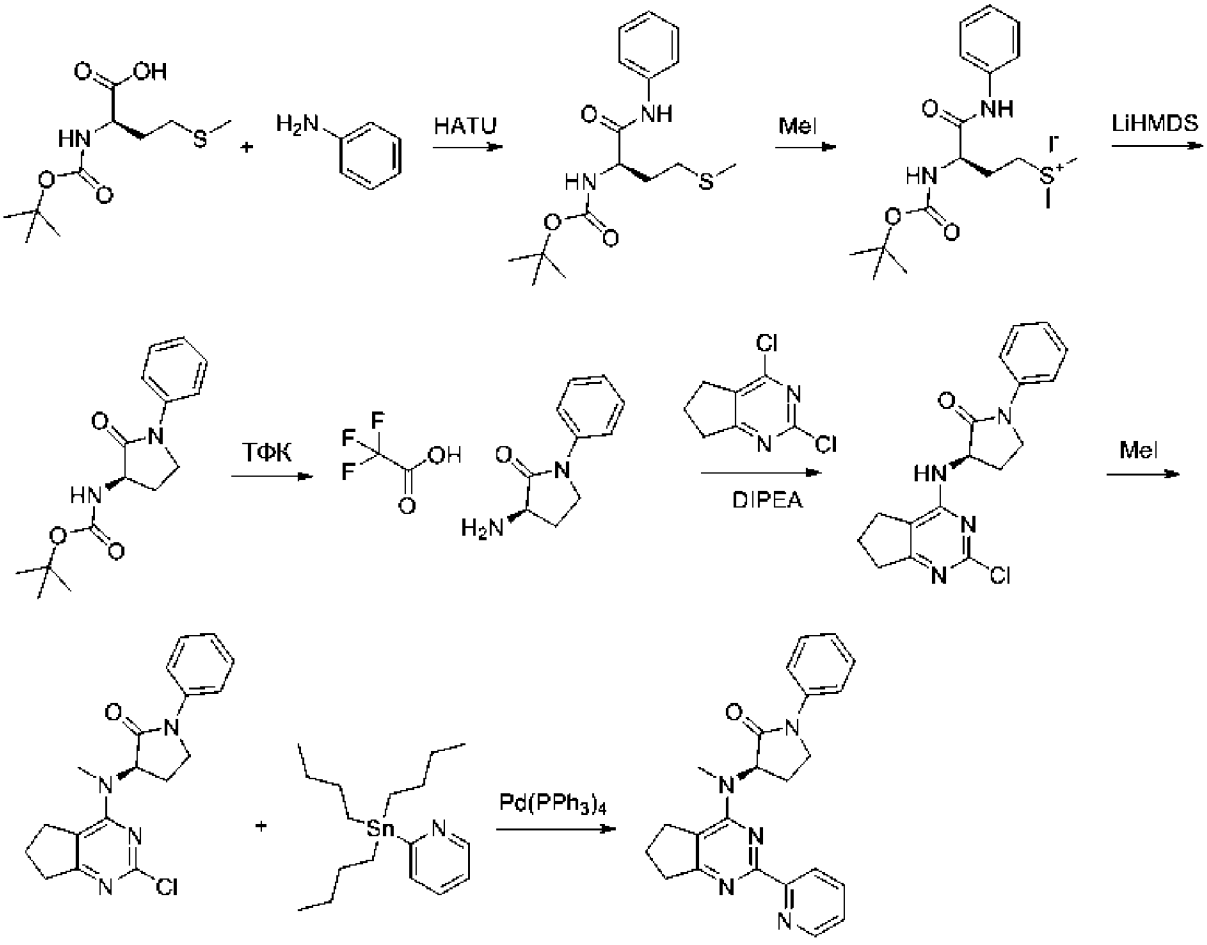
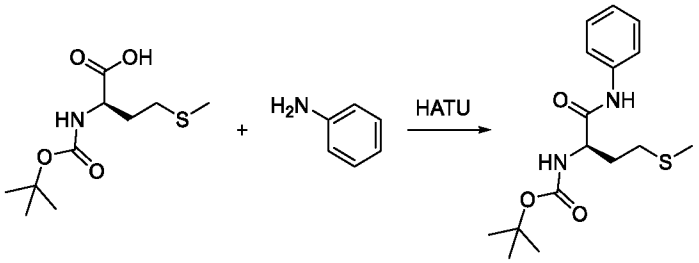


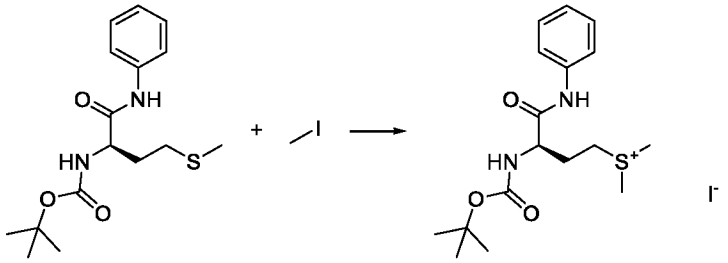
Схема 81

[816] Стадия 1



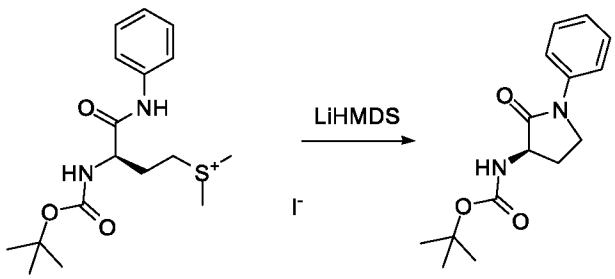
[817] (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту (0,50 г; 2,01 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ДХМ (20 мл). Охлаждали смесь на бане с ледяной водой и добавляли HATU (0,84 г; 2,21 ммоль; 1,10 экв.), основание Хюнига (0,73 мл; 4,21 ммоль; 2,10 экв.) и анилин (0,20 мл; 2,21 ммоль; 1,10 экв.). После перемешивания при температуре от 0 °C до комнатной температуры в течение 15 часов разбавляли смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексаны/EtOAc= 3:1) с получением трет-бутил-N-[(1R)-3-(метилсульфанил)-1-(фенилкарбамоил)пропил]карбамата (0,58 г, 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+Na)^+ = 347,1$.

[818] Стадия 2



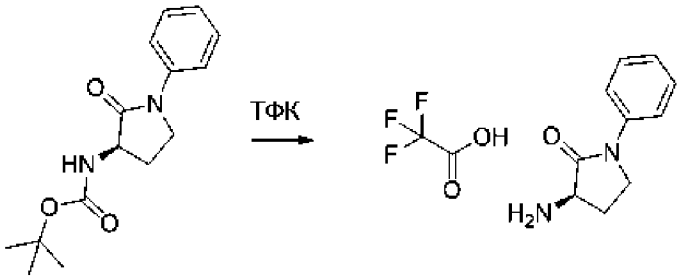
[819] Трет-бутил-N-[(1R)-3-(метилсульфанил)-1-(фенилкарбамоил)пропил]карбамат (0,58 г; 1,78 ммоль; 1 экв.) растворяли в иодметане (2,66 мл; 43 ммоль; 24 экв.) и перемешивали полученный раствор при 25 °C. Через 19 часов сушили остаток под вакуумом и напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 338,8$.

[820] Стадия 3



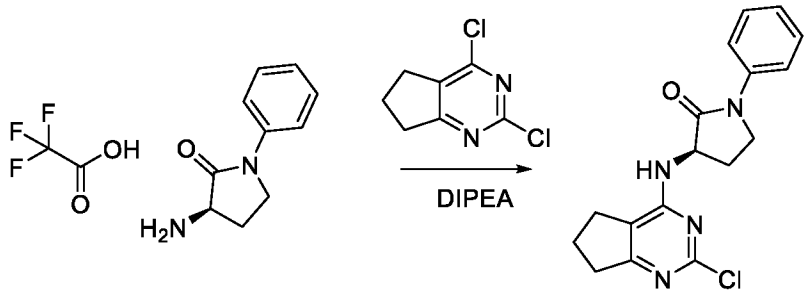
[821] Иодид трет-бутил-N-[(1R)-3-(диметилсульфаний-ил)-1-(фенилкарбамоил)пропил]карбамата (0,83 г; 1,78 ммоль; 1 экв.) суспендировали в тетрагидрофуране (35 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно, по каплям добавляли бис(триметилсилил)азанид лития (1,78 мл; 1 моль/л; 1,78 ммоль; 1 экв.). После перемешивания при 0 °C в течение 3 часов медленно добавляли раствор хлорида аммония (10 мл). Выпаривали растворитель и растворяли остаток в дихлорметане (100 мл) и растворе бикарбоната натрия (50 мл). Разделяли фазы, экстрагировали водную фазу дихлорметаном (2 x 50 мл) и сушили объединенные органические фазы над сульфатом натрия. После выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил-N-[(3R)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил]карбамата (0,41 г, 82%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭР+): $(M+Na)^+ = 299,0$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,67 – 7,60 (м, 2Н), 7,42 – 7,34 (м, 2Н), 7,21 – 7,14 (м, 1Н), 5,28 – 5,17 (м, 1Н), 4,41 – 4,27 (м, 1Н), 3,85 – 3,76 (м, 2Н), 2,85 – 2,74 (м, 1Н), 2,06 – 1,93 (м, 1Н), 1,47 (с, 9Н).

[822] Стадия 4



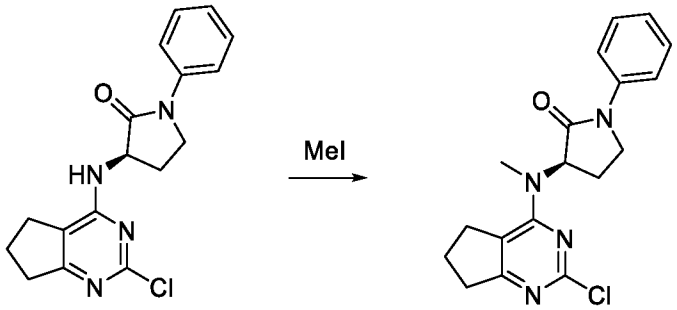
[823] Трет-бутил-N-[(3R)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-ил]карбамат (0,41 г; 1,48 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C. Через 1,5 часа упаривали реакционную смесь, остаток выпаривали совместно с толуолом и затем сушили в атмосфере высокого вакуума с получением соли (3R)-3-амино-1-фенилпирролидин-2-она с трифторуксусной кислотой.

[824] Стадия 5



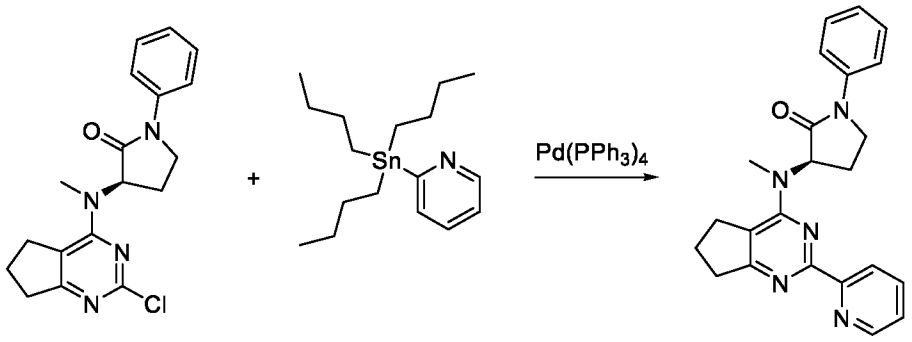
[825] 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (0,25 г; 1,32 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ацетонитриле (4,5 мл, сухой) и добавляли к полученному раствору соль (3R)-3-амино-1-фенилпирролидин-2-она с трифторуксусной кислотой (0,42 г; 1,45 ммоль; 1,10 экв.) и основание Хюнига (1,15 мл; 6,61 ммоль; 5,00 экв.) (сухое). После перемешивания при ~70 °C в течение 20 часов охлаждали смесь и выпаривали растворитель, очищали остаток колоночной хроматографией (гексаны/EtOAc = 1:1) с получением (3R)-3-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)-1-фенилпирролидин-2-она (170 мг, 39%). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 342,9$.

[826] Стадия 6



[827] (3R)-3-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)-1-фенилпирролидин-2-он (170,00 мг; 0,52 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в ДМФА (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (62,04 мг; 1,55 ммоль; 3,00 экв.) и перемешивали смесь на ледяной бане в течение 30 минут, затем добавляли иодметан (96,56 мкл; 1,55 ммоль; 3,00 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часа разбавляли смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (гексаны/EtOAc = 1:1) с получением (3R)-3-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-фенилпирролидин-2-она (161 мг, 91%). ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+ = 342,9$.

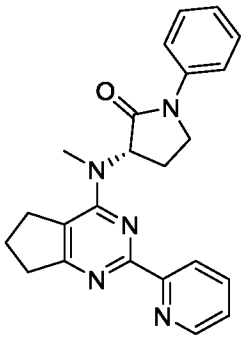
[828] Стадия 7



[829] (3R)-3-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-фенилпирролидин-2-он (100,00 мг; 0,29 ммоль; 1,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2,4 мл) и продували газообразным Ar. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,19 мл; 0,58 ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (33,71 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.) и перемешивали смесь на нагревательной бане при 108 °C в течение 20 часов. Выпаривали растворитель, растворяли остаток в ацетонитриле, фильтровали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением (3R)-3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-она (64 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 386,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,57 (дд, *J* = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,75 – 7,68 (м, 2H), 7,67 – 7,58 (м, 1H), 7,43 – 7,34 (м, 3H), 7,20 – 7,12 (м, 1H), 5,46 – 5,25 (м, 1H), 4,00 – 3,82 (м, 2H), 3,27 – 3,22 (м, 5H), 2,86 (дд, *J* = 8,7, 7,0 Гц, 2H), 2,45 – 2,30 (м, 2H), 2,07 – 1,97 (м, 2H).

Пример 1.134

[830] Синтез (3S)-3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-фенилпирролидин-2-она (соединение 131)

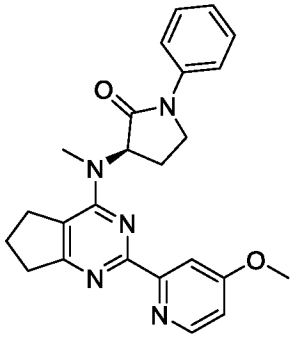


[831] Соединение 131 синтезировали аналогично соединению 130, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-

бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту. ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 386,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,57 (дд, *J* = 4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,68 (м, 2H), 7,66 – 7,57 (м, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 3H), 7,19 – 7,12 (м, 1H), 5,44 – 5,26 (м, 1H), 3,92 (дтд, *J* = 18,6, 9,5, 7,4 Гц, 2H), 3,26 – 3,21 (м, 5H), 2,86 (дд, *J* = 8,7, 7,0 Гц, 2H), 2,47 – 2,29 (м, 2H), 2,08 – 1,98 (м, 2H).

Пример 1.135

[832] Синтез (3R)-3-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-фенилпирролидин-2-она (соединение 132)



[833] На схеме 82 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

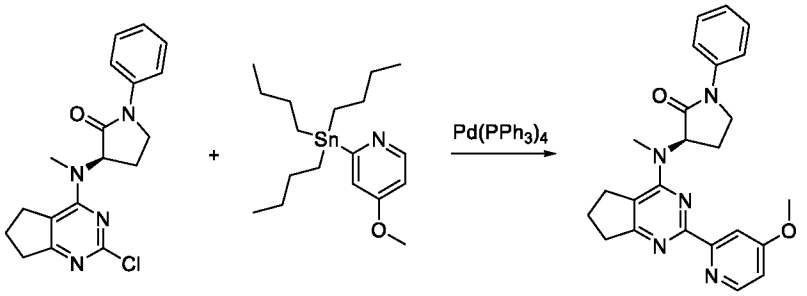


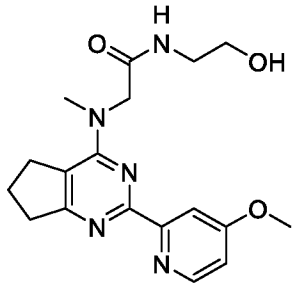
Схема 82

[834] (3R)-3-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-фенилпирролидин-2-он (60 мг; 0,18 ммоль; 1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и продували газообразным Ar. Добавляли 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин (0,14 г; 0,35 ммоль; 2 экв.) и затем тетракис(трифенилфосфан)палладий (20 мг; 0,02 ммоль; 0,1 экв.) и перемешивали смесь на нагревательной бане при 108 °C в течение 20 часов. Выпаривали растворитель, растворяли остаток в ацетонитриле, фильтровали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением (3R)-3-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-фенилпирролидин-2-она (25 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 415,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,37 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,65 (м, 2H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,18 – 7,11 (м, 1H), 6,97 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,92 (дтд, *J* = 16,7, 9,4, 7,3 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,24 – 3,19 (м, 5H), 2,84 (тд, *J* = 7,5, 1,6 Гц, 2H), 2,48 – 2,29 (м, 2H), 2,06 – 1,97 (м, 2H).

Пример 1.136

[835] Синтез N-(2-гидроксиэтил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 133)



[836] На схеме 83 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

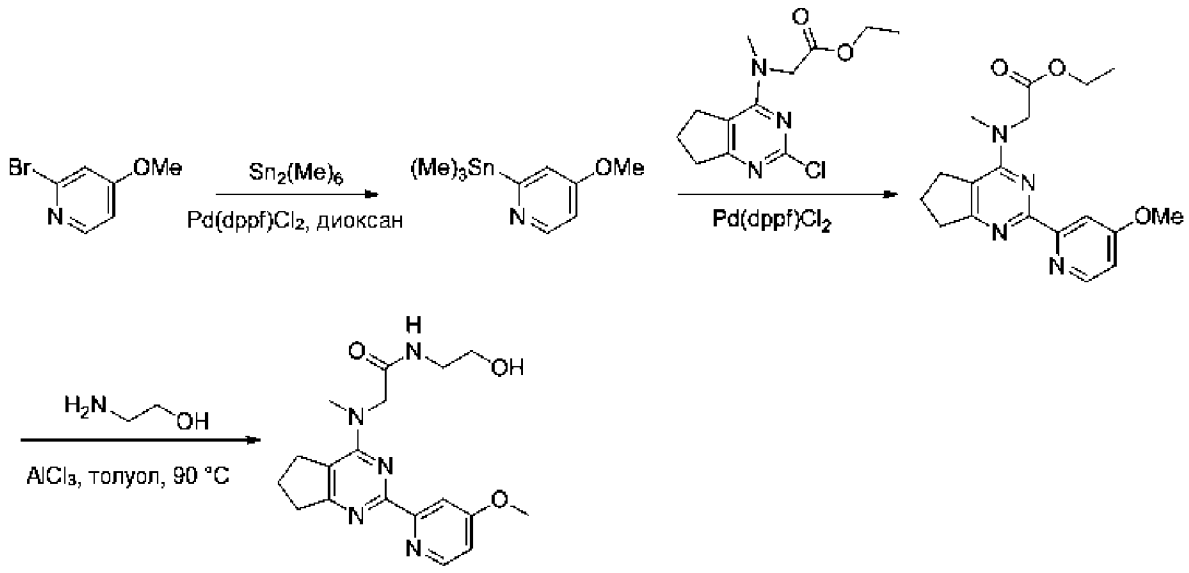
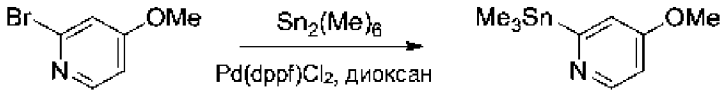


Схема 83

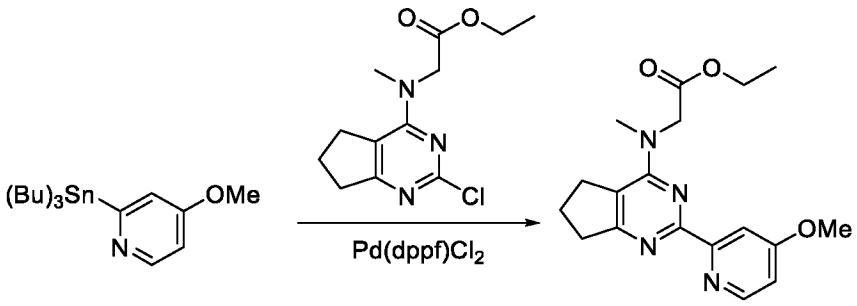
[837] Стадия 1



[838] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-4-метоксипиридин (500,00 мг, 2,659 ммоль, 1,00 экв.),

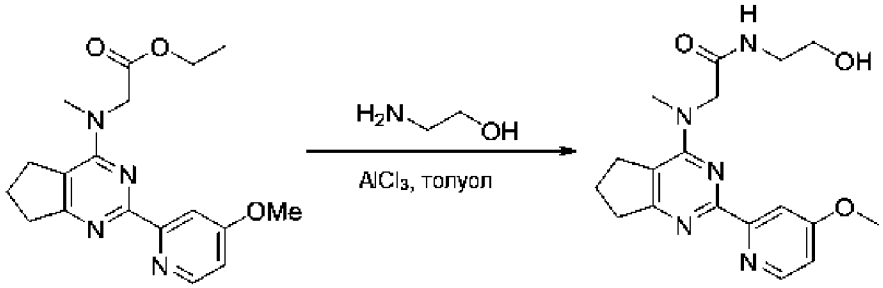
гексаметилдистаннан (1045,49 мг, 3,191 ммоль, 1,20 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (194,58 мг, 0,266 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 100 °C. Охлаждали раствор и затем напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 274.

[839] Стадия 2



[840] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин (590,48 мг, 1,483 ммоль, 1,00 экв.), этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (400,00 мг, 1,483 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (108,51 мг, 0,148 ммоль, 0,10 экв.) и диоксан (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 300 мг (59,08%) этил-N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицината в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 343.

[841] Стадия 3

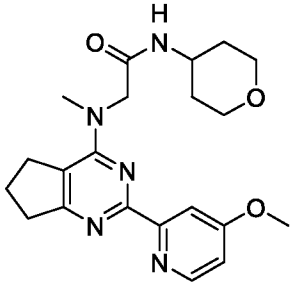


[842] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицинат (300,00 мг, 0,876 ммоль, 1,00

экв.), этаноламин (64,22 мг, 1,051 ммоль, 1,20 экв.), $AlCl_3$ (11,68 мг, 0,088 ммоль, 0,10 экв.) и толуол (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 90 °C. Охлаждали реакционную смесь. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% NH_3H_2O) и ACN (от 5% фазы B до 18% за 8 минут). В результате получали 47,2 мг (15,07%) N-(2-гидроксиэтил)-2-((2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,14 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,44-3,35(м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,21-3,11 (м, 4H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H).ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 358,2.

Пример 1.137

[843] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(оксан-4-ил)ацетамида (соединение 134)



[844] На схеме 84 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

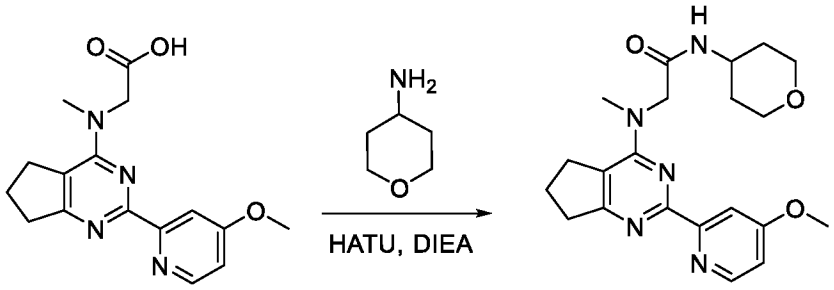


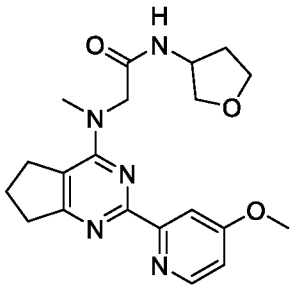
Схема 84

[845] К перемешиваемому раствору [[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]уксусной кислоты (200 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (411 мг, 3,18 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (1,21 г, 3,181 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (10 мл) по

частям добавляли оксан-4-амин (321 мг, 3,18 ммоль, 5,0 экв.) при 20 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при 60 °C. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18; подвижная: MeCN=5/1 B:вода, скорость потока: 20 мл/мин, колонка: DAICEL CHIRALPAK IC, 250*20 мм, 220 нм, градиент: 50% B за 20 мин; 220 нм. В результате получали 47 мг (18,5%) 2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(оксан-4-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 2,4 Гц, 5,7 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81-3,77 (м, 3H), 3,31-3,28 (м, 2H), 3,18-3,16 (м, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,67-1,63 (м, 2H), 1,47-1,39 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 398,2.

Пример 1.138

[846] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(оксолан-3-ил)ацетамида (соединение 135)



[847] На схеме 85 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

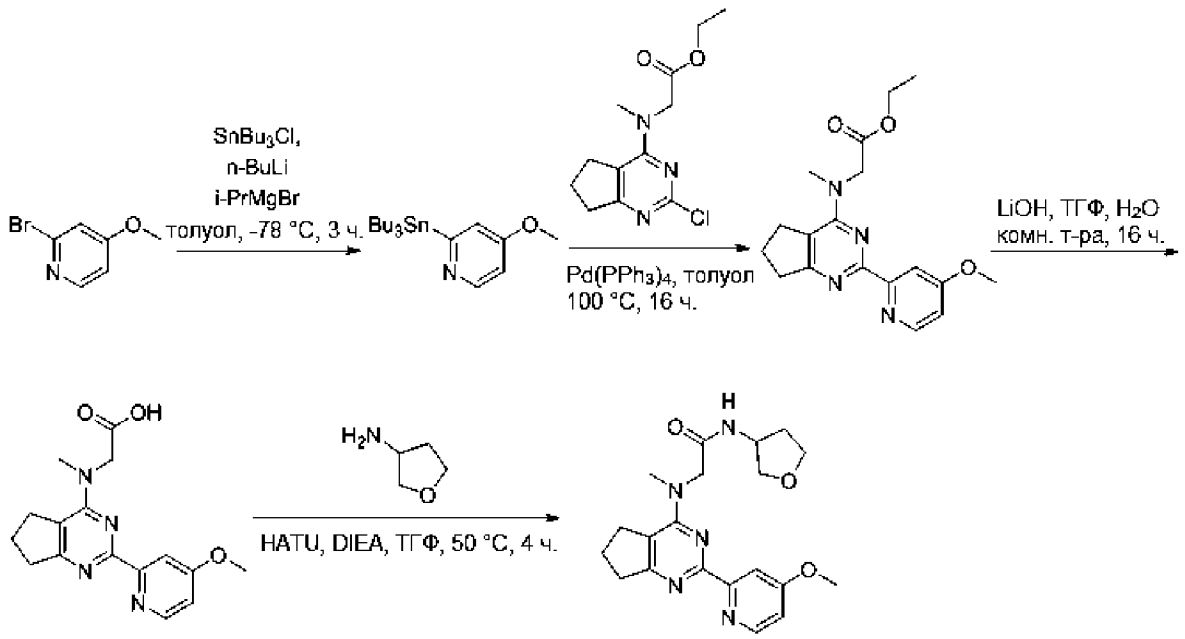
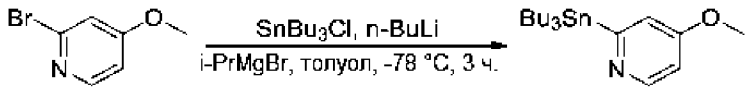


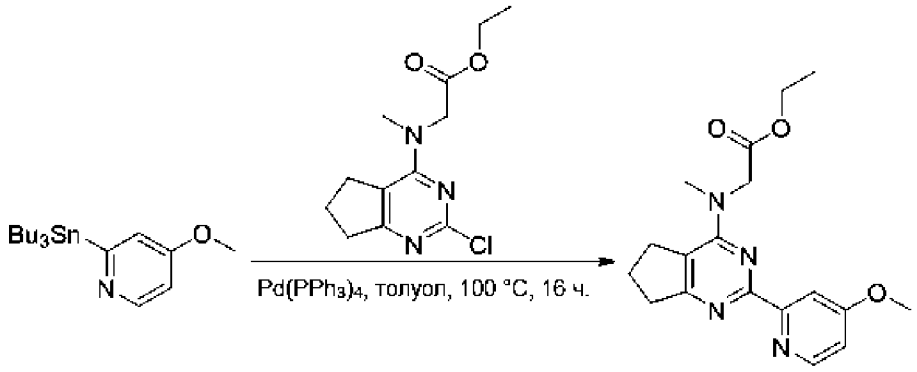
Схема 85

[848] Стадия1



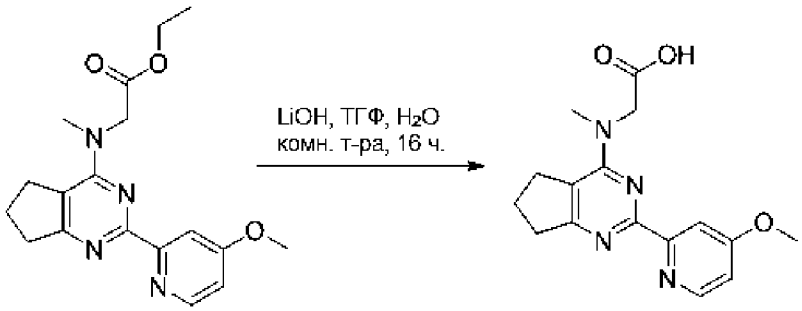
[849] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-бром-4-метоксипиридин (7,0 г, 37,22 ммоль, 1,0 экв.) и толуол (70,0 мл). Затем по каплям добавляли *n*-BuLi (16,4 мл, 41,0 ммоль, 1,10 экв.) и *i*-PrMgBr (22,3 мл, 22,30 ммоль, 0,60 экв.) при перемешивании при -78 °C. После добавления перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при -78 °C. К полученной смеси добавляли хлорид трибутилолова (14,54 г, 44,68 ммоль, 1,20 экв.) при -78 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 200 мл NH_4Cl (водн.), и экстрагировали 3x100 мл толуола. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Получали 16,0 г неочищенного продукта, 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридина в виде коричневого маслянистого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400.

[850] Стадия 2



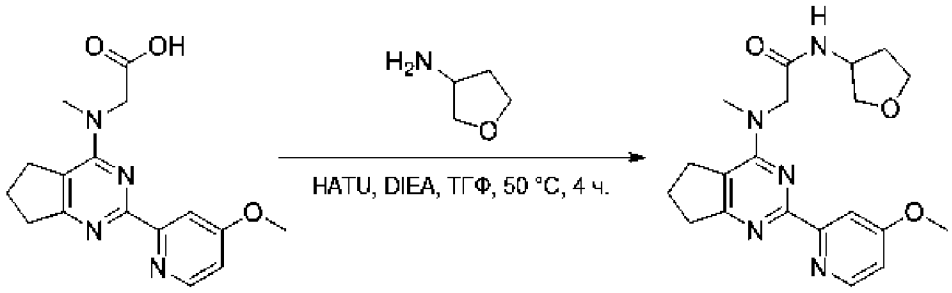
[851] В круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (7,0 г, 25,95 ммоль, 1,00 экв.), толуол (100,0 мл), 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин (15,5 г, 38,92 ммоль, 1,50 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,0 г, 2,59 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (10/1). В результате получали 3,5 г (39%) этил-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетата в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 343.

[852] Стадия 3



[853] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетат (3,5 г, 10,22 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (30,0 мл), H_2O (10,0 мл) и $LiOH \cdot H_2O$ (857 мг, 20,44 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали реакционный раствор в течение 16 часов при комнатной температуре. Собирали твердое вещество фильтрованием и сушили под инфракрасной лампой. Получали 2,5 г (77%) N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицина в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР)$[M+1]^+$ m/z: 315.

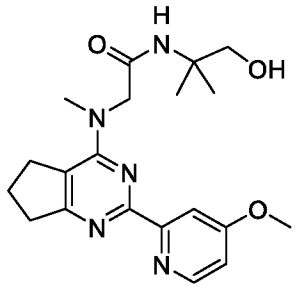
[854] Стадия 4



[855] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицин (200 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5,0 мл), оксолан-3-амин (83 мг, 0,95 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (246 мг, 1,90 ммоль, 3,00 экв.) и HATU (362 мг, 0,95 ммоль, 1,50 экв.). Перемешивали смесь в течение 4 часов при 50 °C. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали для удаления растворителя. Разбавляли остаток 5 мл MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и MeOH: CH_3CN=1:1 (от 25% фазы B до 65% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 30 мг (12%) 2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(оксолан-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,33-4,22 (м, 1H), 4,18 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 1H), 3,43 (дд, J = 8,7, 3,9 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,13-1,91 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 1H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384,1.

Пример 1.139

[856] Синтез N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 136)



[857] На схеме 86 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

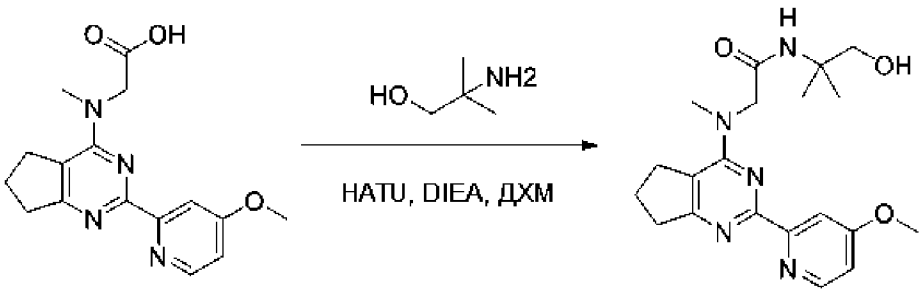
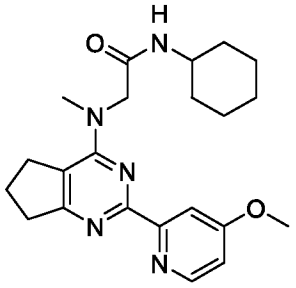


Схема 86

[858] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицин (150,00 мг, 0,477 ммоль, 1,00 экв.), 2-амино-2-метил-1-пропанол (85,07 мг, 0,954 ммоль, 2,00 экв.), HATU (272,16 мг, 0,716 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (185,02 мг, 1,432 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл дихлорметана и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05%NH_3H_2O) и ACN (от 5% фазы B до 18% за 8 минут). В результате получали 66,9 мг (36,37%) N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-((2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,68 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 6,1, 2,6 Гц, 1H), 4,88 (ш, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,52-3,41 (с, 3H), 3,39-3,25 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,01 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,17 (с, 6H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 386,2.

Пример 1.140

[859] Синтез N-циклогексил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 137)



[860] На схеме 87 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

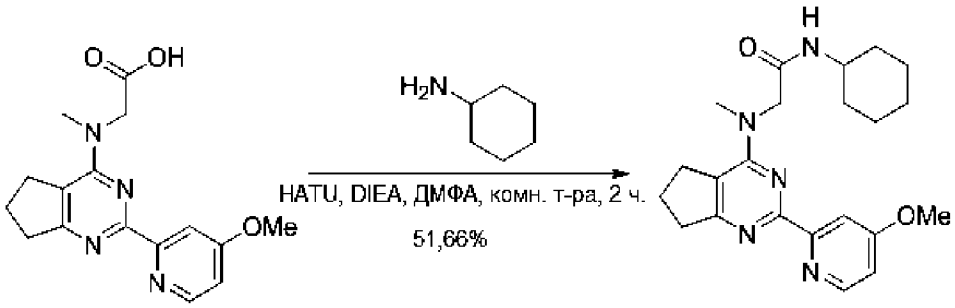
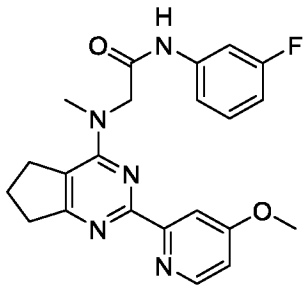


Схема 87

[861] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]уксусную кислоту (100,00 мг, 0,318 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (4 мл), циклогексиламин (31,55 мг, 0,318 ммоль, 1,00 экв.), HATU (181,44 мг, 0,477 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (123,35 мг, 0,954 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45 мкм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 25% MeCN в воде до 35% MeCN в воде за 10 мин, вода содержит 0,1% NH_3H_2O) с получением N-циклогексил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида в виде белого твердого вещества (65 мг,51,66%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,54 (с, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,89-2,07 (м, 2H), 1,81-1,45 (м, 5H), 1,12-1,32 (м, 5H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 396,2.

Пример 1.141

[862] Синтез N-(3-фторфенил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 138)



[863] На схеме 88 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

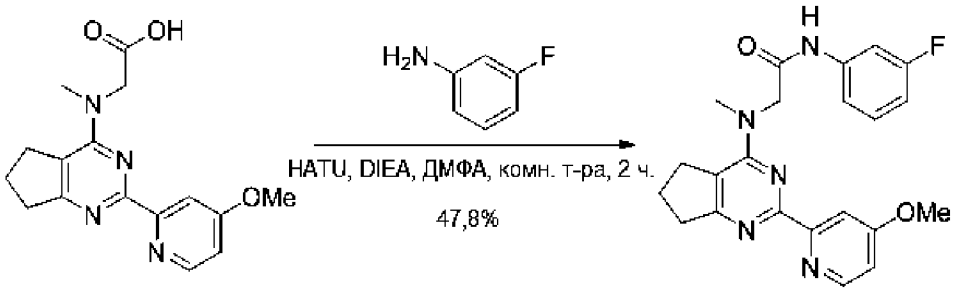
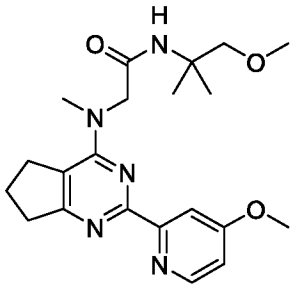


Схема 88

[864] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]уксусную кислоту (100,00 мг, 0,318 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (4 мл), 3-фторанилин (35,35 мг, 0,318 ммоль, 1,00 экв.), HATU (181,44 мг, 0,477 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (123,35 мг, 0,954 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45 мкм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 25% MeCN в воде до 35% MeCN в воде за 10 мин, вода содержит 0,1% NH_3H_2O) с получением N-(3-фторфенил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида в виде белого твердого вещества (62 мг, 47,83%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,43 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 6,99 (дд, J=5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,86-6,92 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,94-2,09 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 408,2.

Пример 1.142

[865] Синтез N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 139)



[866] На схеме 89 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

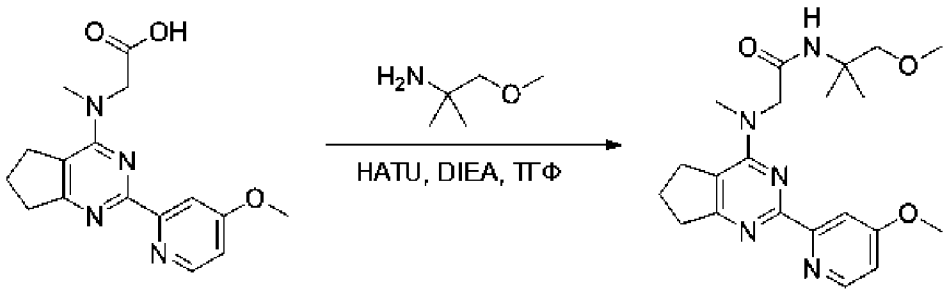
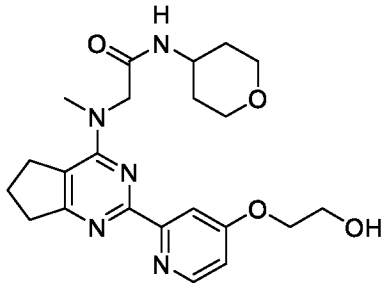


Схема 89

[867] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицин (150,00 мг, 0,493 ммоль, 1,00 экв.), 1-метокси-трет-бутиламин (76,27 мг, 0,739 ммоль, 1,5 экв.), HATU (281,10 мг, 0,739 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (191,09 мг, 1,479 ммоль, 3 экв.) и ТГФ (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% FA) и MeOH:ACN=1:1 (от 10% фазы B до 60% за 17 минут). В результате получали 55,8 мг (29,07%) N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-((2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,04 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,34 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,19 (с, 6H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400,2.

Пример 1.143

[868] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(оксан-4-ил)ацетамида (соединение 140)



[869] На схеме 90 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

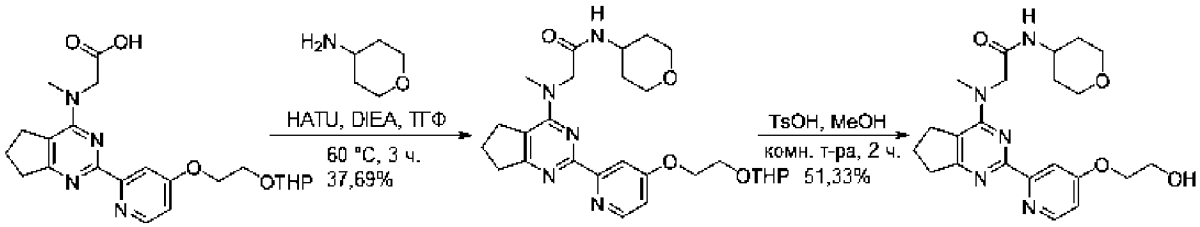
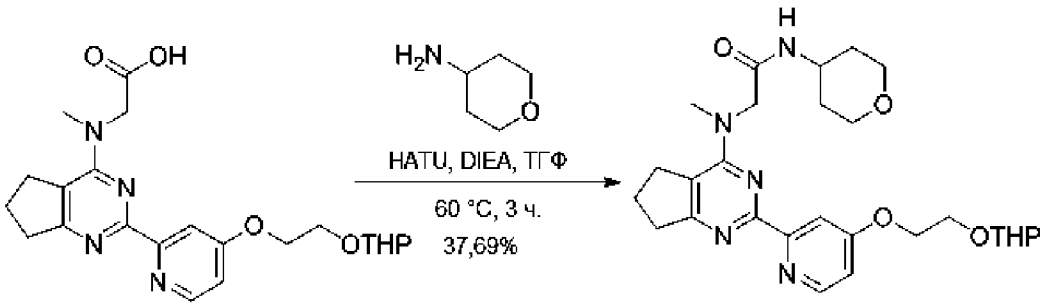


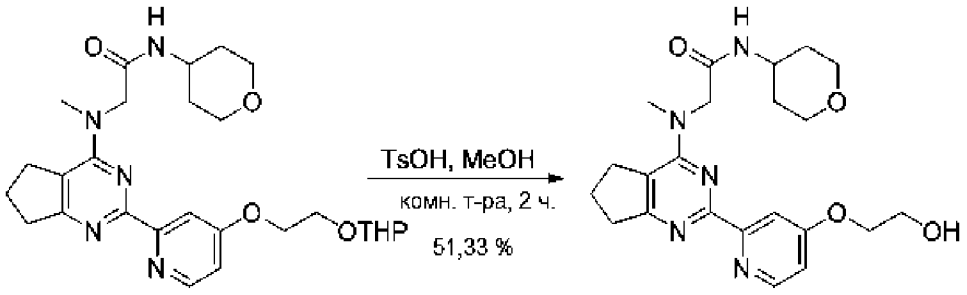
Схема 90

[870] Стадия 1



[871] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]уксусную кислоту (200 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5 мл), HATU (266 мг, 0,70 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (180 мг, 1,40 ммоль, 3,00 экв.) и оксан-4-амин (70 мг, 0,70 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 60 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата и объединяли органические слои, промывали 3 x100 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 90 мг (37,69%) 2-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(оксан-4-ил)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 512.

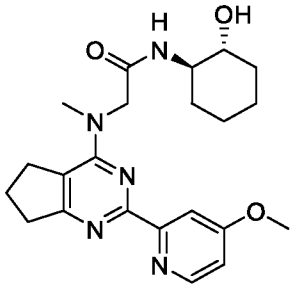
[872] Стадия 2



[873] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(оксан-4-ил)ацетамид (90 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (3 мл) и TsOH (15 мг, 0,08 ммоль, 0,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Waters I): колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 30% CH_3CN до 42% за 15 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 38,6 мг (51,33%) 2-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(оксан-4-ил)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,29-8,05 (м, 2H), 7,81 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 4H), 3,84-3,72 (м, 5H), 3,36-3,30 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,00 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 1,67 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 1,49-1,37 (м, 2H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 428,2.

Пример 1.144

[874] Синтез N-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 141)



[875] На схеме 91 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

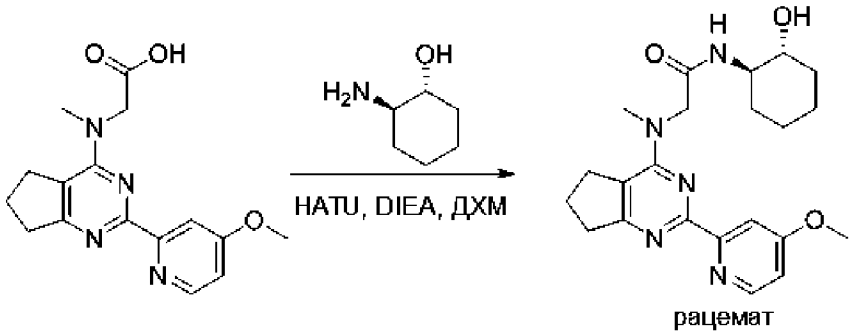


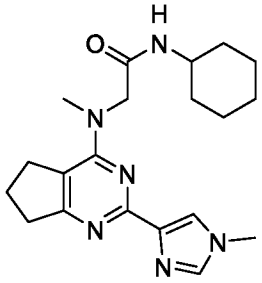
Схема 91

[876] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-

дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицин (150,00 мг, 0,477 ммоль, 1,00 экв.), 2-аминоциклогексан-1-ол (82,44 мг, 0,716 ммоль, 1,50 экв.), HATU (272,16 мг, 0,716 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (185,02 мг, 1,432 ммоль, 3 экв.) и ДХМ (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 4 °C. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл дихлорметана и объединяли органические слои, сушили в печи при пониженном давлении и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Atlantis HILIC OBD, 19*150 мм*5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% NH_3H_2O) и ACN (от 5% фазы B до 18% за 8 минут). В результате получали 95,2 мг (48,48%) N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-2-((2-(4-метоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,48-3,36 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 4H), 3,14 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,86-1,49 (м, 4H), 1,32-1,05 (м, 4H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 412,3.

Пример 1.145

[877] Синтез N-циклогексил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 142)



[878] На схеме 92 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

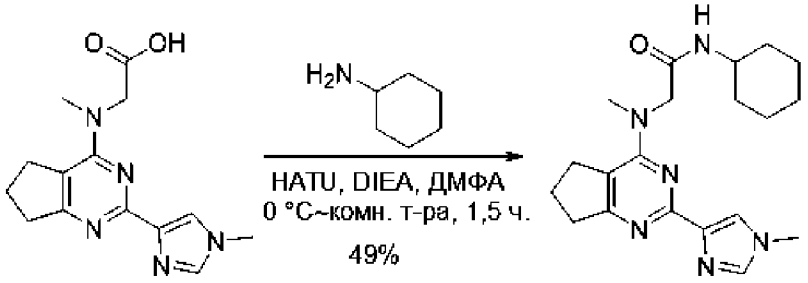
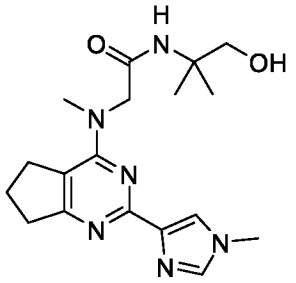


Схема 92

[879] Во флакон объемом 20 мл помещали гидрохлорид [метил-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусной кислоты (150 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (3,0 мл), циклогексиламин (51 мг, 0,51 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (240 мг, 1,85 ммоль, 4,00 экв.). Затем добавляли HATU (264 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18-120 г, CH_3CN/H_2O (0,05% NH_4OH), от 10% до 80% за 12 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор: УФ, 254 нм. Получали 83,8 мг (49%) N-циклогексил-2-[метил-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 7,95 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,06 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,73 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,68 (т, *J* = 10,8 Гц, 4H), 1,54 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 1,27-1,07 (м, 5H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 369,2.

Пример 1.146

[880] Синтез N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 143)



[881] На схеме 93 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

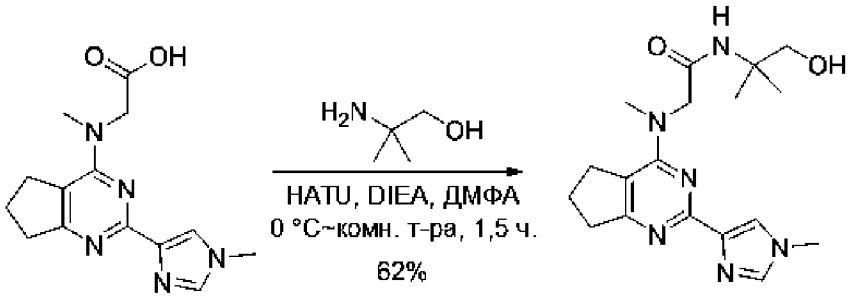
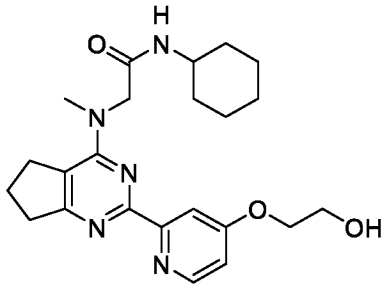


Схема 93

[882] Во флакон объемом 20 мл помещали гидрохлорид [метил-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусной кислоты (150 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (3,00 мл), 2-амино-2-метил-1-пропанол (45 мг, 0,51 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (240 мг, 1,85 ммоль, 4,00 экв.). Затем добавляли HATU (264 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18-120 г, CH_3CN/H_2O (0,05% NH_4OH), от 10% до 80% за 12 минут, скорость потока 70 мл/мин, детектор: УФ, 254 нм. Получали 102,8 мг (62%) N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-[метил-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 7,74 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,93 (ш, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,37 (д, *J* = 3,9 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,07 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,73 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,18 (с, 6H). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 359,2.

Пример 1.147

[883] Синтез N-циклогексил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 144)



[884] На схеме 94 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

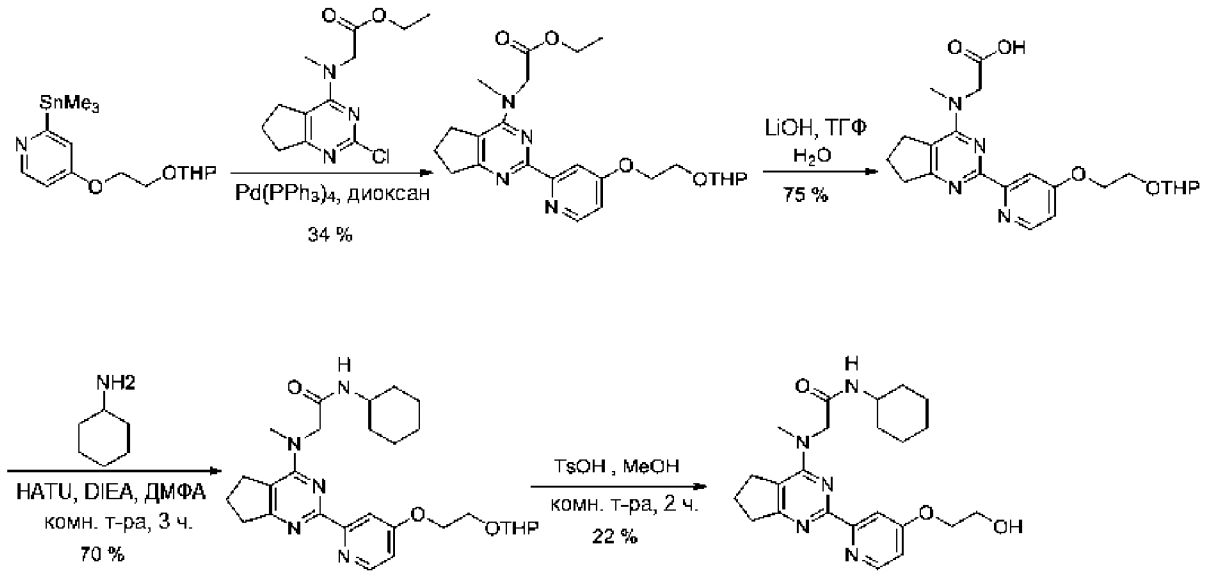
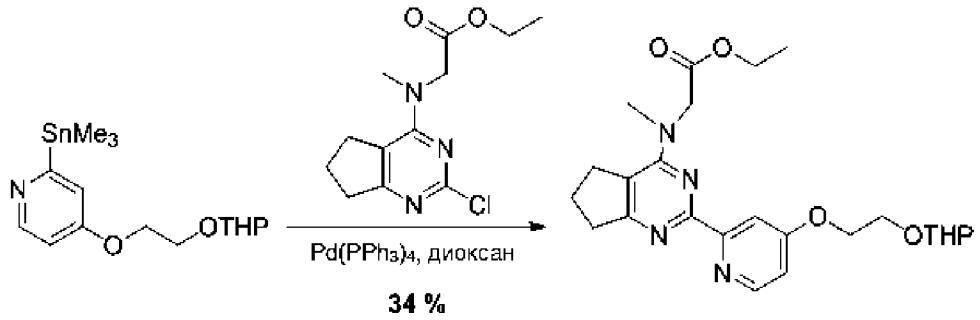


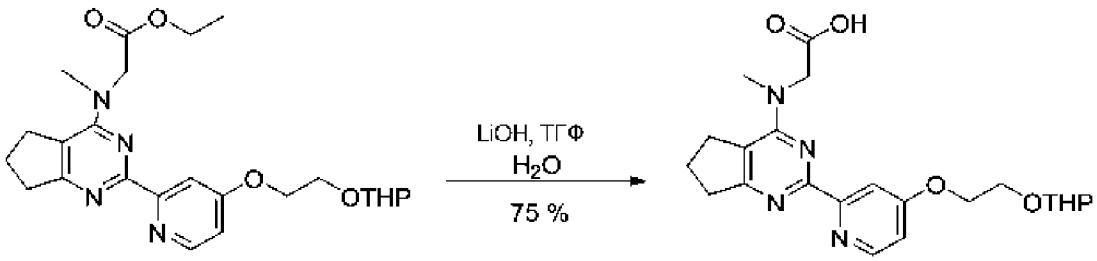
Схема 94

[885] Стадия 1



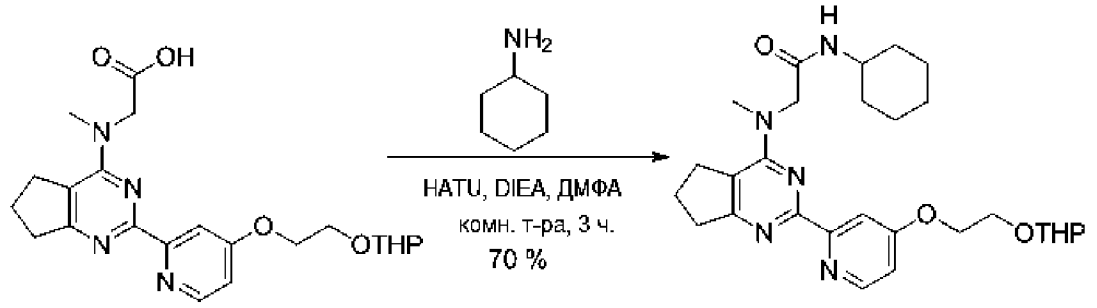
[886] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали смесь 4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридина (2,00 г, 5,18 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (40,0 мл, 454 ммоль), этил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицината (1,40 г, 5,180 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (598 мг, 0,518 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. После охлаждения концентрировали раствор. Остаток наносили на силикагелевую колонку, элюируя смесью дихлорметан/метанол (10/1). В результате получали 826 мг (34,93%) этил-N-метил-N-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицината в виде коричневого неочищенного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 457.

[887] Стадия 2



[888] Во флакон объемом 20 мл помещали смесь этил-N-метил-N-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицината (800 мг, 1,75 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (8,00 мл), H_2O (2,00 мл) и LiOH (83,9 мг, 3,50 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ЖХСД (Prep-C18, 20-45 мм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 5% MeCN в воде до 27% MeCN в воде за 12 минут, причем оба растворителя содержат 0,1% NH_3H_2O). В результате получали 568 мг (75,65%) N-метил-N-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицина в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 429.

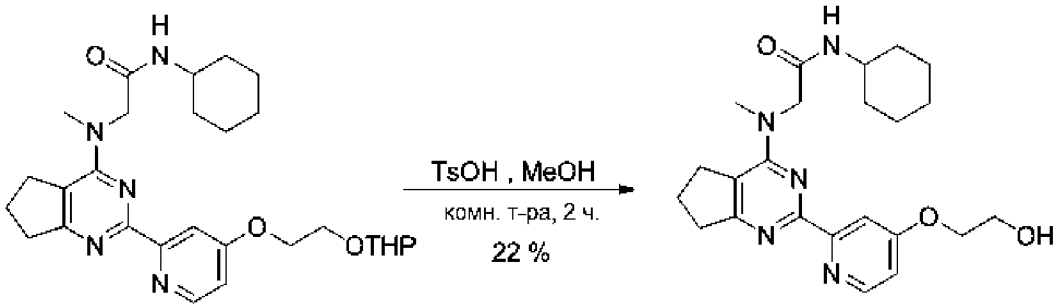
[889] Стадия 3



[890] Во флакон объемом 8 мл помещали N-метил-N-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицин (150 мг, 0,350 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (2,00 мл), циклогексиламин (34,7 мг, 0,350 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (135 мг, 1,05 ммоль, 3,00 экв.) и HATU (159 мг, 0,420 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали фильтрат обращенно-фазовой препаративной ЖХСД (Prep-C18, 20-45 мм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 8 % MeCN в воде до 33% MeCN в воде за 12 минут, причем оба растворителя содержат 0,1%

NH_3H_2O). В результате получали 126 мг (70,62%) N-циклогексил-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 510.

[891] Стадия 4

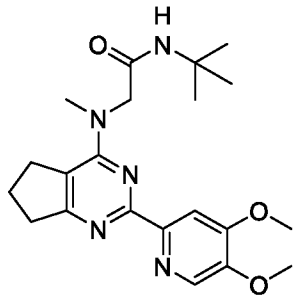


[892] Во флакон объемом 8 мл помещали смесь N-циклогексил-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида (120 мг, 0,235 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (3,00 мл) и TsOH (20,2 мг, 0,118 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка SunFire Prep C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, фаза A: H_2O (0,1% FA); фаза B: CH_3CN (от 5% CH_3CN до 20% CH_3CN за 8 минут). В результате получали 22,5 мг (22,46%) N-циклогексил-2-((2-(4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,55 (д, J = 5,9 Гц, 1Н), 8,14 (с, 0Н), 8,03 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,89 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 7,22 (дд, J = 5,9, 2,6 Гц, 1Н), 4,96 (ш, 1Н), 4,24-4,20 (м, 4Н), 3,77-3,68 (м, 2Н), 3,62-3,47 (м, 1Н), 3,33 (с, 3Н),3,18 (т, J = 7,3 Гц, 2Н),2,89 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,07-1,97 (м, 2Н), 1,72-1,52 (м, 5Н), 1,31-1,07 (м, 5Н). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426,2.

Пример 1.148

[893] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4,5-диметоксипиридин-2-ил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 145)

[894]



[895] На схеме 95 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

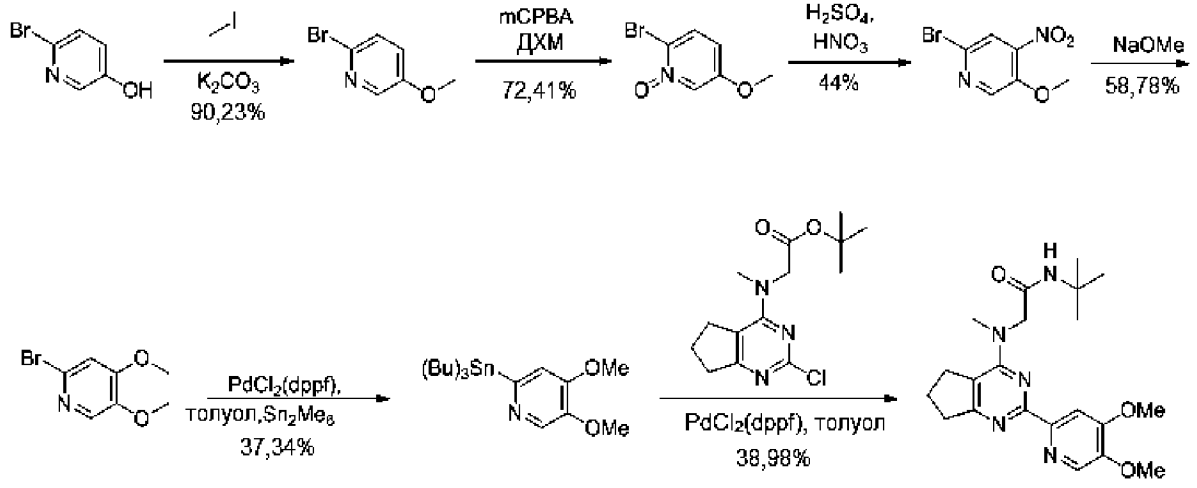
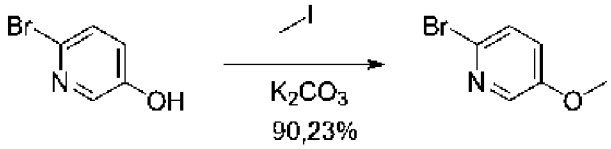


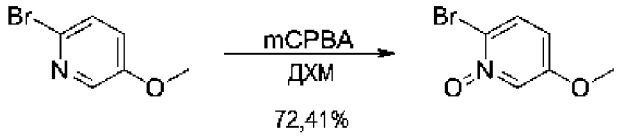
Схема 95

[896] Стадия 1



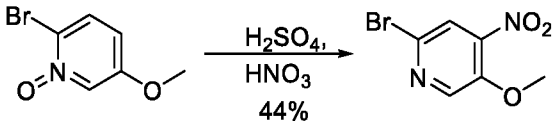
[897] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор 6-бромпиридин-3-ола (800,00 мг, 4,598 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл), метилиодида (717,86 мг, 5,058 ммоль, 1,10 экв.) и K_2CO_3 (762,53 мг, 5,517 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл H_2O, экстрагировали 2x50 мл этилацетата, объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 780 мг (90,23%) 2-бром-5-метоксипиридина в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 188.

[898] Стадия 2



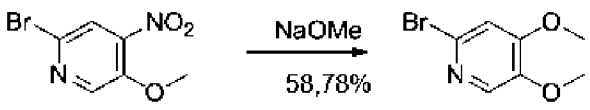
[899] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали раствор 2-бром-5-метоксипиридина (700,00 мг, 3,723 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15 мл) и mCPBA (770,94 мг, 4,468 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 20 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл дихлорметана. Объединенные органические слои промывали 3x20 мл водного раствора Na_2SO_3, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате получали 550 мг (72,41%) 2-бром-5-метоксипиридин-1-оксида в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 204.

[900] Стадия 3



[901] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали H_2SO_4 (12,00 мл), 2-бром-5-метоксипиридин-1-оксид (500,00 мг, 2,451 ммоль, 1,00 экв.). Затем по каплям добавляли HNO_3 (8,00 мл, 0,127 ммоль, 0,05 экв.) при перемешивании при 0 °C за 30 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 0 °C на бане со льдом/солью. Полученный раствор перемешивали еще 12 часов, поддерживая температуру при 100 °C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли 100 мл ледяной воды. Значение pH раствора доводили до 10 с помощью NaOH (5 моль/л). Полученную смесь экстрагировали 3x30 мл этилацетата и сушили объединенные органические слои, и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 220 мг 2-бром-5-метокси-4-нитропиридина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 233.

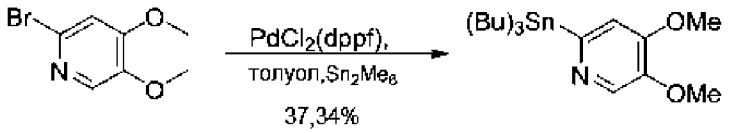
[902] Стадия 4



[903] В круглодонную колбу объемом 20 мл помещали раствор 2-бром-5-метокси-4-

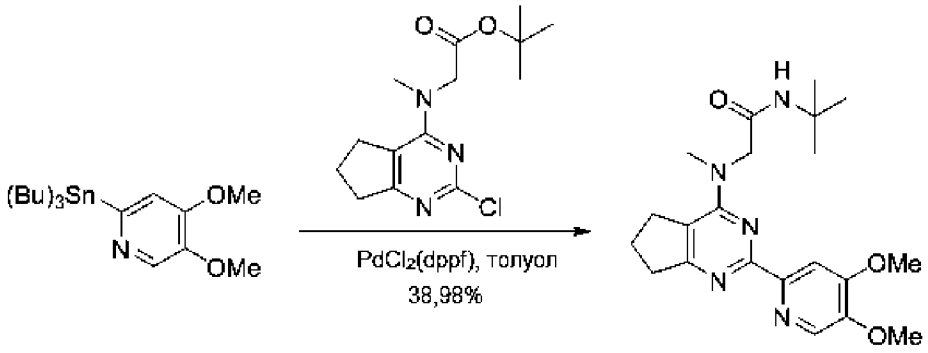
нитропиридина (200,00 мг, 0,858 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5 мл) и метоксид натрия (69,55 мг, 1,287 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 20 мл H_2O, экстрагировали 2х20 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 110 мг (58,78%) 2-бром-4,5-диметоксипиридина в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 218.

[904] Стадия 5



[905] В круглодонную колбу объемом 25 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-бром-4,5-диметоксипиридина (300,00 мг, 1,376 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (мл), Sn_2Me_6 (450,76 мг, 1,376 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1006,70 мг, 1,376 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 100 °C на масляной бане. Полученный раствор разбавляли 20 мл H_2O, экстрагировали 2х20 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 220 мг (37,34%) 4,5-диметокси-2-(трибутилстаннил)пиридина в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 430.

[906] Стадия 6

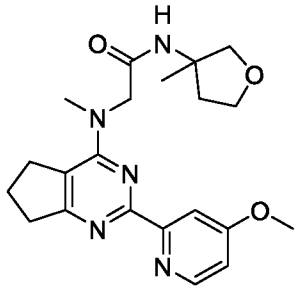


[907] В круглодонную колбу объемом 20 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 4,5-диметокси-2-(трибутилстаннил)пиридина (220,00 мг, 0,514 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (6 мл), трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (152,99 мг, 0,514 ммоль, 1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$

(37,59 мг, 0,051 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 100 °C на масляной бане. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18; подвижная фаза ACN:H_2O (0,01% ТФК)=1:20, увеличение до ACN:H_2O (0,01% ТФК)=1:5 за 15 мин; детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 80 мг (38,98%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4,5-диметоксипиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,24 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,25 (с, 3H),3,13 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,22 (с, 9H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400,2.

Пример 1.149

[908] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (соединение 146)



[909] На схеме 96 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

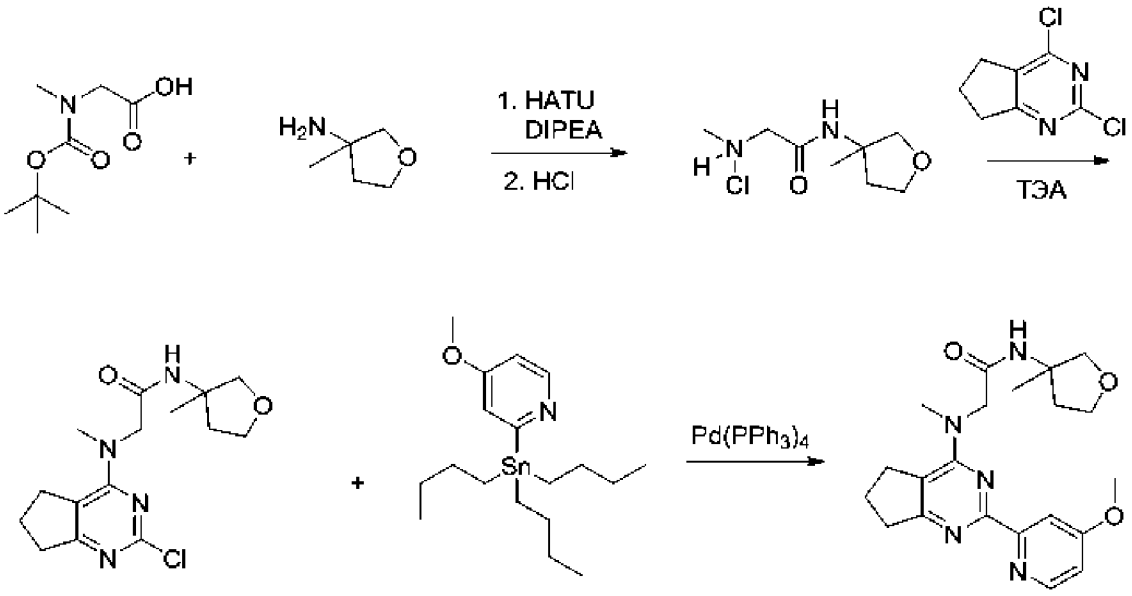
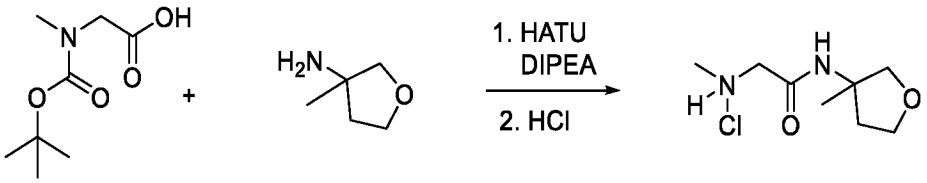


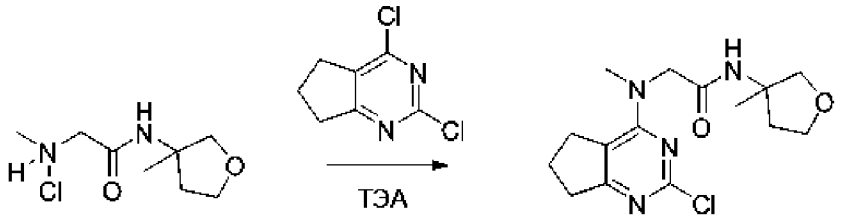
Схема 96

[910] Стадия 1



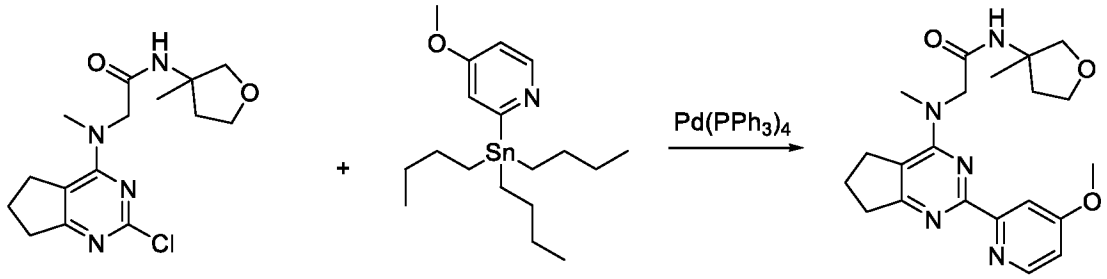
[911] К раствору [(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]уксусной кислоты (1,00 г; 5,29 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли 3-метилоксолан-3-амин (0,53 г; 5,29 ммоль; 1,00 экв.), затем основание Хюнига (1,38 мл; 0,01 моль; 1,50 экв.) и HATU (2,01 г; 0,01 моль; 1,00 экв.). После перемешивания в течение 15 часов при комнатной температуре экстрагировали смесь EtOAc, объединяли органические слои, сушили и концентрировали с получением требуемого неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ (10 мл), к которому добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл). После завершения концентрировали смесь и разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc и затем объединяли органические слои и концентрировали с получением 2-[хлор(метил)амино]-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (2,80 г). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 173,4.

[912] Стадия 2



[913] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,66 г; 3,50 ммоль; 1,00 экв.) в AcCN (10 мл) добавляли 2-[хлор(метил)амино]-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамид (1,10 г; 5,25 ммоль; 1,50 экв.) и триэтиламин (1,96 мл; 14,00 ммоль; 4,00 экв.). После перемешивания при 80 °C в течение 15 часов охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = 10:1) с получением 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 325,1, 327,2.

[914] Стадия 3

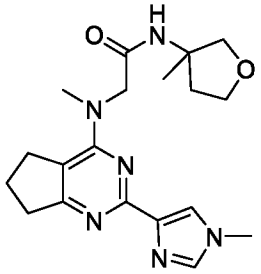


[915] К раствору 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридина (183,88 мг; 0,46 ммоль; 1,50 экв.) и 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (100,00 мг; 0,31 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (1,0 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (35,58 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). Дегазировали смесь и нагревали при 105 °C в течение 15 часов. ВЭЖХ показала медленное превращение. Концентрировали смесь и добавляли ДМФА (1 мл), дополнительное количество 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридина (183,88 мг; 0,46 ммоль; 1,50 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладия (35,58 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). Нагревали смесь еще 15 часов при 100 °C, охлаждали и разбавляли водой и AcCN, и подвергали очистке методом препаративной ВЭЖХ с получением N-трет-бутил-2-{этил[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (16 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,62 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 6,1, 2,7 Гц, 1H), 4,49 – 4,33 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,96 (дд, J = 13,9, 8,8 Гц, 1H), 3,94 – 3,81 (м, 2H), 3,61 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 3,51 (с,

3H), 3,33 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 3,13 – 2,94 (м, 2H), 2,30 (дк, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,26 – 2,13 (м, 2H), 2,07 – 1,86 (м, 1H), 1,45 (д, J = 15,2 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 398,0.

Пример 1.150

[916] Синтез 2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (соединение 147)



[917] На схеме 97 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

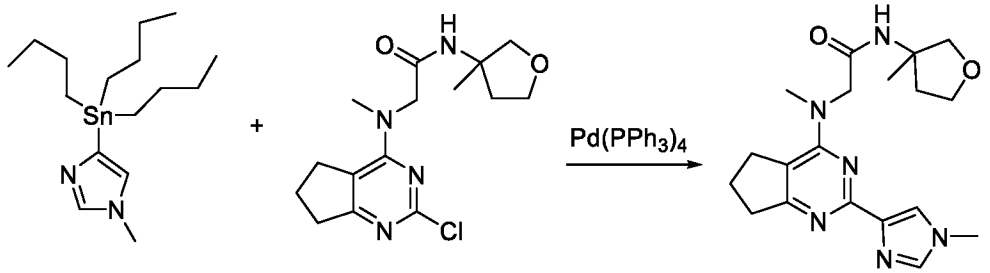
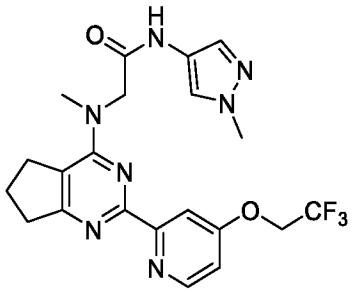


Схема 97

[918] К раствору 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазола (171,40 мг; 0,46 ммоль; 1,50 экв.) и 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (100,00 мг; 0,31 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (35,58 мг; 0,03 ммоль; 0,10 экв.). Дегазировали смесь и нагревали при 105 °C в течение 15 часов. Охлаждали раствор до комнатной температуры и разбавляли водой и AcCN, и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (26,6 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,74 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 4,60 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 – 3,82 (м, 2H), 3,56 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,30 (д, J = 12,2 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,33 (ддд, J = 12,9, 7,6, 5,3 Гц, 1H), 2,23 (п, J = 7,8 Гц, 2H), 1,95 (дт, J = 12,9, 8,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 371,0.

Пример 1.151

[919] Синтез 2-[метил({2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 177)



[920] На схеме 98 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

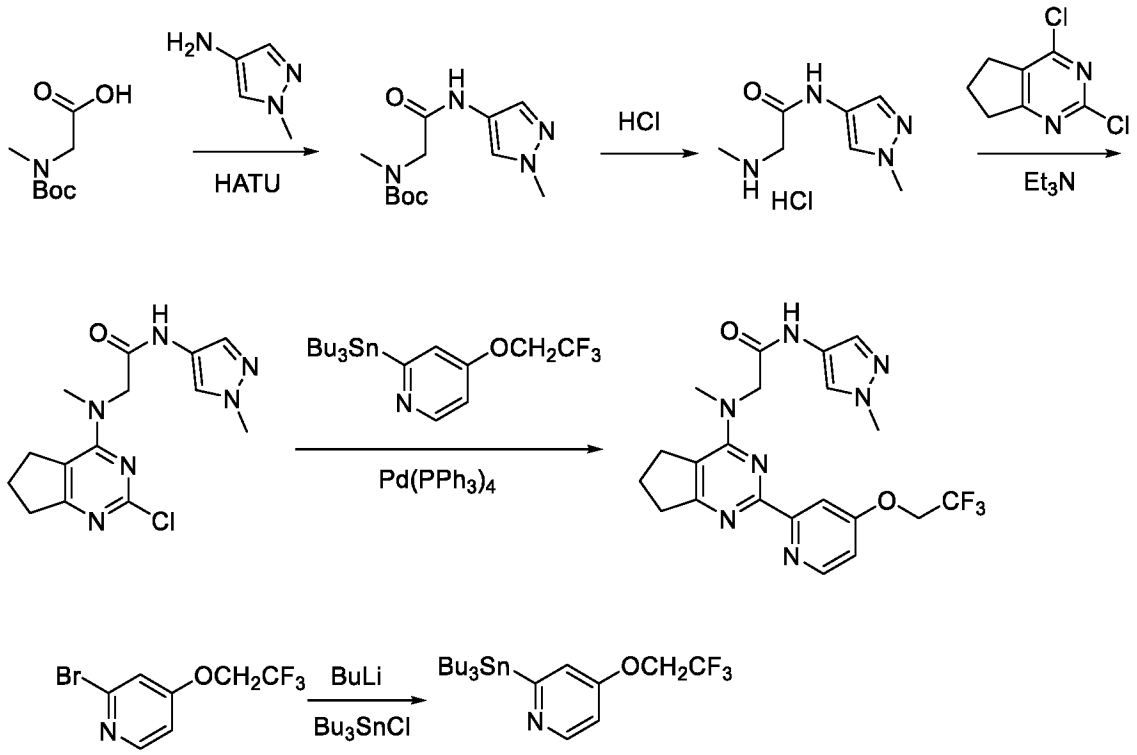


Схема 98

[921] Стадия 1

[922] К раствору [(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]уксусной кислоты (2,00 г; 10,57 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-иламин (1,54 г; 15,86 ммоль; 1,50 экв.), затем основание Хюнига (2,77 мл; 15,86 ммоль; 1,50 экв.) и HATU (4,82 г; 12,68 ммоль; 1,20 экв.). После перемешивания в течение 4 часов разбавляли смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединяли органические слои, промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного

продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc = 1:3) с получением трет-бутил-N-метил-N-{[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил]метил}карбамата (2,75 г, выход 97%). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+Na)^+$ = 291,1.

[923] Стадия 2

[924] К раствору трет-бутил-N-метил-N-{[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил]метил}карбамата (2,75 г; 10,25 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов. Использовали ВЭЖХ для проверки завершения реакции. Концентрировали суспензию с получением 2-[хлор(метил)амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (2,15 г). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 169,1.

[925] Стадия 3

[926] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (1,32 г; 7,00 ммоль; 1,00 эквв in AcCN (15 мл) добавляли триэтиламин (2,94 мл; 21,01 ммоль; 3,00 экв.) и 2-[хлор(метил)амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид (2,15 г; 10,51 ммоль; 1,50 экв.). Нагревали смесь при 80 °C в течение 3 часов и разбавляли водой. Удаляли AcCN под вакуумом и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединяли органические слои, промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Полученное твердое вещество промывали EtOAc, фильтровали и сушили с получением 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (1,61 г). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 321,1.

[927] Стадия 4

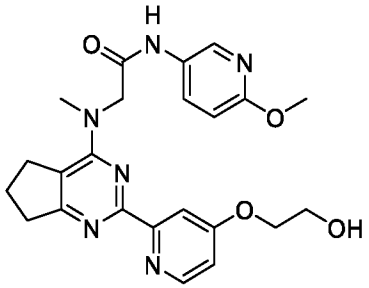
[928] Синтез оловянного реагента Стилле: к раствору 2-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (310,00 мг; 1,21 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (10 мл) при -78 °C добавляли бутиллитий (0,54 мл; 2,70 моль/л; 1,45 ммоль; 1,20 экв.). После перемешивания в течение 30 минут при -78 °C к полученной смеси добавляли трибутил(хлор)станнан (0,36 мл; 1,33 ммоль; 1,10 экв.). После перемешивания в течение 30 минут при -78 °C нагревали раствор до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Гасили смесь ледяной водой и насыщенным солевым раствором и экстрагировали гексаном. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали с получением 2-(трибутилстаннил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина (590 мг).

[929] К раствору 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (175,00 мг; 0,55 ммоль; 1,00 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли синтезированный выше 2-(трибутилстаннил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин (508,64 мг; 1,09

ммоль; 2,00 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (63,04 мг; 0,05 ммоль; 0,10 экв.). После дегазирования с помощью N_2 нагревали смесь при 110 градусах в течение 15 часов. Охлаждали смесь и разбавляли смесью AcCN/вода, фильтровали и подвергали фильтрат очистке методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-[метил({2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (11,4 мг). ЖХМС (ЭР$^+$): $(M+H)^+$ = 462,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,74 (с, 1H), 8,68 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,50 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,01 (дд, J = 9,3, 4,1 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,31 (м, 2H), 3,01 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,14 – 2,03 (м, 2H).

Пример 1.152

[930] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 187)



[931] На схеме 99 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

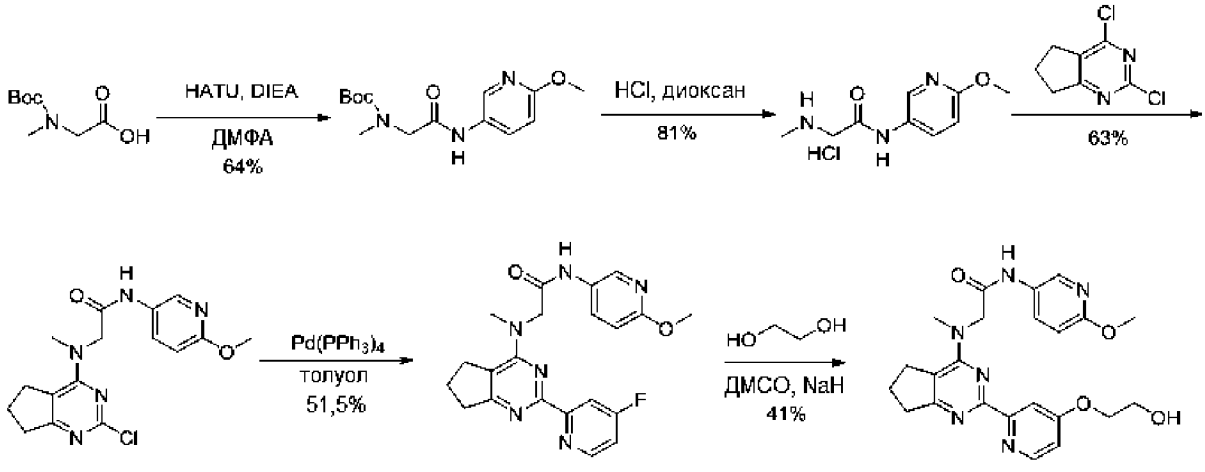
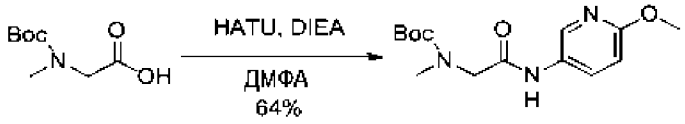


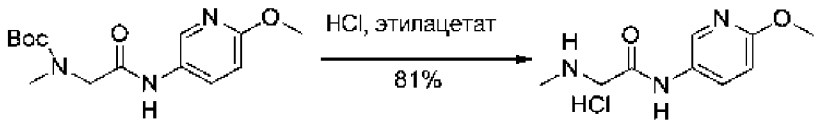
Схема 99

[932] Стадия 1



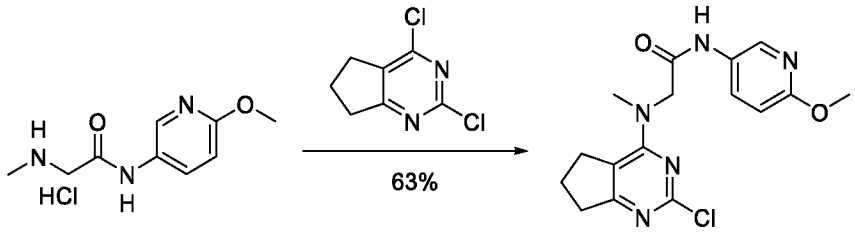
[933] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л помещали N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (40,0 г, 0,211 моль, 1,00 экв.), ДМФА (300 мл), 6-метоксипиридин-3-амин (28,8 г, 0,232 моль, 1,10 экв.), DIEA (54,4 г, 0,422 ммоль, 2,00 экв.). Затем несколькими порциям добавляли HATU (88,16 г, 0,232 моль, 1,10 экв.) при 0 °C. После добавления перемешивали полученный раствор в течение 16 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию, используя 400 мл воды, экстрагировали 3x200 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 2x400 мл воды и 1x 400 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 40 г (4%) трет-бутил-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 296.

[934] Стадия 2



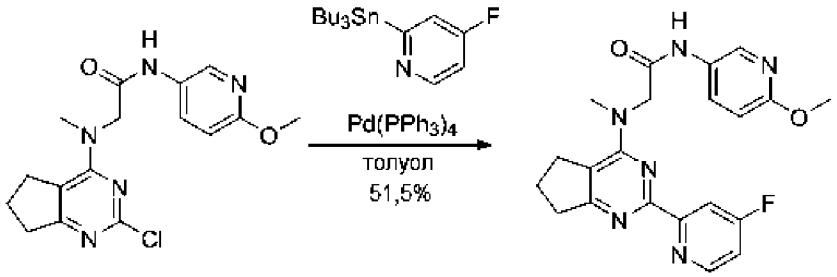
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил-(2-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (40 г, 0,101 моль, 1,00 экв.), ДХМ (200,00 мл). Затем по каплям добавляли HCl (г) (2 М в этилацетате) (300,00 мл) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, концентрировали в вакууме для удаления растворителя и промывали этилацетатом (150 мл). В результате получали 25,5 г (81%) гидрохлорида N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(метиламино)ацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 196.

[935] Стадия 3



[936] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л помещали гидрохлорид N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(метиламино)ацетамида (38,6 г, 0,167 моль, 1,05 экв.), NMP (300,00 мл), 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (30 г, 0,158 моль, 1,00 экв.), DIEA (61,15 г, 0,474 моль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 18 часов при 50 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли 200 мл воды, экстрагировали 3x200 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x300 мл воды и 200 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью ТГФ/петролейный эфир (1:1). В результате получали 35 г (63%) 2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 348.

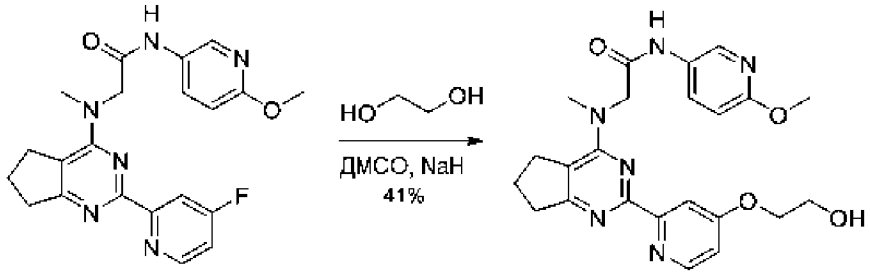
[937] Стадия 4



[938] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид (10 г, 28,8 ммоль, 1,00 экв.), толуол (150 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (20 г, 51,84 ммоль, 1,8 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,04 г, 2,88 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 36 часов при 110 °C на масляной бане. Повторяли реакцию в 2 партиях. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали для удаления растворителя, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью ПЭ/ТГФ (от 100:1 до 1:10). В результате получали 12,1 г (51,5%) 2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-

ил)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 409.

[939] Стадия 5

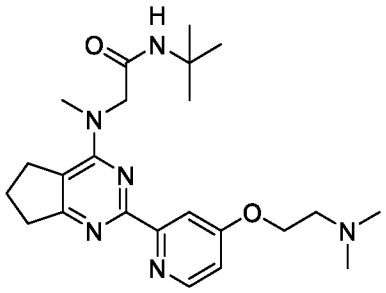


[940] В 3-горлую колбу объемом 250 мл помещали этан-1,2-диол (4,78 г, 77,0 ммоль, 5,0 экв.) и ДМСО (100 мл), по частям добавляли NaH (60% в минеральном масле) (3,08 г, 77,0 ммоль, 5,0 экв.) при 5 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли 2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид (6,3 г, 15,4 ммоль, 1,00 экв.) при 5 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов при комнатной температуре. (Реакцию повторяли в 2 партиях). Выливали реакционную смесь в 200 мл перемешиваемой воды, экстрагировали 3x200 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x300 мл воды и 1x200 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18-800 г, модвижная фаза CH_3CN/H_2O (0,05% FA), увеличение от 10% до 70% за 27 минут, скорость потока 180 мл/мин, детектор 254 нм. Значение pH требуемой фракции доводили до 7~8 с помощью твердого K_2CO_3, экстрагировали дихлорметаном (3x300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток сушили вымораживанием с получением 5,7 г (41%) 2-((2-(4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 451,2. ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,27 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,91 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,04 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,69 (к, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,20 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H).

Пример 1.153

[941] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 348)



[942] На схеме 100 показан синтетический способ получения иллюстративного соединения.

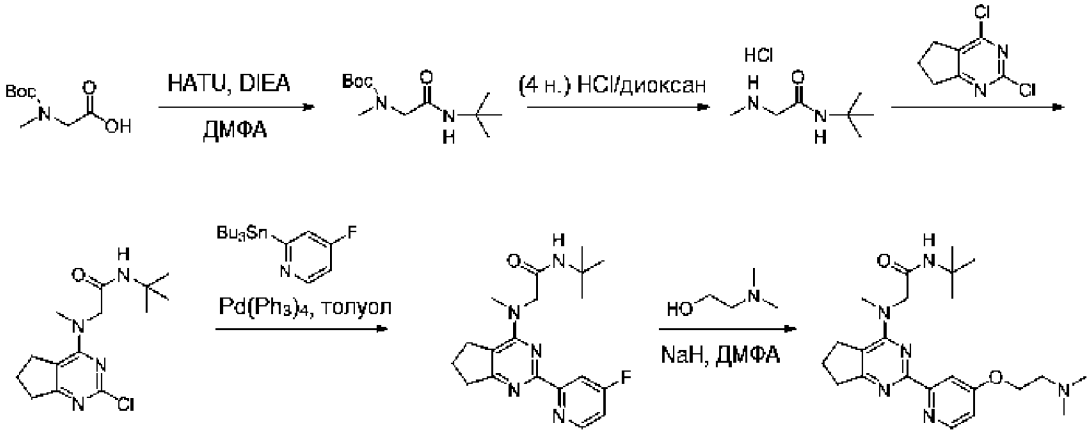


Схема 100

[943] Стадия 1: присоединение фторпиридина:

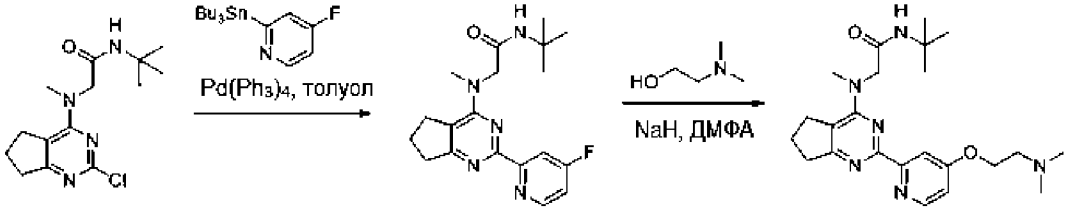


Схема 100-1

[944] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (10 г, 33,8 ммоль, 1,00 экв.), толуол (150,00 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (21,7 г, 60,84 ммоль, 1,8 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,57 г, 3,38 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 60 часов при 110 °C на масляной бане охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали для удаления

растворителя; очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 7 г (58%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 358.

[945] Стадия 2: присоединение 2-(диметиламино)этан-1-ола:

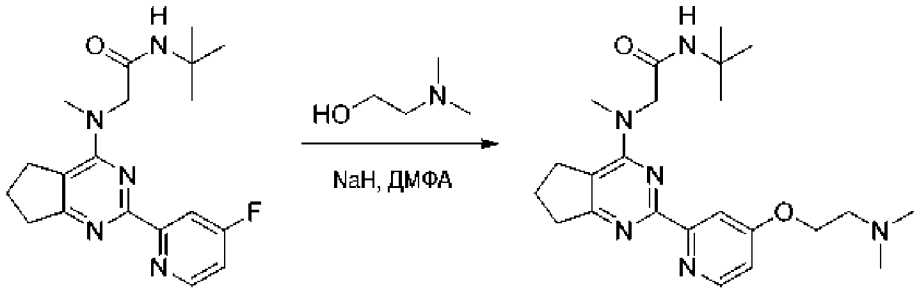


Схема 100-2

[946] В 3-горлую колбу объемом 50 мл помещали 2-(диметиламино)этан-1-ол (112 мг, 1,26 ммоль, 3,0 экв.) и ДМФА (2 мл). По частям добавляли NaH (60% в минеральном масле) (33,6 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) при 0-5 °C. После перемешивания в течение 1 часа к полученной смеси добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (150 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.) при 0-5 °C. Затем перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов при 50 °C. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18-800 г, подвижная фаза CH_3CN/H_2O (0,05% FA), увеличение от 10% до 70% за 27 минут, скорость потока 80 мл/мин, детектор 254 нм. Значение pH требуемой фракции доводили до 7~8 с помощью Na_2CO_3 и экстрагировали смесь дихлорметаном (3x300 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 100,9 мг (56%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 427. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,05 – 1,94 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

[947] Альтернативный способ получения соединения 348

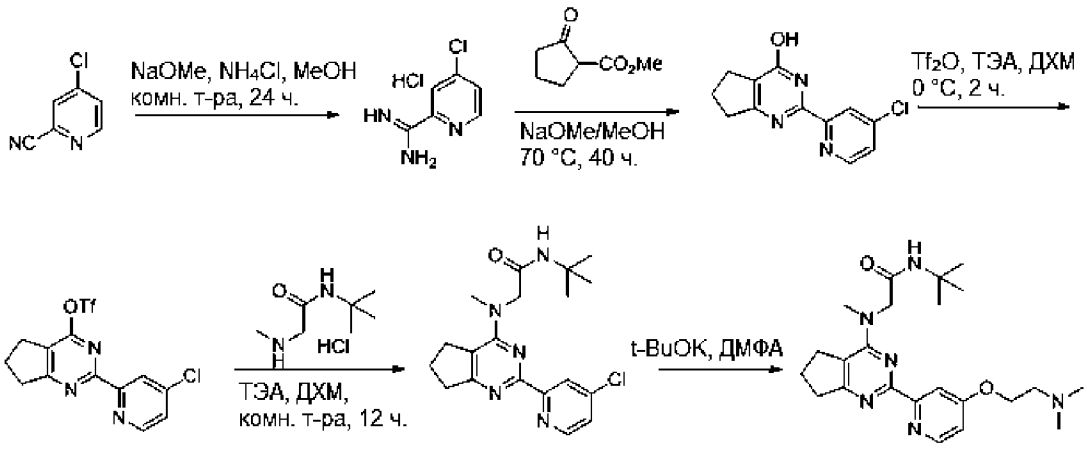


Схема 100-3

[948] В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 4-хлорпиколинонитрил (50 г, 360 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH и NaOMe (1,95 г, 36,1 ммоль, 0,1 экв.). Перемешивали смесь в течение 8 часов при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли NH_4Cl (29,0 г, 541 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали еще 16 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали гидрохлорид 4-хлорпиколинимидамида (63,0 г, 90,90%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-HCl+1]^+$ m/z 156.

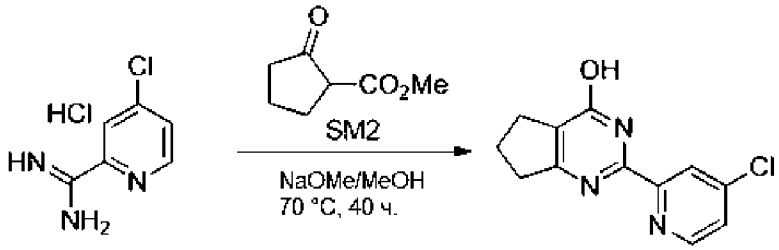


Схема 100-4

[949] В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли гидрохлорид 4-хлорпиколинимидамида (60,0 г, 312 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (600 мл), метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (66,6 г, 468 ммоль, 1,5 экв.) и NaOMe (42,18 г, 781 ммоль, 2,5 экв.) в MeOH при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 40 часов при 70 °C в атмосфере азота. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали MeOH (1x1 500 мл). В результате получали 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (62 г, 80,12%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 248.

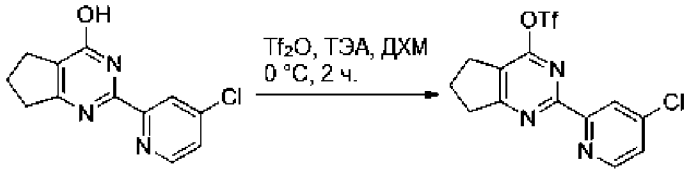


Схема 100-5

[950] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (60 г, 242 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ и ТЭА (123 г, 1211 ммоль, 5,0 экв.). По каплям добавляли перемешанную смесь Tf_2O (137 г, 484 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 2 часа при 0 °C. Гасили реакцию, добавляя NH_4Cl (водн., 500 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 x 600 мл) и объединяли органические слои, и сушили над безводным Na_2SO_4. Полученную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/EA (3:1), с получением 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил трифторметансульфоната (63 г, 68,48%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 380.

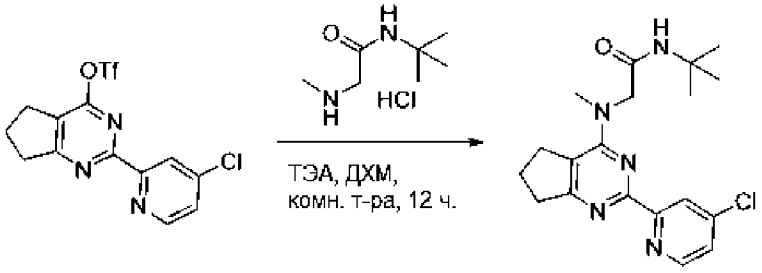


Схема 100-6

[951] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат (24,0 г, 63,3 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (25,6 г, 253,2 ммоль, 4,00 экв.) и дихлорметан (300 мл). Затем добавляли гидрохлорид N-(трет-бутил)-2-(метиламино)ацетамида (14,8 г, 82,3 ммоль, 1,30 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 12 часов гасили реакцию H_2O (200 мл), экстрагировали дихлорметаном (100 мл*1) и отделяли органический слой, и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Растирали остаток в смеси этилацетат/гексан (1:3). Собирали твердое вещество фильтрованием и сушили под инфракрасной лампой в течение 3 часов. В результате получали 21,3 г (90%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 374.

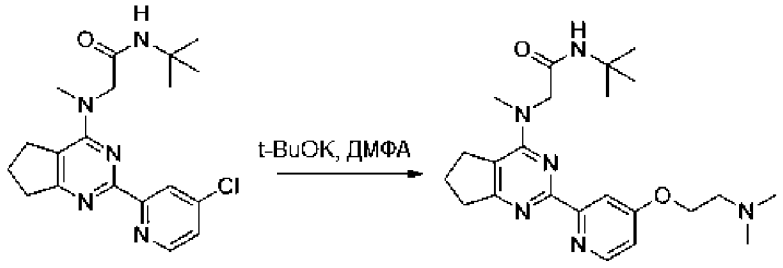
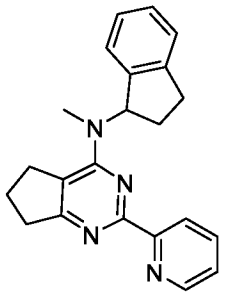


Схема 100-7

[952] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2-(диметиламино)этан-1-ол (2,86 г, 32,17 ммоль, 2,00 экв.) и ДМФА (80 мл). Затем добавляли t-BuOK (3,6 г, 32,17 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 0,5 часа, к полученной выше смеси добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (6,0 г, 16,08 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали еще 5 часов при 60 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, гасили H_2O (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (100 мл*2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл*2) и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: C18-500 г, CH_3CN/H_2O (NH_4HCO_3 0,1%), от 15% до 70% за 30 минут, скорость потока 150 мл/мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 5,5 г (80,29%) N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде коричневого твердого вещества. Полученное твердое вещество растирали в CH_3CN (120 мл), собирали фильтрованием и сушили с получением N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (5,5 г, 98,8%). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 427. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,67 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.154

[953] Синтез N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-N-метил-2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина



[954] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению 92, заменяя азепан на N-метил-1-инданамин. МС (ЭР+): $(M+H)^+$ = 342,9. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,78 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 8,38 (д, *J* = 7,9 Гц, 1Н), 7,83 – 7,74 (м, 1Н), 7,36 (дд, *J* = 7,6, 4,8 Гц, 1Н), 7,32 – 7,27 (м, 1Н), 7,25 – 7,14 (м, 2Н), 6,44 (т, *J* = 8,2 Гц, 1Н), 3,21 (т, *J* = 7,3 Гц, 2Н), 3,14 – 3,03 (м, 3Н), 3,03 – 2,91 (м, 4Н), 2,56 – 2,43 (м, 1Н), 2,18 – 2,05 (м, 3Н).

Пример 1.155

[955] Синтез 2-{4-[(5aS,8aS)-октагидро-2Н-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридина (соединение 18)

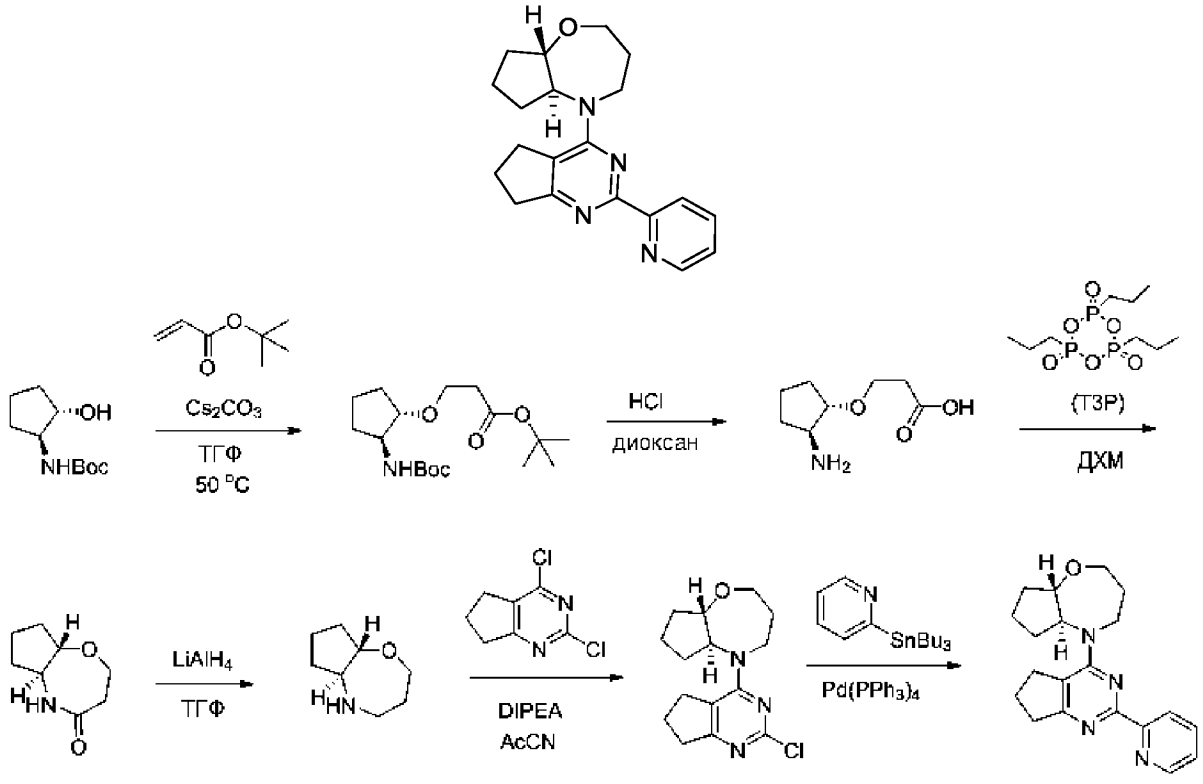
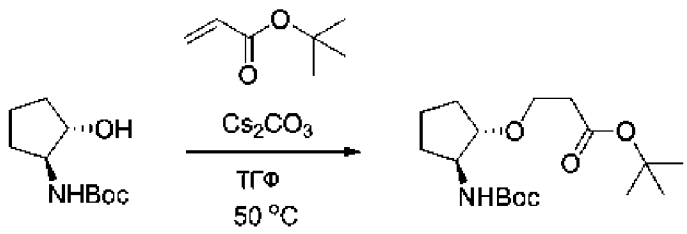


Схема 101

Стадия 1



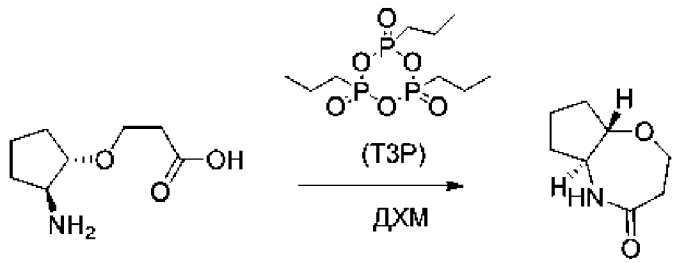
[956] К раствору трет-бутил-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]карбамата (1,24 г; 6,16 ммоль; 1,00 экв.) в трет-бутаноле (20 мл) и трет-бутилпроп-2-еноате (20 мл) добавляли карбонат цезия (2,0 г; 6,16 ммоль; 1,00 экв.), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов, нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 8 часов. Разбавляли раствор EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Объединяли органические слои, сушили и концентрировали, очищали остаток колоночной хроматографией с получением трет-бутил-3-{[(1S,2S)-2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}циклопентил]окси}пропаноата (1,22 г, 60,1%).

[957] Стадия 2



[958] Раствор трет-бутил-3-{[(1S,2S)-2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}циклопентил]окси}пропаноата (1,22 г; 3,70 ммоль; 1,00 экв.) в 4 н. HCl в диоксане (20 мл) перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре, концентрировали смесь с получением 3-{[(1S,2S)-2-(хлорамино)циклопентил]окси}пропановой кислоты в виде густого маслянистого вещества (0,98 г, 126%), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+ = 174,4$.

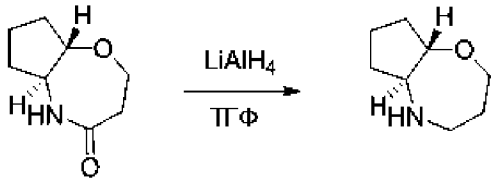
[959] Стадия 3



[960] К раствору 3-{[(1S,2S)-2-аминоциклопентил]окси}пропановой кислоты (1,00 г; 5,77 ммоль; 1,00 экв.) в ДХМ (125 мл) добавляли основание Хюнига (5,03 мл; 28,87 ммоль; 5,00 экв.)

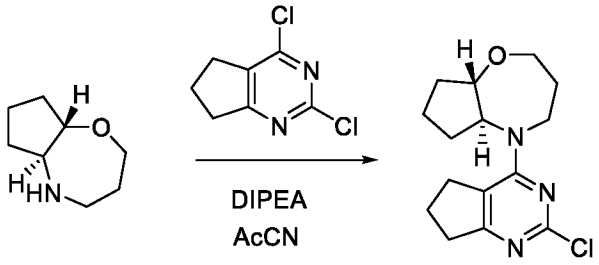
и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (5,16 мл; 8,66 ммоль; 1,50 экв.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, проверка методом ВЭЖХ показала наличие требуемой массы. Концентрировали смесь и очищали остаток колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = 10:1) с получением (5aS,8aS)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-4-она (460 мг, 51%). ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+$ = 156,2.

Стадия 4



[961] К раствору (5aS,8aS)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-4-она (200,00 мг; 1,29 ммоль; 1,00 экв.) в ТГФ (4,5 мл) добавляли алюмогидрид лития (1,29 мл; 2,00 моль/л; 2,58 ммоль; 2,00 экв.) при комнатной температуре. Затем нагревали смесь при 55 °C в течение 2 часов, добавляли еще 1 экв. $LiAH_4$. Через 30 минут добавляли еще 1 экв. $LiAH_4$, затем перемешивали еще 30 минут, охлаждали смесь на ледяной бане, добавляли 0,4 мл воды и 0,1 мл 4 M NaOH, разбавляли полученную суспензию EtOAc (30 мл) и фильтровали через целит, концентрировали фильтрат с получением (5aS,8aS)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепана (175 мг, 96%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+$ = 142,2.

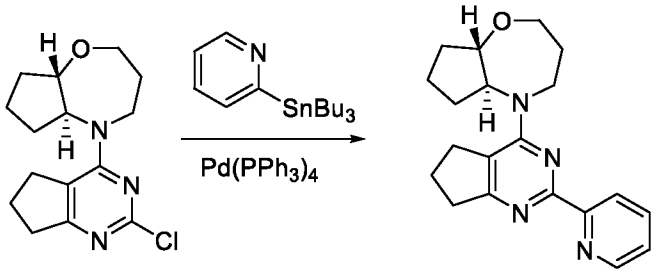
Стадия 5



[962] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (100,00 мг; 0,53 ммоль; 1,00 экв.) и (5aS,8aS)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепина (93,37 мг; 0,66 ммоль; 1,25 экв.) в AcCN (1 мл) добавляли DIPEA (0,18 мл; 1,06 ммоль; 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре и при 80 °C в течение ночи. Концентрировали раствор и очищали неочищенное маслянистое вещество колоночной хроматографией (гексаны/EtOAc = 2:1) с получением 4-[(5aS,8aS)-

октагидро-2Н-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-2-хлор-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидина (130 мг, выход 83,6%). ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+$ = 293,5.

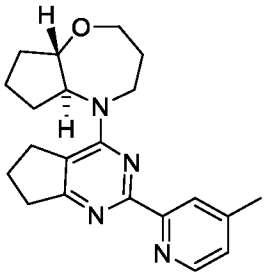
[963] Стадия 6



[964] К раствору 4-[(5aS,8aS)-октагидро-2Н-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-2-хлор-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидина (136,00 мг; 0,46 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (255,63 мг; 0,69 ммоль; 1,50 экв.), затем тетракис(трифенилфосфан)палладий (53,49 мг; 0,05 ммоль; 0,10 экв.). Нагревали раствор при 105 °С в течение 15 часов, охлаждали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-{4-[(5aS,8aS)-октагидро-2Н-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридина (101 мг, 64,5%). ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+$ = 337,3. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (д, J = 4,7 Гц, 1Н), 8,31 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 8,01 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,57 (дд, J = 7,5, 4,8 Гц, 1Н), 4,40 (дд, J = 15,3, 5,9 Гц, 1Н), 4,23 (тт, J = 17,0, 10,0 Гц, 2Н), 3,91 – 3,83 (м, 1Н), 3,73 (дд, J = 15,4, 10,9 Гц, 1Н), 3,52 (тд, J = 12,1, 2,5 Гц, 1Н), 3,12 (дп, J = 29,5, 7,3, 6,9 Гц, 2Н), 2,91 (т, J = 7,9 Гц, 2Н), 2,44 – 2,32 (м, 1Н), 2,03 (дд, J = 10,8, 5,0 Гц, 2Н), 2,01 – 1,83 (м, 2Н), 1,78 (к, J = 9,5, 8,4 Гц, 1Н), 1,71 (т, J = 4,3 Гц, 1Н), 1,70 – 1,63 (м, 1Н), 1,56 (п, J = 10,2 Гц, 1Н), 1,44 – 1,30 (м, 1Н).

Пример 1.156

[965] Синтез 2-{4-[(5aS,8aS)-октагидро-2Н-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-2-ил}-4-метилпиридина (соединение 45)



[966] Соединение 45 синтезировали аналогично соединению 18, заменяя 2-

(трибутилстаннил)пиридин на 2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 351. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,38 (дд, J = 15,1, 5,9 Гц, 1H), 4,18 (дтд, J = 23,0, 10,0, 7,0 Гц, 2H), 3,91 – 3,82 (м, 1H), 3,64 (дд, J = 15,3, 10,8 Гц, 1H), 3,49 (тд, J = 12,0, 2,5 Гц, 1H), 3,16 – 3,00 (м, 2H), 2,83 (дд, J = 8,7, 7,1 Гц, 2H), 2,41 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,00 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,94 – 1,84 (м, 2H), 1,79 – 1,63 (м, 3H), 1,55 (п, J = 10,3 Гц, 1H), 1,40 – 1,25 (м, 1H).

Пример 1.157

[967] Синтез 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан-2-она (соединение 46)

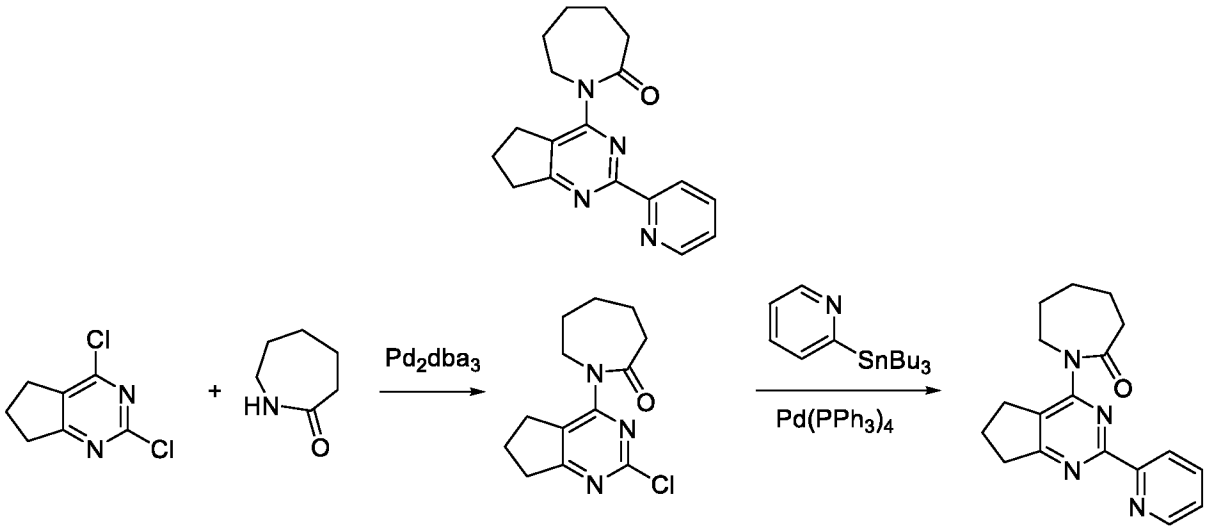
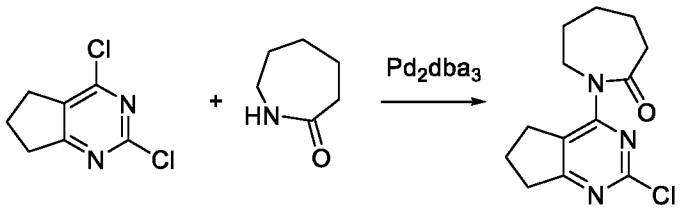


Схема 102

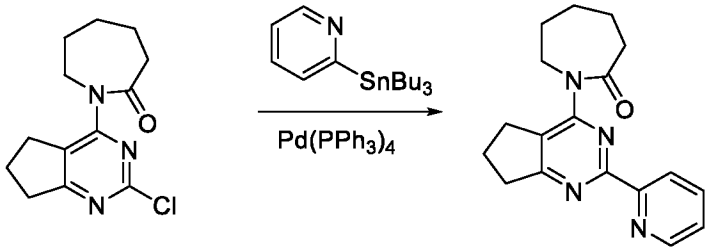
Стадия 1



[968] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (100,00 мг; 0,53 ммоль; 1,00 экв.) и 2-азепанона (65,84 мг; 0,58 ммоль; 1,10 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли карбонат цезия (258,53 мг; 0,79 ммоль; 1,50 экв.), Xantphos (30,61 мг; 0,05 ммоль; 0,10 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (24,22 мг; 0,03 ммоль; 0,05 экв.). После нагревания при 100 °C в течение 3 часов разбавляли смесь AcCN, фильтровали через целит, концентрировали фильтрат и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-{2-хлор-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил}азепан-2-она (16 мг, 11% yield). ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+$ = 342,7.

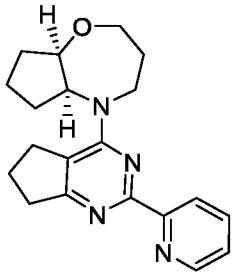
Стадия 2



[969] К раствору 2-(трибутилстаннил)пиридина (44,33 мг; 0,12 ммоль; 2,00 экв.) и 1-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}азепан-2-она (16,00 мг; 0,06 ммоль; 1,00 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфан)палладий (6,96 мг; 0,01 ммоль; 0,10 эквзатем дегазировали и нагревали при 100 °C в течение ночи, концентрировали и подвергали остаток очистке методом препаративной ВЭЖХ с получением 1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]азепан-2-она (5,4 мг, 29,1%). ЖХМС (ЭР) $(M+H)^+$ = 308,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 – 8,71 (м, 1H), 8,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (дд, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H), 7,54 – 7,47 (м, 1H), 3,92 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,64 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 2,15 – 2,03 (м, 2H), 1,80 – 1,68 (м, 8H).

Пример 1.158

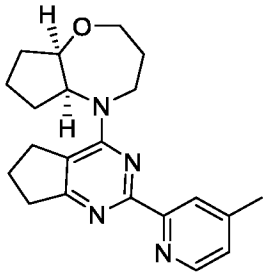
[970] Синтез 2-{4-[(5aS,8aR)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}пиридина (соединение 48)



[971] Соединение 48 синтезировали аналогично соединению 18, заменяя трет-бутил-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]карбамат на трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]карбамат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 337,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,69 (дт, J = 4,8, 1,3 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,95 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J = 7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 5,04 – 4,93 (м, 1H), 4,16 (дт, J = 14,1, 4,1 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 4,02 – 3,92 (м, 1H), 3,68 (ддд, J = 15,2, 10,6, 5,2 Гц, 1H), 3,43 (ддд, J = 12,5, 9,9, 6,2 Гц, 1H), 3,22 – 3,11 (м, 2H), 3,14 – 3,04 (м, 1H), 2,97 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,23 – 1,84 (м, 7H), 1,81 – 1,58 (м, 2H).

Пример 1.159

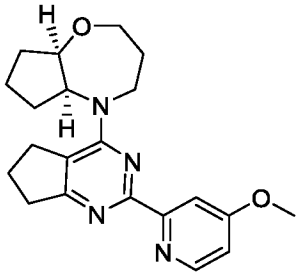
[972] Синтез 2-{4-[(5aS,8aR)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}-4-метилпиридина (соединение 49)



[973] Соединение 49 синтезировали аналогично соединению 18, заменяя трет-бутил-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]карбамат на трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]карбамат, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 351,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 5,00 (дк, J = 10,5, 4,5 Гц, 1H), 4,19 (дт, J = 14,6, 4,2 Гц, 1H), 3,99 (ддд, J = 15,8, 6,6, 3,4 Гц, 2H), 3,69 (ддд, J = 15,2, 10,5, 5,3 Гц, 1H), 3,44 (ддд, J = 12,5, 9,9, 6,3 Гц, 1H), 3,23 – 3,12 (м, 1H), 3,16 – 3,05 (м, 2H), 2,98 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,24 – 1,85 (м, 7H), 1,82 – 1,58 (м, 2H).

Пример 1.160

[974] Синтез 2-{4-[(5aS,8aR)-октагидро-2H-циклопента[b][1,4]оксазепин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил}-4-метоксипиридина (соединение 54)

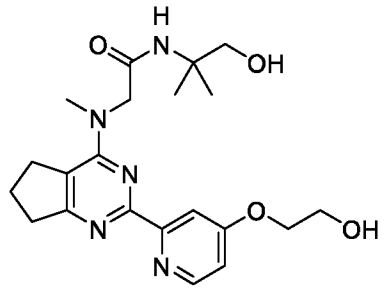


[975] Соединение 54 синтезировали аналогично соединению 18, заменяя трет-бутил-N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]карбамат на трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]карбамат, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 367,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,50 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 5,9, 2,6 Гц, 1H), 4,98 (тд, J = 9,7, 8,9, 4,3 Гц,

1H), 4,14 (дт, *J* = 14,6, 4,2 Гц, 1H), 4,05 – 3,93 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,68 (ддд, *J* = 15,2, 10,5, 5,2 Гц, 1H), 3,44 (ддд, *J* = 12,5, 10,0, 6,2 Гц, 1H), 3,22 – 3,12 (м, 1H), 3,14 – 3,04 (м, 1H), 2,95 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,23 – 1,84 (м, 5H), 2,03 (с, 3H), 1,81 – 1,69 (м, 1H), 1,69 – 1,59 (м, 1H).

Пример 1.161

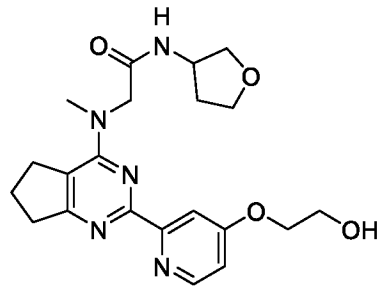
[976] Синтез N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 148)



[977] Соединение 148 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 2-амино-2-метил-1-пропанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 416. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,90 (ш, 1H), 4,28-4,07 (м, 4H), 3,76 (т, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,18 (с, 6H).

Пример 1.162

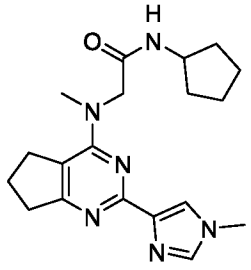
[978] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(оксолан-3-ил)ацетамида (соединение 149)



[979] Соединение 149 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на гидрохлорид оксолан-3-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,22-4,75 (м, 1H), 4,34-4,12 (м, 5H), 3,83-3,52 (м, 5H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,15-1,89 (м, 3H), 1,79-1,68 (м, 1H).

Пример 1.163

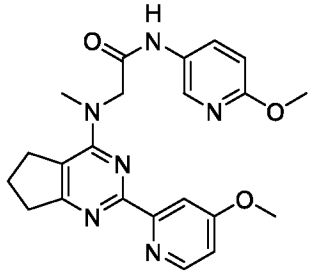
[980] Синтез N-циклопентил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 150)



[981] Соединение 150 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на циклопентанамин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 355. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,05 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,02 (к, *J* = 6,6, 13,5 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,07 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,73 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,63-1,34 (м, 6H).

Пример 1.164

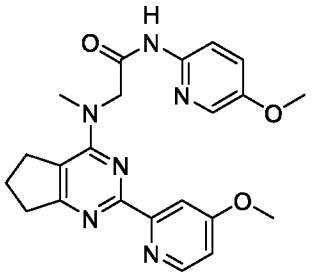
[982] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 151)



[983] Соединение 151 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 421. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,26 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,94 (м, 2H).

Пример 1.165

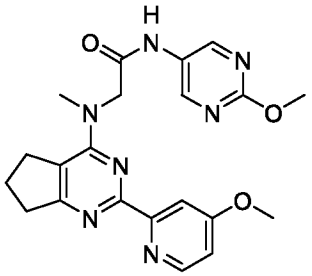
[984] Синтез N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 152)



[985] Соединение 152 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 5-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 421. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,55 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,20 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H).

Пример 1.166

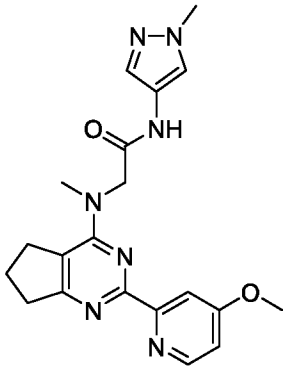
[986] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамида (соединение 153)



[987] Соединение 153 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 5-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 421. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,55 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,20 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H).

Пример 1.167

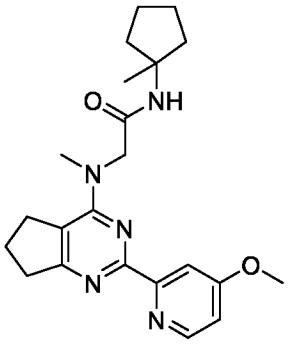
[988] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 154)



[989] Соединение 154 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 1-метилпиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 394. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,19 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H).

Пример 1.168

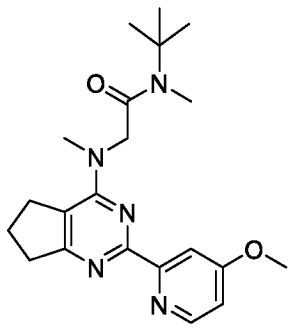
[990] Синтез-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метилциклопентил)ацетамида (соединение 155)



[991] Соединение 155 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 2 оксолан-3-амин на гидрохлорид 1-метилциклопентан-1-амина. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 396. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,87 (м, 4H), 1,63-1,38 (м, 6H), 1,27 (с, 3H).

Пример 1.169

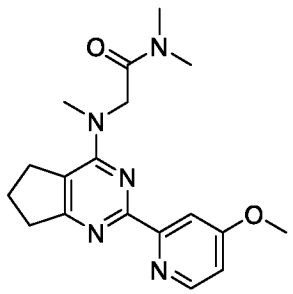
[992] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-метилацетамида (соединение 156)



[993] Соединение 156 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на трет-бутил(метил)амин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,11 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,80 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

Пример 1.170

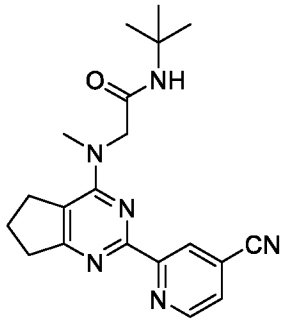
[994] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N,N-диметилацетамида (соединение 157)



[995] Соединение 157 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на гидрохлорид диметиламина. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 342. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,12 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,93(м, 2H).

Пример 1.171

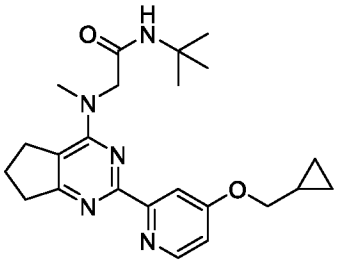
[996] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-цианопиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 158)



[997] Соединение 158 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 2-(триметилстаннил)пиридин-4-карбонитрил. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 365. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,92 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,92 (дд, J = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,32 (с, 3 H), 3,19 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,01 (т, J = 7,6 Гц, 2H).

Пример 1.172

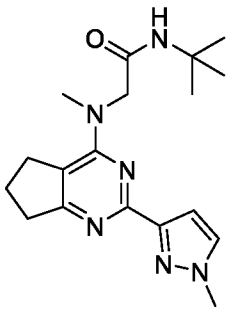
[998] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 159)



[999] Соединение 159 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 4-(циклопропилметокси)-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 410. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,97 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,25 (с, 9H),1,25-1,20 (м, 1H), 0,66-0,54 (м, 2H), 0,43-0,32 (м, 2H).

Пример 1.173

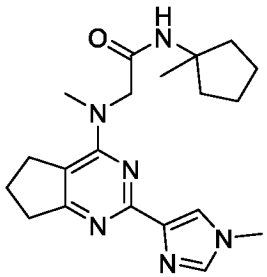
[1000] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 160)



[1001] Соединение 160 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 343. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 7,69 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,81 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,08 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,13-1,84 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.174

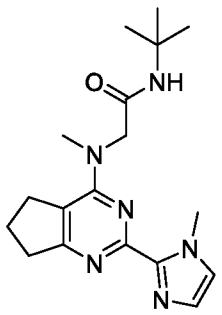
[1002] Синтез 2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклопентил)ацетамида (соединение 161)



[1003] Соединение 161 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 1-метилциклопентан-1-амин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 369. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,16 (с, 1H), 7,74 (д, J =1,5 Гц, 1H), 7,71(ш, 1H), 7,61 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,07 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,99-1,89 (м, 4H), 1,60-1,44 (м, 6H), 1,29 (с, 3H).

Пример 1.175

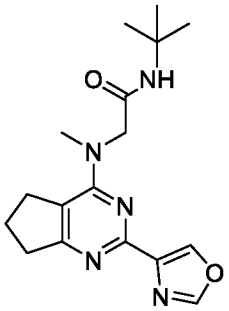
[1004] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 162)



[1005] Соединение 162 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 1-метил-2-(трибутилстаннил)-1H-имидазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 343. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 7,68 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,09 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.176

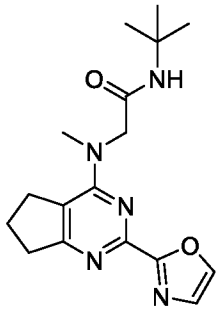
[1006] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(1,3-оксазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 163)



[1007] Соединение 163 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 2-(триизопропилсилил)-4-(триметилстаннил)оксазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 330. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,62 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,10 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.177

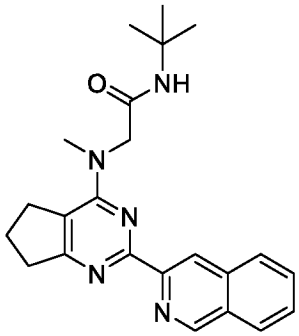
[1008] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(1,3-оксазол-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 164)



[1009] Соединение 164 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 2-(триметилстаннил)-1,3-оксазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 330. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,23 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (д, J=0,8 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,11 (т, J =7,3 Гц, 2H), 2,80 (т, J=7,9 Гц, 2H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.178

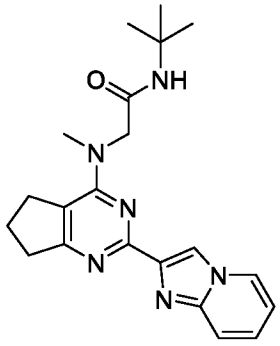
[1010] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 165)



[1011] Соединение 165 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 3-(триметилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 390. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,40 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,21-8,16 (м, 2H), 8,12 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87-7,69 (м, 3H), 4,20 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,18 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,93 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.179

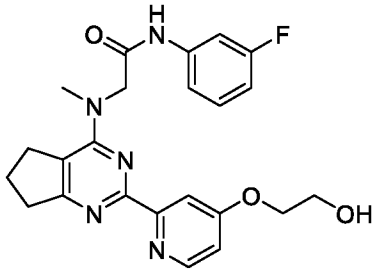
[1012] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 166)



[1013] Соединение 166 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 2-(триметилстаннил)имидазо[1,2-a]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 379. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,31-7,19 (м, 1H), 6,92 (тд, J=6,7, 1,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,11 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7,9 Гц, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.180

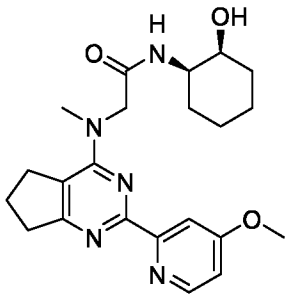
[1014] Синтез N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 167)



[1015] Соединение 167 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя 1-циклогексиламин на 3-фторанилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,46 (ш, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,57 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,41-7,25 (м, 2H), 7,04-6,96 (м, 1H), 6,85 (дд, J = 8,4, 4,9 Гц, 1H),5,18-4,62 (ш, 1H), 4,55-4,31 (м, 2H), 4,15-3,95 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,2 Гц, 2H) 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,22-1,98 (м, 2H).

Пример 1.181

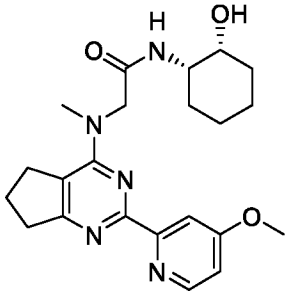
[1016] Синтез N-[(1R,2S)-2-гидроксициклогексил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 168)



[1017] Соединение 168 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (1R,2S)-2-аминоциклогексан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 412. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71-3,58 (м, 2H), 3,25 (s 3H),3,14 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,67-1,15 (м, 8H).

Пример 1.182

[1018] Синтез N-[(1S,2R)-2-гидроксициклогексил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 169)

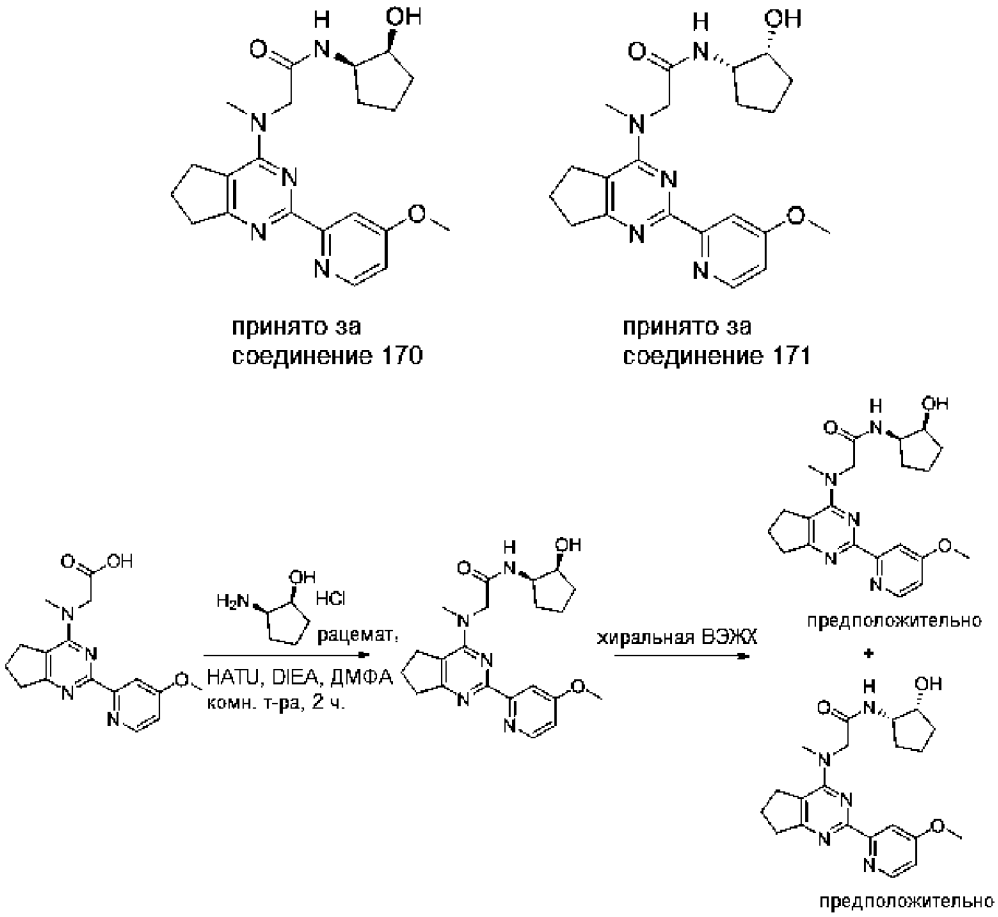


[1019] Соединение 169 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (1S,2R)-2-аминоциклогексан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 412. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,69-1,32 (м, 6H), 1,31-1,14 (м, 2H).

Пример 1.183a и пример 1.183b

[1020] Синтез N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 170) и N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-

ил](метил)амино}ацетамида (соединение 171)



[1021] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]уксусную кислоту (120 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5,00 мл), HATU (174 мг, 0,45 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (148 мг, 1,145 ммоль, 3,00 экв.) и гидрохлорид (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ола (63,04 мг, 0,45 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 25 °C. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% $NH_3.H_2O$) и CH_3CN (от 35% CH_3CN до 50% за 10 мин); детектор: УФ, 254 нм. Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом.

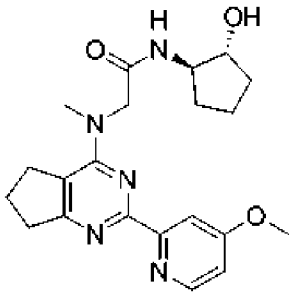
[1022] Полученный продукт разделяли методом хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 20*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: A: н-гексан/ДХМ=5:1, B: этанол+0,1% ДЭА; скорость потока: 90 мл/мин; градиент: 30% B за 20 мин. В результате

получали 35,1 мг (23,13%) N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества и 37,2 мг (24,52%) N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. Полученные соединения анализировали методом аналитической хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза: A: н-гексан/ДХМ=5:1, B: этанол+0,1% ДЭА; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 30% B за 6 минут.

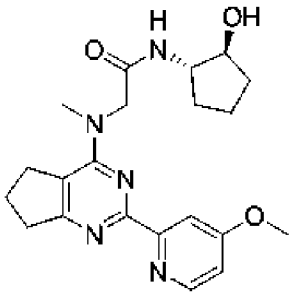
[1023] Соединение 170: хиральная ВЭЖХ: время удерживания 3,09 мин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 398. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 16,7 Гц, 1H), 4,19 (д, *J* = 16,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,98-3,79 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 3H), 1,58-1,39 (м, 3H). Соединение 171: хиральная ВЭЖХ: время удерживания 3,88 мин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 398. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6, м.д.): δ ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-*d*6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 16,7 Гц, 1H), 4,19 (д, *J* = 16,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,98-3,79 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,74-1,68 (м, 3H), 1,58-1,39 (м, 3H).

Пример 1.183c и пример 1.183d

[1024] Синтез N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 172) и N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 173)



принято за соединение 172



принято за соединение 173

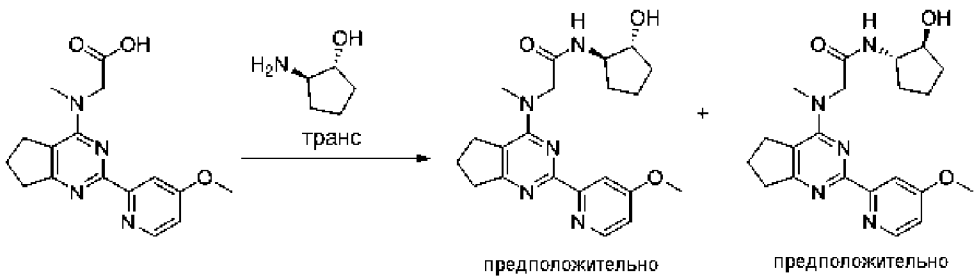


Схема 103

[1025] К перемешиваемому раствору [[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]уксусной кислоты (300 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (616 мг, 4,77 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (1,819 г, 4,77 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (30 мл) по частям добавляли (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол (482 мг, 4,77 ммоль, 5,0 экв.) при 20 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при 60 °C. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18; подвижная фаза A: CH_3CN, подвижная фаза B: вода; скорость потока: 20 мл/мин, с получением 200 мг рацемического продукта, который разделяли методом хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Lux Amylose-1, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: н-гексан, подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 90 мл/мин; градиент: 50% B за 36 мин; 220 нм. В результате получали N-[(1R,2R)-2-гидроксициклопентил]-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамид (85 мг, 22,41%) и N-[(1S,2S)-2-гидроксициклопентил]-2-[[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамид (80 мг, 21,09%) в виде белого твердого вещества. Полученные соединения подвергали аналитической хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: CHIRALPAK IC, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза: A: н-гексан, подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% B за 6 мин.

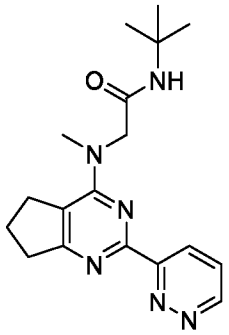
[1026] Соединение 172: хиральная ВЭЖХ: время удерживания 4,594 мин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 398,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.д.): δ 8,53 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 4,46 (ш, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,90(с, 3H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,19 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,99(т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,71-1,57 (м, 3H), 1,48-1,38 (м, 1H).

[1027] Соединение 173: хиральная ВЭЖХ: время удерживания 5,942 мин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 398,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.д.): δ 8,52 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,88 (дд, *J* = 2,7, 5,7 Гц, 1H), 4,48 (ш, 1H), 4,22 (ш, 2H), 3,90(с, 3H), 3,89-3,82 (м, 1H),

3,80-3,78 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,99(т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,15-2,07 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,71-1,55 (м, 3H), 1,48-1,38 (м, 1H).

Пример 1.184

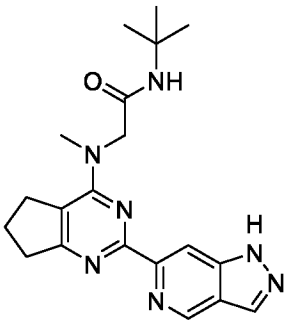
[1028] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(пиридазин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 175)



[1029] Соединение 175 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)пиридазин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 341, ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,00 (дд, *J* = 2,3, 1,3 Гц, 1H), 9,36 (дд, *J* = 5,3, 1,3 Гц, 1H), 8,37 (дд, *J* = 5,3, 2,3 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,15-1,82 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.185

[1030] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 176)

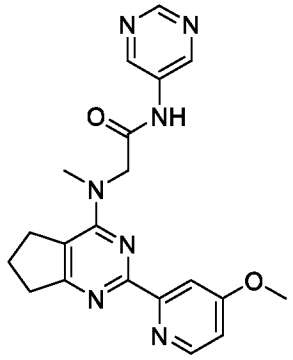


[1031] Соединение 176 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 6-(триметилстаннил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 380,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): 9,16 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,06-1,93 (м, 2H),

1,25 (с, 9Н).

Пример 1.186

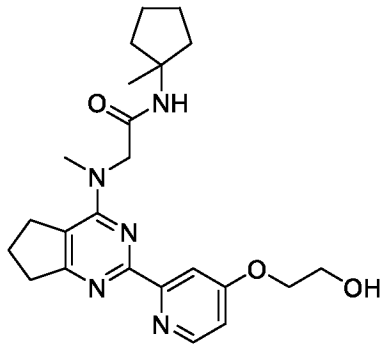
[1032] Синтез 2-[метил({2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 178)



[1033] Соединение 178 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 5-пиримидинамин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 392. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,69 (с, 1Н), 9,00 (с, 2Н), 8,87 (с, 1Н), 8,42 (д, J = 5,4 Гц, 1Н), 7,74 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J = 5,4, 2,4 Гц, 1Н), 4,45 (с, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 3,39 (с, 3Н), 3,22 (т, J = 7,5 Гц, 2Н), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,10-1,95 (м, 2Н).

Пример 1.187

[1034] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метилциклопентил)ацетамида (соединение 179)

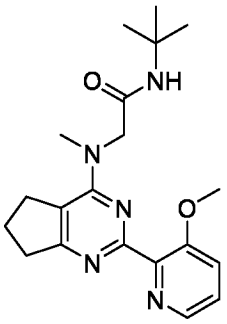


[1035] Соединение 179 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на гидрохлорид 1-метилциклопентан-1-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426,3. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, J = 5,4 Гц, 1Н), 7,84 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,04 (дд, J = 5,4, 2,4 Гц, 1Н), 4,93 (ш, 1Н), 4,21-4,09 (м, 4Н), 3,76 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 3,14 (т, J = 7,5 Гц, 2Н),

2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,89 (м, 4H), 1,60-1,40 (м, 6H), 1,28 (с, 3H).

Пример 1.188

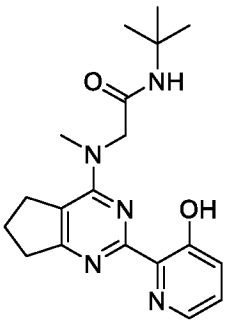
[1036] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(3-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 180)

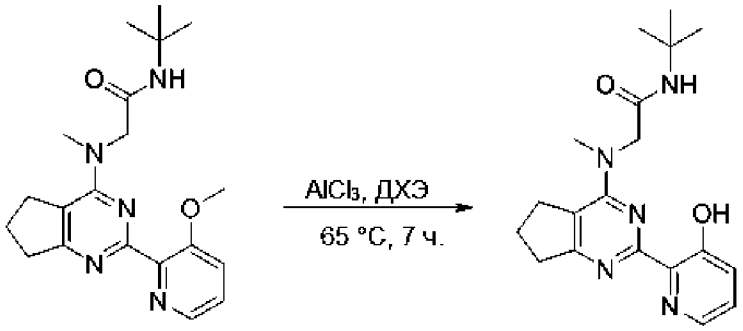


[1037] Соединение 180 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 370. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,12 (дд, J = 4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,55-7,36 (м, 3H), 4,09 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,15-3,07 (м, 5H), 2,74 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,87 (м, 2H), 1,22 (с, 9H).

Пример 1.189

[1038] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(3-гидроксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 181)



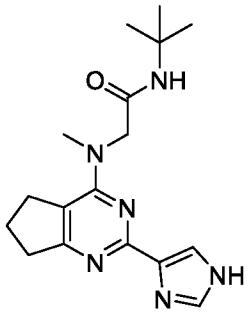


[1039] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-трет-бутил-2-[[2-(3-

метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамид (50 мг, 0,135 ммоль, 1,00 экв.), ДХЭ (5 мл) и $AlCl_3$ (54 мг, 0,406 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 7 часов при 65 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток растворяли в 4 мл MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Waters I): колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,05% FA) и CH_3CN (от 5% CH_3CN до 35% за 15 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 17,1 мг (35,6%) N-трет-бутил-2-[[2-(3-гидроксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 356. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 14,21 (с, 1H), 8,31-8,13 (м, 1H), 7,88-7,69 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,99-2,81 (м, 2H), 2,11-1,89 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.190

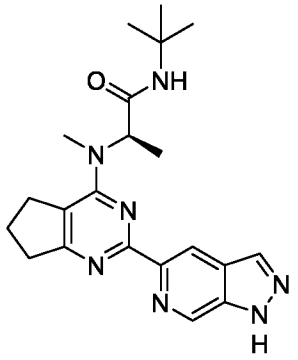
[1040] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 182)



[1041] Соединение 182 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 1-(трифенилметил)имидазол-4-илбороновую кислоту. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 329; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,44 (ш, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,09 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,15-1,77 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.191

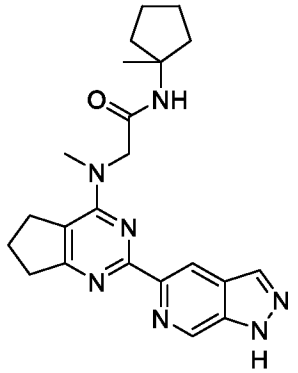
[1042] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]пропанамида (соединение 183)



[1043] Соединение 183 синтезировали аналогично соединению 101, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 5-(триметилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 394,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 13,75 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,92 (s,1H), 5,17 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,22 (дт, *J* = 15,6, 7,9 Гц, 1H), 3,16-3,08 (м, 4H), 2,99-2,72 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 2H), 1,34 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.192

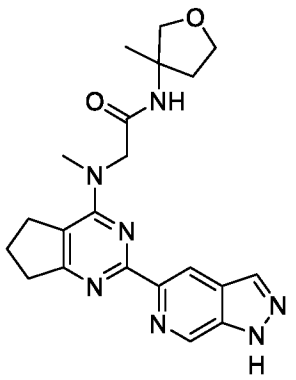
[1044] Синтез 2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(1-метилциклопентил)ацетамида (соединение 184)



[1045] Соединение 184 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на гидрохлорид 1-метилциклопентан-1-амина, и заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 5-(триметилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 406,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 13,40 (с, 1H), 9,09 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 8,80 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,26 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,09-1,97 (м, 4H), 1,48 (дт, *J* = 16,7, 7,2 Гц, 6H), 1,28 (с, 3H).

Пример 1.193

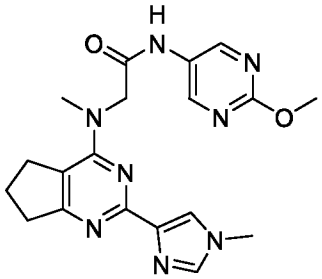
[1046] Синтез 2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(3-метилоксолан-3-ил)ацетамида (соединение 185)



[1047] Соединение 185 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 3-метилоксолан-3-амин, и заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 5-(триметилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 408,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ13,71 (ш, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,78 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,26 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,82 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,77–3,66 (м, 2H), 3,49 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,25 (дт, *J* = 12,9, 6,5 Гц, 1H), 2,01 (г, *J* = 8,1, 7,5 Гц, 2H), 1,80 (дт, *J* = 12,5, 7,6 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H).

Пример 1.194

[1048] Синтез N-(2-метоксипиримидин-5-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 186)



[1049] Соединение 186 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 2-метоксипиримидин-5-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 395; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,49 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 7,69 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,12 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,74 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H).

Пример 1.195

[1050] Синтез 1-(4-метоксифенил)-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-она (соединение 188)

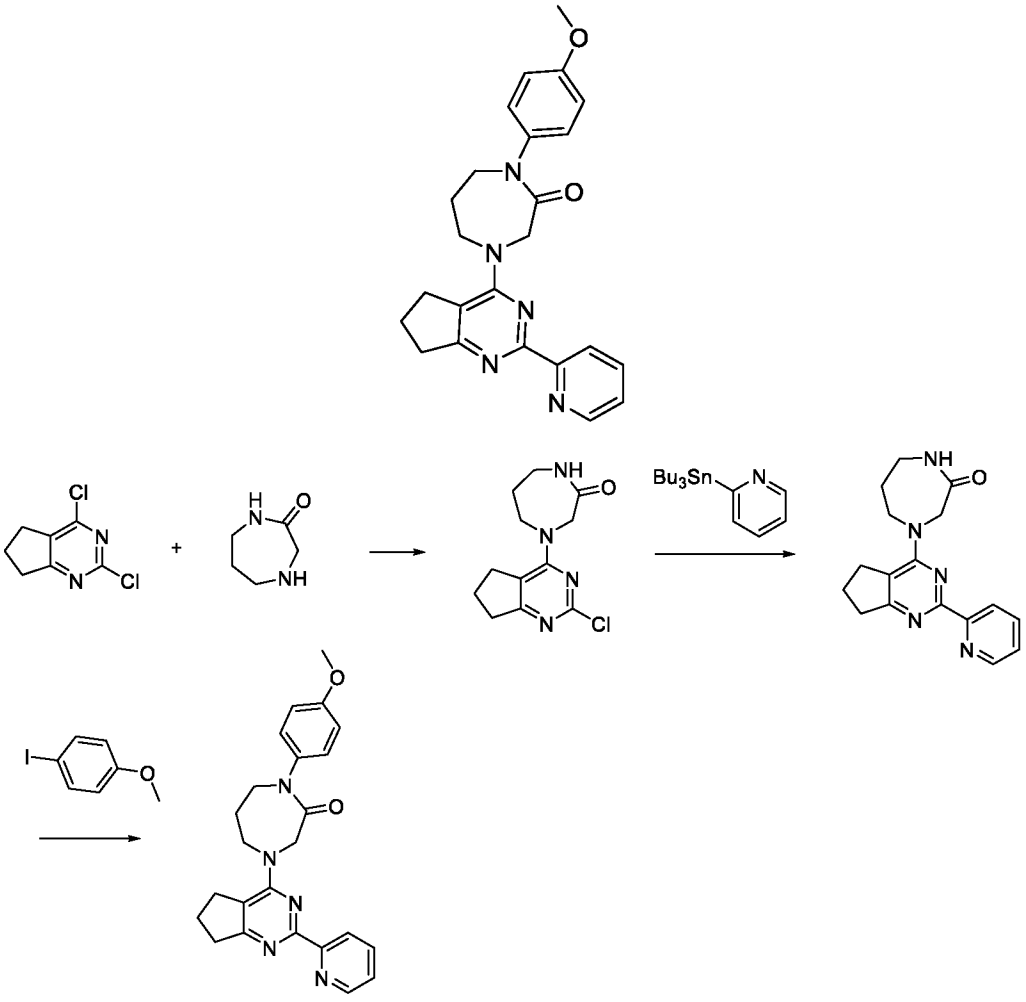
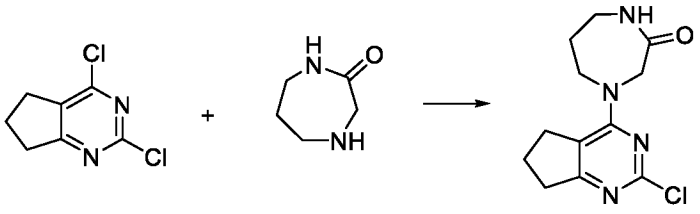
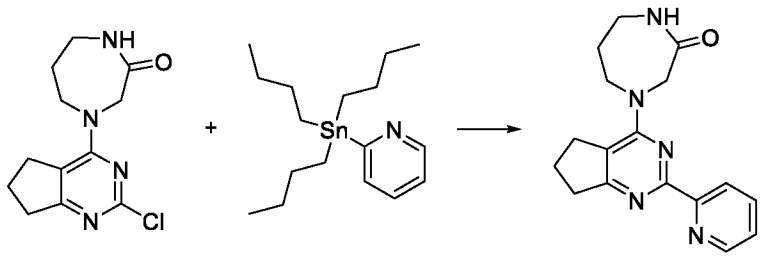


Схема 104



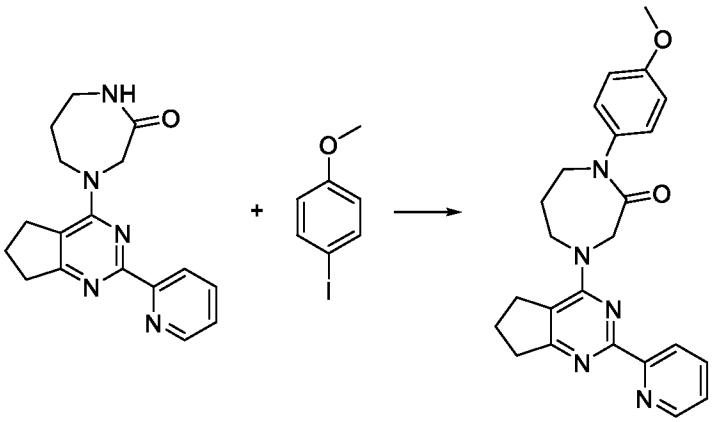
[1051] К раствору 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (200 мг; 1,06 ммоль; 1 экв.) в ацетонитриле (3,5 мл) добавляли гидрохлорид 1,4-диазепан-2-она (191 мг; 1,27 ммоль; 1,2 экв.) и основание Хюнига (0,74 мл; 4,23 ммоль; 4 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 70 °C в течение 24 часов. Выпаривали реакционную смесь и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент метанол/дихлорметан) с получением 4-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-1,4-диазепан-2-она (279 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 266,9$.

Стадия 2



[1052] 4-{2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}-1,4-диазепан-2-он (279 мг; 1,05 ммоль; 1 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл) и продували смесь газообразным аргоном. Добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (0,68 мл; 2,09 ммоль; 2 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладий (121 мг; 0,1 ммоль; 0,1 экв.) и перемешивали реакционную смесь на нагревательном блоке при 108 °C в течение 18 часов. Выпаривали реакционную смесь и очищали обращенно-фазовой хроматографией (C18, градиент ацетонитрил/0,1% HCOOH-вода) с получением 4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-она (66 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 310,0$.

Стадия 3

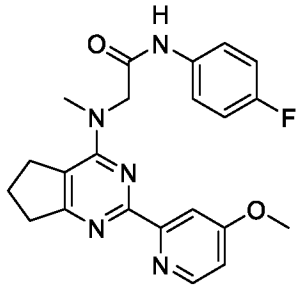


[1053] 4-[2-(Пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-он (59 мг; 0,19 ммоль; 1 экв.), 1-иод-4-метоксибензол (54 мг; 0,23 ммоль; 1,2 экв.), 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (13,5 мг; 0,1 ммоль; 0,5 экв.), трехосновный фосфат калия (121 мг; 0,57 ммоль; 3 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (3,5 мл). Продували смесь газообразным аргоном. Добавляли иодид меди (I) (12,7 мг; 0,07 ммоль; 0,35 экв.), закрывали емкость и перемешивали на нагревательном блоке при 120 °C в течение 48 часов. Охлаждали реакционную смесь, фильтровали, выпаривали и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-100% ацетонитрил/0,1% водный раствор

муравьиной кислоты) с получением 1-(4-метоксифенил)-4-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-2-она (33 мг, 42%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 416,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, 80°C) δ 7,18 – 6,65 (м, 8H), 4,43 – 4,11 (м, 2H), 3,87 – 3,54 (м, 11H), 2,15 – 1,96 (м, 4H).

Пример 1.196

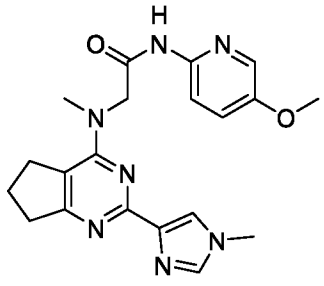
[1054] Синтез N-(4-фторфенил)-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 189)



[1055] Соединение 189 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 408. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72-7,47 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H).

Пример 1.197

[1056] Синтез N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 190)

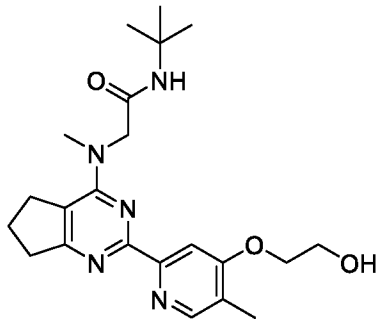


[1057] Соединение 190 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 4-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 394; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,51 (с, 1H), 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,12 (т, J =

7,2 Гц, 2H), 2,74 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H).

Пример 1.198

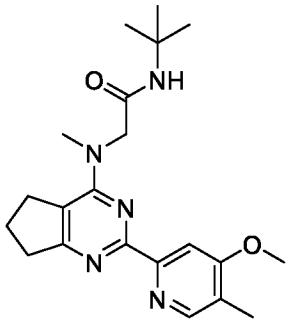
[1058] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)-5-метилпиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 191)



[1059] Соединение 191 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя 2-хлорпиридин-4-ол на 2-хлор-5-метилпиридин-4-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,93 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,20-4,17 (м, 4H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,11-1,93 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.199

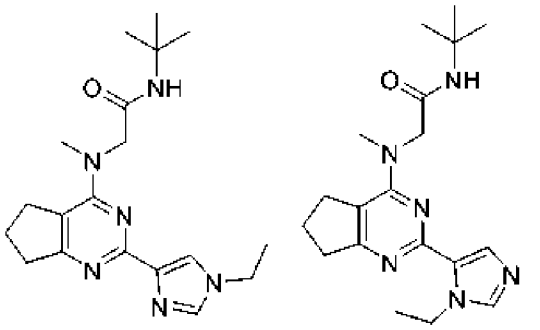
[1060] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 192)



[1061] Соединение 192 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-метокси-5-метил-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.200 и пример 1.201

[1062] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 193) и N-трет-бутил-2-{[2-(1-этил-1H-имидазол-5-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 194)



Соединение 193 Соединение 194

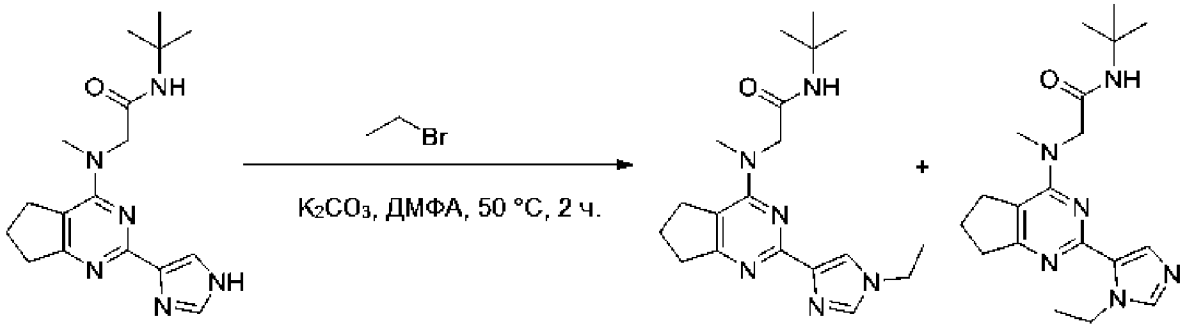


Схема 105

[1063] Раствор N-трет-бутил-2-[[2-(3H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида (300,00 мг, 0,913 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (252,49 мг, 1,827 ммоль, 2 экв.) и бромэтана (149,30 мг, 1,370 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (5,00 мл) перемешивали в течение 2 часов при 50 °C в атмосфере воздуха. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-трет-бутил-2-[[2-(3-этилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида (соединение 192, 86 мг, 26,41%) и N-трет-бутил-2-[[2-(1-этилимидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида (соединение 193, 102 мг, 31,32%) в виде белого твердого вещества.

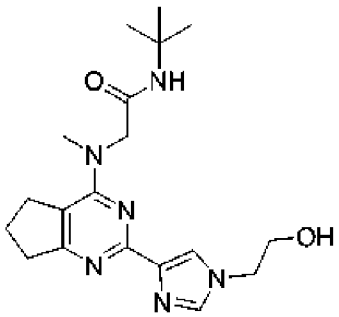
[1064] Соединение 193: ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 357; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,80 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,64 (ш, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,03 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,08 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,73 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,86 (м, 2H), 1,39 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,25

(с, 9Н).

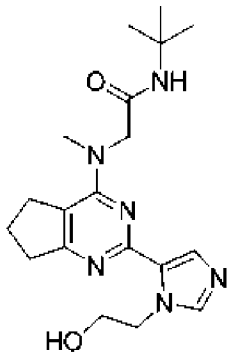
[1065] Соединение 194: ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 357; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (д, J = 1,3 Гц, 1Н), 7,61 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,58 (ш, 1Н), 4,53 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 4,11 (с, 2Н), 3,19 (с, 3Н), 3,08 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 2,75 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,03-1,82 (м, 2Н), 1,31 (т, J = 7,1 Гц, 3Н), 1,24 (с, 9Н).

Пример 1.202 и пример 1.203

[1066] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-4-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 195) и N-трет-бутил-2-({2-[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-имидазол-5-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 196)



Соединение 195



Соединение 196

[1067] Соединение 195 и соединение 196 синтезировали аналогично соединению 193 и соединению 194, заменяя бромэтан на 2-(2-иодэтокси)оксан.

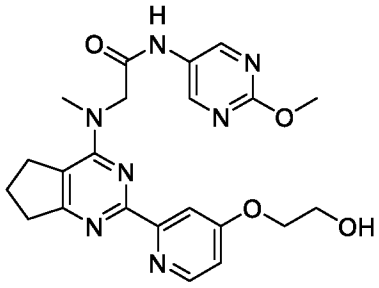
[1068] Соединение 195: ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 373; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ7,77 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 7,62 (ш, 1Н), 7,61 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 5,00 (т, J = 4,5 Гц, 1Н), 4,10 (с, 2Н), 4,03 (т, J = 5,4 Гц, 2Н), 3,69 (к, J = 5,1 Гц, 2Н), 3,20 (с, 3Н), 3,06 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 2,73 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,02-1,79 (м, 2Н), 1,25 (с, 9Н).

[1069] Соединение 196: ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 373; ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ7,66 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,62 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 4,89 (т, J = 5,3 Гц, 1Н), 4,56 (т, J = 5,5 Гц, 2Н), 4,09 (с, 2Н), 3,67 (д, J = 5,3 Гц, 2Н), 3,18 (с, 3Н), 3,08 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 2,75 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,00-1,90 (м, 2Н), 1,26 (с, 9Н).

Пример 1.204

[1070] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-

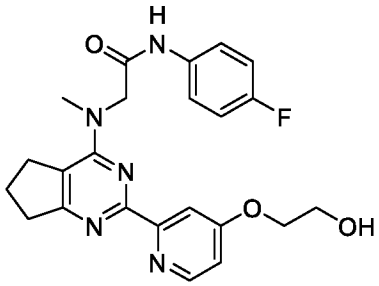
ил}(метил)амино)-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамида (соединение 197)



[1071] Соединение 197 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 2-метоксипиримидин-5-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 452. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,51(с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,44-8,42 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,77-7,76 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03-7,01(дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,92 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,42 (ш, 2H), 4,05 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,70 (к, J = 5,1 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H).

Пример 1.205

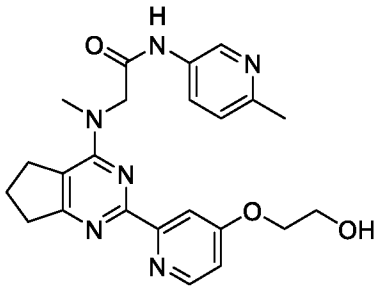
[1072] Синтез N-(4-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 198)



[1073] Соединение 198 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 9,1, 5,1 Гц, 2H), 7,12 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,02 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H).

Пример 1.206

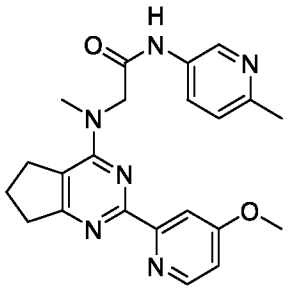
[1074] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 199)



[1075] Соединение 199 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 435. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,02 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,03 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,69 (к, J = 5,1 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,08-2,01 (м, 2H).

Пример 1.207

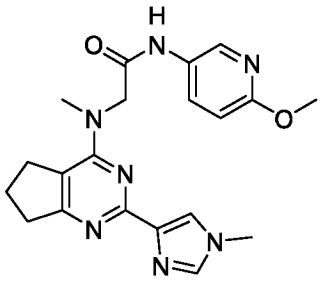
[1076] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 200)



[1077] Соединение 200 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 405. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,60 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,11-1,96 (м, 2H).

Пример 1.208

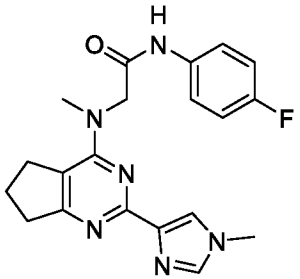
[1078] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 201)



[1079] Соединение 201 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 394; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,27 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J* = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,31(с, 3H), 3,13 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,74 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H).

Пример 1.209

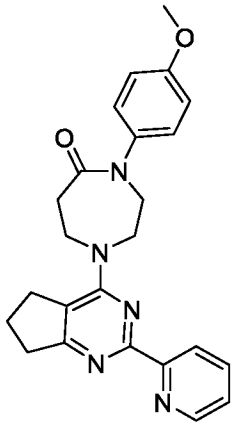
[1080] Синтез N-(4-фторфенил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 202)



[1081] Соединение 202 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 381; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,28 (с, 1H), 7,70-7,60 (м, 4H), 7,17-7,11 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,12 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,74 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H).

Пример 1.210

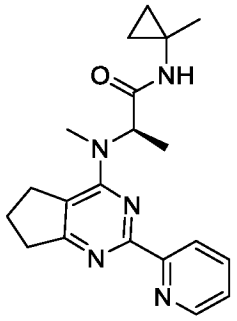
[1082] Синтез 4-(4-метоксифенил)-1-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]-1,4-диазепан-5-он (соединение 203)



[1083] Соединение 203 синтезировали аналогично соединению 188, заменяя гидрохлорид 1,4-диазепан-2-она на гидрохлорид 1,4-диазепан-5-она. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 416,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,16 – 6,73 (м, 8H), 4,29 – 3,76 (м, 11H), 3,06 – 2,85 (м, 6H).

Пример 1.211

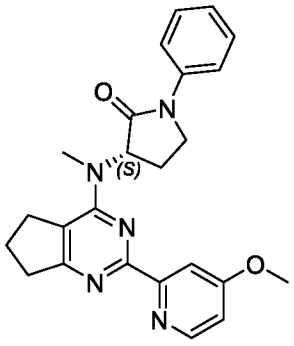
[1084] Синтез (2R)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(1-метилциклопропил)пропанамида (соединение 204)



[1085] Соединение 204 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя циклогексиламин на 1-метилциклопропан-1-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 352,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,78 – 8,71 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 – 8,35 (м, 1H), 8,06 – 7,96 (м, 1H), 7,59 (ддд, J = 7,6, 4,7, 1,2 Гц, 1H), 5,02 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (м, 5H), 2,99 – 2,87 (м, 2H), 2,14 – 1,93 (м, 2H), 1,37 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H), 0,61 – 0,41 (м, 4H).

Пример 1.212

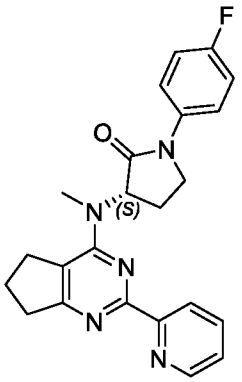
[1086] Синтез (3S)-3-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-фенилпирролидин-2-она (соединение 205)



[1087] Соединение 205 синтезировали аналогично соединению 130, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 416,3. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,37 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 7,70 – 7,66 (м, 2Н), 7,40 – 7,34 (м, 2Н), 7,17 – 7,12 (м, 1Н), 6,97 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1Н), 5,49 – 5,31 (м, 1Н), 3,99 – 3,86 (м, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 3,24 – 3,19 (м, 5Н), 2,87 – 2,81 (м, 2Н), 2,46 – 2,30 (м, 2Н), 2,07 – 1,97 (м, 2Н).

Пример 1.213

[1088] Синтез (3S)-1-(4-фторфенил)-3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пирролидин-2-она (соединение 206)

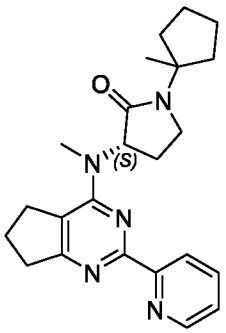


[1089] Соединение 206 синтезировали аналогично соединению 130, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту, и заменяя анилин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 404,2. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,54 (д, J = 4,7 Гц, 1Н), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J = 9,0, 4,9 Гц, 2Н), 7,68 – 7,56 (м, 1Н), 7,39 – 7,33 (м, 1Н), 7,26 – 7,18 (м, 2Н), 5,29 (с, 1Н), 3,99 – 3,84 (м, 2Н), 3,25 – 3,21 (м, 5Н), 2,88 – 2,80 (м, 2Н), 2,46 –

2,27 (м, 2H), 2,06 – 1,96 (м, 2H).

Пример 1.214

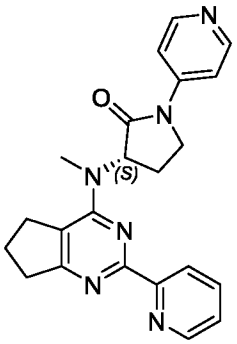
[1090] Синтез (3S)-3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(1-метилциклопентил)пирролидин-2-она (соединение 207)



[1091] Соединение 207 синтезировали аналогично соединению 130, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту, и заменяя анилин на хлорид 1-метилциклопентан-1-аминия. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 392,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,77 – 8,56 (м, 1H), 8,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,95 – 7,79 (м, 1H), 7,51 – 7,34 (м, 1H), 5,36 – 5,12 (м, 1H), 3,63 – 3,46 (м, 2H), 3,22 – 3,14 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,82 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 2,14 – 1,93 (м, 5H), 1,78 – 1,54 (м, 6H), 1,21 (с, 3H).

Пример 1.215

[1092] Синтез (3S)-3-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-1-(пиридин-4-ил)пирролидин-2-она (соединение 208)

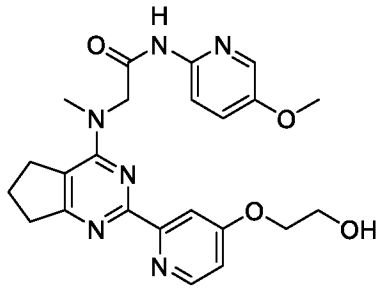


[1093] Соединение 208 синтезировали аналогично соединению 130, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту на (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(метилсульфанил)бутановую кислоту, и заменяя анилин на 4-пиридинамин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 386,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (д, J = 4,9 Гц,

1H), 8,48 – 8,44 (м, 2H), 7,97 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,84 – 7,78 (м, 2H), 7,49 – 7,42 (м, 1H), 7,35 – 7,29 (м, 1H), 4,14 – 3,91 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 2,99 – 2,93 (м, 2H), 2,62 – 2,51 (м, 2H), 2,17 – 2,11 (м, 2H).

Пример 1.216

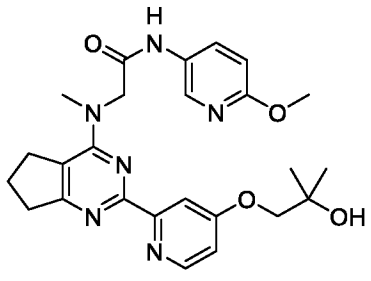
[1094] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида (соединение 209)



[1095] Соединение 209 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 5-метокси-2-аминопиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 451. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,54(с, 1H), 8,44-8,42 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,04-8,03(д, *J* = 3,0Гц, 1H), 7,98-7,95 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,77-7,76 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,42-7,38 (дд, *J* = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,99-6,96 (дд, *J* = 5,6, 2,7 Гц, 1H), 4,90-4,87 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,02-3,96 (к, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,69-3,64 (к, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,22-3,17 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,85-2,80 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,98 (м, 2H).

Пример 1.217

[1096] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 210)



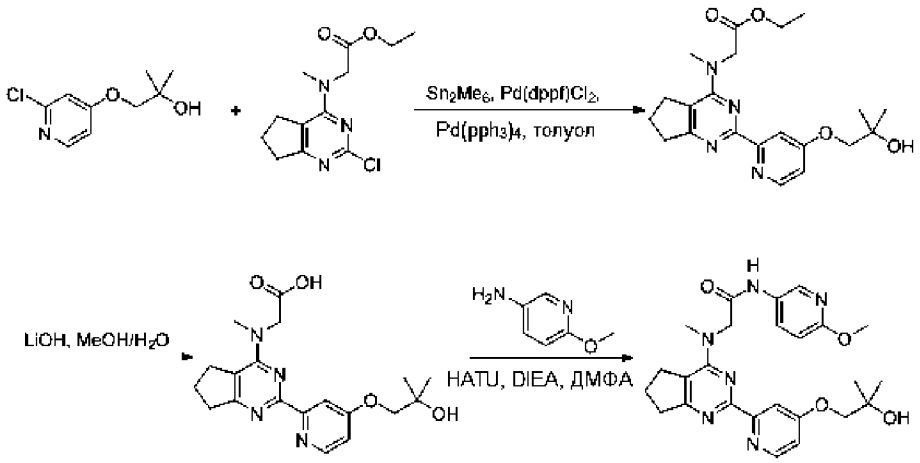
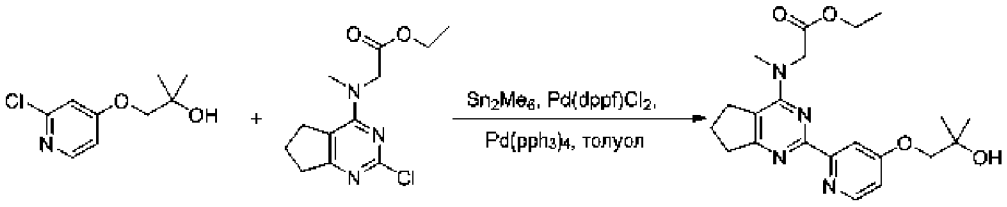


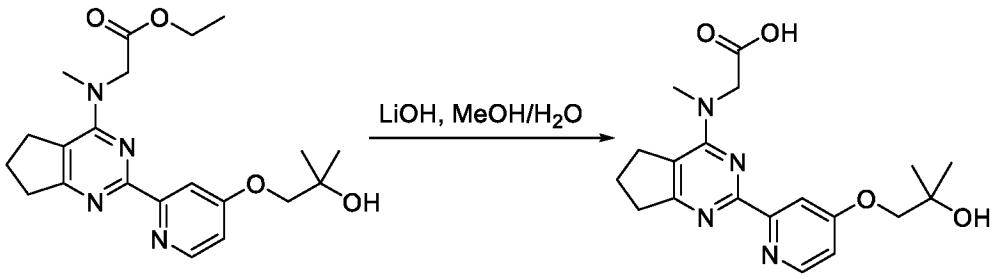
Схема 106

Стадия 1



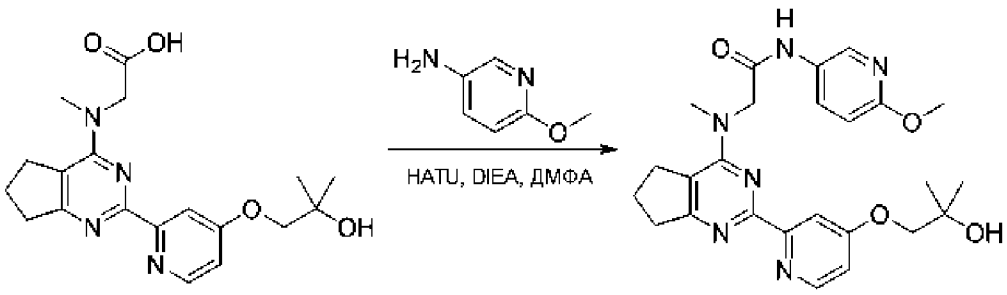
[1097] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 1-[(2-хлорпиридин-4-ил)окси]-2-метилпропан-2-ол (1,00 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.), толуол (30 мл), Sn_2Me_6 (1,71 г, 5,22 ммоль, 1,05 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,57 г, 0,49 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 100 °C. К полученной смеси добавляли этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (0,94 г, 3,48 ммоль, 0,70 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,57 г, 0,49 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (20:1). В результате получали 300 мг (15,11%) этил-2-([2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетата в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 401.

Стадия 2



[1098] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этил-2-([2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (300 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (3 мл). Затем по каплям добавляли раствор LiOH (36 мг, 1,50 ммоль, 2,00 экв.) в H_2O (1 мл) при перемешивании при 25 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C и концентрировали под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл дихлорметана и отделяли водный слой, и концентрировали под вакуумом. В результате получали 150 мг (52,92%) литио-2-([2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-Li+H+1]^+$ m/z 373.

Стадия 3

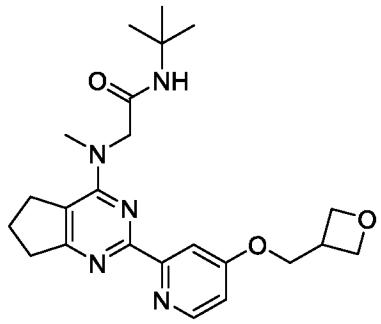


[1099] К перемешиваемому раствору ([2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)уксусной кислоты (200,00 мг, 0,537 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-2-метоксипиридина (80 мг, 0,64 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (138,8 мг, 1,07 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (3 мл) одной порцией добавляли HATU (265,4 мг, 0,69 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C. После перемешивания в течение 5 часов при 0-25 °C очищали полученную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка C18; подвижная фаза A: CH_3CN, подвижная фаза B: вода, скорость потока: 20 мл/мин) с получением 2-[2-[(2S)-2-(2-формил-3-гидроксифеноксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]ацетамида (123,1 мг, 12,3%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 479. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-

d6) δ 10,27 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,82-3,78 (м, 5H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,99 (м, 2H), 1,17 (с, 6H).

Пример 1.218

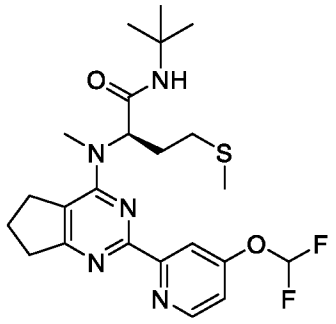
[1100] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[(оксетан-3-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 211)



[1101] Соединение 211 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)-пиридин на 4-(оксетан-3-илметокси)-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 426,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,29 (дд, *J* = 5,9, 2,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,69 (м, 2H), 4,51 – 4,42 (м, 4H), 4,22 (с, 2H), 3,48 – 3,43 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,22 – 3,17 (м, 2H), 2,96 – 2,87 (м, 2H), 2,09 – 1,98 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.219

[1102] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-4-(метилсульфанил)бутанамида (соединение 212)

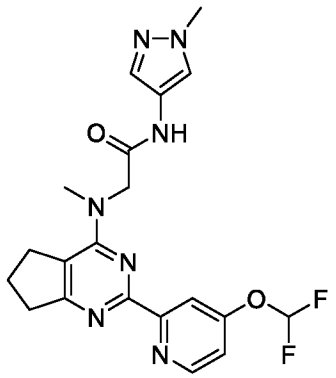


[1103] Соединение 212 синтезировали аналогично соединению 114, заменяя (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метилбутановую кислоту на (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-

(метилсульфанил)бутановую кислоту, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-(дифторметокси)-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 480,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,16 - 1,20 (м, 9 H) 1,89 - 2,15 (м, 7 H) 2,34 - 2,46 (м, 2 H) 2,74 - 2,95 (м, 2 H) 3,00 - 3,14 (м, 4 H) 3,18 - 3,25 (м, 2 H) 4,97 - 5,09 (м, 1 H) 7,29 (дд, *J*=5,48, 2,35 Гц, 1 H) 7,57 (т, *J*=72,78 Гц, 1 H) 7,81 - 7,87 (м, 1 H) 8,09 (д, *J*=1,96 Гц, 1 H) 8,68 (д, *J*=5,87 Гц, 1 H).

Пример 1.220

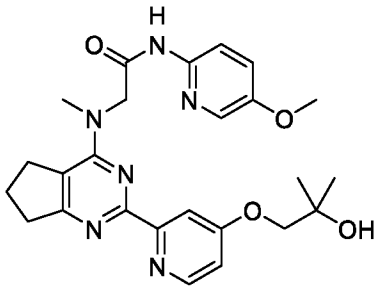
[1104] Синтез 2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 213)



[1105] Соединение 213 синтезировали аналогично соединению 177, заменяя 2-(трибутилстаннил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин на 4-(дифторметокси)-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 429,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,04 - 2,16 (м, 2 H) 3,04 (шт, *J*=7,83 Гц, 2 H) 3,26 - 3,28 (м, 2 H) 3,52 (с, 3 H) 3,70 - 3,74 (м, 3 H) 4,61 - 4,69 (м, 2 H) 6,32 - 6,38 (м, 1 H) 6,36 (д, *J*=1,57 Гц, 1 H) 7,42 - 7,47 (м, 1 H) 7,43 - 7,83 (м, 2 H) 7,63 (т, *J*=73,17 Гц, 1 H) 8,04 - 8,12 (м, 1 H) 8,77 - 8,85 (м, 1 H) 10,78 - 10,86 (м, 1 H).

Пример 1.221

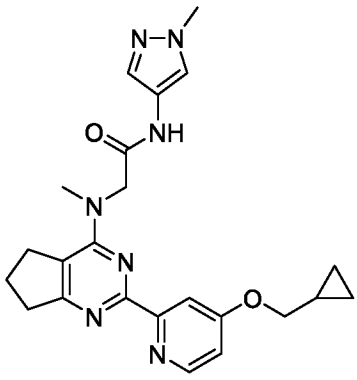
[1106] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида (соединение 214)



[1107] Соединение 214 синтезировали аналогично соединению 210, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 5-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 479,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,51 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,81-3,76 (м, 5H), 3,34 (с, 3H), 3,19 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,15 (с, 6H).

Пример 1.222

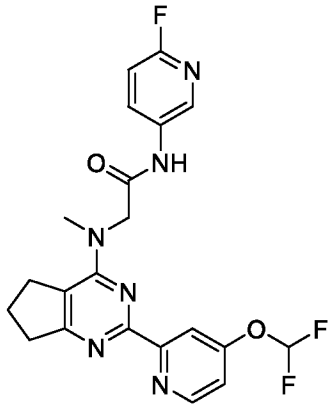
[1108] Синтез 2-({2-[4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 215)



[1109] Соединение 215 синтезировали аналогично соединению 177, заменяя 2-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин на 2-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 443,1,1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,58 (с, 1H), 8,47 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 5,9, 2,6 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,92 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,20 (д, J = 14,8 Гц, 2H), 2,87 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,09 – 1,94 (м, 2H), 1,21 (с, 1H), 0,63 – 0,52 (м, 2H), 0,40 – 0,29 (м, 2H).

Пример 1.223

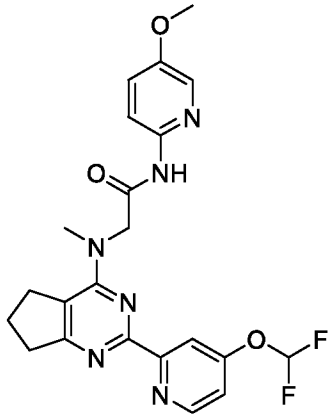
[1110] Синтез 2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-фторпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 216)



[1111] Соединение 216 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-(дифторметокси)-2-(трибутилстаннил)пиридин, и заменяя трет-бутиламин на 6-фтор-3-пиридиниламин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 445,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,03 - 2,16 (м, 2 H) 3,02 (шт, *J*=7,83 Гц, 2 H) 3,26 - 3,29 (м, 2 H) 3,53 (с, 2 H) 4,62 - 4,70 (м, 2 H) 7,11 - 7,18 (м, 1 H) 7,60 (т, *J*=71,99 Гц, 1 H) 7,45 - 7,51 (м, 1 H) 8,05 (шс, 1 H) 8,10 - 8,18 (м, 1 H) 8,45 (шс, 1 H) 8,73 - 8,81 (м, 1 H) 10,80 - 10,89 (м, 1 H).

Пример 1.224

[1112] Синтез 2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида (соединение 217)

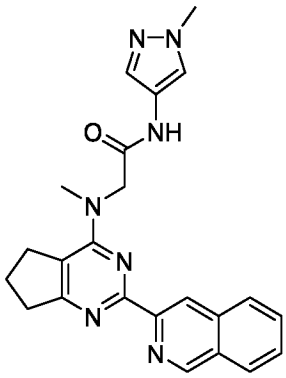


[1113] Соединение 217 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-(дифторметокси)-2-(трибутилстаннил)пиридин, и заменяя заменяя трет-бутиламин на 5-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 456,9. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,04 - 2,13 (м, 2 H) 3,00 (шт, *J*=7,83 Гц, 2 H) 3,28 (шд, *J*=7,04 Гц, 2 H) 3,50 (с, 3 H) 3,77 - 3,80 (м, 3 H) 4,65 - 4,72 (м, 2 H) 7,39 (дд, *J*=9,00, 3,13 Гц, 1 H) 7,41 - 7,80 (м, 1 H) 7,46 (дд, *J*=5,48, 2,35 Гц, 1 H) 7,87 - 7,96 (м, 1 H) 8,03 (д, *J*=2,74 Гц, 1 H) 8,04 - 8,08 (м, 1 H) 8,77 (д, *J*=5,87 Гц, 1 H) 10,73 - 10,79 (м, 1 H).

Пример 1.225

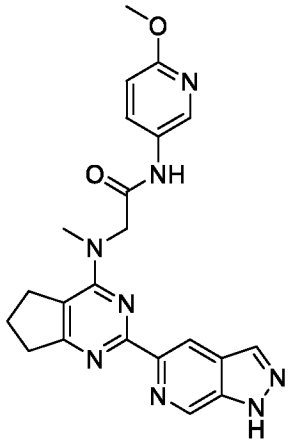
[1114] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 218)



[1115] Соединение 218 синтезировали аналогично соединению 177, заменяя 2-(трибутилстаннил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 414,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,08 - 2,19 (м, 2 H), 3,10 (шт, *J*=7,83 Гц, 2 H), 3,30 - 3,36 (м, 2 H), 3,61 (шс, 3 H), 3,75 - 3,83 (м, 3 H), 4,61 - 4,72 (м, 2 H), 6,32 - 6,42 (м, 1 H), 7,45 - 7,54 (м, 1 H), 7,86 - 7,95 (м, 1 H), 7,95 - 8,08 (м, 2 H), 8,33 (шд, *J*=8,22 Гц, 1 H), 8,79 - 8,98 (м, 1 H), 9,52 - 9,62 (м, 1 H), 10,98 - 11,15 (м, 1 H).

Пример 1.226

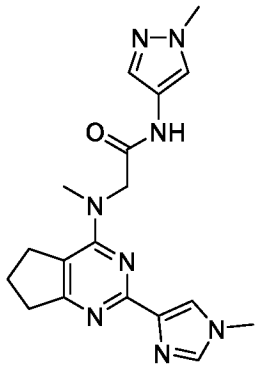
[1116] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 219)



[1117] Соединение 219 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин, и заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 5-(триметилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 431,2; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 13,70 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,70 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,41 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (ддд, *J* = 8,9, 2,8, 1,5 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,20 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,11-1,93 (м, 2H).

Пример 1.227

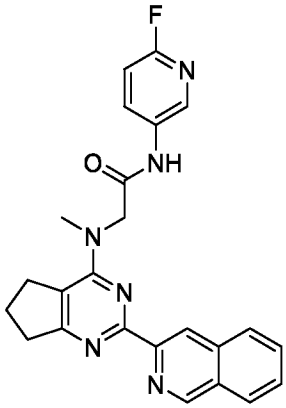
[1118] Синтез N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 220)



[1119] Соединение 220 синтезировали аналогично соединению 177, заменяя 2-(трибутилстаннил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина на 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 367,2; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,73 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,53 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,35 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,92 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,09 – 1,96 (м, 2H).

Пример 1.228

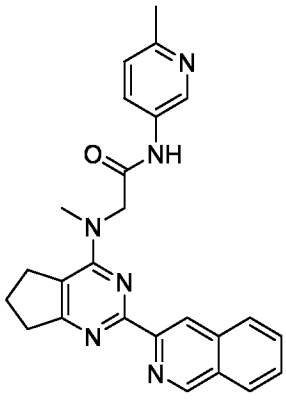
[1120] Синтез N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 221)



[1121] Соединение 221 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 6-фтор-3-пиридиниламин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 429,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,99 - 2,08 (м, 2 H) 2,84 - 2,91 (м, 2 H) 3,20 - 3,26 (м, 2 H) 3,42 (с, 3 H) 4,46 - 4,51 (м, 2 H) 7,10 - 7,16 (м, 1 H) 7,67 - 7,73 (м, 1 H) 7,73 - 7,79 (м, 1 H) 7,81 - 7,86 (м, 1 H) 8,13 - 8,17 (м, 1 H) 8,17 - 8,24 (м, 1 H) 8,43 - 8,48 (м, 1 H) 8,71 - 8,75 (м, 1 H) 9,32 - 9,37 (м, 1 H) 10,67 - 10,74 (м, 1 H)

Пример 1.229

[1122] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 222)

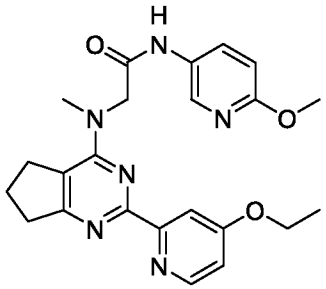


[1123] Соединение 222 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-метил-2-пиридинамин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 425,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,09 -

2,19 (м, 2 H) 2,52 - 2,60 (м, 3 H) 3,11 (шт, *J*=7,83 Гц, 2 H) 3,35 - 3,37 (м, 2 H) 3,64 (с, 3 H) 4,84 - 4,97 (м, 2 H) 7,66 - 7,75 (м, 1 H) 7,85 - 7,93 (м, 1 H) 7,93 - 8,00 (м, 1 H) 8,28 - 8,37 (м, 2 H) 8,45 - 8,65 (м, 1 H) 9,02 - 9,10 (м, 1 H) 9,18 - 9,28 (м, 1 H) 9,51 - 9,60 (м, 1 H) 12,14 - 12,47 (м, 1 H)

Пример 1.230

[1124] Синтез 2-{[2-(4-этоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 223)

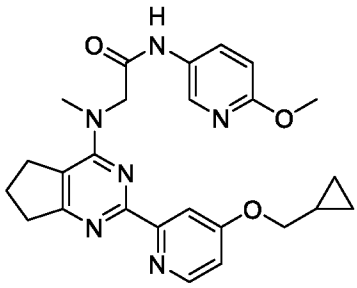


[1125] Соединение 223 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на полученный in situ 4-этокси-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 435. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,28 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,06 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,23 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,11-1,97 (м, 2H), 1,28 (т, *J* = 6,9 Гц, 3H).

Пример 1.231

[1126]

Синтез 2-({2-[4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 224)

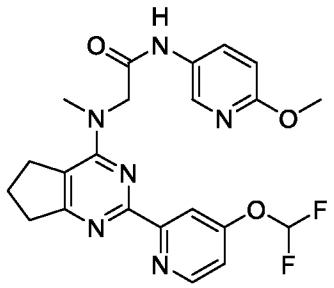


[1127] Соединение 224 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на полученный in situ 4-циклопропилметокси-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС

(ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 461. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,25 (с, 1H), 8,42 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,911 (м, 2H), 1,38-1,09 (м, 1H), 0,56 (к, *J* = 5,5 Гц, 2H), 0,30 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H).

Пример 1.232

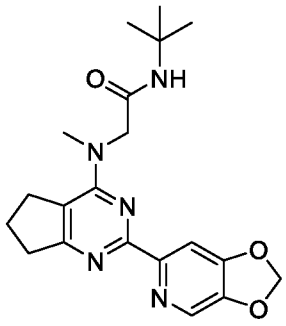
[1128] Синтез 2-({2-[4-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 225)



[1129] Соединение 225 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на полученный in situ 4-(дифторметокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 457. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,23 (ш, 1H), 8,63 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 72,6 Гц 1H, C*H*F2), 7,26 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,75(д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,37(с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H).

Пример 1.233

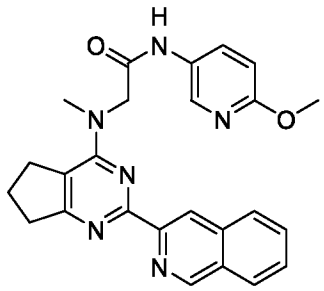
[1130] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{2H-[1,3]диоксоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 226)



[1131] Соединение 226 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин на 6-(триметилстаннил)-[1,3]диоксоло[4,5-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,20 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,79 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,05 – 1,89 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.234

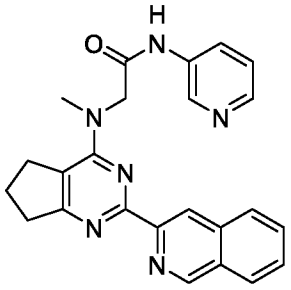
[1132] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 227)



[1133] Соединение 227 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 457. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,23 (ш, 1H), 8,63 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 72,6 Гц 1H, C*H*F2), 7,26 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,75(д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,37(с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H).

Пример 1.235

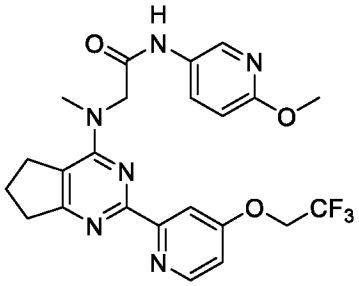
[1134] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 228)



[1135] Соединение 228 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 3-аминопиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 411. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (с, 1H), 9,28 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,33-8,20(м, 2H), 8,00 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 7,93-7,79 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,38-3,19 (с, 2H), 3,18-2,99 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H).

Пример 1.236

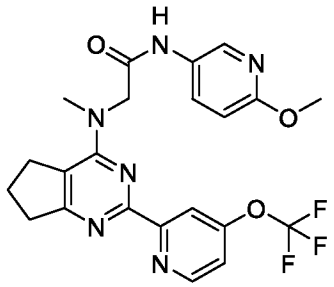
[1136] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 229)



[1137] Соединение 229 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(трифторметокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 475. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,22 (с, 1H), 8,75 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,36 (т, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 2,37 Гц 1H), 7,87 (ддд, *J* = 8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 5,3, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,922 (м, 2H).

Пример 1.237

[1138] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 230)

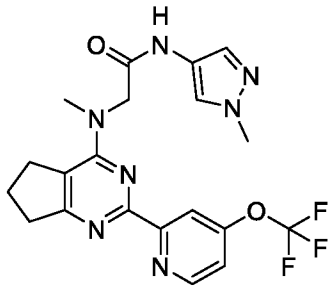


[1139] Соединение 230 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(трифторметокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя

оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 475. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,22 (с, 1H), 8,75 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,36 (т, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 2,37 Гц 1H), 7,87 (ддд, *J* = 8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 5,3, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,922 (м, 2H).

Пример 1.238

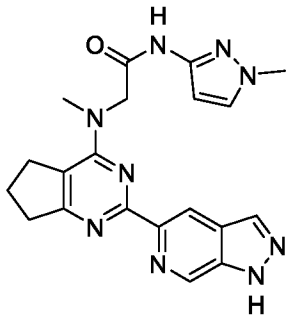
[1140] Синтез 2-[метил({2-[4-(трифторметокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 231)



[1141] Соединение 231 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(трифторметокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 1-метилпиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 448. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (с, 1H), 8,78 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,47 (дд, *J* = 5,7, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,93 (м, 2H).

Пример 1.239

[1142] Синтез 2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамида (соединение 232)

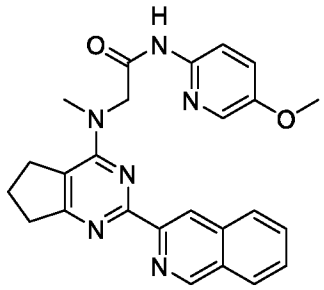


[1143] Соединение 232 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 5-(триметилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, и заменяя

оксолан-3-амин на 2-метилпиримидин-5-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 404. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ13,67 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,68 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,52 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,41 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,98 (м, 2H).

Пример 1.240

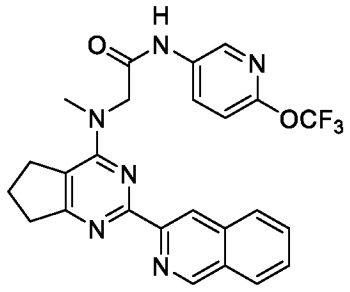
[1144] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида (соединение 233)



[1145] Соединение 233 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,71 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,16 (0,4 HCOOH), 8,14 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,85-7,63 (м, 3H), 7,38 (дд, *J* = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,87 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,98 (м, 2H).

Пример 1.241

[1146] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]ацетамида (соединение 234)

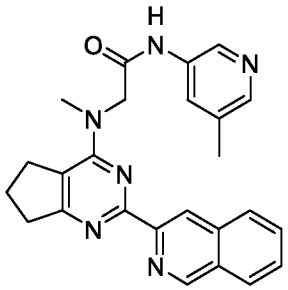


[1147] Соединение 234 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 6-

(трифторметокси)пиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 495. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 11,51 (ш, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,32 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,98-7,85 (м, 2H), 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,37-3,22 (м, 2H), 3,11 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H).

Пример 1.242

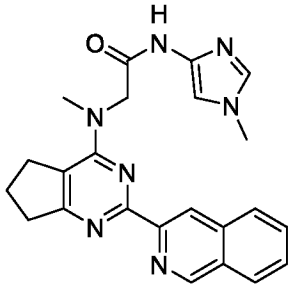
[1148] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(5-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 235)



[1149] Соединение 235 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 425. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,52 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,61 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,08 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85-7,64 (м, 3H), 4,48 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,24 (с, 2H), 2,88 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 2H).

Пример 1.243

[1150] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)ацетамида (соединение 236)

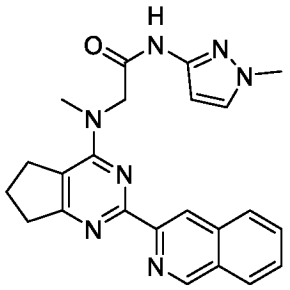


[1151] Соединение 236 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 1-

метилимидазол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (с, 1H), 9,37 (д, *J* = 3,1 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,15 (дд, *J* = 8,1, 3,1 Гц, 1H), 7,95-7,86 (м, 1H), 7,82-7,64 (м, 2H), 7,41 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,20- 7,11 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,19 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,86 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,05-2,01 (м, 2H).

Пример 1.244

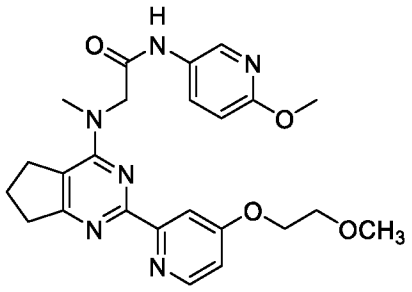
[1152] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамида (соединение 237)



[1153] Соединение 237 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 1-метилпиразол-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,75 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,52 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,42 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-2,00 (м, 2H).

Пример 1.245

[1154] Синтез 2-({2-[4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 238)

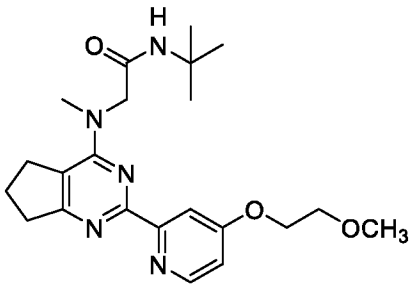


[1155] Соединение 238 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(2-метоксиэтокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя

оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 465. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,29 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,14 (с, HCOOH), 7,89 (дд, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,62-3,60 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H).

Пример 1.246

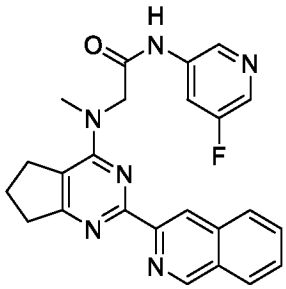
[1156] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 239)



[1157] Соединение 239 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(2-метоксиэтокси)-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,14 (с, HCOOH), 7,86 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,27-4,24 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.247

[1158] Синтез N-(5-фторпиридин-3-ил)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 240)

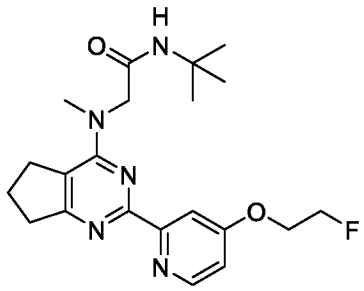


[1159] Соединение 240 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-

(триметилстаннил)пиридин на 4-(2-метоксиэтокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-фторпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 429,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,87 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,63 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,25 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,20-8,03 (м, 3H), 7,81 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,82-7,64 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,24 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,88 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04 (п, *J* = 7,6 Гц, 2H).

Пример 1.248

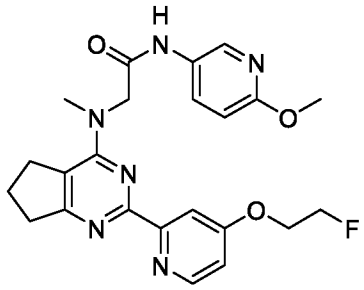
[1160] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 241)



[1161] Соединение 241 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(2-фторэтокси)-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 429,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,08 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,91-4,82 (м, 1H), 4,75-4,66 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,40-4,31 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.249

[1162] Синтез 2-({2-[4-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 242)

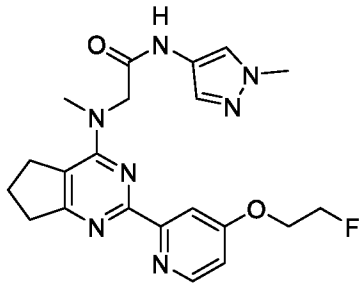


[1163] Соединение 242 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-

(триметилстаннил)пиридин на 4-(2-фторэтокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,27 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,36 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,28-4,19 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,99 (м, 2H).

Пример 1.250

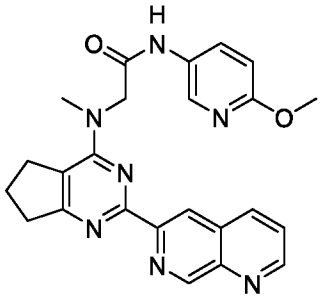
[1164] Синтез 2-({2-[4-(2-фторэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 243)



[1165] Соединение 243 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метил-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-(2-фторэтокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 1-метилпиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ10,23 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,85-4,79 (м, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 3H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,20 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H).

Пример 1.251

[1166] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 244)



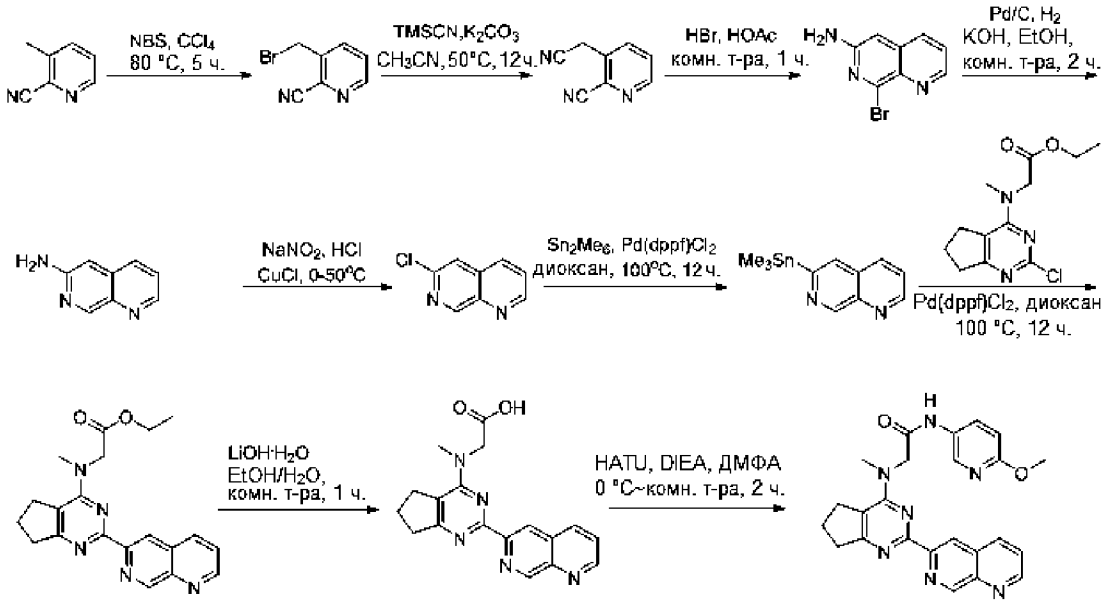
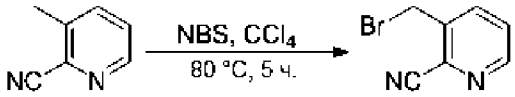


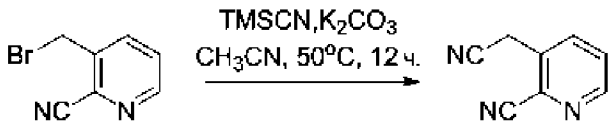
Схема 107

Стадия 1



[1167] В круглодонную колбу объемом 1 л помещали 3-метилпиридин-2-карбонитрил (12,00 г, 101,58 ммоль, 1,00 экв.), NBS (36,10 г, 203,16 ммоль, 2,00 экв.), CCl_4 (500,00 мл) и AIBN (1,67 г, 10,16 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 80 °C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/2). В результате получали 9,0 г (45%) 3-(бромметил)пиридин-2-карбонитрила в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 197.

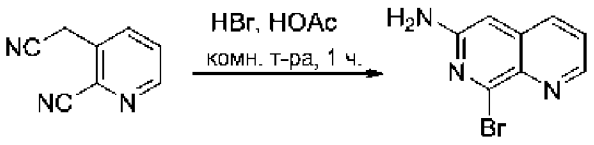
Стадия 2



[1168] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3-(бромметил)пиридин-2-карбонитрил (9,00 г, 45,68 ммоль, 1,00 экв.), CH_3CN (100,00 мл), TMSCN (13,59 г, 136,99 ммоль, 3,00 экв.) и K_2CO_3 (12,62 г, 91,31 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение

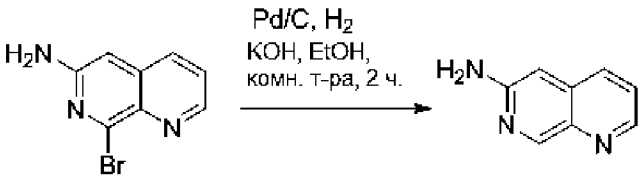
12 часов при 50 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали фильтрат, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (2/3). В результате получали 3,0 г (46%) 3-(цианометил)пиридин-2-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 144.

Стадия 3



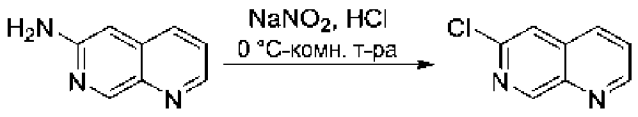
[1169] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали HBr (40% в H_2O) (20,00 мл), HOAc (20,00 мл), 3-(цианометил)пиридин-2-карбонитрил (3,00 г, 20,96 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Фильтровали раствор и разбавляли фильтрат разбавляли H_2O (20,00 мл), значение pH раствора доводили до 7 с помощью твердого $NaHCO_3$, экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. В результате получали 2,2 г (47%) 8-бром-1,7-нафтиридин-6-амина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 224.

Стадия 4



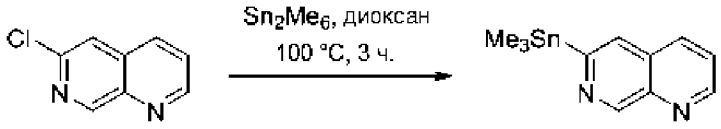
[1170] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 8-бром-1,7-нафтиридин-6-амин (2,20 г, 9,82 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (100,00 мл), KOH (663 мг, 11,82 ммоль, 1,20 экв.), Pd/C (300 мг). Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода при давлении 2~3 атм (203-304 кПа), фильтровали через целит и концентрировали фильтрат в вакууме. В результате получали 1,3 г (92%) 1,7-нафтиридин-6-амина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 146.

Стадия 5



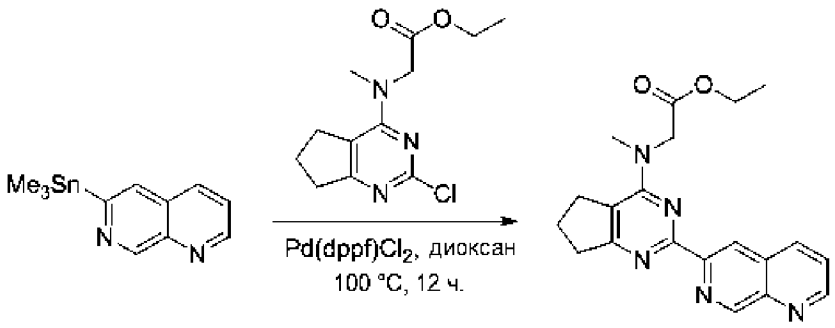
[1171] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1,7-нафтиридин-6-амин (1,30 г, 8,97 ммоль, 1,00 экв.), HCl (конц.) (40,00 мл). Затем добавляли $NaNO_2$ (1,36 г, 19,73 ммоль, 2,20 экв.) при 0 °C и перемешивали в течение 30 минут. К полученной смеси добавляли CuCl (897 мг, 8,97 ммоль, 1,00 экв.), Полученный раствор перемешивали еще 2 часа при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 7 с помощью NaOH (4 н.) при 0 °C, экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (40%). В результате получали 530 мг (36%) 6-хлор-1,7-нафтиридина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 165.

Стадия 6



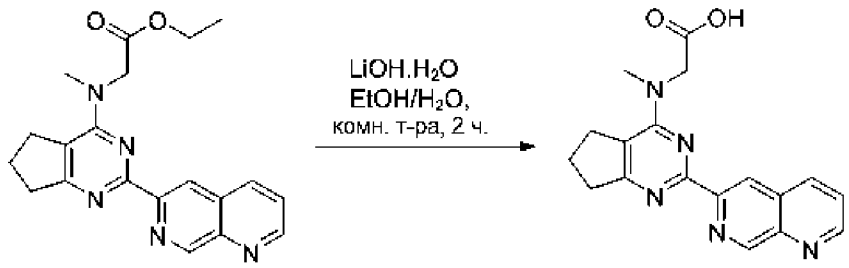
[1172] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 6-хлор-1,7-нафтиридин (530 мг, 3,22 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10,00 мл), Sn_2Me_6 (1,16 г, 3,54 ммоль, 1,10 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (234 мг, 0,32 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 3 часов при 100 °C. Полученную смесь напрямую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 295.

Стадия 7



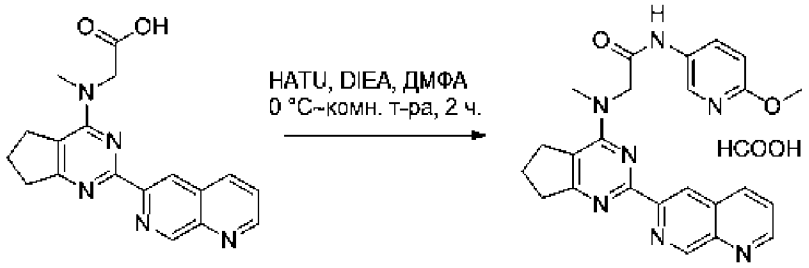
[1173] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 6-(триметилстаннил)-1,7-нафтиридин (реакционный раствор последней стадии), диоксан (5,00 мл), этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (350 мг, 1,30 ммоль, 0,70 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (139 мг, 0,19 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 100 °C. Охлаждали полученную смесь до комнатной температуры, концентрировали для удаления растворителя. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью ТГФ/ПЭ (80%). В результате получали 507 мг (75%) этил-N-(2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицината в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 364.

Стадия 8



[1174] Во флакон объемом 40 мл помещали этил-2-[метил-[2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетат (507 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (5,00 мл), $LiOH \cdot H_2O$ (117 мг, 2,79 ммоль, 2,00 экв.) и H_2O (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали реакционный раствор и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 120 г, Подвижная фаза: вода и CH_3CN, увеличение от 5% до 10% за 9 мин, детектор 254 нм. Требуемую фракцию сушили вымораживанием, в результате получали 161 мг (34%) литио-2-[метил-[2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-Li+1]^+$ m/z: 336.

Стадия 9



[1175] Во флакон объемом 8 мл помещали литио-2-[метил-[2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетат (161 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (4,00 мл), 5-амино-2-метоксипиридин (70 мг, 0,57 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (122 мг, 0,95 ммоль, 2,00 экв.) и HATU (215 мг, 0,57 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,1%FA) и CH_3CN (от 5% фазы B до 30% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 89,6 мг (43,02%) N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(1,7-нафтиридин-6-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, *m/z*) $[M+H]^+$: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,35 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,07 (дд, *J* = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,39 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,33 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93 (дд, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,24 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,88 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,09-1,98 (м, 2H).

Пример 1.252

[1176] Синтез (2R)-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (соединение 246)



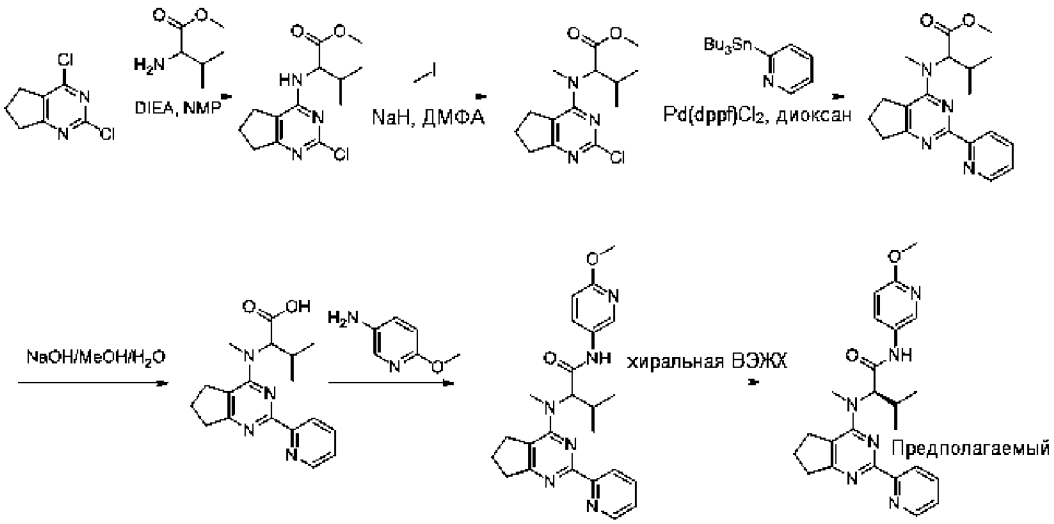
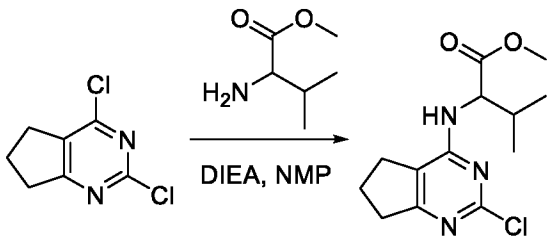


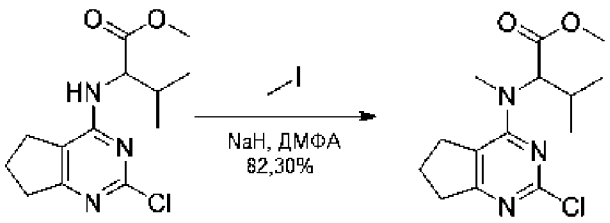
Схема 108

Стадия 1



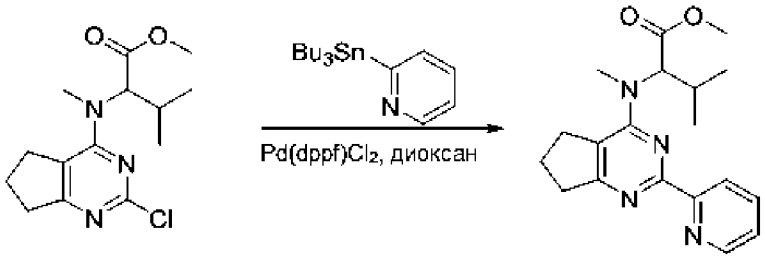
[1177] Во флакон объемом 40 мл помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (2,00 г, 10,58 ммоль, 1,00 экв.), метил-(2R)-2-амино-3-метилбутаноат (1,67 г, 12,73 ммоль, 1,20 экв.), NMP (20,00 мл) и DIEA (4,10 г, 31,74 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80 °C. Неочищенный продукт (4 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCOOH) и ACN (от 50% фазы B до 90% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 2,2 г (73,28%) метил-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)валината в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 284.

Стадия 2



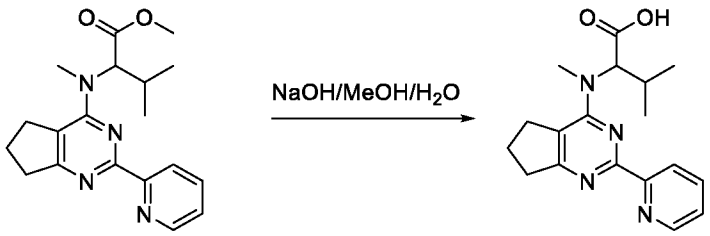
[1178] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)валинат (2,20 г, 7,75 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (30,00 мл). Затем по частям добавляли NaH (0,28 г, 11,67 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. К полученной смеси по каплям добавляли метилиодид (1,32 г, 9,30 ммоль, 1,20 экв.) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 20 мл воды со льдом, экстрагировали 3x30 мл этилацетата. Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (6%). В результате получали 1,9 г (82,30%) метил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилвалината в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 298.

Стадия 3



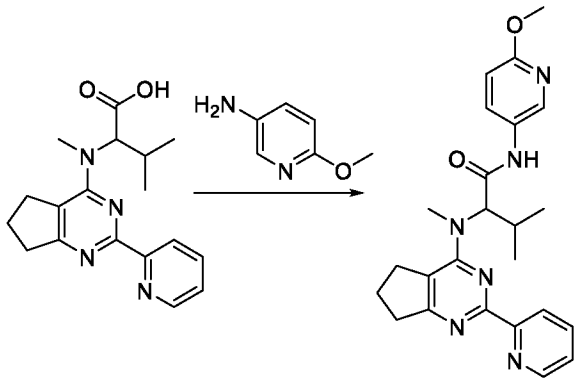
[1179] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилвалинат (1,90 г, 6,38 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)пиридин (3,05 г, 8,28 ммоль, 1,30 экв.), диоксан (30,00 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,47 г, 0,64 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (70-100%). В результате получали 1,5 г (69,06%) метил-N-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)валината в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 341.

Стадия 4



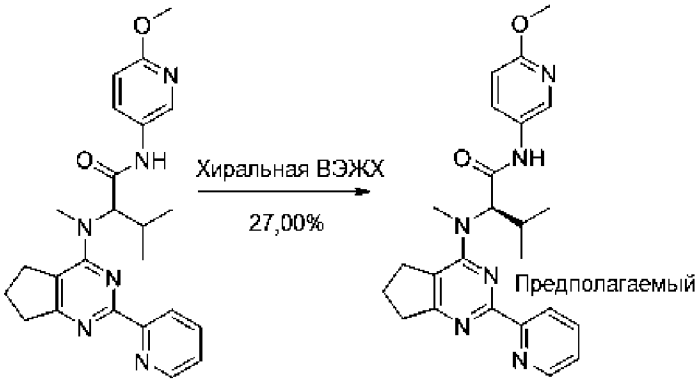
[1180] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-N-метил-N-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)валинат (1,50 г, 4,41 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,00 мл), H_2O (10,00 мл). Затем по частям добавляли NaOH (0,35 г, 8,85 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5-6 с помощью лимонной кислоты. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCOOH) и ACN (от 10% фазы B до 40% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 800 мг (55,63%) 3-метил-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]бутановой кислоты в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 327.

Стадия 5



[1181] Во флакон объемом 40 мл помещали 3-метил-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]бутановую кислоту (330,00 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), 5-амино-2-метоксипиридин (125,51 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5,00 мл) и DIEA (261,34 мг, 2,02 ммоль, 2,00 экв.). Затем по частям добавляли T_3P (386,03 мг, 1,21 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от

50% фазы B до 90% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 310 мг (70,89%) N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2-[метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]бутанамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 433.



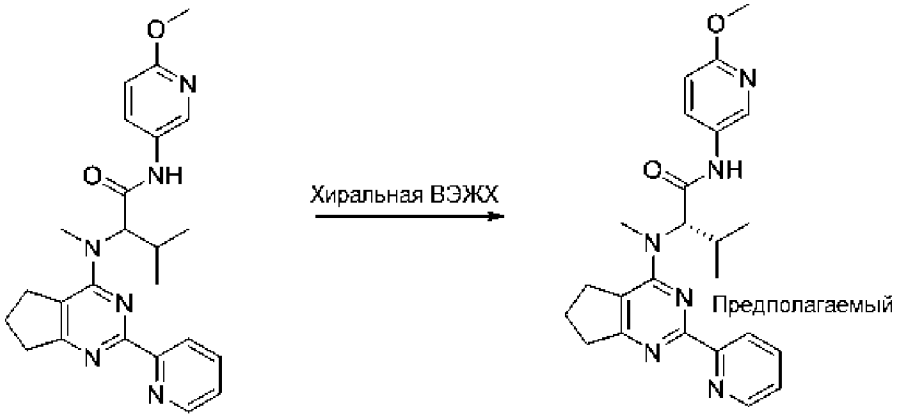
[1182] Неочищенный продукт (310 мг) очищали препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка CHIRALPAK IC, 20*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза н-гексан/ДХМ=5/1 и ИПС (15% за 25 мин); детектор 254 нм. В результате получали 83,7 мг (27,00%) (2R)-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида в виде белого твердого вещества. Время удерживания при хиральной ВЭЖХ: 3,83 мин (условия: колонка YMC Cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза н-гексан/ДХМ=5/1 и изопропанол (10% за 6 мин)). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 433. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,75 (с, 1H), 8,80-8,71 (м, 1H), 8,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,04-7,87 (м, 2H), 7,60-7,50 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,15-3,01 (м, 1H), 3,01-2,74 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,14-1,95 (м, 2H), 1,02 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,94 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.253

[1183] Синтез (2S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (соединение 247)



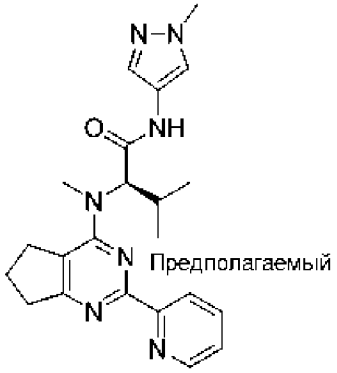
Схема реакции



[1184] Неочищенный продукт, полученный на стадии 1 синтеза соединения 246 (310 мг), очищали препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка CHIRALPAK IC, 30*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза н-гексан/ДХМ=5/1 и ИПС (15% за 25 мин); детектор 254. В результате получали 105,5 мг (34,03%) (2S)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида в виде белого твердого вещества. Время удерживания при хиральной ВЭЖХ: 5,19 мин (условия: колонка YMC Cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза н-гексан/ДХМ=5/1 и изопропанол (10% за 6 мин)). ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 433. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (с, 1H), 8,75 (дт, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,42 (дт, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,04-7,87 (м, 2H), 7,55 (ддд, J = 7,5, 4,8, 1,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,15 -3,01 (м, 1H), 3,01- 2,74 (м, 2H), 2,51- 2,37 (м, 1H), 2,17-1,91 (м, 2H), 1,02 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,94 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.254

[1185] Синтез (2R)-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (соединение 248)



[1186] Соединение 248 синтезировали аналогично соединению 246, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 1-метилпиразол-4-амин. Время удерживания при хиральной ВЭЖХ: 3,68 мин (условия: колонка YMC Cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: н-гексан и этанол (10% за 8 минут)). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 406. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,78 (с, 1H), 8,85 (ддд, J = 4,8, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,41 (дт, J = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (тд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (ддд, J = 7,5, 4,8, 1,3 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,70 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,23 (дт, J = 15,9, 8,0 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,14-3,00 (м, 1H), 3,00-2,74 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 1H), 2,15-1,90 (м, 2H), 0,97 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,93 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.255

[1187] Синтез (2R)-3-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-{метил-[2-(пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}бутанамида (соединение 249)

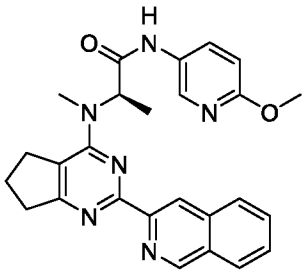


[1188] Соединение 249 синтезировали аналогично соединению 247, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 1-метилпиразол-4-амин. Время удерживания при хиральной ВЭЖХ: 4,82 мин (условия: колонка YMC Cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: н-гексан и этанол (10%

за 8 минут)). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 406. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,78 (с, 1H), 8,85 (дт, J = 5,1, 1,2 Гц, 1H), 8,41 (дт, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,99 (тд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (ддд, J = 7,5, 4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,70 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,23 (дт, J = 16,0, 8,1 Гц, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,14-3,00 (м, 1H), 3,00-2,74 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 1H), 2,16-1,90 (м, 2H), 0,97 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,93 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.256

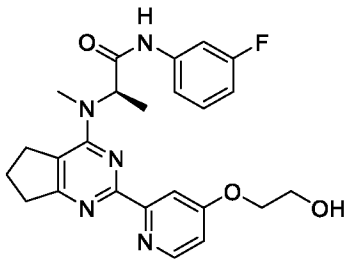
[1189] Синтез (2R)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пропанамида (соединение 250)



[1190] Соединение 250 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя циклогексанамин на 5-амино-2-метоксипиридин, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 3-(триметилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,38 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,17 (с, HCOOH), 8,03 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J* = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,84-7,72 (м, 2H), 6,75 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,38 (к, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,29-3,13 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,50 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H).

Пример 1.257

[1191] Синтез (2R)-N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамида (соединение 251)



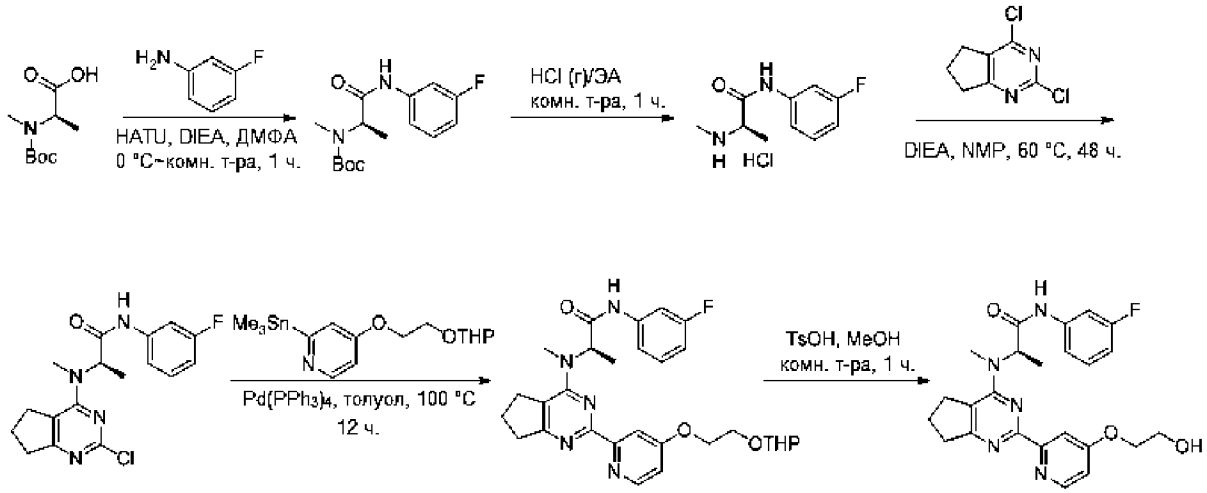
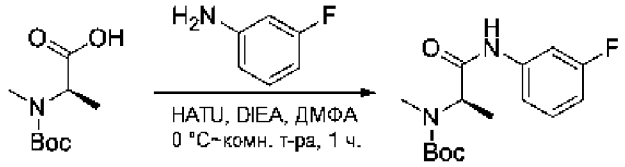


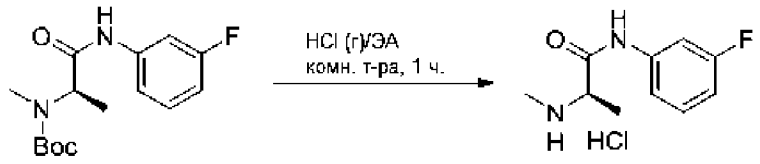
Схема 108

Стадия 1



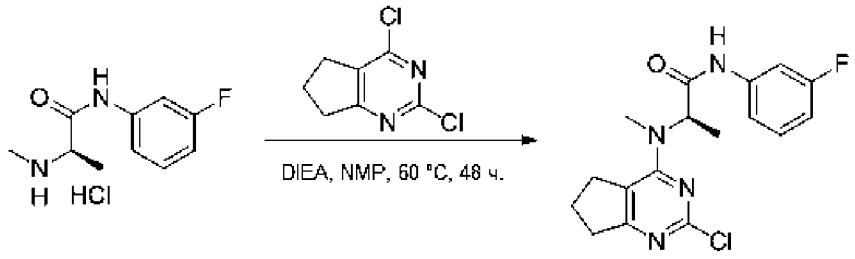
[1192] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пропановую кислоту (2,00 г, 9,84 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (20,00 мл), 3-фторанилин (1,20 г, 10,82 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (2,54 г, 19,68 ммоль, 2,00 экв.). Затем несколькими порциями добавляли HATU (4,12 г, 10,82 ммоль, 1,10 экв.) при 0 °C. После добавления перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию, используя 20 мл воды, экстрагировали 3x20 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3x20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 2,2 г (75%) трет-бутил-N-[(1R)-1-[(3-фторфенил)карбамоил]этил]-N-метилкарбамата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 297.

Стадия 2



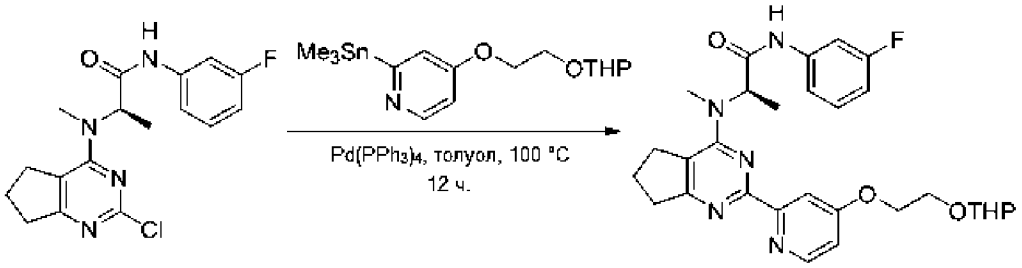
[1193] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-N-[(1R)-1-[(3-фторфенил)карбамоил]этил]-N-метилкарбамат (2,20 г, 7,42 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (10,00 мл). Затем по каплям добавляли HCl (г) (2 М в ЭА) (19,00 мл, 37,10 ммоль, 5,00 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали смесь в вакууме для удаления растворителя. В результате получали 1,6 г (93%) гидрохлорида (2R)-N-(3-фторфенил)-2-(метиламино)пропанамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 197.

Стадия 3



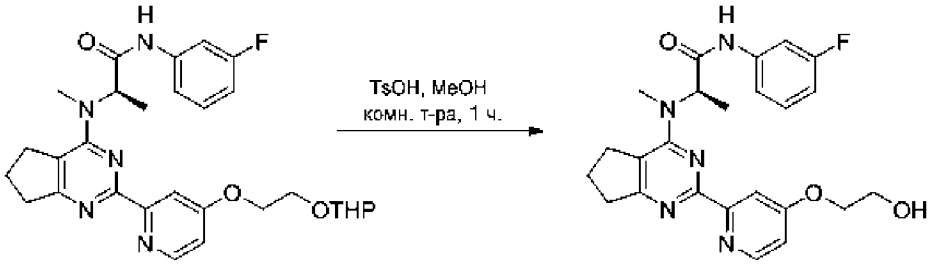
[1194] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали гидрохлорид (2R)-N-(3-фторфенил)-2-(метиламино)пропанамида (1,00 г, 4,29 ммоль, 1,00 экв.), NMP (20,00 мл), 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (1,06 г, 5,58 ммоль, 1,30 экв.) и DIEA (2,78 г, 21,49 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 часов при 60 °С на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли 20 мл воды и экстрагировали 3х20 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 3х20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 1,0 г (67%) (2R)-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(3-фторфенил)пропанамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 349.

Стадия 4



[1195] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридин (полученный in situ из 2-хлор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин на гексаметилдистаннана) (1,60 г, 4,14 ммоль, 1,00 экв.), толуол (60,00 мл), (2R)-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(3-фторфенил)пропанамид (1,01 г, 2,90 ммоль, 0,70 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (479 мг, 0,41 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 12 часов при 105 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали для удаления растворителя, очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 190 мг (9%) (2R)-N-(3-фторфенил)-2-[метил([2-[(2E)-3-[2-(оксан-2-илокси)этокси]бут-2-енимидоил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил])амино]пропанамида в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 536.

Стадия 5



[1196] Во флакон объемом 8 мл помещали (2R)-N-(3-фторфенил)-2-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]пропанамид (190 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (4,00 мл) и TsOH (73 мг, 0,42 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Очищали реакционный раствор препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Welch XB-C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза, фаза A: вода (0,05% NH_4OH) и фаза B: CH_3CN (от 10% фазы B до

65% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. Требуемую фракцию сушили вымораживанием, в результате получали 108,1 мг (68%) (2R)-N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 452. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,58 (ш, 1H), 8,49 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,07 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 5,28 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,92 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,13(т, *J* = 4,2 Гц, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,30-3,06 (м, 5H), 2,94-2,77 (м, 2H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,46 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 1.258

[1197] Синтез N-(3-фторфенил)-2-[метил-(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 252)

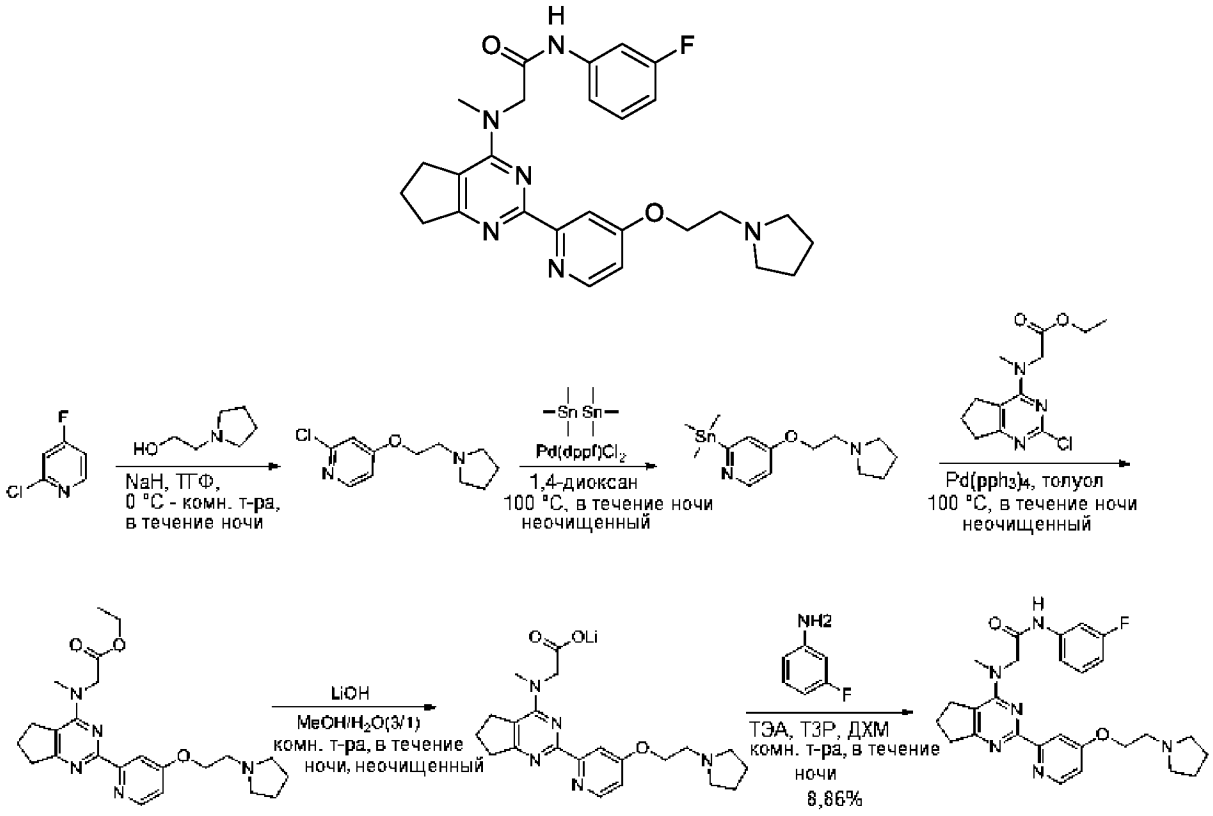
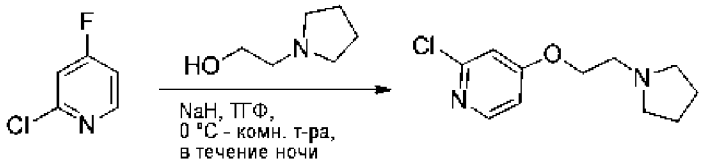


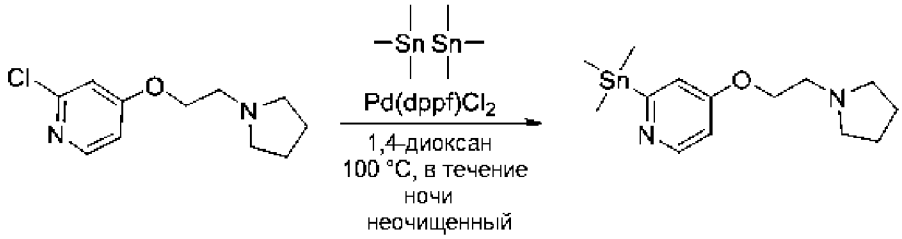
Схема 109

Стадия 1



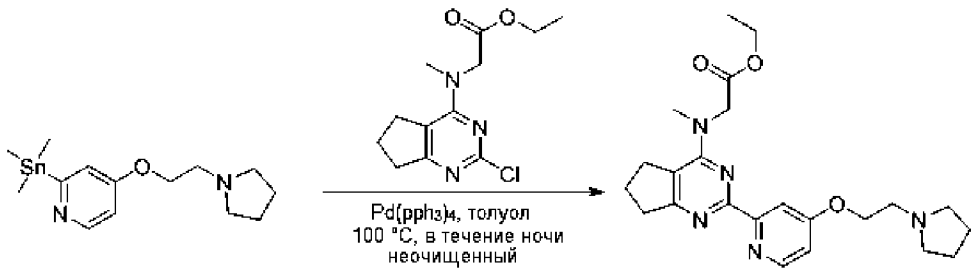
[1198] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина (4,82 г, 41,816 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (50 мл). Затем по частям добавляли NaH (60%) (1,83 г, 45,750 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C за 15 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. К полученной смеси по каплям добавляли 2-хлор-4-фторпиридин (5,00 г, 38,014 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0 °C за 20 минут. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата и объединяли органические слои, промывали 1 x100 мл насыщенного солевого раствора. После фильтрования сушили фильтрат над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1/4). В результате получали 5,5 г (63,95%) 2-хлор-4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридина в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 227.

Стадия 2



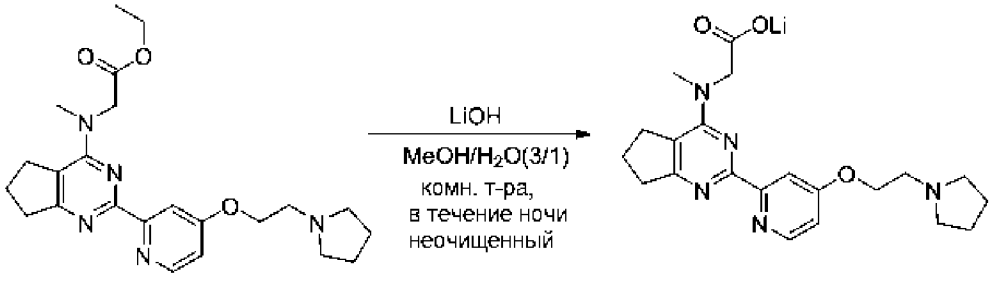
[1199] В круглодонную колбу объемом 40 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 2-хлор-4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридина (1,80 г, 7,940 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл), гексаметилдистаннан (2,86 г, 8,734 ммоль, 1,1 экв.) и Pd(dppf)Cl2 (400,00 мг, 0,547 ммоль, 0,07 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C на масляной бане. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. В результате получали 5,0 г (неочищенный) 4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридина в виде твердого вещества. Его напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 357.

Стадия 3



[1200] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали раствор 4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридина (5,00 г, неочищенный, 14,082 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл), этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (2,28 г, 8,449 ммоль, 0,6 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,00 г, 0,865 ммоль, 0,06 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C на масляной бане. Концентрировали полученную смесь. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью дихлорметан/метанол (10/1). В результате получали 400 мг (неочищенный) этил-2-[метил-(2-[4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетата в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426.

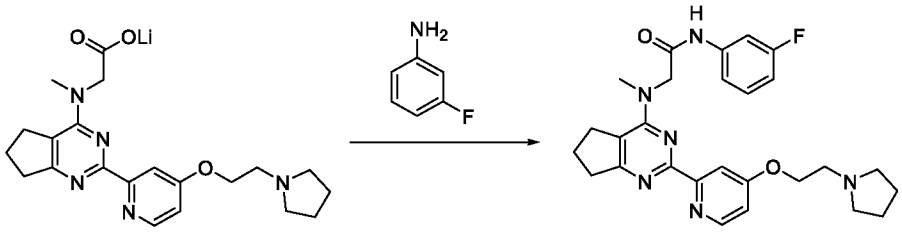
Стадия 4



[1201] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали этил-2-[метил-(2-[4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетат (390,00 мг, 0,916 ммоль, 1,00 экв.), $MeOH/H_2O$ (3/1) (4 мл) и $LiOH.H_2O$ (76,92 мг, 1,833 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. В результате получали 350 мг (неочищенный) литио-2-[метил-(2-[4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-

ил)амино]ацетата в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-Li+H+1]^+$ m/z: 398.

Стадия 5



[1202] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали раствор литио-2-[метил-(2-[4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетата (320,00 мг, 0,805 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4 мл), ТЭА (162,93 мг, 1,610 ммоль, 2 экв.), Т3Р (512,32 мг, 1,610 ммоль, 2 экв.) и 3-фторанилин (107,35 мг, 0,966 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью ТГФ/петролейный эфир (10:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 4 мл MeOH и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Waters I): колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза: вода (0,1% ТФК) и CH_3CN (от 30% CH_3CN до 40% за 13 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 35,0 мг (8,99%) N-(3-фторфенил)-2-[метил-(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 491. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,56 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,77-6,72 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,42-3,26 (м, 2H), 3,11-3,06 (м, 4H), 2,23- 2,16 (м, 6H).

Пример 1.259

[1203] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 253)

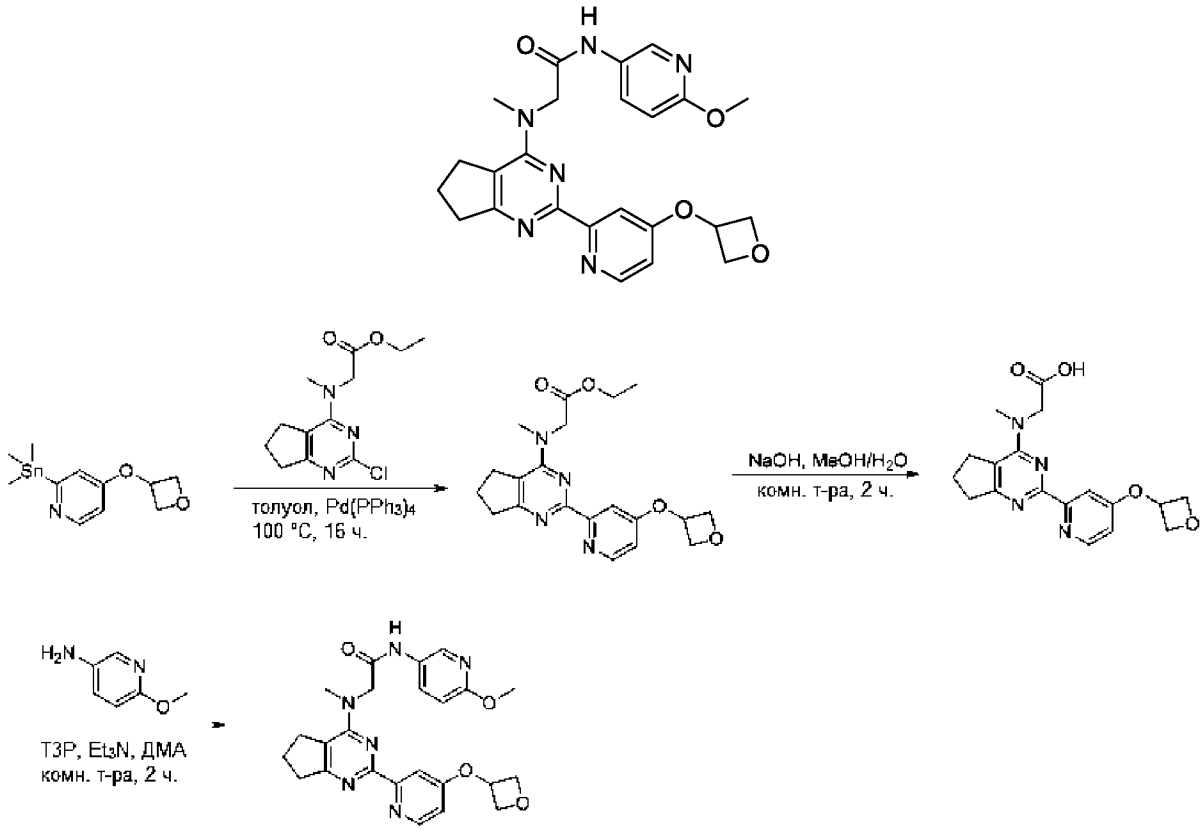


Схема 110

Стадия 1

[1204] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали смесь 4-(оксетан-3-илокси)-2-(триметилстаннил)пиридина (1,00 г, 3,185 ммоль, 1,00 экв.), толуола (20,0 мл), этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетата (859 мг, 0,003 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (368 мг, 0,319 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10/1). В результате получали 540 мг (44,10%) этил-N-метил-N-(2-(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицината в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 385.

Стадия 2

[1205] Во флакон объемом 20 мл помещали смесь этил-N-метил-N-(2-(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицината (500 мг, 1,30

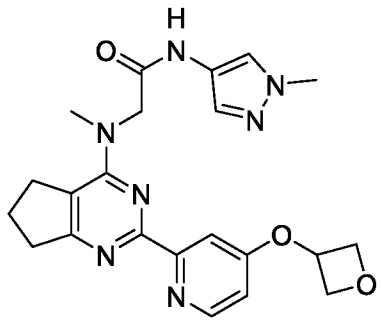
ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,00 мл), H_2O (2,00 мл) и NaOH (104,04 мг, 2,602 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь и разбавляли 20 мл H_2O. Значение pH раствора доводили до 6 с помощью HCl (2 моль/л). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 420 мг (90,61%) N-метил-N-(2-(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 357.

Стадия 3

[1206] Во флакон объемом 8 мл помещали смесь N-метил-N-(2-(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицина (150 мг, 0,421 ммоль, 1,00 экв.), ДМА (5,00 мл), 5-амино-2-метоксипиридин (104 мг, 0,842 ммоль, 2,00 экв.), T3P (267 мг, 0,842 ммоль, 2,00 экв.) и Et_3N (127 мг, 1,26 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, фаза A: H_2O (0,05% NH_3H_2O); фаза B: CH_3CN/MeOH=1/1 (от 15% CH_3CN/MeOH до 65% CH_3CN/MeOH за 15 мин). В результате получали 52,7 мг (27,1%) N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 463. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,38-5,32 (м, 1H), 4,91 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,53 (дд, J = 7,4, 4,8 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H).

Пример 1.260

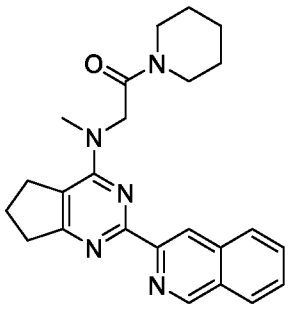
[1207] Синтез 2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 254)



[1208] Соединение 254 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-(оксетан-3-илокси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 1-метил-1H-пиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,58 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,88 (дд, J = 5,9, 2,6 Гц, 1H), 5,48-5,35 (м, 1H), 4,92 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,55 (дд, J = 7,4, 4,8 Гц, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,19 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,13-1,95 (м, 2H), 1,86 (с, 1H).

Пример 1.261

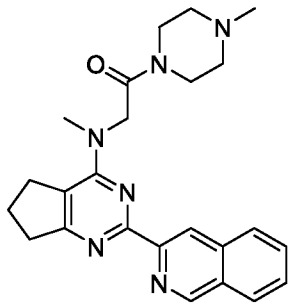
[1209] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 255)



[1210] Соединение 255 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 3-(триметилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на пиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 402. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,23-8,15 (м, 1H), 8,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J = 8,2, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (ддд, J = 8,1, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,54-3,39 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,92-2,80 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,72-1,59 (м, 4H), 1,48-1,38 (м, 2H).

Пример 1.262

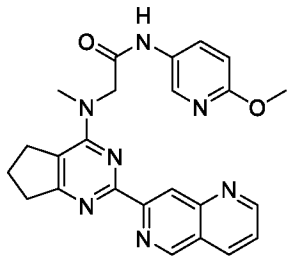
[1211] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (соединение 256)



[1212] Соединение 256 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 3-(триметилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 4-метилпиперазин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 417. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (ддд, *J* = 8,2, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (ддд, *J* = 8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,42 (с, 2H), 2,24 (с, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,02 (тд, *J* = 14,8, 14,1, 6,5 Гц, 2H).

Пример 1.263

[1213] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(1,6-нафтиридин-7-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 257)



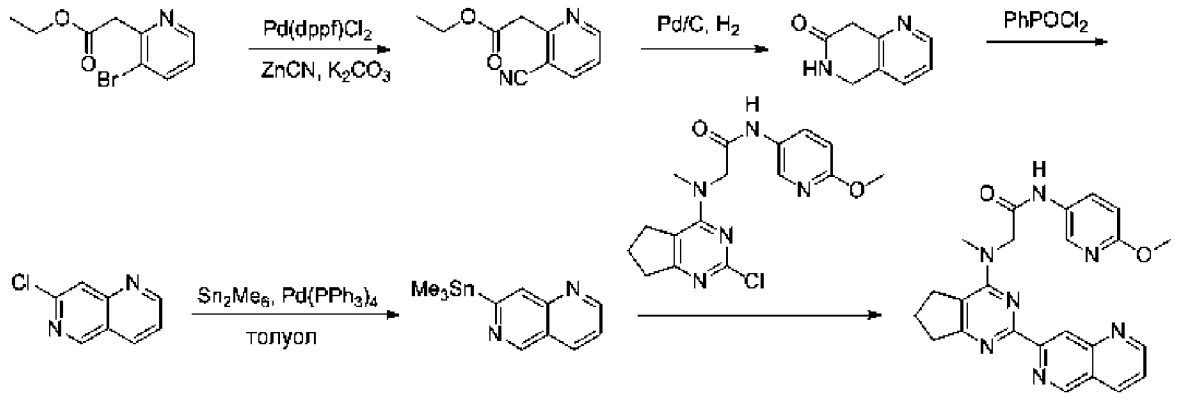
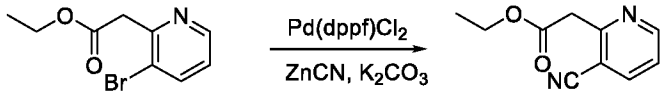


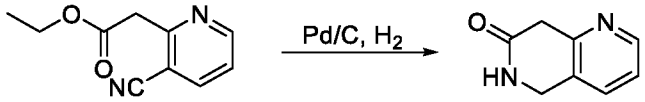
Схема 111

Стадия 1



[1214] К перемешиваемой смеси этил-2-(3-бромпиридин-2-ил)ацетата (14 г, 57,3 ммоль, 1,0 экв.), $Zn(CN)_2$ (10,1 г, 86,03 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (15,8 г, 114,7 ммоль, 2,0 экв.) в NMP (100 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (4,7 г, 5,73 ммоль, 0,10 экв.) при 20 °C. Полученную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов в атмосфере N_2. Охлаждали полученную смесь до 25 °C и гасили водой, экстрагировали EtOAc (100 мл x 3), объединяли органический слой, концентрировали, очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-2-(3-цианопиридин-2-ил)ацетата (9,0 г, выход 81,8%) в виде желтого смолистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 191.

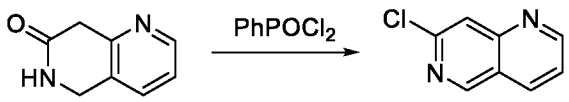
Стадия 2



[1215] К перемешиваемой смеси этил-2-(3-цианопиридин-2-ил)ацетата (6,0 г, 31,5 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (12 мл) и EtOH (60 мл) добавляли Pd/C (600 мг) при 20 °C. Полученную смесь нагревали до 40 °C и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (10 атм (1013 кПа)). Охлаждали полученную смесь до 25 °C, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением 6,8-дигидро-5H-1,6-

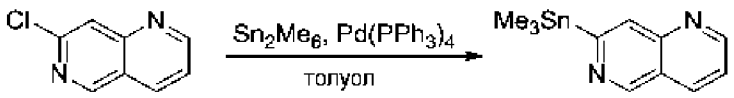
нафтиридин-7-она (4,0 г, 85,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 149.

Стадия 3



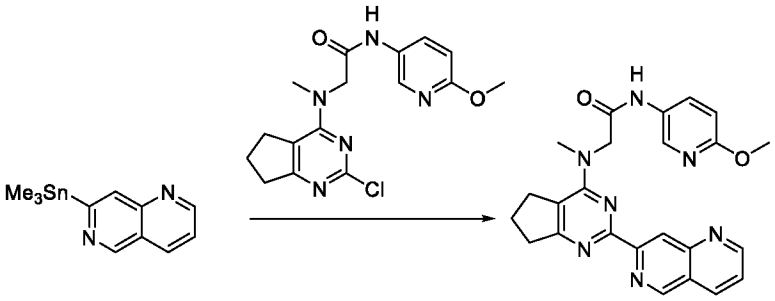
[1216] Перемешиваемый раствор 6,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-7-она (1,5 г) в дихлорфенилфосфине (10 мл) нагревали до 130 °C и перемешивали при указанной температуре в течение 16 часов. Охлаждали полученную смесь до 25 °C, выливали в 50 мл воды и доводили pH до 8 с помощью твердого $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь EtOAc, отделяли органический слой и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-хлор-1,6-нафтиридина (400 мг, выход 25,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 165.

Стадия 4



[1217] К перемешиваемому раствору 7-хлор-1,6-нафтиридина (200 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли Sn_2Me_6 (438 мг, 1,33 ммоль, 1,1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (89 мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Полученную реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (7-(триметилстаннил)-1,6-нафтиридин: теоретическая масса 358 мг). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 295.

Стадия 5

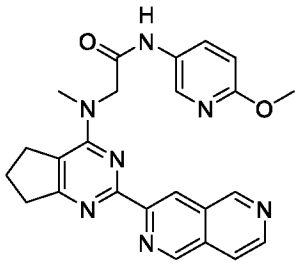


[1218] К смеси 7-(триметилстаннил)-1,6-нафтиридина (358 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле

(10 мл) добавляли 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид (296 мг, 0,85 ммоль, 0,70 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (140 мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Продували реакционную смесь и поддерживали в инертной атмосфере аргона в течение 2 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/петролейный эфир (от 1:50 до 10:1) с получением 150 мг неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18; скорость потока: 20мл/мин, колонка: DAICEL CHIRALPAK IC, 250*20 мм, 220 нм) с получением N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-[2-(1,6-нафтиридин-7-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (55 мг, 10,24%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,16 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,62 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,23 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,88 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H).

Пример 1.264

[1219] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 258)



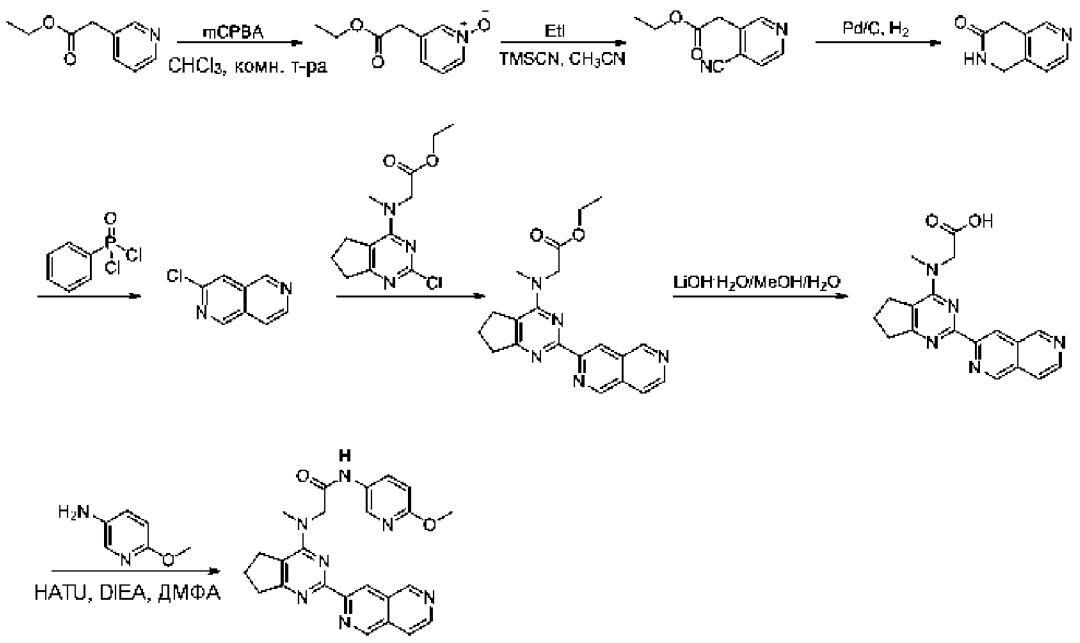
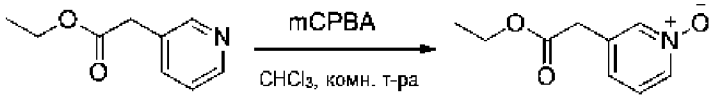


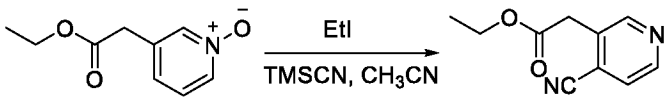
Схема 12

Стадия 1



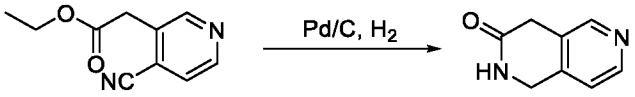
[1220] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали этил-2-(пиридин-3-ил)ацетат (20,00 г, 121,07 ммоль, 1,00 экв.) и $CHCl_3$ (300,00 мл). Затем по частям добавляли mCPBA (31,34 г, 181,61 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя насыщенный раствор Na_2SO_3. Значение pH раствора доводили до 8-9 с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3. Полученный раствор экстрагировали 3x300 мл дихлорметана и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (100/5). В результате получали 20 г (91,17%) 3-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридин-1-ий-1-олата в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 182.

Стадия 2



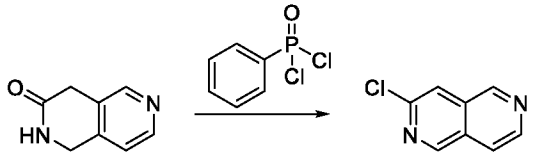
[1221] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 3-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридин-1-ий-1-олат (20,00 г, 110,38 ммоль, 1,00 экв.), этилиодид (51,65 г, 331,16 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при 45 °С. В полученный раствор добавляли CH_3CN (350,00 мл), K_2CO_3 (45,77 г, 331,14 ммоль, 3,00 экв.), TMSCN (32,85 г, 331,14 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (10%). В результате получали 10 г (47,63%) этил-2-(4-цианопиридин-3-ил)ацетата в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 191.

Стадия 3



[1222] В корпусный реактор объемом 250 мл помещали этил-2-(4-цианопиридин-3-ил)ацетат (10,00 г, 52,57 ммоль, 1,00 экв.), EtOH (80,00 мл), AcOH (20,00 мл) и Pd/C (0,56 г, 5,26 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при 35 °С. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт (10 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от 10% фазы В до 30% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 6 г (77 %) 2,4-дигидро-1Н-2,6-нафтиридин-3-она в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 149.

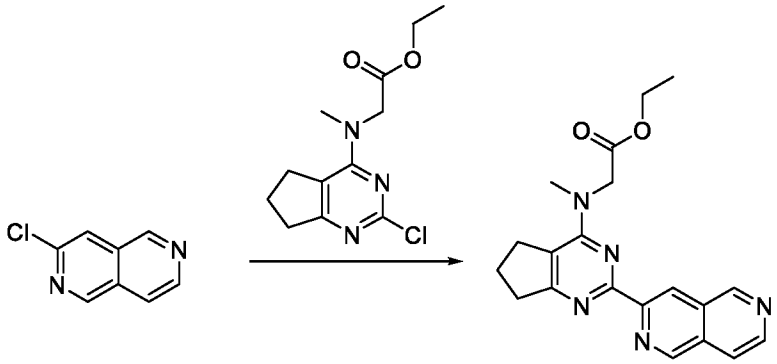
Стадия 4



[1223] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2,4-дигидро-1Н-2,6-нафтиридин-3-он (6,00 г, 40,49 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорфенилфосфин (60,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 125 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали 3х300 мл дихлорметана и объединяли органические слои,

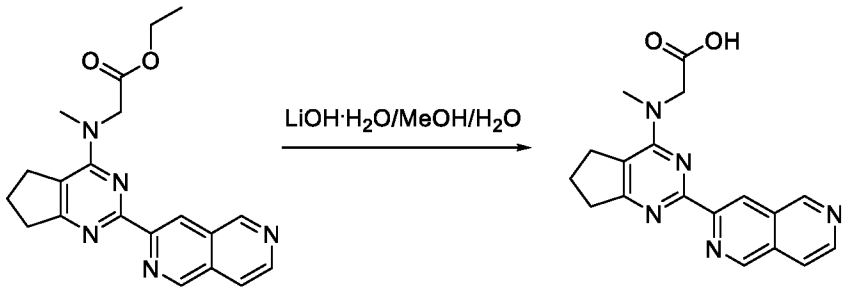
сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (30%). В результате получали 350 мг (5,25%) 3-хлор-2,6-нафтиридина в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 165.

Стадия 5



[1224] Во флакон объемом 40 мл помещали 3-хлор-2,6-нафтиридин (350,00 мг, 2,13 ммоль, 1,00 экв.), гексаметилдистаннан (905,72 мг, 2,76 ммоль, 1,30 экв.), толуол (10,00 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (155,60 мг, 0,21 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 100 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли этил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетат (401,51 мг, 1,49 ммоль, 0,70 экв.). Затем перемешивали полученный раствор в течение ночи при 100 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (50%). В результате получали 300 мг (38,82%) этил-2-[метил-[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 364.

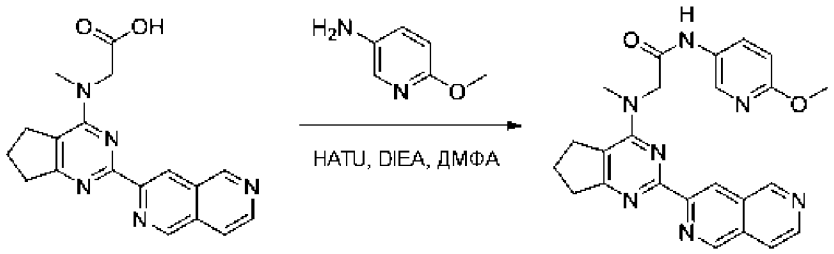
Стадия 6



[1225] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-2-[метил-[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетат (300,00 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.),

MeOH (5,00 мл) и H_2O (5,00 мл). Затем по частям добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (69,28 мг, 1,65 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и доводили значение pH раствора до 7 с помощью лимонной кислоты. Неочищенный продукт (0,5 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода и AcCN (от 10% фазы B до 30% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 160 мг (57,79%) [метил-[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 336.

Стадия 7

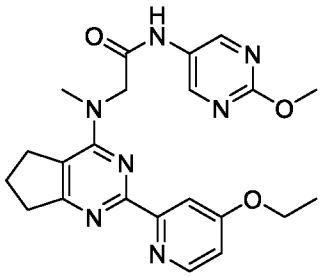


[1226] Во флакон объемом 40 мл помещали [метил-[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]уксусную кислоту (160,00 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5,00 мл), DIEA (123,32 мг, 0,95 ммоль, 2 экв.) и 5-амино-2-метоксипиридин (59,23 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.). Затем по частям добавляли HATU (217,68 мг, 0,57 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт (1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и AcCN/MeOH=1:1 (от 30% фазы B до 70% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 127 мг (33,97%) трис-соли трифторуксусной кислоты и N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-[2-(2,6-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,61 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,91 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,36-3,30 (м, 2H), 3,11 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,19-2,02 (м, 2H).

Пример 1.265

[1227] Синтез 2-{[2-(4-этоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-

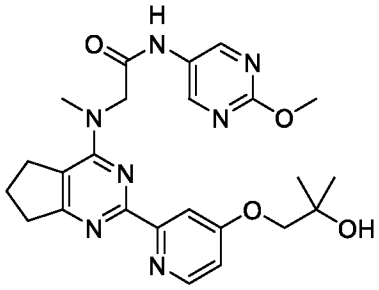
ил](метил)амино}-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамида (соединение 259)



[1228] Соединение 259 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-этокси-2-(трибутилстаннил)пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 2-метоксипиримидин-5-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,49 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,42 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, *J* = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,05 (к, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,29 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 1.266

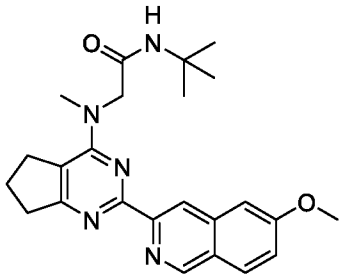
[1229] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамида (соединение 260)



[1230] Соединение 260 синтезировали аналогично соединению 210, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 2-метоксипиримидин-5-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 480. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,47 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,43 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,16 (с, 6H).

Пример 1.267

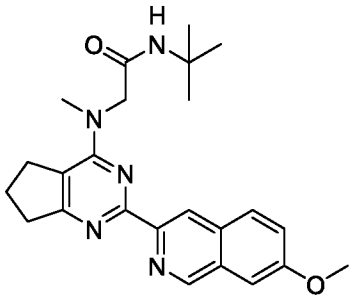
[1231] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(6-метоксиизохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 261)



[1232] Соединение 261 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин на 6-метокси-3-(триметилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 420. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,23 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,16 (HCOOH), 8,08 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,33 (дд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,17 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,04-1,99 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.268

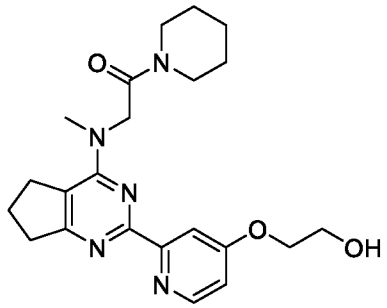
[1233] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(7-метоксиизохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 262)



[1234] Соединение 262 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин на 7-метокси-3-(триметилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 420. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,28 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,17 (HCOOH), 8,03 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,17 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,99 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.269

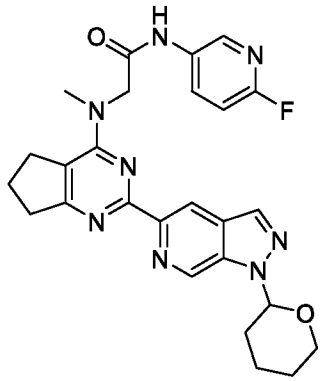
[1235] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 263)



[1236] Соединение 263 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на пиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 412. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,45 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,92 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,13 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,75 (к, J = 5,1 Гц, 2H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,61 (с, 4H), 1,44 (с, 2H).

Пример 1.270

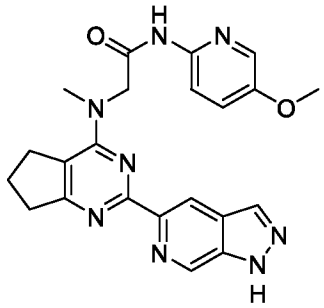
[1237] Синтез N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-[метил({2-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 264)



[1238] Соединение 264 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-(оксан-2-ил)-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 6-фтор-3-пиридиниламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 503,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (с, 1H), 9,10 – 8,94 (м, 1H), 8,52 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (ддд, J = 8,8, 7,3, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 6,18 (дд, J = 9,2, 2,5 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,92 – 3,76 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,08 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,45 – 2,30 (м, 1H), 2,16 – 2,01 (м, 4H), 1,82 – 1,70 (м, 1H), 1,66 – 1,57 (м, 2H).

Пример 1.271

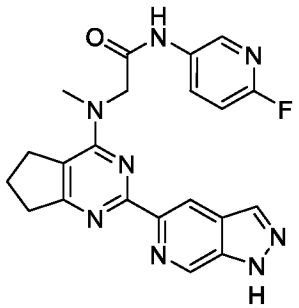
[1239] Синтез N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 265)



[1240] Соединение 265 синтезировали аналогично соединению 266, заменяя 6-фторпиридин-3-амин на 5-метоксипиридин-2-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 431,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,88 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,78 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,16 – 8,09 (м, 2H), 7,96 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,30 – 3,18 (м, 9H), 2,92 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05 (п, *J* = 7,9 Гц, 2H).

Пример 1.272

[1241] Синтез N-(5-метоксипиридин-2-ил)-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 266)



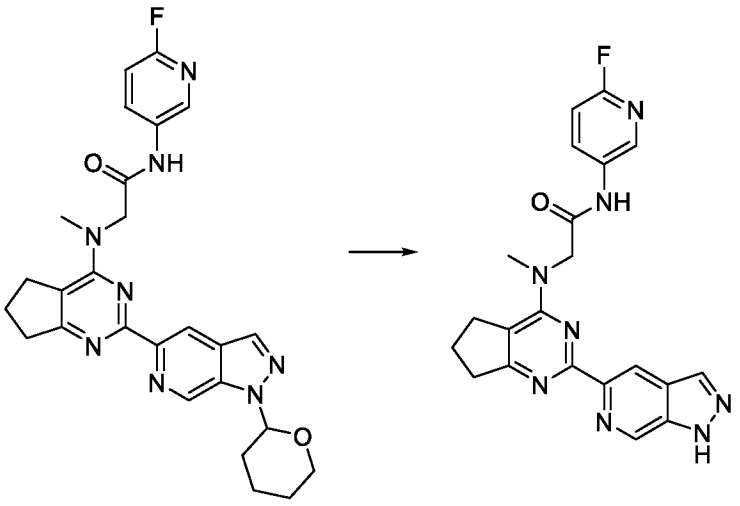
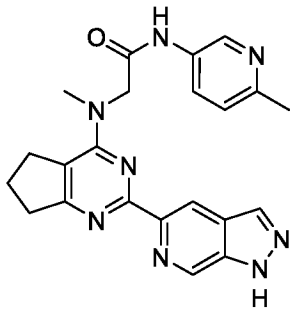


Схема 112

[1242] N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-[метил({2-[1-(оксан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамид (53 мг; 0,11 ммоль; 1 экв.) растворяли в метаноле (1 мл) и охлаждали на ледяной бане. Медленно добавляли раствор хлороводорода (1 мл; 6 моль/л изопропанола) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C. Через 3 часа добавляли дополнительное количество HCl (0,2 мл) и перемешивали реакционную смесь еще 1,5 часа. Реакционный растворитель выпаривали и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-60% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-(6-фторпиридин-3-ил)-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (22 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 419,0$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,83 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,78 – 8,73 (м, 1H), 8,48 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,21 (ддд, $J =$ 8,8, 7,3, 2,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,16 (дд, $J = 8,9, 3,2$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,27 – 3,19 (м, 2H), 2,95 – 2,86 (м, 2H), 2,11 – 1,98 (м, 2H).

Пример 1.273

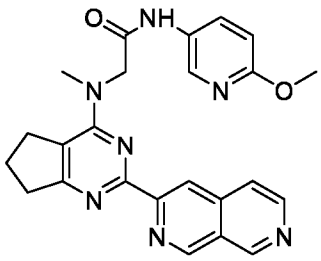
[1243] Синтез 2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 267)



[1244] Соединение 267 синтезировали аналогично соединению 266, заменяя 6-фторпиридин-3-амин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 415,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,81 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,50 – 8,31 (м, 2H), 7,69 – 7,63 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,09 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,17 – 2,09 (м, 2H).

Пример 1.274

[1245] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-{метил-[2-(2,7-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 268)



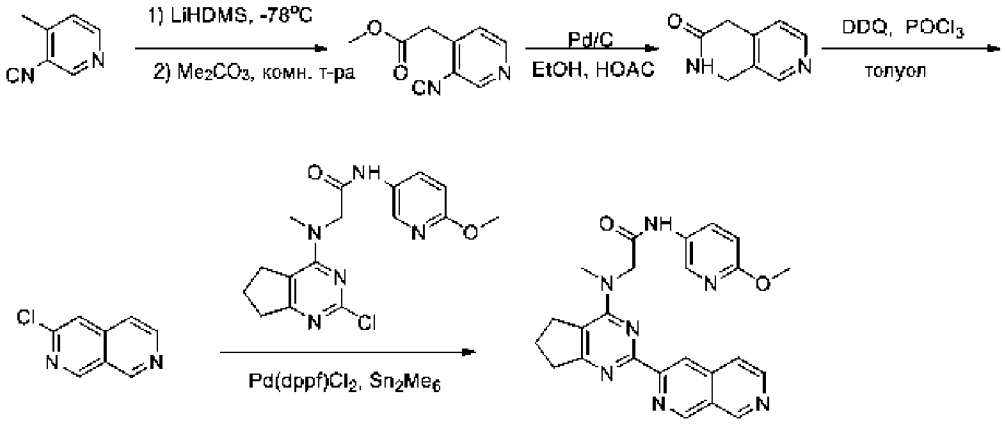
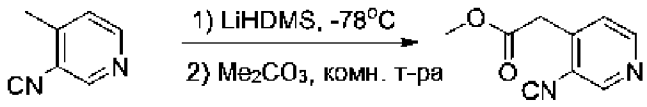


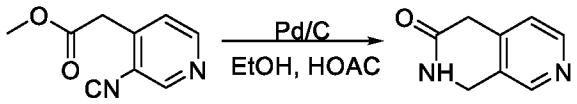
Схема 113

Стадия 1



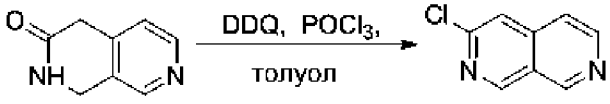
[1246] К раствору 4-метилпиридин-3-карбонитрила (10 г, 84,646 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли LiHDMS (1,0 М в ТГФ, 170 мл, 169,292 ммоль, 2 экв.) при -78 °С в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при -78 °С в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор диметилкарбоната (9,50 г, 105,464 ммоль, 1,25 экв.) в 50 мл ТГФ и перемешивали смесь еще 1 час при -78 °С. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при температуре от -78 °С до 0 °С в атмосфере азота. Гасили реакцию, добавляя NH_4Cl (200 мл), и экстрагировали полученную смесь EtOAc (2 х 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1х100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/EtOAc (10:1), с получением метил-2-(3-цианопиридин-4-ил)ацетата (10,1 г, 67,73%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 177.

Стадия 2



[1247] К раствору метил-2-(3-цианопиридин-4-ил)ацетата (10,00 г, 56,762 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200,00 мл) и AcOH (20,00 мл) добавляли Pd/C (1,21 г, 11,352 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота в 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл. Смесь наполняли H_2 (1 атм (101,3 кПа)) при 40 °С в течение ночи. Фильтровали полученную смесь; промывали осадок на фильтре MeOH (3х100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), с получением 2,4-дигидро-1Н-2,7-нафтиридин-3-она (4 г, 47,56%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 149;

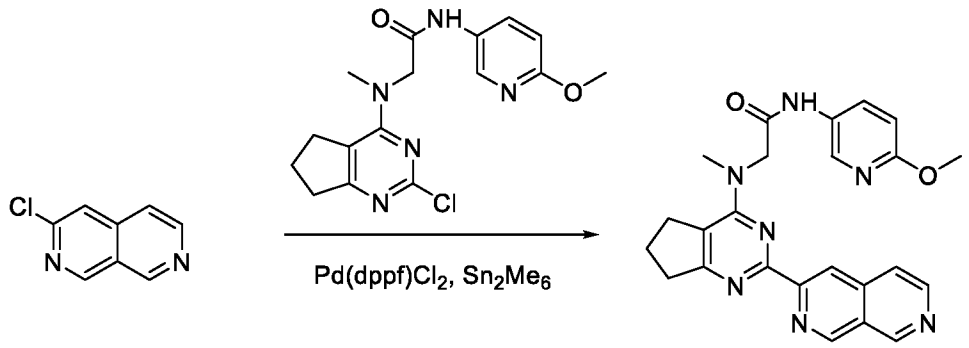
Стадия 3



[1248] Раствор 2,4-дигидро-1Н-2,7-нафтиридин-3-она (1,00 г, 6,749 ммоль, 1,00 экв.) и DDQ

(1,69 г, 7,424 ммоль, 1,10 экв.) в толуоле (30,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере воздуха. К полученной выше смеси добавляли $POCl_3$ (10,00 мл, 65,236 ммоль, 15,90 экв.). Перемешивали полученную смесь еще 16 часов при 90 °C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Гасили реакцию водой при комнатной температуре. Доводили смесь до pH 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/EtOAc (1:1), с получением 3-хлор-2,7-нафтиридина (50 мг, 4,50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 165.

Стадия 4

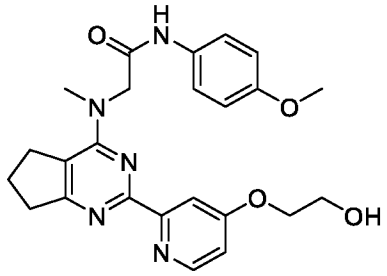


[1249] К раствору 3-хлор-2,7-нафтиридина (220,00 мг, 1,337 ммоль, 1,00 экв.) и гексаметилдистаннана (481,72 мг, 1,471 ммоль, 1,10 экв.) в толуоле (5,00 мл, 46,995 ммоль) добавляли Pd(dppf)Cl2.CH2Cl2 (108,89 мг, 0,134 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 100 °C в атмосфере азота оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Затем в полученную смесь добавляли 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамид (325,42 мг, 0,936 ммоль, 0,70 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$(108,89 мг, 0,134 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь еще 16 часов при 100 °C. После охлаждения концентрировали полученную смесь при пониженном давлении и очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ТГФ (1:10), с получением N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-[2-(2,7-нафтиридин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (30 мг, 7,3%) в

виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 442; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,35 (с, 1H), 9,58 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 8,87 – 8,62 (м, 2H), 8,39 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,31-3,11 (м, 2H), 2,89 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,07-2,02 (м, 2H).

Пример 1.275

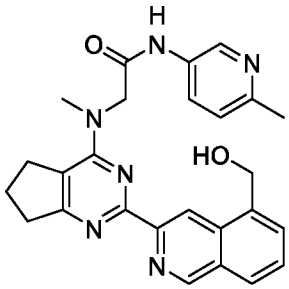
[1250] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(4-метоксифенил)ацетамида (соединение 269)



[1251] Соединение 269 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 4-метоксианилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 450. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 4,90 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,03 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,77-3,62 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,01 (п, J = 7,8 Гц, 2H).

Пример 1.276

[1252] Синтез 2-({2-[5-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 270)



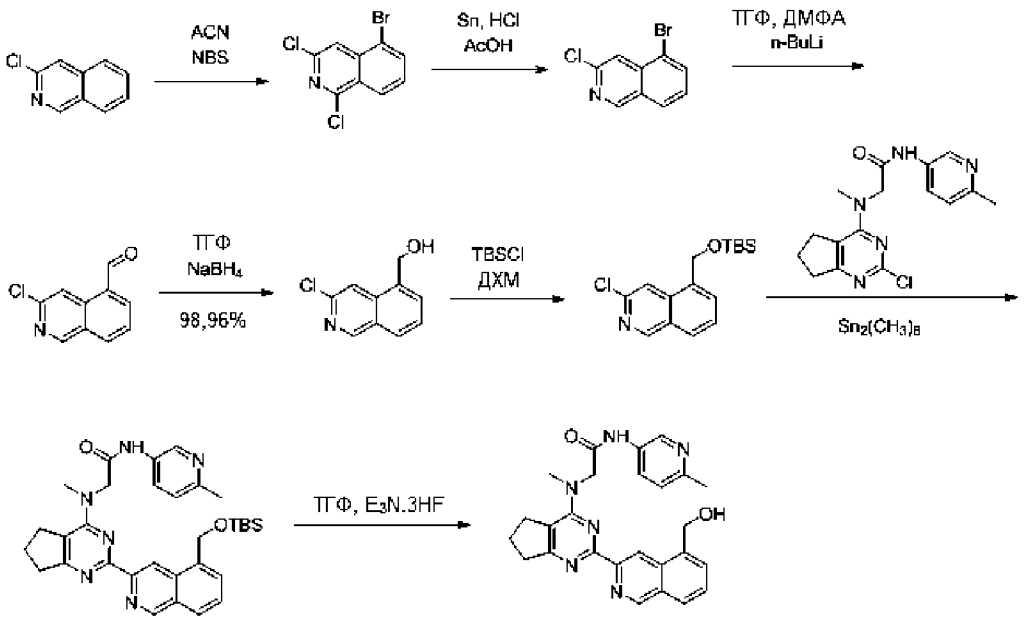
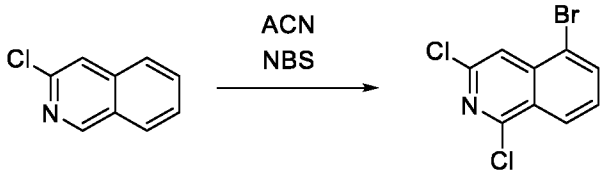


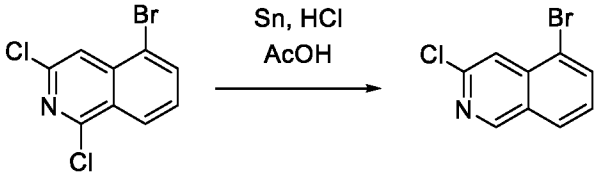
Схема 114

Стадия 1



[1253] В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали 1,3-дихлоризохинолин (30,00 г, 151,477 ммоль, 1,00 экв.), NBS (28,31 г, 159,051 ммоль, 1,05 экв.), AcCN (600,00 мл) и H_2SO_4 (30,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 90 часов при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 18 г (42,91%) 5-бром-1,3-дихлоризохинолина в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 276.

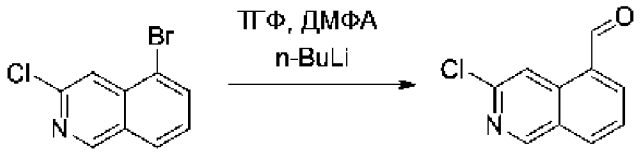
Стадия 2



[1254] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 5-бром-1,3-дихлоризохинолин

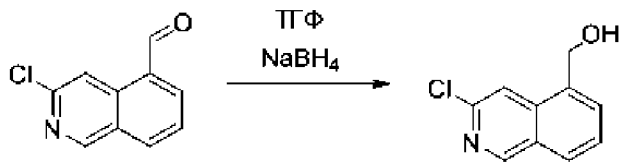
(15,00 г, 54,163 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (150,00 мл), HCl (30,00 мл) и Sn (19,34 г, 162,490 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при 60 °C. Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл этилацетата, объединяли органические слои, промывали 3x200 мл насыщенного солевого раствора и фильтровали. Концентрировали фильтрат и наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5). В результате получали 5,5 г (41,87%) 5-бром-3-хлоризохинолина в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 242.

Стадия 3



[1255] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 5-бром-3-хлоризохинолин (3,00 г, 12,371 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (30,00 мл). Затем по каплям добавляли n-BuLi в гексанах (5,9 мл, 14,862 ммоль, 1,20 экв.) при перемешивании при -78 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при -78 °C. К полученной смеси по каплям добавляли ДМФА (2,71 г, 37,113 ммоль, 3,00 экв.) при перемешивании при -78 °C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Затем гасили реакцию, добавляя 100 мл NH_4Cl. Полученный раствор экстрагировали 2x50 мл этилацетата. Объединяли органические слои, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 730 мг (30,7%) 3-хлоризохинолин-5-карбальдегида в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 192.

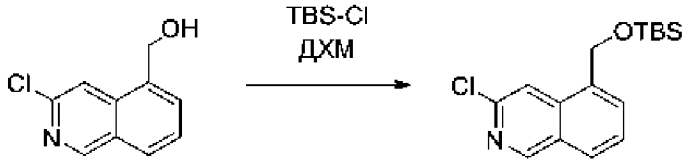
Стадия 4



[1256] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 3-хлоризохинолин-5-карбальдегид (730,00 мг, 3,810 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10,00 мл) и $NaBH_4$ (432,41 мг, 11,429 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем гасили

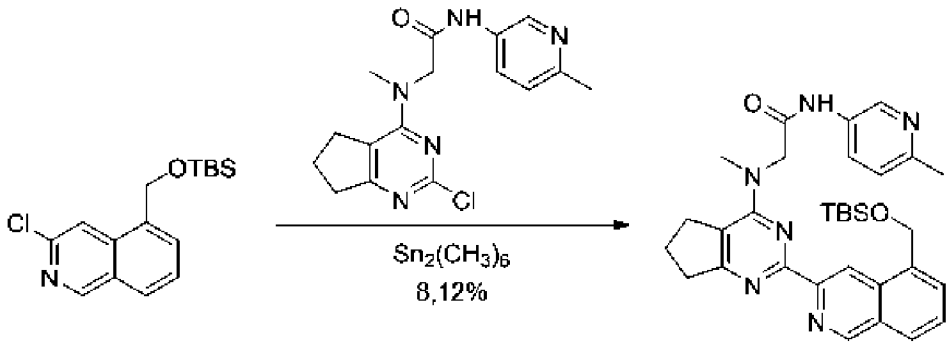
реакцию, добавляя 10 мл воды, и экстрагировали 3x20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 3x20 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 730 мг (98,9%) (3-хлоризохинолин-5-ил)метанола в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 194.

Стадия 5



[1257] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали (3-хлоризохинолин-5-ил)метанол (730,00 мг, 3,770 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10 мл), TBSCl (852,35 мг, 5,655 ммоль, 1,50 экв.), имидазол (513,31 мг, 7,540 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10). В результате получали 800 мг (68,9%) 5-[[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-3-хлоризохинолина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 308.

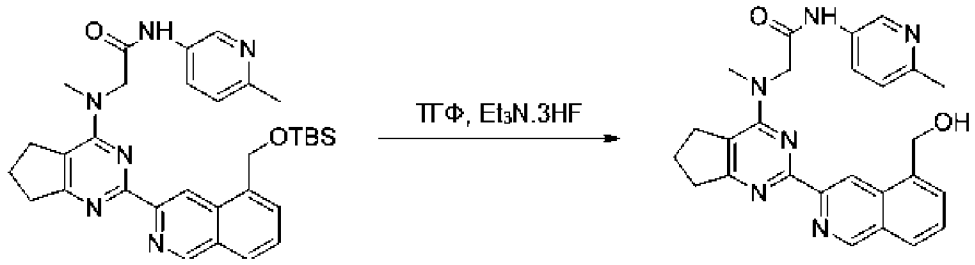
Стадия 6



[1258] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (215,53 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), гексаметилдистаннан (212,82 мг, 0,650 ммоль, 1 экв.), диоксан (6 мл) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (52,92 мг, 0,065 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 100 °C и охлаждали, и добавляли 5-[[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-3-хлоризохинолин (200,00 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (52,92 мг, 0,065 ммоль,

0,10 экв.). Затем перемешивали полученный раствор в течение ночи при 100 °C. Концентрировали полученную смесь, остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (1:0-10:1). В результате получали 120 мг (8,12%) 2-((2-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)изохинолин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 569.

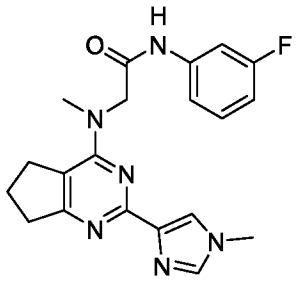
Стадия 7



[1259] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 2-[[2-(5-[[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (120,00 мг, 0,211 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (3,00 мл) и $Et_3N.3HF$ (170,05 мг, 1,055 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 7~8 с помощью NH_3H_2O. Концентрировали полученную смесь и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 48,0% ACN до 53,0% за 7 минут, выдерживаниа при 95,0% в течение 1 минут, понижение до 48,0% за 1 минуту, выдерживание при 48,0% в течение 1 минуты); детектор: УФ, 220 нм. В результате получали 41,6 мг (43,38%) 2-({2-[5-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 455. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,40 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,74-7,63 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,40 (ш, 1H), 4,98 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,23 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,90 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,09-1,97 (м, 2H).

Пример 1.277

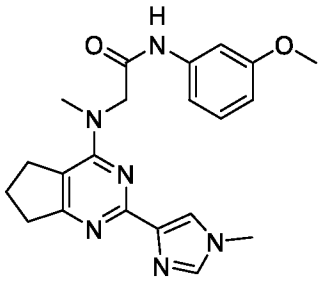
[1260] Синтез N-(3-фторфенил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 271)



[1261] Соединение 271 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 3-фторанилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 381; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,43 (с, 1H), 7,69-7,55 (м, 3H), 7,41-7,26 (м, 2H), 6,93-6,80 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,13 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,75 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H).

Пример 1.278

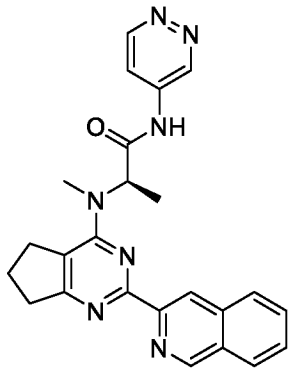
[1262] Синтез N-(3-метоксифенил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 272)



[1263] Соединение 272 синтезировали аналогично соединению 142, заменяя циклогексиламин на 3-метоксианилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 393; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,19 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,33 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,25-7,11 (м, 2H), 6,63-6,59 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,13 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,74 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H).

Пример 1.279

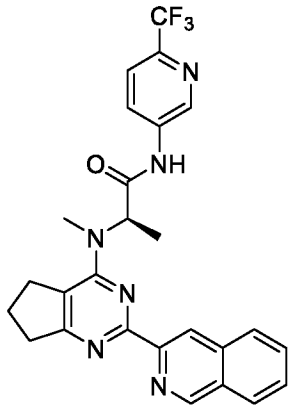
[1264] Синтез (2R)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(пиридазин-4-ил)пропанамида (соединение 273)



[1265] Соединение 273 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя циклогексиламин на 4-пиридазиниламин, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 3-(трибутилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 426. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (с, 1H), 9,62 – 9,55 (м, 2H), 9,15 (с, 1H), 9,09 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,39 – 8,26 (м, 2H), 8,22 (дд, *J* = 6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (дддд, *J* = 34,5, 8,1, 7,0, 1,2 Гц, 2H), 5,66 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,47 – 3,29 (м, 2H), 3,17 – 3,06 (м, 2H), 2,26 – 2,08 (м, 2H), 1,70 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Пример 1.280

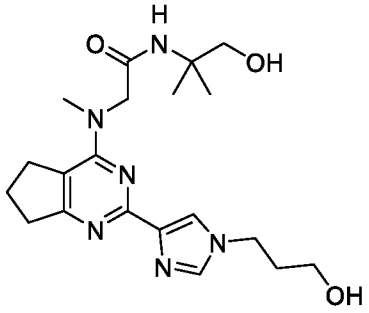
[1266] Синтез (2R)-2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пропанамида (соединение 274)



[1267] Соединение 274 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя циклогексиламин на 6-трифторпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 426. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,87 (с, 1H), 9,62 – 9,55 (м, 2H), 9,15 (с, 1H), 9,09 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,39 – 8,26 (м, 2H), 8,22 (дд, *J* = 6,2, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (дддд, *J* = 34,5, 8,1, 7,0, 1,2 Гц, 2H), 5,66 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,47 – 3,29 (м, 2H), 3,17 – 3,06 (м, 2H), 2,26 – 2,08 (м, 2H), 1,70 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Пример 1.281

[1268] Синтез N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-({2-[1-(3-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 275)



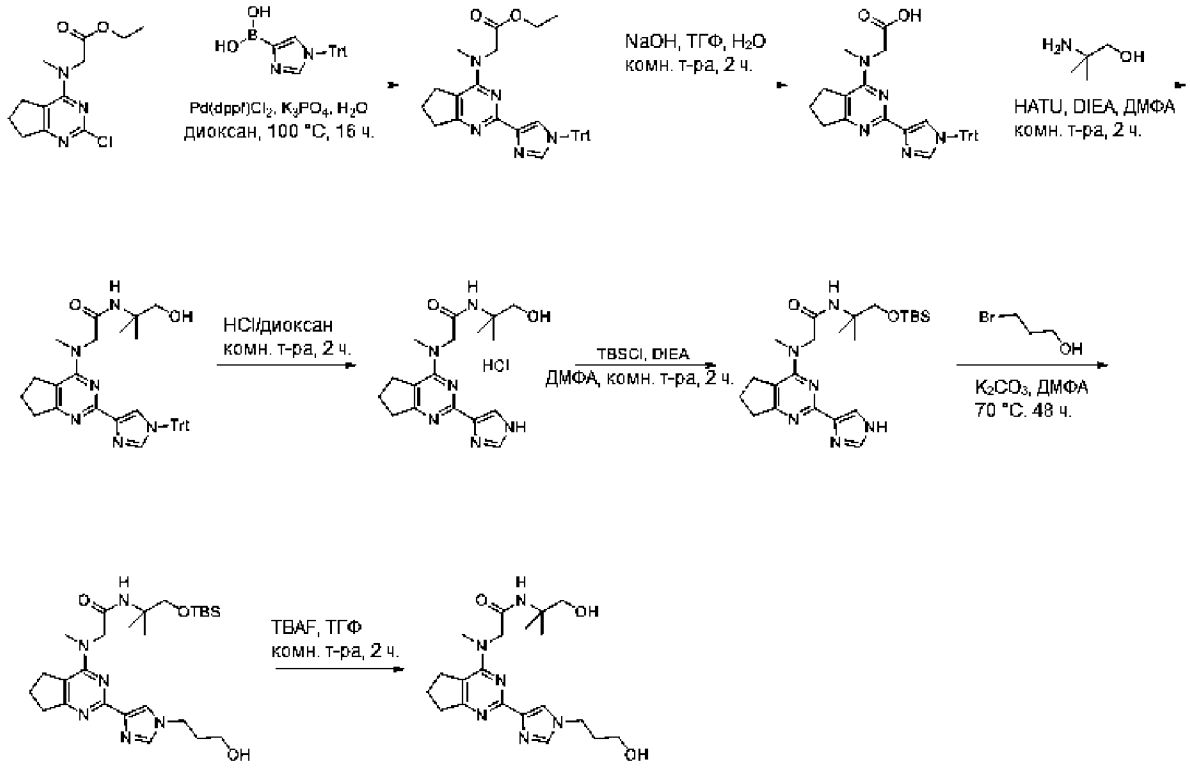


Схема 115

Стадия 1

[1269] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицинат (2,00 г, 7,415 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (20,00 мл, 236,082 ммоль, 31,84 экв.), воду (2 мл), 1-(трифенилметил)имидазол-4-илбороновую кислоту (3,94 г, 11,122 ммоль, 1,50 экв.), K_3PO_4 (3,15 г, 14,830 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,54 г, 0,741

ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). В результате получали 0,88 г (21,83%) этил-N-метил-N-(2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицината в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 544.

Стадия 2

[1270] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-N-метил-N-(2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицинат (800,00 мг, 1,471 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5,00 мл, 61,715 ммоль, 41,94 экв.), H_2O (5,00 мл, 277,542 ммоль, 188,61 экв.) и NaOH (117,71 мг, 2,943 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Полученный раствор разбавляли 20 мл воды. Значение pH раствора доводили до 6 с помощью HCl (1 моль/л). Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 640 мг (84,35%) N-метил-N-(2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицина в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 516.

Стадия 3

[1271] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали N-метил-N-(2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)глицин (640,00 мг, 1,241 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (10 мл), 2-амино-2-метил-1-пропанол (110,64 мг, 1,241 ммоль, 1,00 экв.), HATU (707,93 мг, 1,862 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (481,26 мг, 3,724 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45 мкм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 40% MeCN в воде до 50% MeCN в воде за 10 мин, вода содержит 0,1% NH_3H_2O). В результате получали (250 мг, 34,33%) N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(метил-(2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 587.

Стадия 4

[1272] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(метил-(2-(1-тритил-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-

ил)амино)ацетамид (250,00 мг, 0,426 ммоль, 1,00 экв.), HCl (г) в 1,4-диоксане (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 150 мг (92,43%) гидрохлорида 2-((2-(1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 381.

Стадия 5

[1273] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали гидрохлорид 2-((2-(1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)ацетамида (150,00 мг, 0,394 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (10 мл), DIEA (152,70 мг, 1,181 ммоль, 3,00 экв.) и трет-бутилдиметилхлорсилан (71,23 мг, 0,473 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45 мкм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 50% MeCN в воде до 60% MeCN в воде за 10 мин, вода содержит 0,1% NH_3H_2O) с получением 2-((2-(1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества (120 мг, 66,43%). ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 459.

Стадия 6

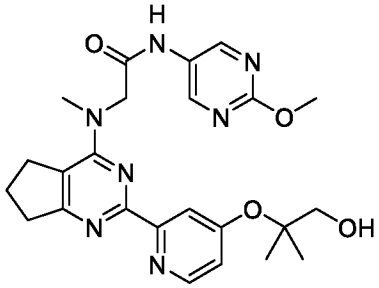
[1274] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-((2-(1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)ацетамид (120,00 мг, 0,262 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (10 мл), 3-бромпропанол (72,73 мг, 0,523 ммоль, 2,00 экв.), K_2CO_3 (108,47 мг, 0,785 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 48 часов при 70 °C. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали. В результате получали 80 мг (59,17%) N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-((2-(1-(3-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 517.

Стадия 7

[1275] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-((2-(1-(3-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (80,00 мг, 0,155 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл), TBAF (4,05 мг, 0,015 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45 мкм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 25% MeCN в воде до 35% MeCN в воде за 10 мин, вода содержит 0,1% NH_3H_2O). В результате получали (18,6 мг, 29,85%) N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-((2-(1-(3-гидроксипропил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 403. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 7,77 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,95 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,05 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,49-3,35 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,08 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,73 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,92 (дт, J = 13,2, 7,3 Гц, 4H), 1,18 (с, 6H).

Пример 1.282

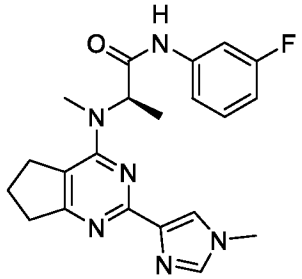
[1276] Синтез 2-[(2-{4-[(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(2-метоксипиримидин-5-ил)ацетамида (соединение 276)



[1277] Соединение 276 синтезировали аналогично соединению 144, заменяя циклогексиламин на 2-метоксипиримидин-5-амин, и заменяя 4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-[[2-метил-1-(оксан-2-илокси)пропан-2-ил]окси]-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 480; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,49 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,43 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,16 (с, 6H).

Пример 1.283

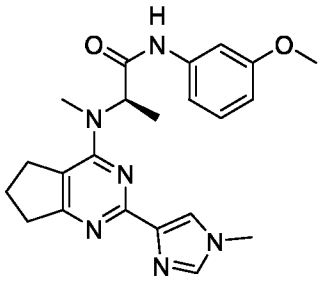
[1278] Синтез (2R)-N-(3-фторфенил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 277)



[1279] Соединение 277 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя 1-циклогексиламин на 3-фторанилин, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-метил-4-(трибутилстаннил)имидазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 395; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,60 (с, 1H), 8,14 (с, HCOOH), 7,78 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,66 (дт, *J* = 12,0, 2,4 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 1H), 6,83 (тд, *J* = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,26 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,22-3,14 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,86-2,66 (м, 2H), 2,06-1,86 (м, 2H), 1,43 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 1.284

[1280] Синтез (2R)-N-(3-метоксифенил)-2-{метил-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида (соединение 278)



[1281] Соединение 278 синтезировали аналогично соединению 108, заменяя 1-циклогексиламин на 3-метоксианилин, и заменяя 2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-метил-4-(трибутилстаннил)имидазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 407; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,58 (с, 1H), 8,17 (с, HCOOH), 7,81 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,14 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,60-6,55 (м, 1H), 5,29 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,21-3,10 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,86-2,66 (м, 2H), 2,03-1,86 (м, 2H), 1,42 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 1.285

[1282] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метоксифенил)ацетамида (соединение 279)

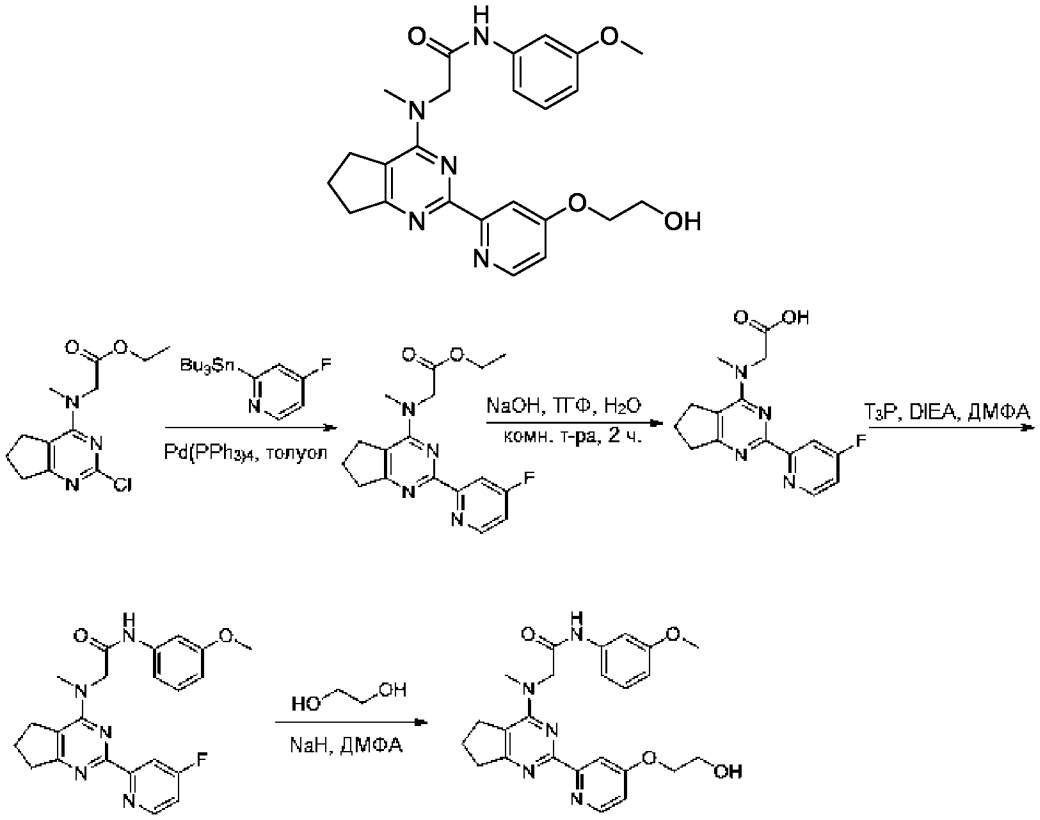


Схема 116

Стадия 1

[1283] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали этил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицинат (2,0 г, 7,4 ммоль, 1,00 экв.), толуол (40,00 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (4,3 г, 11,1 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (780 мг, 0,74 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали смесь в течение 36 часов при 110 °C на масляной бане. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали для удаления растворителя; очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан/метанол (25:1). В результате получали 1,4 г (выход 57%) этил-N-(2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицината в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z: 331.

Стадия 2

[1284] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали этил-N-(2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицинат (1,4 г, 4,2 ммоль, 1 экв.), тетрагидрофуран (30 мл), воду (15 мл), гидроксид лития (0,21 г, 8,4 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Концентрировали полученную смесь. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды. Значение pH раствора доводили до 4 с помощью HCl (1 моль/л). Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 0,68 г (53%) N-(2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицина в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 303.

Стадия 3

[1285] Во флакон объемом 8 мл помещали м-анизидин (102 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5 мл), 3-[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]бутановую кислоту (250 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (322 мг, 2,49 ммоль, 3,00 экв.). Затем добавляли T3P (317 мг, 1,00 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3 x 100 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 3 x 100 мл насыщенного солевого раствора и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (20:1). В результате получали 180 мг (53,25%) 2-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(3-метоксифенил)ацетамида в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 408.

Стадия 4

[1286] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этиленгликоль (114 мг, 1,84 ммоль, 5,00 экв.), ТГФ (5 мл). Затем добавляли NaH (18 мг, 0,74 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 0 °C. К полученной смеси добавляли 2-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(3-метоксифенил)ацетамид (150 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 25 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2 x 50 мл этилацетата, объединяли органические слои и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 5 мл MeOH. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-ВЭЖХ-001): колонка Sunfire Prep

C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 5% фазы B до 35% за 15 мин). В результате получали 61,0 мг (36,86%) 2-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 450. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,22 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 0,4 HCOOH), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,67-6,57 (м, 1H), 4,90 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,03 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,69-3,64 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,93 (м, 2H).

Пример 1.286

[1287] Синтез N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 280)

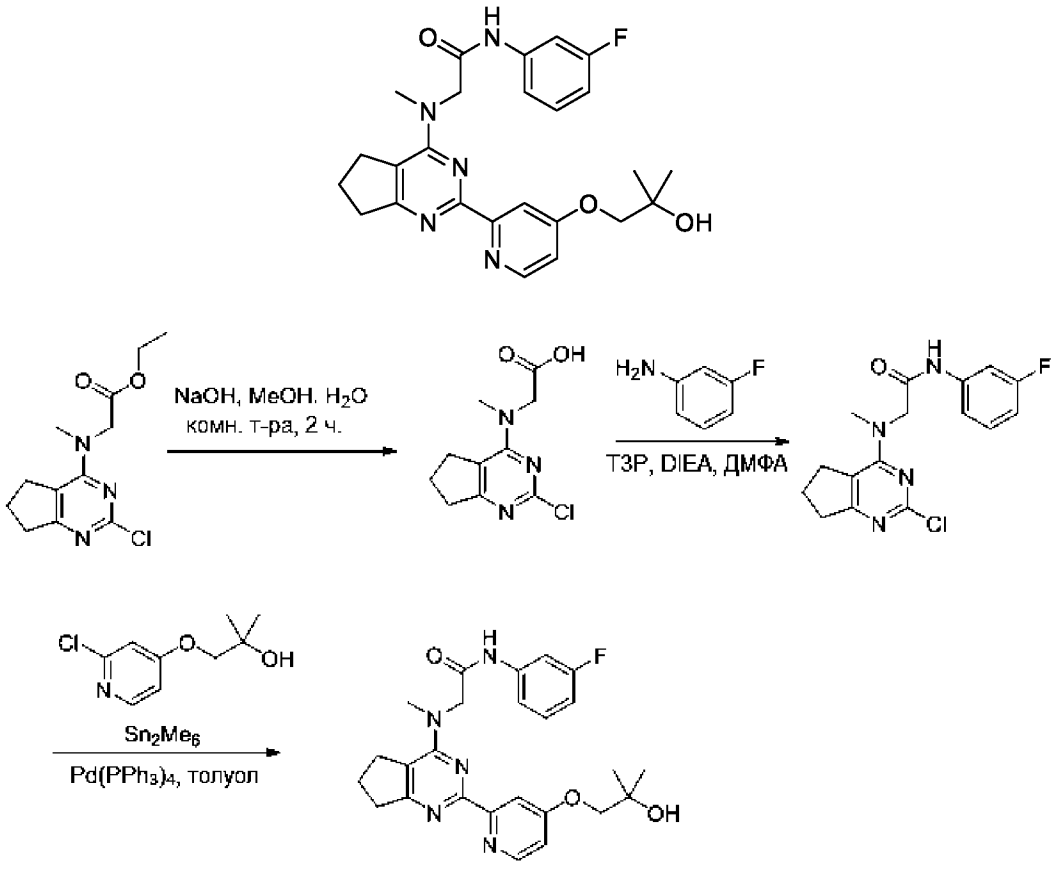


Схема 117

Стадия 1

[1288] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали смесь этил-N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицината (3,00 г, 11,1 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30,0 мл), H2O (6,00 мл), NaOH (889 мг, 0,022 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Полученный раствор разбавляли 50 мл H_2O. Значение pH раствора доводили до 4 с помощью HCl (2 моль/л). Твердое вещество собирали фильтрованием и концентрировали. В результате получали 1,3 г (48,36%) N-(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M+1]+ m/z 270.

Стадия 2

[1289] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(2-хлор-5H,6H,7H - циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицин (3,7 г, 15,29 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (30,00 мл), HATU (6,97 г, 18,34 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (5,92 г, 45,86 ммоль, 3,00 экв.), 3-фторанилин (2,04 г, 18,34 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали 3x100 насыщенного солевого раствора и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ДХМ/MeOH (10:1). В результате получали 3,20 г (62,50%) 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 335.

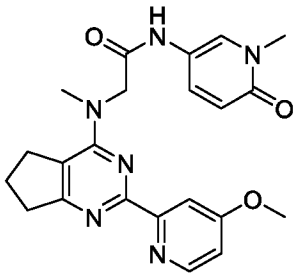
Стадия 3

[1290] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 1-[(2-хлорпиридин-4-ил)окси]-2-метилпропан-2-ол (1,00 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.), Sn_2Me_6 (1,71 г, 5,21 ммоль, 1,05 экв.), толуол (30 мл), $Pd(PPh_3)_4$ (0,57 г, 0,50 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 100 °C. К полученной смеси добавляли 2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамид (1,16 г, 3,471 ммоль, 0,7 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,57 г, 0,496 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (20:1). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A вода (0,1% FA) и подвижная

фаза B AcCN (от 5% подвижной фазы B до 40% за 15 мин); в результате получали 48,2 мг (2,09%) N-(3-фторфенил)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 466. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,43 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,60 – 7,49 (м, 1H), 7,37 – 7,24 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,92 – 6,80 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,80 (с, 2H),3,36 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,17 (с, 6H).

Пример 1.287

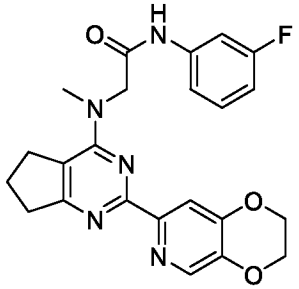
[1291] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетамида (соединение 281)



[1292] Соединение 281 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на 5-амино-1-метилпиридин-2-он. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 421; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,01 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,99 (м, 2H).

Пример 1.288

[1293] Синтез 2-[(2-{2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин-7-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(3-фторфенил)ацетамида (соединение 282)

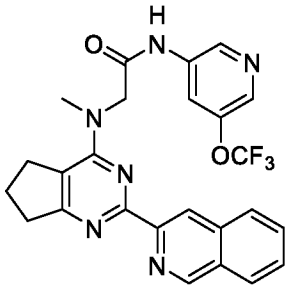


[1294] Соединение 282 синтезировали аналогично соединению 280, заменяя 1-[(2-хлорпиридин-4-ил)окси]-2-метилпропан-2-ол на 7-бром-2H,3H-[1,4]диоксино[2,3-c]пиридин.

ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,42 (с, 1H), 8,16 (0,3 HCOOH), 8,14 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 (дд, *J* = 12,0, 2,1 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 6,92-6,80 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,41 (с, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,80 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H).

Пример 1.289

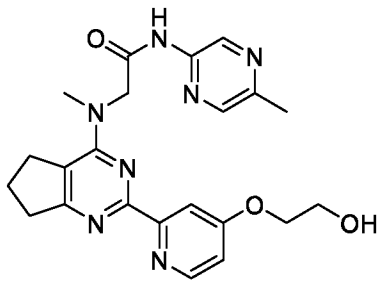
[1295] Синтез 2-{[2-(изохинолин-3-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[5-(трифторметокси)пиридин-3-ил]ацетамида (соединение 283)



[1296] Соединение 283 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 3-(триметилстаннил)изохинолин, и заменяя оксолан-3-амин на 3-амино-5-трифторметоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 495. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,96 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,80 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 3H), 4,51 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,24 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,05 (м, 2H).

Пример 1.290

[1297] Синтез 2 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метилпиразин-2-ил)ацетамида (соединение 284)

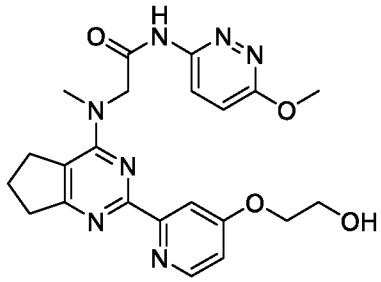


[1298] Соединение 284 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 5-метилпиразин-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,59

(ш, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,62-8,61 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,89-6,88 (с, 1H), 4,43-4,42 (м, 2H), 4,21-4,20 (м, 2H), 4,01-4,00 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,03-3,01 (м, 2H), 2,76-2,75 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,13-4,11 (м, 2H).

Пример 1.291

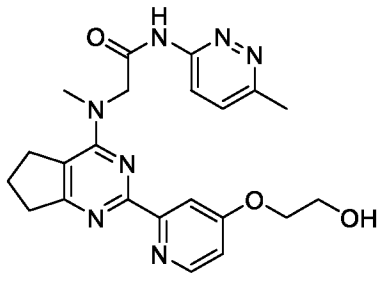
[1299] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)ацетамида (соединение 285)



[1300] Соединение 285 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 6-метоксипиридазин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 452. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 11,15 (с, 1H), 8,41 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,21 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,15 (HCOOH), 7,74 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,98 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,85 (ш, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,00-3,97 (м, 5H), 3,66 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H).

Пример 1.292

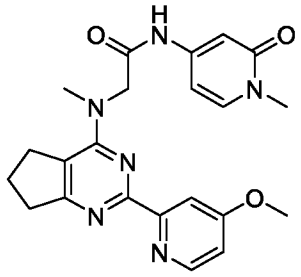
[1301] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)ацетамида (соединение 286)



[1302] Соединение 286 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 6-метилпиридазин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.* δ 11,23 (с, 1H), 8,40 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15(д, 9,4 Гц), 8,14 (HCOOH), 7,71 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,97 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,21 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,06-1,95 (м, 2H).

Пример 1.293

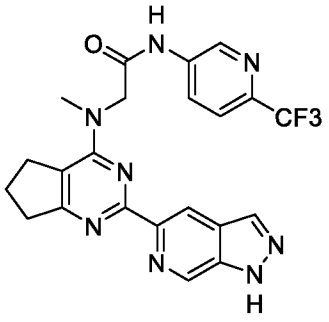
[1303] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)ацетамида (соединение 287)



[1304] Соединение 287 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на гидрохлорид 4-амино-1-метилпиридин-2-она. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 421; ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,36 (с, 1H), 8,44 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,39 (дд, J = 7,4, 2,3 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,04-1,99 (м, 2H).

Пример 1.294

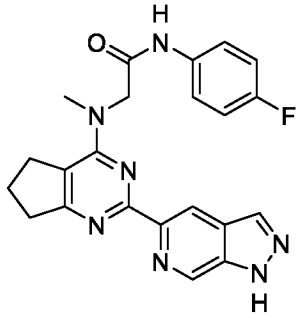
[1305] Синтез 2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]ацетамида (соединение 288)



[1306] Соединение 288 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-(оксан-2-ил)-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 6-трифторпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 469,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,71 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,40 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,35 – 3,32 (м, 2H), 3,11 – 3,04 (м, 2H), 2,18 – 2,05 (м, 2H).

Пример 1.295

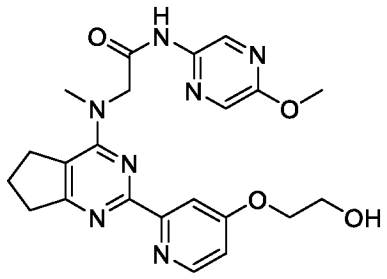
[1307] Синтез N-(4-фторфенил)-2-[метил-(2-{1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 289)



[1308] Соединение 289 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 1-(оксан-2-ил)-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, и заменяя оксолан-3-амин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 418,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,65 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 2H), 7,18 – 7,12 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,26 – 3,24 (м, 2H), 3,01 – 2,96 (м, 2H), 2,12 – 2,03 (м, 2H).

Пример 1.296

[1309] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиразин-2-ил)ацетамида (соединение 290)

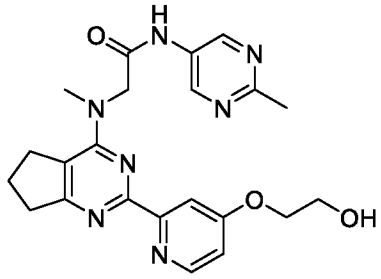


[1310] Соединение 290 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на

5-метоксипиразин-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 452. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,79 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,41 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,85 (ш, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,00 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,41(с, 3H), 3,33-3,15 (м, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,08-1,88 (м, 2H).

Пример 1.297

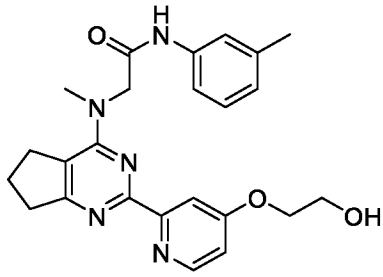
[1311] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метилпиримидин-5-ил)ацетамида (соединение 291)



[1312] Соединение 291 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 2-метилпиримидин-5-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ10,73 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,42 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,04 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,70 (к, *J* = 5,0 Гц, 2H),3,36 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,15-1,96 (м, 2H).

Пример 1.298

[1313] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилфенил)ацетамида (соединение 292)



[1314] Соединение 292 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на м-толуидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 434. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,12 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,19-7,13(м, 1H), 7,00 (дд, J=5,6, 2,5 Гц, 1H), 6,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,88 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,02 (т, J=4,7 Гц, 2H), 3,66 (к, J=5,0

Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,20 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,9 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,07-1,96 (м, 2H).

Пример 1.299

[1315] Синтез 2-({2-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамида (соединение 293)

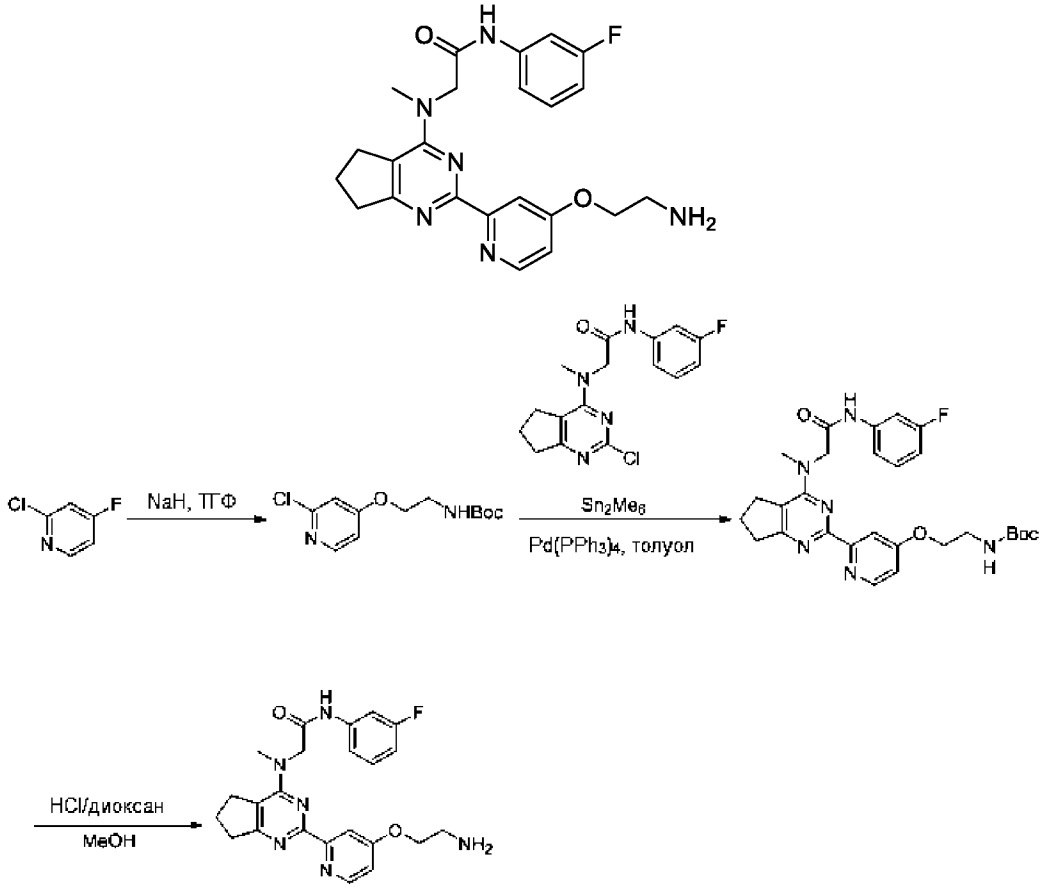


Схема 118

Стадия 1

[1316] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)карбамат (1,47 г, 9,12 ммоль, 1,20 экв.) и ТГФ (10 мл). Затем добавляли NaH (0,22 г, 9,17 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 0 °C и добавляли 2-хлор-4-фторпиридин (1,00 г, 7,60 ммоль, 1,00 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при 25 °C гасили реакцию, добавляя 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3x100 мл этилацетата, объединяли органические слои, промывали 3x100 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат под вакуумом. В результате получали 1,5 г

(49,34%) трет-бутил-N-[2-[(2-хлорпиридин-4-ил)окси]этил]карбамата в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 273.

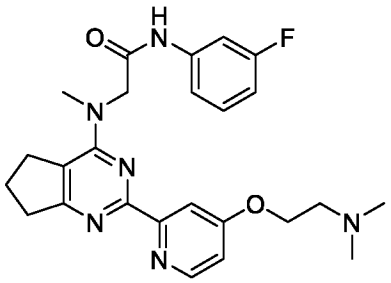
[1317] Стадия 2. Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-[2-[(2-хлорпиридин-4-ил)окси]этил]карбамат (1,00 г, 3,67 ммоль, 1,00 экв.), толуол (30 мл), Sn_2Me_6 (1,26 г, 3,85 ммоль, 1,05 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,42 мг, 0,36 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 100 °C. К полученной смеси добавляли C2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамид (0,86 г, 2,57 ммоль, 0,7 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,42 г, 0,36 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение ночи при 100 °C концентрировали смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (20:1). В результате получали 300 мг (15,25%) трет-бутил-N-[2-([2-[4-([[(3-фторфенил)карбамоил]метил](метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил]окси)этил]карбамата в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 537.

Стадия 3

[1318] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-N-[2-([2-[4-([[(3-фторфенил)карбамоил]метил](метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил]окси)этил]карбамат (300 мг, 1,00 экв.), ДХМ (2 мл) и HCl (г) в 1,4-диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25 °C. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток растворяли в 5 мл MeOH. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A вода (0,1% FA) и подвижная фаза B AcCN (от 5% подвижной фазы B до 35% за 15 мин); детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 60,5 мг 2-({2-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 437. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10,56 (с, 1H), 8,69 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,07 (ш, 3H), 7,96 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 1H), 7,44-7,27 (м, 3H), 6,97-6,84 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,26 (с, 4H), 3,00 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,08-3,02 (м, 2H).

Пример 1.300

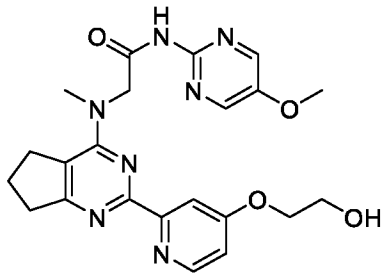
[1319] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(3-фторфенил)ацетамида (соединение 294)



[1320] Соединение 294 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на 3-фторанилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 465. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,75 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,93-6,80 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,07 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,06-1,96 (м, 2H).

Пример 1.301

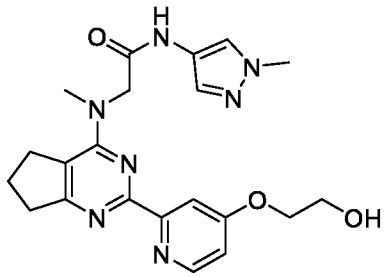
[1321] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(5-метоксипиримидин-2-ил)ацетамида (соединение 295)



[1322] Соединение 295 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 5-метоксипиримидин-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 452. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,67 (с, 1H), 8,47-8,39 (м, 3H), 7,77 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,02 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,67 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,19 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,15-1,96 (м, 2H).

Пример 1.302

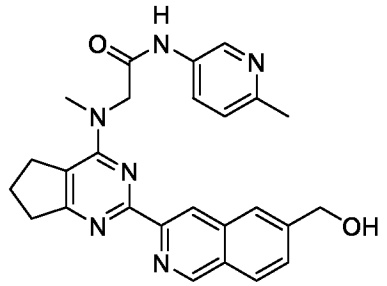
[1323] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида (соединение 296)



[1324] Соединение 296 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 1-метилпиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 424. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,23 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,02 (дд, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 4,92 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,06 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,32(с, 3H), 3,19 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,06-1,95 (м, 2H).

Пример 1.303

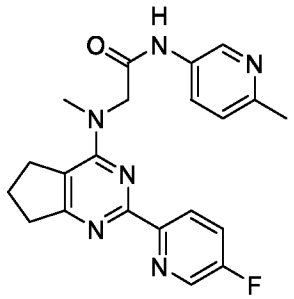
[1325] Синтез 2-({2-[6-(гидроксиметил)изохинолин-3-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 297)



[1326] Соединение 297 синтезировали аналогично соединению 270, заменяя 5-[[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-3-(триметилстаннил)изохинолин на 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(триметилстаннил)изохинолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,51 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,69 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,49 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,68 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,11 – 2,00 (м, 2H).

Пример 1.304

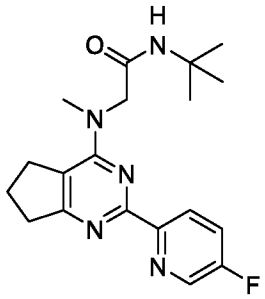
[1327] Синтез 2-{[2-(5-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 298)



[1328] Соединение 298 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин, и заменяя трет-бутиламин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 393,1$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,77 (с, 1Н), 8,75 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 8,69 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 8,51 (дд, J = 8,9, 4,6 Гц, 1Н), 7,98 – 7,87 (м, 2Н), 7,25 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,64 (с, 2Н), 3,49 (с, 3Н), 3,27 – 3,24 (м, 2Н), 3,00 – 2,95 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,12 – 2,03 (м, 2Н).

Пример 1.305

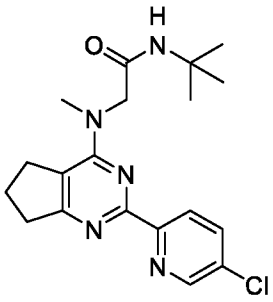
[1329] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(5-фторпиридин-2-ил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 299)



[1330] Соединение 299 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 5-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 358,1$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79 (д, J = 2,8 Гц, 1Н), 8,55 (дд, J = 8,8, 4,6 Гц, 1Н), 8,02 (тд, J = 8,7, 2,9 Гц, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 3,40 (с, 3Н), 3,22 – 3,18 (м, 2Н), 3,01 – 2,93 (м, 2Н), 2,12 – 2,01 (м, 2Н), 1,24 (с, 9Н).

Пример 1.306

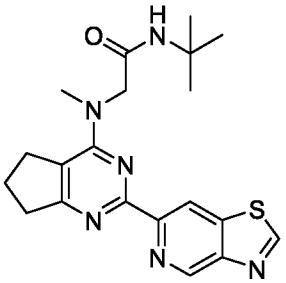
[1331] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 300)



[1332] Соединение 300 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 5-хлор-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 374. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,71 (дд, *J* = 2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,38 (дд, *J* = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 8,03 (дд, *J* = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,17 – 3,10 (м, 2H), 2,86 – 2,79 (м, 2H), 2,04 – 1,94 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.307

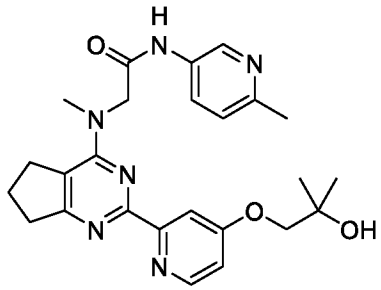
[1333] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 301)



[1334] Соединение 301 синтезировали аналогично соединению 245, заменяя 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин на 6-бром-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 397. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (с, 1H), 9,42 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 9,25 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,14 (0,5 HCOOH), 7,79 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,18 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,22 (с, 9H).

Пример 1.308

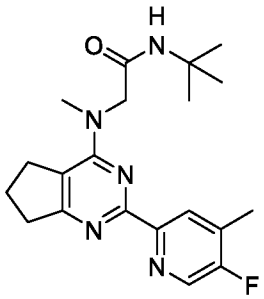
[1335] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 302)



[1336] Соединение 302 синтезировали аналогично соединению 210, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 463. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,60 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,14 (с, HCOOH), 7,88 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,17 (с, 6H).

Пример 1.309

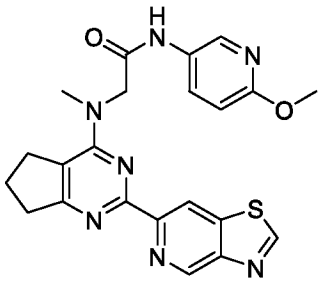
[1337] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 303)



[1338] Соединение 303 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 5-фтор-4-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 372,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 6,5, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,17 – 3,11 (м, 2H), 2,83 – 2,76 (м, 2H), 2,37 (дд, J = 1,7, 0,7 Гц, 3H), 2,02 – 1,93 (м, 2H), 1,22 (с, 9H).

Пример 1.310

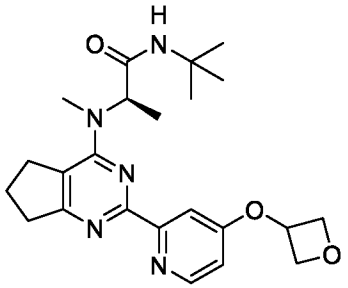
[1339] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-(2-{[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 304)



[1340] Соединение 304 синтезировали аналогично соединению 258, заменяя 3-хлор-2,6-нафтиридин на 6-бром-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 448. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,34 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,38 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 9,11 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,23 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,87 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,12-1,95 (м, 2H).

Пример 1.311

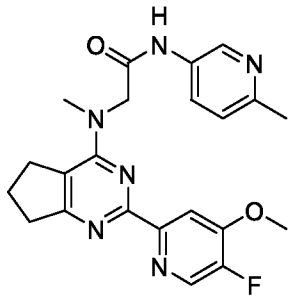
[1341] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]пропанамида (соединение 305)



[1342] Соединение 305 синтезировали аналогично соединению 101, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на 4-(оксетан-3-илокси)-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, HCOOH), 7,90 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,09 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,21-3,01 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,95-2,72 (м, 2H), 2,13-1,84 (м, 2H), 1,32 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.312

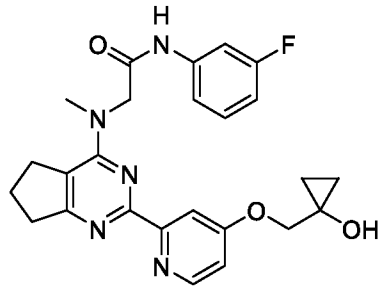
[1343] Синтез 2-{[2-(5-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 306)



[1344] Соединение 306 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 5-фтор-4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин, и заменяя трет-бутиламин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 423,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,74 (с, 1H), 8,97 – 8,91 (м, 1H), 8,71 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,28 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,50 – 3,46 (м, 2H), 3,09 – 3,05 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,17 – 2,08 (м, 2H).

Пример 1.313

[1345] Синтез N-(3-фторфенил)-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 307)

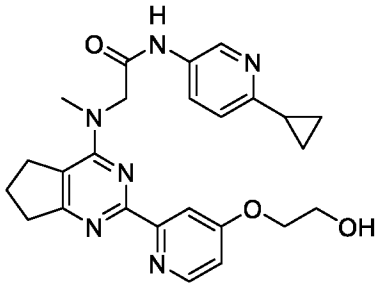


[1346] Соединение 307 синтезировали аналогично соединению 252, заменяя 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин на {1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопропил}метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 464,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,43 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,55 (ддд, *J* = 11,4, 3,4, 1,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,21 (м, 2H), 7,10 (дд, *J* = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 6,86 (ддт, *J* = 8,8, 5,5, 2,9 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,20 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 0,93 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 0,86 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H).

Пример 1.314

[1347] Синтез N-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-

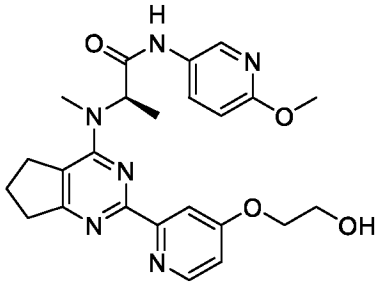
5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 308)



[1348] Соединение 308 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 6-циклопропил-3-аминопиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 461. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,34 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,44 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (HCOOH), 7,88 (дд, *J* = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,03 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,68 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,06-1,97 (м, 3H), 0,95-0,77 (м, 4H).

Пример 1.315

[1349] Синтез (2R)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пропанамида (соединение 309)

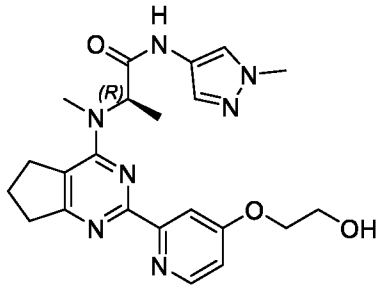


[1350] Соединение 309 синтезировали аналогично соединению 251, заменяя 3-фторанилин на 5-амино-2-метоксипиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 465. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,43 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,07 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,26 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 4,94 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,13 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,74 (к, J = 4,9 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,24-3,06 (м, 2H), 2,98-2,78 (м, 2H), 2,12-1,92 (м, 2H), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 1.316

[1351] Синтез (2R)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пропанамида

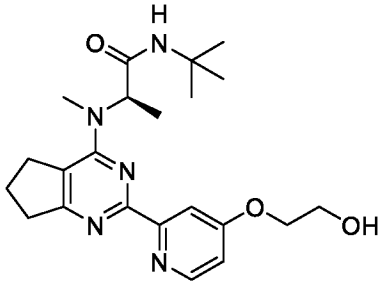
(соединение 310)



[1352] Соединение 310 синтезировали аналогично соединению 251, заменяя 3-фторанилин на 1-метилпиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,41 (с, 1H), 8,54 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,12 (дд, *J* = 5,9, 2,7 Гц, 1H), 5,26 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,96 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,87-3,68 (м, 5H), 3,23-3,09 (м, 5H), 3,03-2,77 (м, 2H), 2,23-1,91 (м, 2H), 1,44 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример 1.317

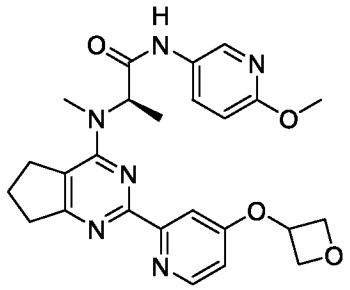
[1353] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамида (соединение 311)



[1354] Соединение 311 синтезировали аналогично соединению 251, заменяя 3-фторанилин на 2-метилпропан-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, HCOOH), 7,90 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,09 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,77 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,21-3,01 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,95-2,72 (м, 2H), 2,13-1,84 (м, 2H), 1,32 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.318

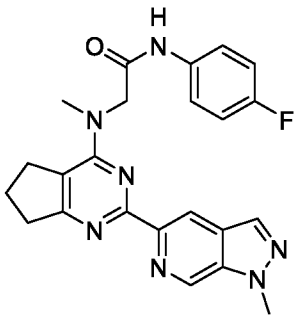
[1355] Синтез (2R)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]пропанамида (соединение 312)



[1356] Соединение 312 синтезировали аналогично соединению 245, заменяя N-трет-бутил-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)ацетамид на (2R)-2-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пропанамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 477. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,35 (с, 1H), 8,50 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,15 (с, HCOOH), 7,89 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,50-5,42 (м, 1H), 5,20 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,97 (тд, *J* = 6,7, 4,1 Гц, 2H), 4,64-4,53 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,33-3,05 (м, 5H), 2,96-2,73 (м, 2H), 2,18-1,86 (м, 2H), 1,47 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример 1.319

[1357] Синтез N-(4-фторфенил)-2-[метил-(2-{1-метил-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 313)

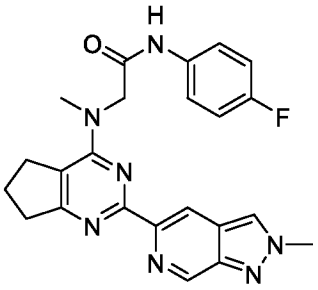


[1358] Соединение 313 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, и заменяя трет-бутиламин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,71 (дд, *J* = 8,9, 5,0 Гц, 2H), 7,16 (дд, *J* = 8,9 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,27 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 3,39 – 3,38 (м, 2H), 3,11 – 3,04 (м, 2H), 2,17 – 2,06 (м, 2H).

Пример 1.320

[1359] Синтез N-(4-фторфенил)-2-[метил-(2-{2-метил-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-

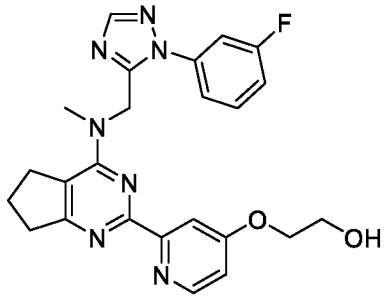
5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 314)



[1360] Соединение 314 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 2-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, и заменяя трет-бутиламин на 4-фторанилин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,77 – 10,64 (м, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,93 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,74 – 7,65 (м, 2H), 7,15 (дд, *J* = 8,9 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,04 – 2,99 (м, 2H), 2,13 – 2,05 (м, 2H).

Пример 1.321

[1361] Синтез 2-({2-[4-({[1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ола (соединение 315)



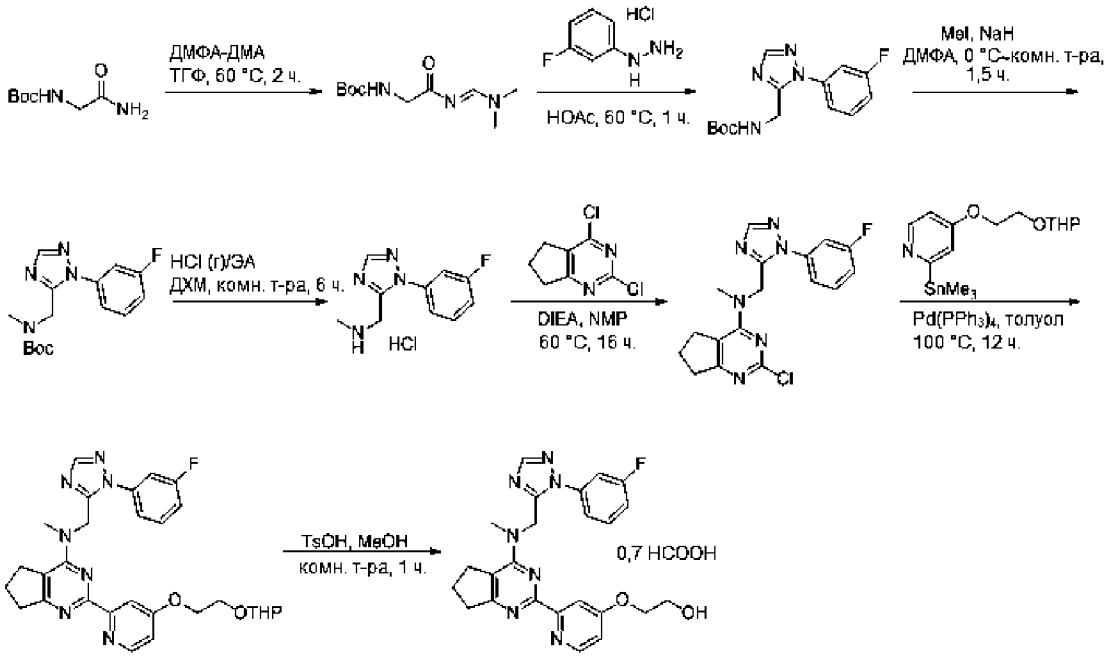


Схема 119

Стадия 1

[1362] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли трет-бутил-N-(карбамоилметил)карбамат (2,0 г, 11,48 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (20 мл) и ДМФА-ДМА (2,74 г, 22,99 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 60 °C. Охлаждали полученную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2,5 г трет-бутил-(2-(((диметиламино)метилен)амино)-2-оксоэтил)карбамата в виде желтого маслянистого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 230.

Стадия 2

[1363] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-(2-(((диметиламино)метилен)амино)-2-оксоэтил)карбамат (2,5 г, 10,90 ммоль, 1,00 экв.), HOAc (30 мл) и гидрохлорид (3-фторфенил)гидразина (1,77 г, 10,90 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 60 °C. Охлаждали полученную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (5:1), с

получением трет-бутил-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)карбамата (1,5 г, общий выход с первой стадии 45%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 293.

Стадия 3

[1364] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)карбамат (1,5 г, 5,13 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФА (30 мл). К полученной выше смеси по частям добавляли NaH (60% в минеральном масле) (190 мг, 7,92 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 30 минут при той же температуре. К полученной выше смеси по каплям добавляли CH_3I (1,75 г, 12,31 ммоль, 2,4 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 1 час при комнатной температуре. Гасили реакцию, добавляя воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл*2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (3:1), с получением трет-бутил-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)(метил)карбамата (1,5 г, 95%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 307.

Стадия 4

[1365] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)(метил)карбамат (1,5 г, 4,90 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (30 мл) и HCl (г) (2 М в Et_2O) (30 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 6 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. В результате получали 1,5 г неочищенного гидрохлорида 1-(1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилметанамина в виде желтого твердого вещества, который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 207.

Стадия 5

[1366] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (777 мг, 4,11 ммоль, 1,00 экв.), NMP (30 мл), гидрохлорид 1-(1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилметанамина (1,56 г, 6,17 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (1,6 г, 12,38 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 60 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили,

добавляя воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл*2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (1:1), с получением 2-хлор-N-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (1,0 г, 68%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 359.

Стадия 6

[1367] Во флакон объемом 40 мл добавляли 2-хлор-N-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (650 мг, 1,81 ммоль, 0,70 экв.), толуол (30 мл), 4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридин (1 г, 2,59 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (300 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 100 °C в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), с получением N-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-N-метил-2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (300 мг, 21%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 546.

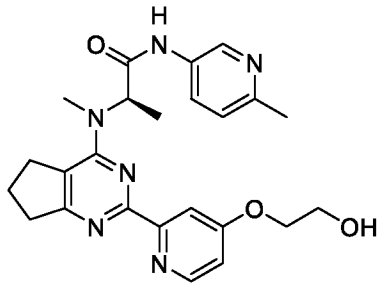
Стадия 7

[1368] Во флакон объемом 20 мл добавляли N-((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-N-метил-2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (300 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5 мл) и TsOH (95 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 5% фазы B до 23% за 12 мин), детектор: УФ, 254 нм. Требуемую фракцию сушили вымораживанием, в результате получали 158,4 мг (57%) формиата 2-((2-(4-(((1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)(метил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил)окси)этан-1-ола в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС $[M+H]^+$: 462. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,66 (дт, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,66 -7,47 (м, 3H), 7,39-7,26 (м, 1H), 7,01 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H),

5,15 (с, 2Н), 4,11 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,77 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,29 (с, 3Н), 3,06 (т, J = 7,3 Гц, 2Н), 2,79 (т, J = 7,8 Гц, 2Н), 2,00-1,90 (п, J = 7,6 Гц, 2Н).

Пример 1.322

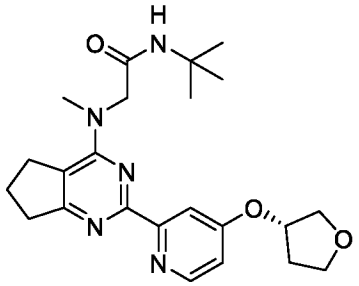
[1369] Синтез (2R)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пропанамида (соединение 316)



[1370] Соединение 316 синтезировали аналогично соединению 251, заменяя 3-фторанилин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 449. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,58 (с, 1Н), 8,61 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,16 (с, HCOOH), 7,91 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1Н), 7,86 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,06 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1Н), 5,26 (к, J = 6,9 Гц, 1Н), 4,12 (т, J = 4,8 Гц, 2Н), 3,75 (т, J = 4,7 Гц, 2Н), 3,19 (с, 3Н), 3,26-3,00 (м, 2Н), 2,96-2,70 (м, 2Н), 2,37 (с, 3Н), 2,17-1,84 (м, 2Н), 1,46 (д, J = 7,0 Гц, 3Н).

Пример 1.323

[1371] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[(3S)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 317)

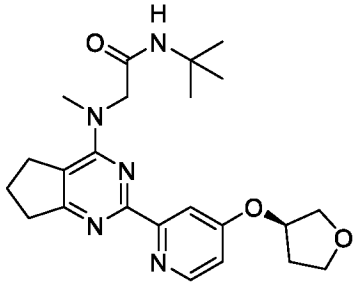


[1372] Соединение 317 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (3S)-оксолан-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,84 (д, *J* = 2,6 Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1Н), 5,22 (т, *J* = 3,2 Гц, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,95 (дд, *J* = 10,3, 4,5 Гц, 1Н), 3,93 -3,73 (м, 3Н), 3,27 (с, 3Н), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2Н), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2Н), 2,39-2,21 (м,

1H), 2,04-1,97 (м, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.324

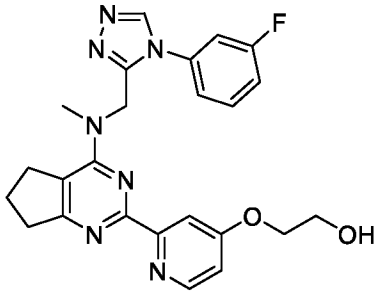
[1373] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[(3R)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 318)



[1374] Соединение 318 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (3R)-оксолан-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,22 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,95 (дд, J = 10,3, 4,5 Гц, 1H), 3,93 -3,73 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,39-2,21 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.325

[1375] Синтез 2-({2-[4-({[4-(3-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ола (соединение 319)



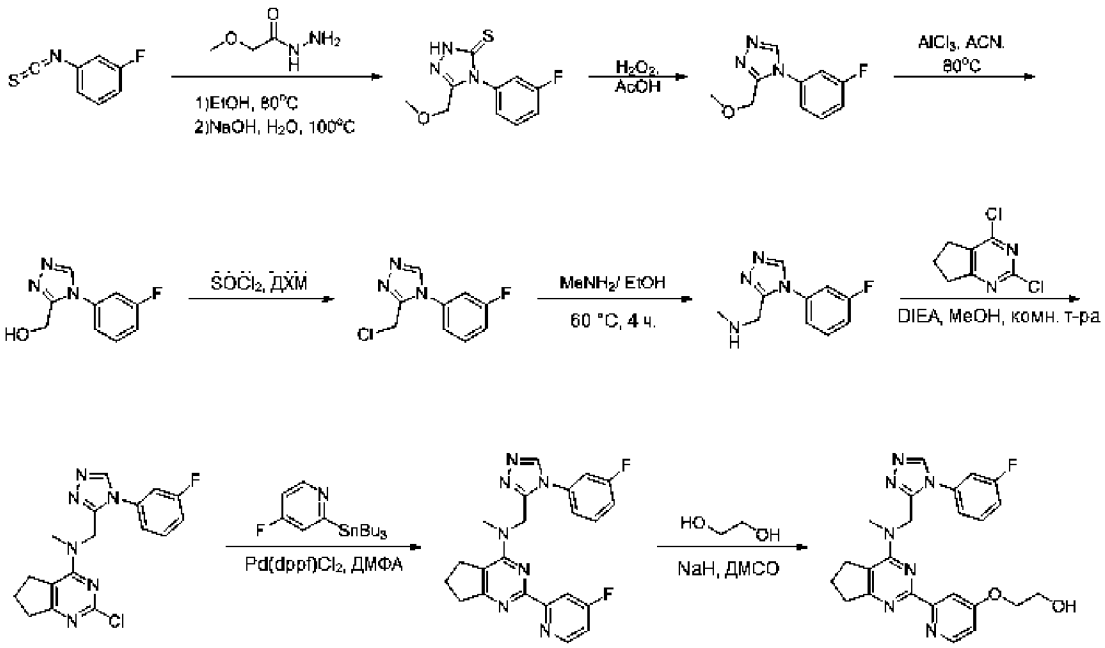


Схема 120

Стадия 1

[1376] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1-фтор-3-изотиоцианатобензол (5 г, 32,643 ммоль, 1,00 экв.), 2-метоксиацетогидразид (3,98 г, 38,229 ммоль, 1,17 экв.) и EtOH (60,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 80 °C. Собирали осадок и проводили перекристаллизацию из H_2O. Полученное твердое вещество и NaOH (130,57 мл, 261,144 ммоль, 8,00 экв.) помещали в круглодонную колбу объемом 250 мл. Полученный раствор оставляли для взаимодействия при перемешивании еще на 1 час при 100 °C. Полученный раствор переносили в химический стакан, нейтрализовали до 6 с помощью HCl (2 моль/л), проводили фильтрование с отсасыванием, промывали водой. В результате получали 6 г (76,9%) 4-(3-фторфенил)-5-(метоксиметил)-2H-1,2,4-триазол-3-тиона в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 240.

Стадия 2

[1377] Исходный раствор 4-(3-фторфенил)-5-(метоксиметил)-2H-1,2,4-триазол-3-тиона (5,5 г, 22,987 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (40 мл) охлаждали до 0 °C и по частям добавляли 30% водный раствор H_2O_2 (1,18 мл, 50,649 ммоль, 2,20 экв.) в AcOH (27 мл) при охлаждении и перемешивании. Затем убирали ледяную баню и продолжали перемешивание при комнатной

температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подщелачивали при охлаждении с помощью NaOH до pH 10. Отделяли органический слой и промывали водный слой CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью Na_2SO_4 и выпаривали. Очищали остаток колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH, 100:0 ~70:30). В результате получали 3,2 г (67,18%) 4-(3-фторфенил)-3-(метоксиметил)-1,2,4-триазола в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 208.

Стадия 3

[1378] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4-(3-фторфенил)-3-(метоксиметил)-1,2,4-триазол (3,00 г, 14,478 ммоль, 1,00 экв.), $AlCl_3$ (19,31 г, 144,782 ммоль, 10 экв.), AcCN (100,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Охлаждали реакционную смесь, и очищали неочищенный продукт препаративной флэш-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка C18 с силикагелем; подвижная фаза H_2O(FA)/ACN=10:1, увеличение до H_2O(FA)/ACN=5:1 за 15 мин. В результате получали 1,2 г (42,90%) [4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метанола в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 194.

Стадия 4

[1379] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метанол (1,20 г, 6,212 ммоль, 1,00 экв.), $SOCl_2$ (1,11 г, 9,330 ммоль, 1,50 экв.), ДХМ (30,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл дихлорметана и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. В результате получали 1,28 г (97,37%) 3-(хлорметил)-4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазола в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 212.

Стадия 5

[1380] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-(хлорметил)-4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол (1,20 г, 5,671 ммоль, 1,00 экв.), метиламин в этаноле (30% мас., 0,86 г, 8,372 ммоль, 1,48 экв.), EtOH (30,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 60 °C. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл дихлорметана и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. В результате получали 1,0 г

(85,51%) [[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил](метил)амина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 207.

Стадия 6

[1381] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил](метил)амин (1,00 г, 4,849 ммоль, 1,00 экв.), 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (1,10 г, 5,819 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (1,25 г, 9,698 ммоль, 2 экв.), MeOH (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл дихлорметана и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (3:1). В результате получали 1 г (57,47%) 2-хлор-N-[[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 359.

Стадия 6

[1382] В круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-N-[[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (700,00 мг, 1,951 ммоль, 1,00 экв.), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (903,99 мг, 2,341 ммоль, 1,20 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (285,49 мг, 0,390 ммоль, 0,2 экв.), ДМФА (30,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 120 °C. Охлаждали реакционную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 230 мг (28,11%) N-[[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-2-(4-фторпиридин-2-ил)-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 420.

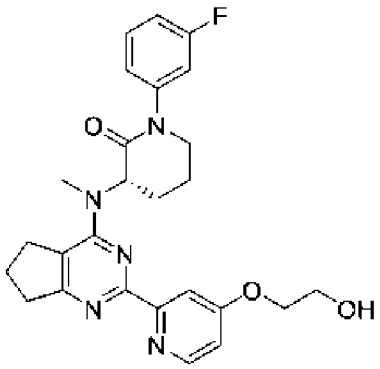
Стадия 7

[1383] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-[[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-2-(4-фторпиридин-2-ил)-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (200,00 мг, 0,477 ммоль, 1,00 экв.), NaH (57,21 мг, 2,384 ммоль, 5 экв.), ДМСО (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 0 °C и добавляли этиленгликоль (147,98 мг, 2,384 ммоль, 5,00 экв.), перемешивали раствор в течение 2 часов при комнатной

температуре. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл дихлорметана и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A: вода (0,1% FA), подвижная фаза B: AcCN; скорость потока: 90 мл/мин; градиент: от 5% B до 35% B за 15 мин, 35% B; длина волны: 220 нм. В результате получали 63,9 мг (29,04%) формиата 2-([2-[4-([[4-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-ил]метил](метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил]окси)этанола в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 462. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,53 (м, 1H), 7,48 – 7,33 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,02 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,16 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,99 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,98-1,88 (м, 2H).

Пример 1.326

[1384] Синтез (3S)-1-(3-фторфенил)-3-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пиперидин-2-она (соединение 320)



Предполагаемый

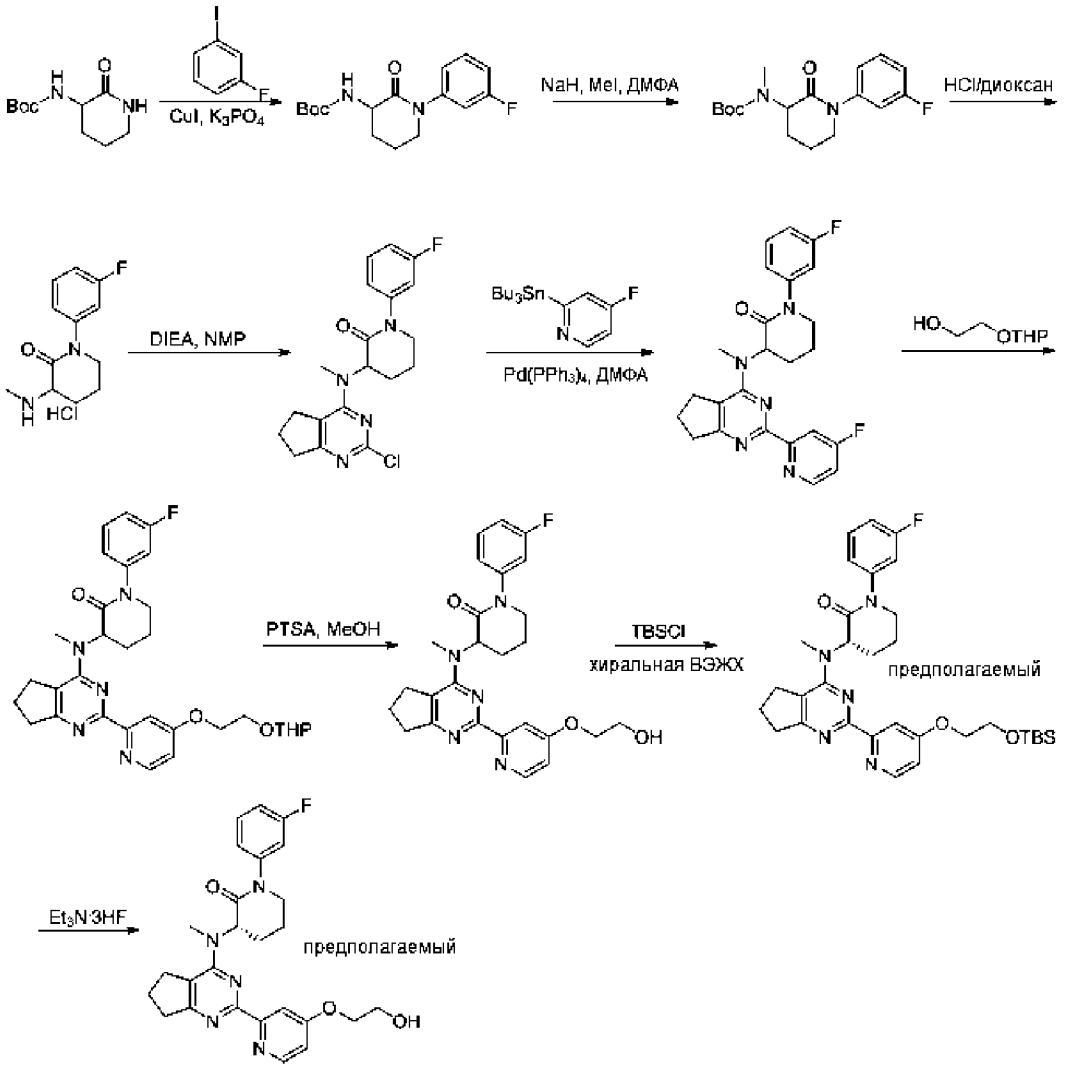


Схема 121

Стадия 1

[1385] В круглодонную колбу объемом 250 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-N-(2-оксопиперидин-3-ил)карбамат (10,00 г, 46,67 ммоль, 1,00 экв.), метил-[(метиламино)метил]амин (0,69 г, 9,31 ммоль, 0,20 экв.), 1-фтор-3-иодбензол (12,43 г, 56,01 ммоль, 1,20 экв.), диоксан (100,00 мл), K_3PO_4 (19,81 г, 93,34 ммоль, 2,00 экв.), CuI (0,89 г, 4,67 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (15%). В результате получали 8 г (55,59%) трет-бутил-N-[1-(3-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 309.

Стадия 2

[1386] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-N-[1-(3-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]карбамат (8,00 г, 25,94 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (100,00 мл). Затем по частям добавляли NaH (0,93 г, 38,75 ммоль, 1,49 экв.) при 0 °C. К полученной смеси по каплям добавляли MeI (4,42 г, 31,13 ммоль, 1,20 экв.) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 50 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (20%). В результате получали 6,5 г (77,71%) трет-бутил-N-[1-(3-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]-N-метилкарбамата в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 323.

Стадия 3

[1387] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-N-[1-(3-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-ил]-N-метилкарбамат (6,50 г, 20,16 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,00 мл). Затем по каплям добавляли HCl (г) в 1,4-диоксане (10,08 мл, 40,32 ммоль, 2,00 экв.) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 5 г (95,85%) гидрохлорида 1-(3-фторфенил)-3-(метиламино)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M-HCl+1]+ m/z: 223.

Стадия 4

[1388] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (2,00 г, 10,58 ммоль, 1,00 экв.), гидрохлорид 1-(3-фторфенил)-3-(метиламино)пиперидин-2-она (2,74 г, 10,58 ммоль, 1,00 экв.), NMP (20,00 мл), DIEA (4,10 г, 31,74 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 60 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (5 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от 30% фазы B до 80% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 2 г (50,43%) 3-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-1-(3-фторфенил)пиперидин-2-она в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 375.

Стадия 5

[1389] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 3-([2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-1-(3-фторфенил)пиперидин-2-он (2,00 г, 5,34 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (20,00 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (2,68 г, 6,94 ммоль, 1,30 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,62 г, 0,54 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (60%). В результате получали 1 г (43,04%) 1-(3-фторфенил)-3-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-2-она в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 436.

Стадия 6

[1390] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(оксан-2-илокси)этанол (0,30 г, 2,05 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (10,00 мл). Затем по частям добавляли NaH (0,10 г, 4,17 ммоль, 2,03 экв.) при 0 °C. К полученной смеси по каплям добавляли 1-(3-фторфенил)-3-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-2-он (0,98 г, 2,26 ммоль, 1,10 экв.) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 10 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (50%). В результате получали 0,7 г (60,73%) 1-(3-фторфенил)-3-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-2-она в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 562.

Стадия 7

[1391] Во флакон объемом 40 мл помещали 1-(3-фторфенил)-3-[метил-(2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-2-он (700,00 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10,00 мл), PTSA (42,92 мг, 0,25 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт (0,8 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка

XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от 30% фазы B до 70% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 400 мг (67,21%) 1-(3-фторфенил)-3-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 478.

Стадия 8

[1392] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-(3-фторфенил)-3-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-2-он (400,00 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (6,00 мл), имидазол (85,54 мг, 1,26 ммоль, 1,50 экв.). Затем по частям добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (151,50 мг, 1,01 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (500 мг) очищали препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка YMC Cellulose-SC, 250*21,5 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил и этанол (0,2% ДЭА) (70% за 10 мин); детектор 254. В результате получали 220 мг (44,38%) (3S)-3-[[2-(4-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-1-(3-фторфенил)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 592.

Стадия 9

[1393] Во флакон объемом 40 мл помещали (3S)-3-[[2-(4-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-1-(3-фторфенил)пиперидин-2-он (220,00 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (6,00 мл), $Et_3N \cdot 3HF$ (299,64 мг, 1,86 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт (0,3 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 5% фазы B до 40% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 130 мг (73,23%) (3S)-1-(3-фторфенил)-3-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. Условия хиральной аналитической ВЭЖХ: колонка (R,R)-WHELK-O1 50*4,6 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: н-гексан и этанол (0,2% ДЭА) (50% за 6 мин); детектор 254, время удерживания:

3,233 мин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 478. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 1H), 7,12-6,93 (м, 4H), 4,92 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,14 (т, J = 4,9 Гц, 3H), 3,75 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,56 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,21 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 1H), 2,10-1,98 (м, 5H).

Пример 1.327

[1394] Синтез (3R)-1-(3-фторфенил)-3-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пиперидин-2-она (соединение 321)

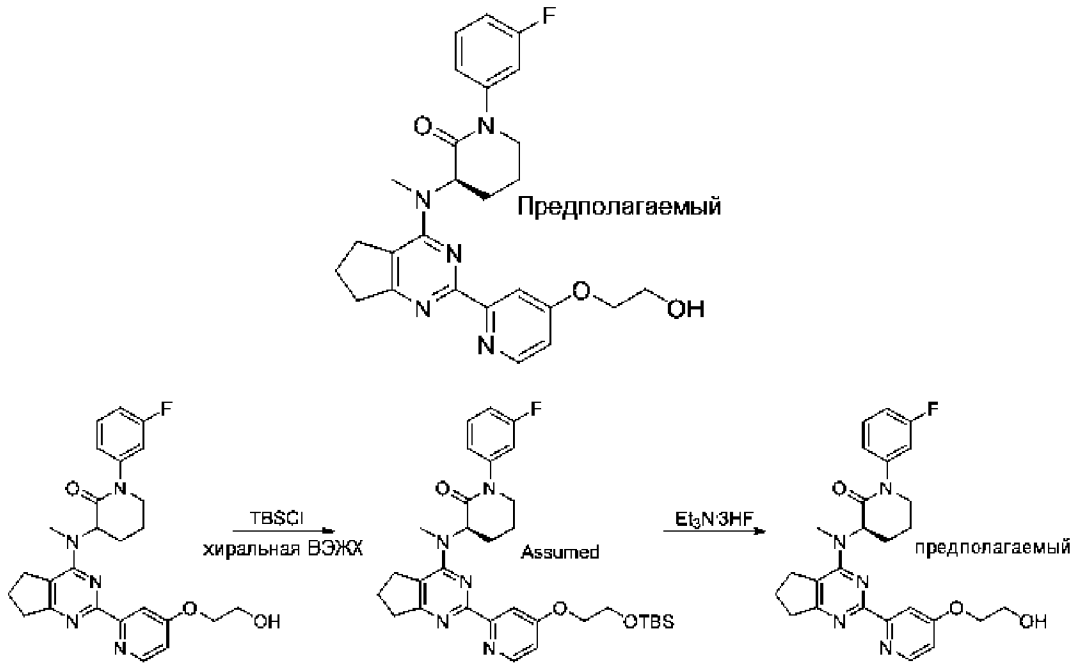


Схема 122

Стадия 1

[1395] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-(3-фторфенил)-3-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-2-он (400,00 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (6,00 мл), имидазол (85,54 мг, 1,26 ммоль, 1,50 экв.). Затем по частям добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (151,50 мг, 1,01 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Неочищенный продукт (500 мг) очищали препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка YMC Cellulose-SC, 250*21,5 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил и этанол (0,2% ДЭА) (70% за 10 мин); детектор 254. В результате получали 220 мг (44,38%) (3R)-3-[[2-(4-[2-[(трет-

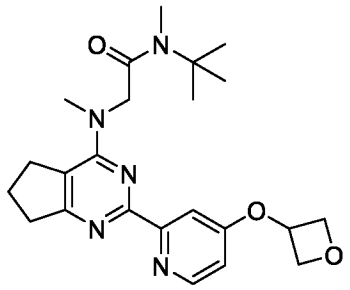
бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-1-(3-фторфенил)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 592.

Стадия 2

[1396] Во флакон объемом 40 мл помещали (3S)-3-[[2-(4-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этокси]пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-1-(3-фторфенил)пиперидин-2-он (220,00 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (6,00 мл), $Et_3N{\cdot}3HF$ (299,64 мг, 1,86 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт (0,3 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 5% фазы B до 40% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 109 мг (61,40%) (3R)-1-(3-фторфенил)-3-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества. Условия хиральной аналитической ВЭЖХ: колонка (R,R)-WHELK-O1 50*4,6 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: н-гексан и этанол (0,2% ДЭА) (50% за 6 мин); детектор 254, время удерживания: 2,274 мин. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 478. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,45 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,30 (к, J = 8,1, 7,3 Гц, 1H), 7,10-6,94 (м, 4H), 4,94 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,15 (т, J = 4,9 Гц, 3H), 3,75 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 3,56 (д, J = 11,4 Гц, 1H),3,31 (с, 3H), 3,19 (дт, J = 11,9, 7,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,55 (с, 1H), 2,10-1,98 (м, 5H).

Пример 1.328

[1397] Синтез N-трет-бутил-N-метил-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 322)

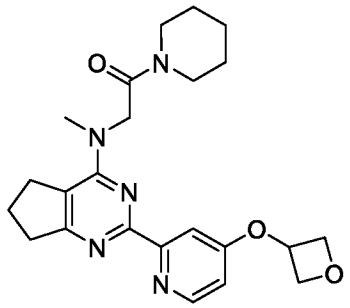


[1398] Соединение 322 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на трет-бутил(метил)амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,41 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J* = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 5,41-

5,31 (м, 1H), 4,97 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 4,55 (дд, *J* = 7,7, 4,5 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,07 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,77 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.329

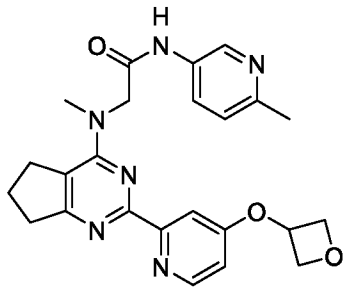
[1399] Синтез 2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 323)



[1400] Соединение 323 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на пиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 424. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,49-5,43 (м, 1H), 4,97 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,58 (дд, J = 7,5, 4,9 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,50-3,38 (м, 4H), 3,25(с, 3H), 3,14 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,69-1,57 (м, 4H), 1,51-1,40 (м, 2H).

Пример 1.330

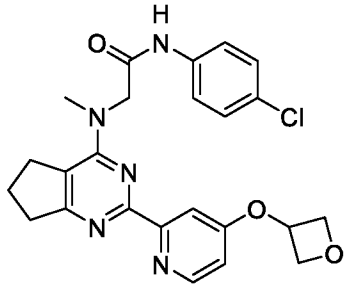
[1401] Синтез 2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 324)



[1402] Соединение 324 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 6-метилпиридин-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 447. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,35 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,36-5,33 (м, 1H), 4,95-4,85 (м, 2H), 4,52 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,04-1,99 (м, 2H).

Пример 1.331

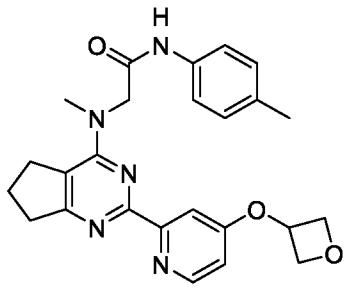
[1403] Синтез N-(4-хлорфенил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 325)



[1404] Соединение 325 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 4-хлоранилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 466. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,36 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,85 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,41-5,28 (м, 1H), 4,90 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,51 (дд, J = 7,5, 4,7 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,08 – 1,93 (м, 2H).

Пример 1.332

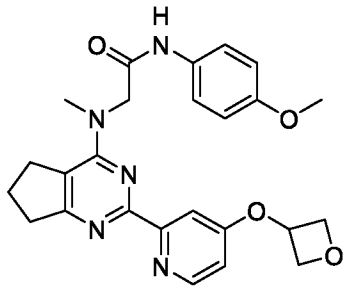
[1405] Синтез 2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-(4-метилфенил)ацетамида (соединение 326)



[1406] Соединение 326 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на 4-метиланилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 446. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,11 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,91-6,82 (м, 1H), 5,38-5,29 (м, 1H), 4,90 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,51 (дд, J = 7,4, 4,7 Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,11-1,93 (м, 2H).

Пример 1.333

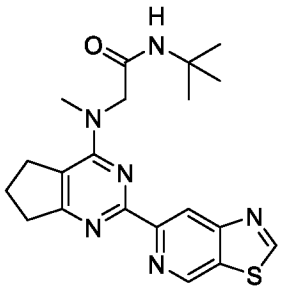
[1407] Синтез N-(4-метоксифенил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 327)



[1408] Соединение 327 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на п-анизидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 462. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*) δ 10,05 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57-7,46 (м, 2H), 6,93-6,82 (м, 3H), 5,38-5,31 (м, 1H), 4,96-4,85 (м, 2H), 4,52 (дд, J = 7,5, 4,7 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,11-1,93 (м, 2H).

Пример 1.334

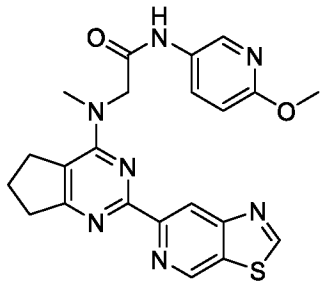
[1409] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 328)



[1410] Соединение 328 синтезировали аналогично соединению 245, заменяя 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин на 6-хлор-[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 397. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (с, 1H), 9,51 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 9,01 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,12 (*HCOOH*), 7,84 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,18 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,87 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.335

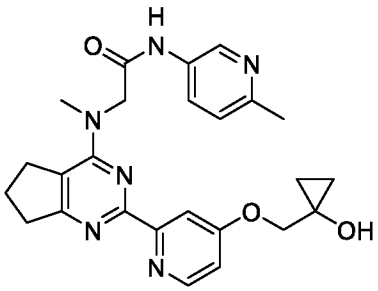
[1411] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-(2-{[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 329)



[1412] Соединение 329 синтезировали аналогично соединению 258, заменяя 3-хлор-2,6-нафтиридин на 6-хлор-[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 448. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (с, 1H), 9,49 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,93 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,37 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,22 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,87 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H).

Пример 1.336

[1413] Синтез 2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 330)



[1414] Соединение 330 синтезировали аналогично соединению 252, заменяя 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин на {1-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопропил}метанол, и заменяя 3-фторанилин на 6-метил-3-аминопиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 461,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 8,59 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,99-7,75 (м, 2H), 7,38-6,94 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,20 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 2H), 0,93 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 0,87 (д, J = 5,2 Гц, 2H).

Пример 1.337

[1415] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соединение 331)

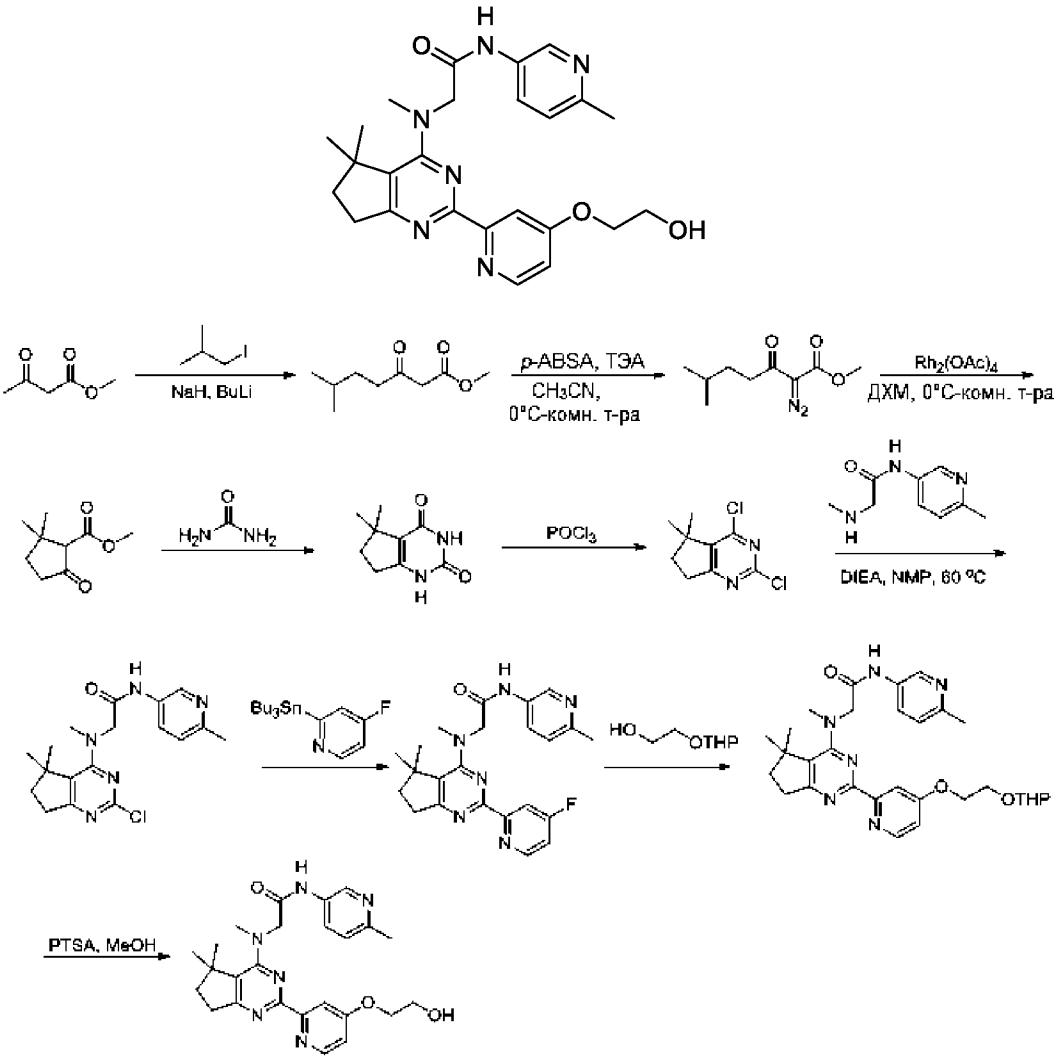


Схема 123

Стадия 1

[1416] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали NaH (6,82 г, 284,19 ммоль, 1,10 экв.), ТГФ (300,00 мл). К полученной смеси по каплям добавляли метилацетоацетат (30,00 г, 258,36 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0 °C. К полученной смеси по каплям добавляли n-BuLi (108,51 мл, 271,27 ммоль, 1,05 экв.) при перемешивании при 0 °C за 15 минут. К полученной смеси по каплям добавляли 1-иод-2-метилпропан (71,32 г, 387,54 ммоль, 1,50 экв.) при перемешивании при 0 °C за 30 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили 6 с помощью HCl

(1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3x500 мл эфира и объединяли органические слои. Полученный раствор экстрагировали 3x500 мл NaCl и объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ПЭ/ТГФ (4%). В результате получали 18 г (40,45%) метил-6-метил-3-оксогептаноата в виде желтой жидкости.

Стадия 2

[1417] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали метил-6-метил-3-оксогептаноат (18,00 г, 104,52 ммоль, 1,00 экв.), CH_3CN (400,00 мл), 4-ацетамидобензолсульфонилазид (25,11 г, 104,52 ммоль, 1,00 экв.). Затем по каплям добавляли Et_3N (31,73 г, 313,55 ммоль, 3,00 экв.) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Полученный раствор разбавляли, используя 300 мл смеси эфир/н-гексан=1:1. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (10%). В результате получали 17,8 г (85,92%) метил-2-диазо-6-метил-3-оксогептаноата в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 3

[1418] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали $Rh_2(OAc)_4$ (0,39 г, 0,87 ммоль, 0,01 экв.), ДХМ (250,00 мл). Затем по каплям добавляли раствор метил-2-диазо-6-метил-3-оксогептаноата (17,30 г, 87,27 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50 мл) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл дихлорметана и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (5,6%). В результате получали 12,57 г (84,62%) метил-2,2-диметил-5-оксоциклопентан-1-карбоксилата в виде темно-зеленой жидкости. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 171.

Стадия 4

[1419] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали метил-2,2-диметил-5-оксоциклопентан-1-карбоксилат (12,00 г, 70,50 ммоль, 1,00 экв.), мочевину (12,70 г, 211,47 ммоль, 3,00 экв.), EtOH (225,00 мл), HCl (г) в 1,4-диоксане (45,00 мл). Полученный раствор

перемешивали в течение 3 часов при 100 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Полученный раствор разбавляли 200 мл 5% раствора NaOH. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 80 °C. Охлаждали реакционную смесь до 0 °C. Значение pH раствора доводили до 3 с помощью HCl (1 моль/л). Твердое вещество собирали фильтрованием. В результате получали 6,5 г (51,16%) 5,5-диметил-1H,3H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диона в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-1]^+$ m/z: 179.

Стадия 5

[1420] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 5,5-диметил-1H,3H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2,4-дион (6,50 г, 36,07 ммоль, 1,00 экв.), Et_3N (3,65 г, 36,07 ммоль, 1,00 экв.). Затем по каплям добавляли $POCl_3$ (80,00 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 80 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Полученный раствор разбавляли 200 мл воды со льдом. Значение pH раствора доводили до 7-8 с помощью Na_2CO_3. Полученный раствор экстрагировали 3x200 мл дихлорметана и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (10%). В результате получали 7,15 г (91,31%) 2,4-дихлор-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидина в виде светло-желтой жидкости. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 217.

Стадия 6

[1421] Во флакон объемом 40 мл помещали 2,4-дихлор-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидин (1,00 г, 4,61 ммоль, 1,00 экв.), 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (1,07 г, 5,97 ммоль, 1,30 экв.), NMP (20,00 мл), DIEA (2,98 г, 23,03 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при 60 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Неочищенный продукт (3 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 20% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 500 мг (30,16%) 2-([2-хлор-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 360.

Стадия 7

[1422] Во флакон объемом 40 мл помещали 2-([2-хлор-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (500,00 мг, 1,39 ммоль, 1,00 экв.), толуол (10,00 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (804,78 мг, 2,08 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (160,56 мг, 0,14 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью ТГФ/ПЭ (45%). В результате получали 300 мг (51,35%) 2-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 421.

Стадия 8

[1423] Во флакон объемом 40 мл помещали 2-(оксан-2-илокси)этанол (208,59 мг, 1,43 ммоль, 2,00 экв.), ДМФА (10,00 мл). Затем по частям добавляли NaH (42,80 мг, 1,78 ммоль, 2,50 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. К полученной смеси по частям добавляли 2-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (300,00 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 20 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали 3x40 мл этилацетата и объединяли органические слои, и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенный продукт (0,5 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1%$NH_3 \cdot H_2O$) и ACN (от 20% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254. В результате получали 230 мг (58,97%) 2-[(5,5-диметил-2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 547.

Стадия 9

[1424] Во флакон объемом 20 мл помещали 2-[(5,5-диметил-2-[4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]пиридин-2-ил]-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид (230,00 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5,00 мл), PTSA (36,23 мг, 0,21 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной

температуре. Неочищенный продукт (0,2 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) и подвижная фаза B: AcCN (от 20% фазы B до 60% за 11 мин); детектор 254 нм. В результате получали 166,5 мг (85,56%) 2-([2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 463. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 10,51 (с, 1H), 8,59 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,00 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,01 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,67 (к, J = 4,9 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,88 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,89 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 6H).

Пример 1.338 и 1,339

[1425] Синтез рацемического N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(2S,3S)-2-метилоксетан-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 332) и рацемического N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(2R,3S)-2-метилоксетан-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 333)

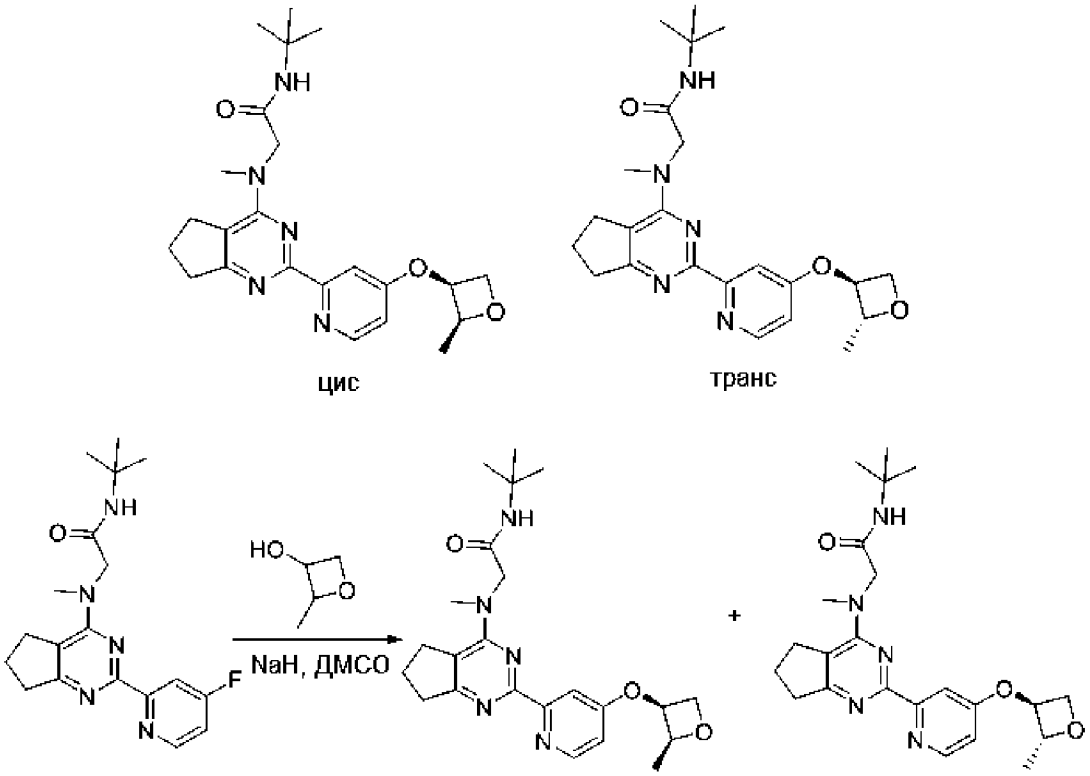


Схема 124

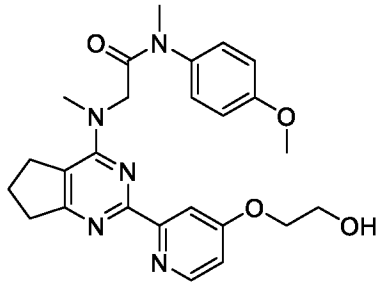
[1426] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-метилоксетан-3-ол (222 мг, 2,52 ммоль, 3,00 экв.), ДМСО (5 мл). Затем добавляли NaH (101 мг, 2,52 ммоль, 3,00 экв., 60%) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 25 °C. К полученной смеси по каплям добавляли раствор N-трет-бутил-2-[[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино]ацетамида (300 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (2 мл) при перемешивании при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 25 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 1 мл воды. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19*150 мм 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% ТФК) и ACN (от 16% фазы B до 30% за 15 мин); детектор, УФ, 254 нм. В результате получали 108,8 мг (33,78%) рацемического N-трет-бутил-2-[метил-[2-(4-[[(2R,3S)-2-метилоксетан-3-ил]окси]пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (соединение 332) в форме трис-соли с трифторуксусной кислотой в виде грязновато-белого твердого вещества, и 53,7 мг (23,72%) рацемического N-трет-бутил-2-[метил-[2-(4-[[(2S,3S)-2-метилоксетан-3-ил]окси]пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино]ацетамида (соединение 333) в форме трис-соли с трифторуксусной кислотой в виде грязновато-белого твердого вещества.

[1427] Соединение 332: ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,91 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,44 (к, J = 5,7 Гц, 1H), 5,21 (п, J = 6,3 Гц, 1H), 4,93-4,83 (м, 1H), 4,49 (дд, J = 7,4, 4,8 Гц, 1H), 4,23-4,04 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,98 (к, J = 7,8 Гц, 2H), 1,30 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 1,26 (с, 9H).

[1428] Соединение 333: ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,69 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,22 (дд, J = 5,9, 2,7 Гц, 1H), 5,26 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,40 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,25 (с, 2H), 3,04 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,10 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,50 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,27 (с, 9H).

Пример 1.340

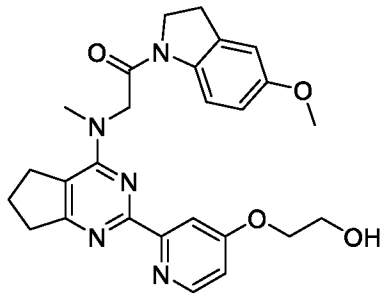
[1429] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(4-метоксифенил)-N-метилацетамида (соединение 334)



[1430] Соединение 334 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 4-метокси-N-метиланилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 464. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,05-7,03 (м, 3H), 4,95 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,19-4,15 (м, 4H), 3,79 (с, 5H), 3,29 (с, 3H), 3,27-3,22 (м, 5H), 3,14 (с, 2H), 2,92-2,71 (м, 2H), 2,13-1,85 (м, 2H).

Пример 1.341

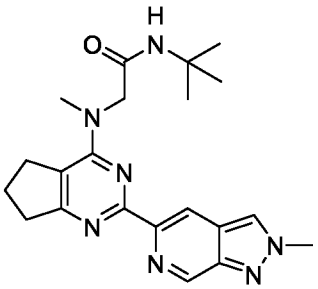
[1431] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)этан-1-она (соединение 335)



[1432] Соединение 335 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 5-метокси-2,3-дигидро-1H-индол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 476. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, *J* = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,68 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,88 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,25 (т, *J* = 8,3 Гц, 2H), 3,97 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,63 (к, *J* = 4,6 Гц, 2H), 3,33(с, 3H), 3,18 (т, *J* = 7,7 Гц, 4H), 2,82 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,02-1,96 (м, 2H).

Пример 1.342

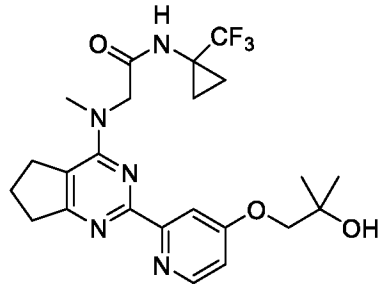
[1433] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{2-метил-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 336)



[1434] Соединение 336 синтезировали аналогично соединению 24, заменяя 2-трибутилстаннилпиридин на 2-метил-5-(трибутилстаннил)-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 394,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,45 – 4,32 (м, 6H), 3,51 (с, 2H), 3,09 – 3,03 (м, 2H), 2,15 – 2,07 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.343

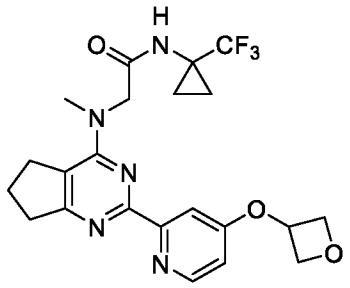
[1435] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 337)



[1436] Соединение 337 синтезировали аналогично соединению 280, заменяя 3-фторанилин на гидрохлорид 1-(трифторметил)циклопропан-1-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 480. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,07 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, HCOOH), 7,76 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,22-1,07 (м, 2H), 1,04-0,94 (м, 2H).

Пример 1.344

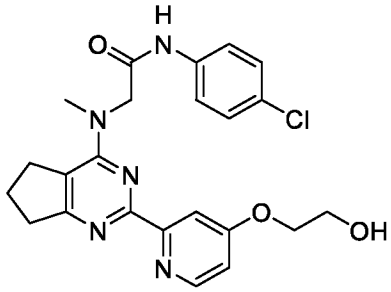
[1437] Синтез 2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 338)



[1438] Соединение 338 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на гидрохлорид 1-(трифторметил)циклопропан-1-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 464. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,54-5,41 (м, 1H), 5,15-4,91 (м, 2H), 4,64-4,54 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,33(с, 3H), 3,16 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,25-1,14 (м, 2H), 1,03-0,96 (с, 2H).

Пример 1.345

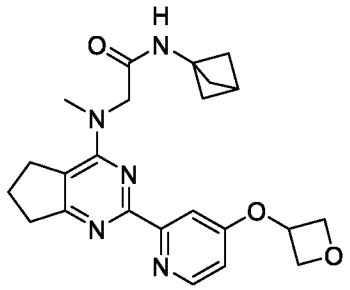
[1439] Синтез N-(4-хлорфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 339)



[1440] Соединение 339 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 4-хлоранилин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 454. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,37 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 0,5 HCOOH), 7,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 7,36 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 4,93 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,05 (т, *J* = 4,7 Гц, 2H), 3,69 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,24 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,87 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H).

Пример 1.346

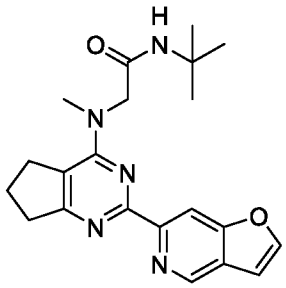
[1441] Синтез N-(4-хлорфенил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 340)



[1442] Соединение 340 синтезировали аналогично соединению 253, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на гидрохлорид бицикло[1,1,1]пентан-1-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 422. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*$_6$, *м.д.*) δ 8,70 (с, 1H), 8,50 (дд, J = 5,6, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,90 (дт, J = 5,6, 2,8 Гц, 1H), 5,58-5,43 (м, 1H), 5,05-4,94 (м, 2H), 4,59 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,38 (с, 1H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,98 (с, 6H).

Пример 1.347

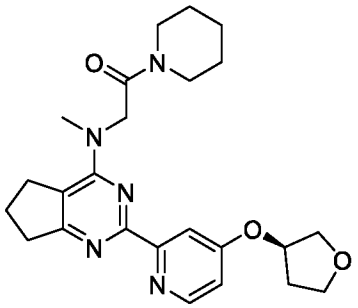
[1443] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{фуро[3,2-c]пиридин-6-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 341)



[1444] Соединение 341 синтезировали аналогично соединению 245, заменяя 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин на 6-хлорфуро[3,2-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 380. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,20 (д, J = 2,2Гц, 2H),8,15 (с, 0,5 HCOOH), 7,79 (с, 1H), 7,20-7,13 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,17 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.348

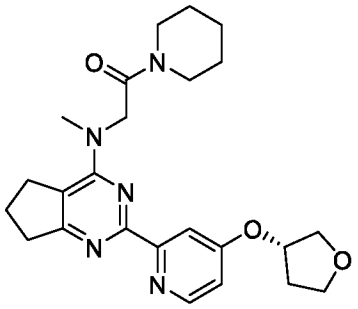
[1445] Синтез 2-[метил-(2-{4-[(3R)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 342)



[1446] Соединение 342 синтезировали аналогично соединению 318, заменяя трет-бутиламин на пиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 0,5 *HCOOH*), 7,71 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,94 (дд, *J* = 10,3, 4,5 Гц, 1H), 3,90-3,73 (м, 3H), 3,52-3,40 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,38-2,20 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 3H), 1,71-1,61 (м, 4H), 1,52-1,43 (м, 2H).

Пример 1.349

[1447] Синтез 2-[метил-(2-{4-[(3S)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 343)

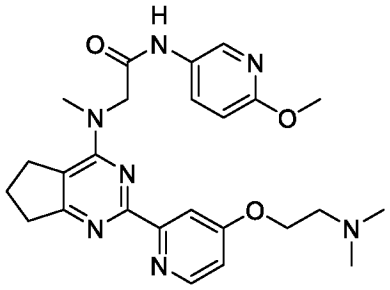


[1448] Соединение 343 синтезировали аналогично соединению 317, заменяя трет-бутиламин на пиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 0,5 *HCOOH*), 7,71 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,94 (дд, *J* = 10,3, 4,5 Гц, 1H), 3,90-3,73 (м, 3H), 3,51-3,41 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,38-2,20 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 3H), 1,71-1,61 (м, 4H), 1,52-1,43 (м, 2H).

Пример 1.350

[1449] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение

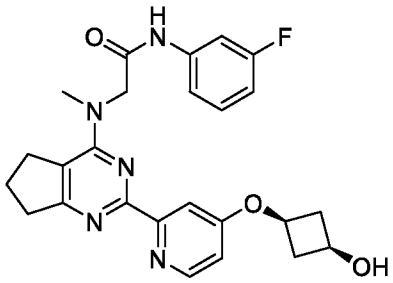
344)



[1450] Соединение 344 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя этан-1,2-диол на диметиламиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 478. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,27 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 0,7 HCOOH), 7,89 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,07 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,58 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,20 (с, 6H), 2,06-1,99 (м, 2H).

Пример 1.351

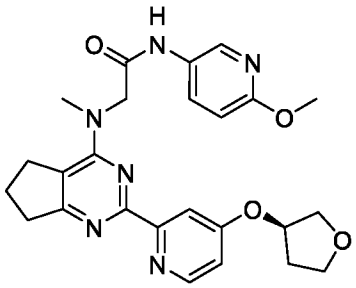
[1451] Синтез N-(3-фторфенил)-2-[метил-(2-{4-[(1s,3s)-3-гидроксициклобутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 345)



[1452] Соединение 345 синтезировали аналогично соединению 280, заменяя 1-[(2-хлорпиридин-4-ил)окси]-2-метилпропан-2-ол на 4-((1s,3s)-3-(бензилокси)циклобутокси)-2-хлорпиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 464. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 7,43-7,28 (м, 2H), 7,17 (дд, J = 6,1, 2,7 Гц, 1H), 6,92-6,81 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,53-4,37 (м, 1H), 4,03-3,87 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,39 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,08 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,30-2,16 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H).

Пример 1.352

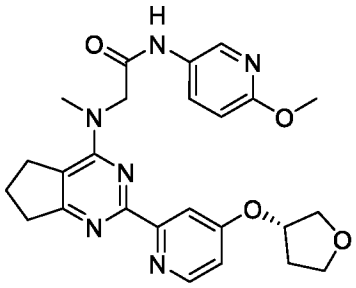
[1453] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-(2-{4-[(3R)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 346)



[1454] Соединение 346 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя этан-1,2-диол на (3R)-оксолан-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 477. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,26 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,90-3,65 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,29-2,11 (м, 1H), 2,09-1,85 (м, 3H).

Пример 1.353

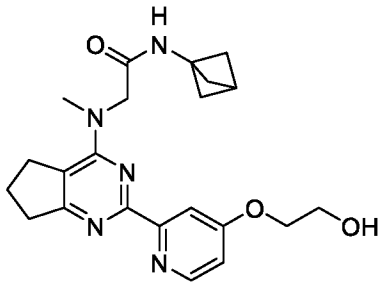
[1455] Синтез N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[метил-(2-{4-[(3S)-оксолан-3-илокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 347)



[1456] Соединение 347 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя этан-1,2-диол на (3S)-оксолан-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 477. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,26 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,90-3,65 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 3,21 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,29-2,11 (м, 1H), 2,09-1,85 (м, 3H).

Пример 1.354

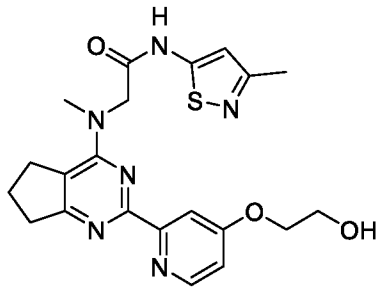
[1457] Синтез N-{бицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 349)



[1458] Соединение 349 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на гидрохлорид бицикло[1,1,1]пентан-1-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 410. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,73 (с, 1H), 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 0,5 *HCOOH*), 7,81 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,20-4,09 (м, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,37 (с, 1H), 2,05-1,93(м, 2H), 1,92 (с, 6H).

Пример 1.355

[1459] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метил-1,2-тиазол-5-ил)ацетамида (соединение 350)



[1460] Соединение 350 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на гидрохлорид 3-метилизотиазол-5-амина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 12,11 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,14 (с, HCOOH), 7,68 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,92 (ш, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,03 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,22 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,04-1,99 (м, 2H).

Пример 1.356

[1461] Синтез 2-({2-[4-({[1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ола (соединение 351)

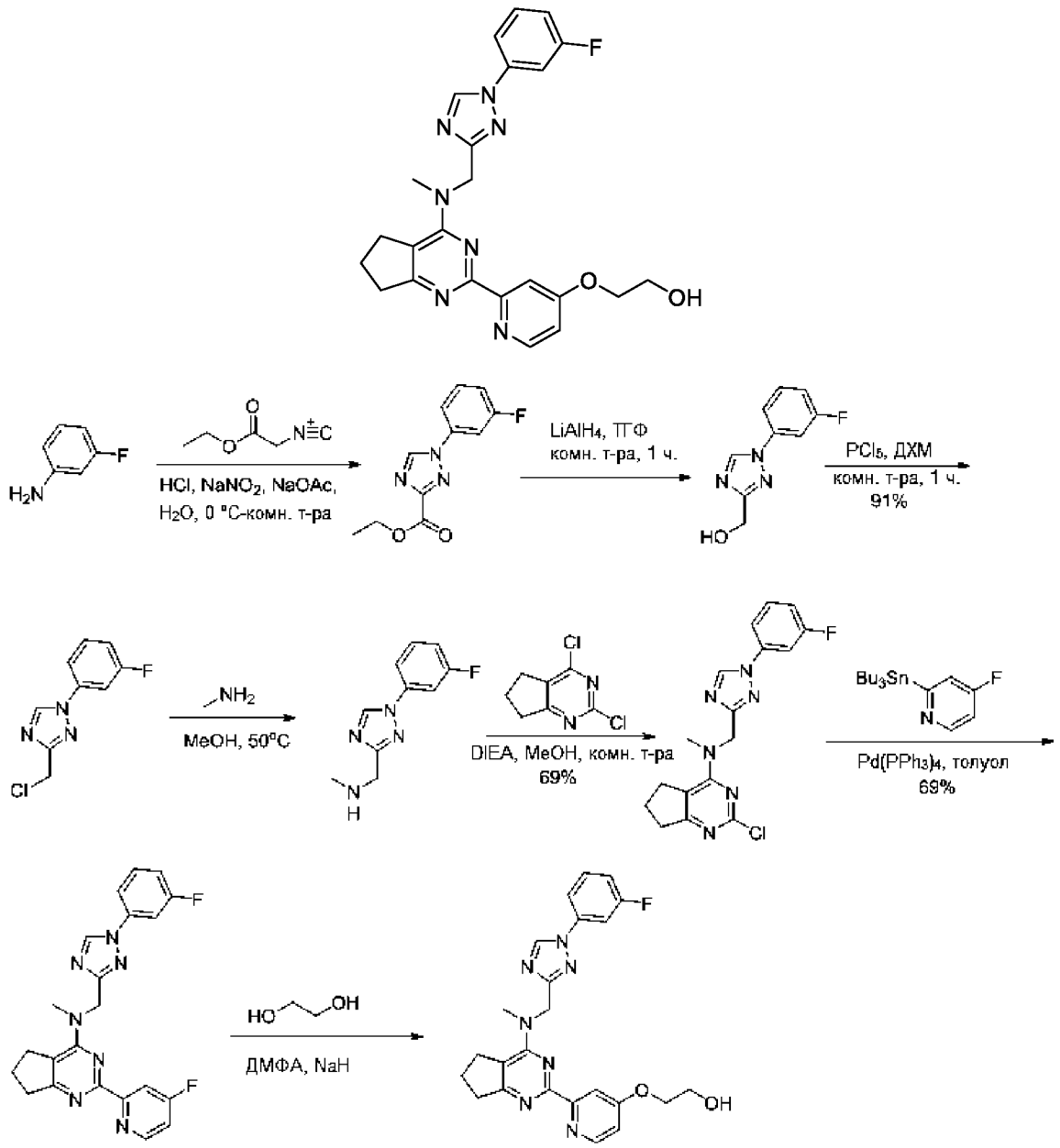


Схема 125

Стадия 1

[1462] Раствор 3-фторанилина (10,00 г, 89,994 ммоль, 1,00 экв.) в смеси воды (50,00 мл) и концентрированной хлористоводородной кислоты (30,00 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор нитрита натрия (7,45 г, 107,992 ммоль, 1,20 экв.) в воде (10,00 мл), поддерживая температуру между 0 °C и 5 °C. Продолжали перемешивание в течение 5 минут при 0 °C. Полученный раствор по каплям добавляли в смесь натриевой соли уксусной кислоты (55,37 г,

674,952 ммоль, 7,50 экв.) и этил-2-изоцианоацетата (11,20 г, 99,013 ммоль, 1,10 экв.) в смесм воды (100,00 мл) и метанола (10,00 мл). Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Продолжали перемешивание в течение ночи. Полученный раствор экстрагировали 2x300 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 2 x300 насыщенного солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (ЭА). В результате получали 5,5 г (25,98%) этил-1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 236.

Стадия 2

[1463] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали этил-1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (5,50 г, 23,383 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (60,00 мл). Затем добавляли $LiAlH_4$ (1,33 г, 35,042 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 1,5 мл воды, 1,5 мл 15% раствора NaOH, 4,5 мл воды. Сушили смесь над безводным сульфатом магния. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (ЭА). В результате получали 2,2 г (48,70%) (1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-

Стадия 3

[1464] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанол (2,00 г, 10,353 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (30,00 мл), PCl_5 (4,31 г, 20,697 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 30 мл NH_4Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 2x40 мл дихлорметана. Полученную смесь промывали 2 x40 мл насыщенного солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 2 г (91,29%) 3-(хлорметил)-1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазола в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 212.

Стадия 4

[1465] В круглодонную колбу объемом 40 мл помещали 3-(хлорметил)-1-(3-фторфенил)-1H-

1,2,4-триазол (2,00 г, 9,451 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20,00 мл), метиламин (2 М в метаноле, 20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 50 °С на масляной бане. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 1,5 г (76,96%) 1-(1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилметанамина в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 207.

Стадия 5

[1466] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 млпомещали 2,4-дихлор-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин (1,38 г, 7,300 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30,00 мл), DIEA (2,35 г, 18,184 ммоль, 2,50 экв.). Затем добавляли 1-(1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилметанамин (1,50 г, 7,274 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 1,8 г (68,97%) 2-хлор-N-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 359.

Стадия 6

[1467] В герметично закрываемую пробирку объемом 40 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 2-хлор-N-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d] пиримидин-4-амин (200,00 мг, 0,557 ммоль, 1,00 экв.), толуол (6,00 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (322,85 мг, 0,836 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (64,41 мг, 0,056 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °С на масляной бане. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). Описанную реакцию повторяли 10 раз и получали 650 мг (69,44%) N-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-2-(4-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 420.

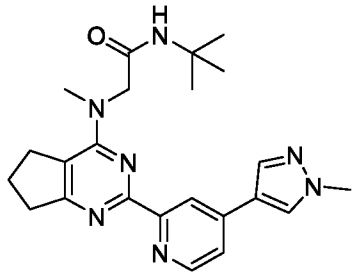
Стадия 7

[1468] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали этиленгликоль (887,87 мг, 14,305 ммоль, 20,00 экв.), ДМФА (3 мл). Затем добавляли NaH (85,82 мг, 3,576 ммоль, 5,00 экв.) при 0 °С. К полученной смеси добавляли N-((1-(3-фторфенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-2-(4-

фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (300,00 мг, 0,715 ммоль, 1,00 экв.) при °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали, используя 2x20 мл смеси дихлорметана/метанол (10:1). Полученную смесь промывали 2x20 мл насыщенного солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка SunFire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза, фаза A: H_2O (0,05% $NH_3.H_2O$); фаза B: CH_3CN (от 10% CH_3CN до 50% CH_3CN за 15 мин). В результате получали 216,1 мг (65,47%) 2-({2-[4-({[1-(3-фторфенил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метил}(метил)амино)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил]пиридин-4-ил}окси)этан-1-ола в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 462. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 9,27 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 2H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,32-7,19 (м, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,93 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,13 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,77-3,72 (м, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,25 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,06-1,95 (м, 2H).

Пример 1.357

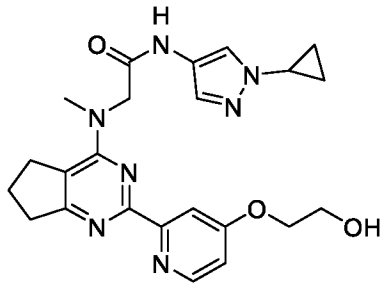
[1469] Синтез N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 352)



[1470] Соединение 352 синтезировали аналогично соединению 245, заменяя 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин на 2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 420. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (дд, *J* = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,41 (дд, *J* = 1,8, 0,8 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (дд, *J* = 5,1, 1,8 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,17 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,18 (с, 9H).

Пример 1.358

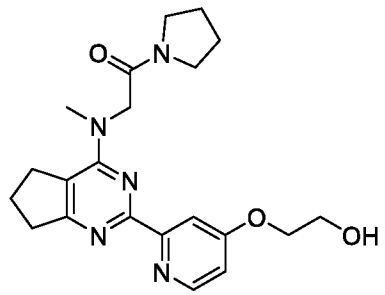
[1471] Синтез N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 353)



[1472] Соединение 353 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на 1-циклопропилпиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 450. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,28 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,77 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,02 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,07-4,04 (м, 2H), 3,71-3,66 (м, 2H), 3,65-3,62 (м, 1H),3,30 (с, 3H), 3,22-3,16 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,02-1,98 (м, 2H), 0,98-0,95 (м, 4H).

Пример 1.359

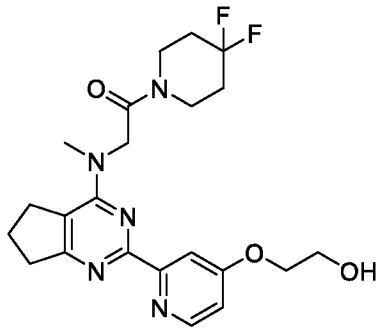
[1473] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (соединение 354)



[1474] Соединение 354 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на пирролидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 398. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,8, 2,5 Гц, 1H), 4,93 (ш, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,13 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,75 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,54 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,34-3,29 (m,5H), 3,21-3,14 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,92-2,81 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 4H), 1,79 1,68(м, 2H).

Пример 1.360

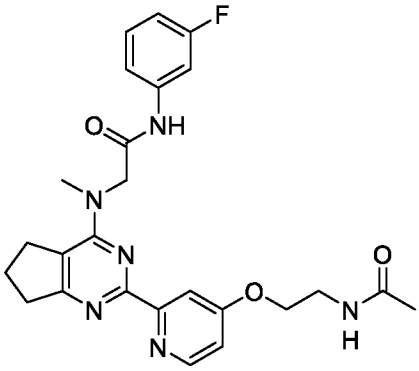
[1475] Синтез 1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-она (соединение 355)



[1476] Соединение 355 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на 4,4-дифторпиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 448. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 0,6 *HCOOH*), 7,77 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,12 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 3,75 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,69-3,52 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,23-2,14 (м, 2H), 1,99-2,83 (м, 4H).

Пример 1.361

[1477] Синтез 2-({2-[4-(2-ацетамидоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-фторфенил)ацетамида (соединение 356)

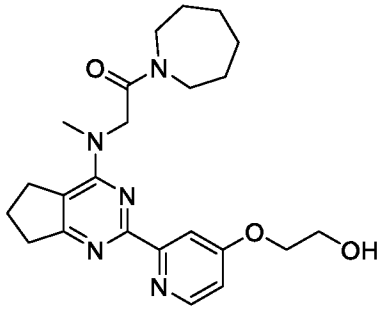


[1478] Соединение 356 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на 3-фторанилин, и заменяя этан-1,2-диол на N-(2-гидроксиэтил)ацетамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 479. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,45 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,40-7,27 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (ддт, J = 8,9, 7,2, 2,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,05 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,21 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,83 (с, 3H).

Пример 1.362

[1479] Синтез 1-(азепан-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-

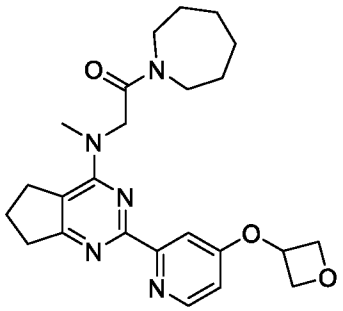
циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-она (соединение 357)



[1480] Соединение 357 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на азепан. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,12 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,50 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,41 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 2H), 1,61-1,40 (м, 6H).

Пример 1.363

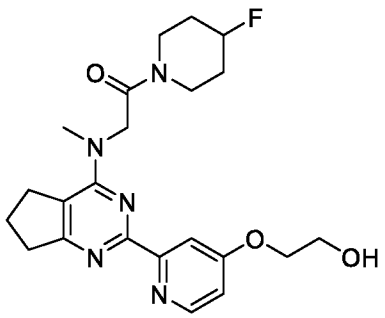
[1481] Синтез 1-(азепан-1-ил)-2-[метил({2-[4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]этан-1-она (соединение 358)



[1482] Соединение 358 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на азепан, и заменяя этан-1,2-диол на оксетан-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,50-5,43 (м, 1H), 5,02-4,91 (м, 2H), 4,63-4,52 (м, 4H), 3,50 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,42 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 6H).

Пример 1.364

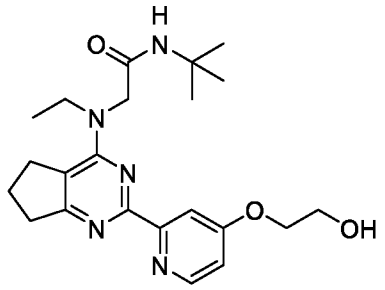
[1483] Синтез 1-(4-фторпиперидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-она (соединение 359)



[1484] Соединение 359 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на 4-фторпиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 430. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,4, 2,5 Гц, 1H), 5,00-4,84 (м, 2H), 4,63-4,45 (м, 2H), 4,13-4,10 (м, 2H), 3,76-3,74 (д, *J* = 6 Гц, 2H), 3,70-3,40 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,17-3,12 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,20-1,50 (м, 6H).

Пример 1.365

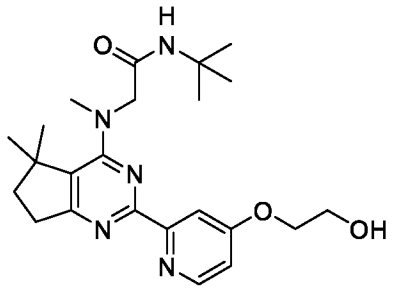
[1485] Синтез N-трет-бутил-2-[этил({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 360)



[1486] Соединение 360 синтезировали аналогично соединению 126. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,19-4,06 (м, 4H), 3,76 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,65 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,07 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,23-1,16 (м, 12H).

Пример 1.366

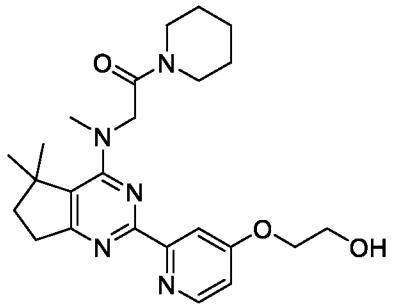
[1487] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 361)



[1488] Соединение 361 синтезировали аналогично соединению 331, заменяя 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид на гидрохлорид N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 428. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,15 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,86 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,43 (с, 6H), 1,21 (с, 9H).

Пример 1.367

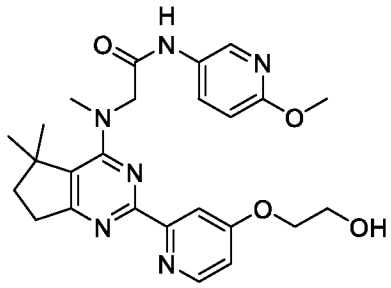
[1489] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение 362)



[1490] Соединение 362 синтезировали аналогично соединению 331, заменяя 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид на гидрохлорид 2-(метиламино)-1-(пиперидин-1-ил)этанона. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 440. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,13 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,76 (к, J = 5,1 Гц, 2H), 3,44 (д, J = 17,6 Гц, 4H), 3,21 (с, 3H), 2,85 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,87 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,61 (с, 4H), 1,44 (с, 8H).

Пример 1.368

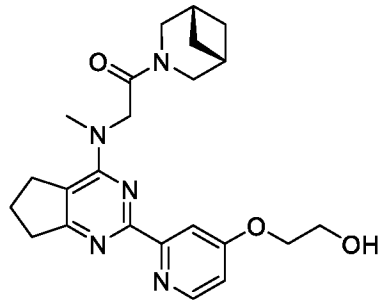
[1491] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетамида (соединение 363)



[1492] Соединение 363 синтезировали аналогично соединению 331, заменяя 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид на гидрохлорид N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(метиламино)ацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 479. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,44 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,02 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,80 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 3,68 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,88 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,89 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 6H).

Пример 1.369

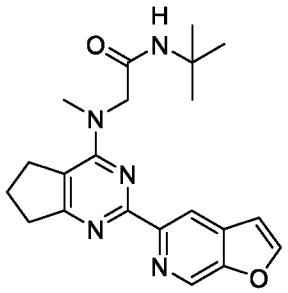
[1493] Синтез 1-{3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил}-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-она (соединение 364)



[1494] Соединение 364 синтезировали аналогично соединению 187, заменяя 6-метоксипиридин-3-амин на гидрохлорид 3-азабицикло[3,1,1]гептана. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 424. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,17 (с, HCOOH), 7,74 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 6,0, 3,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,14 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,76 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,53 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,17 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,48-2,43 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,32 (дт, *J* = 6,8, 4,1 Гц, 2H).

Пример 1.370

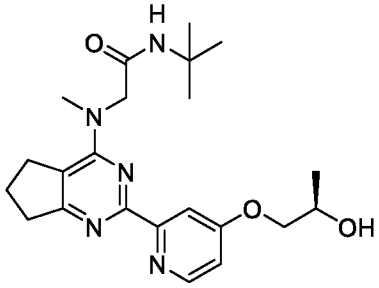
[1495] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{фуро[2,3-c]пиридин-5-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 365)



[1496] Соединение 365 синтезировали аналогично соединению 245, заменяя 2-хлор-4-(оксетан-3-илокси)пиридин на 5-хлорфуро[2,3-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 380. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,00 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 1H), 8,14 (с, 0,5 HCOOH), 7,74 (с, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.371

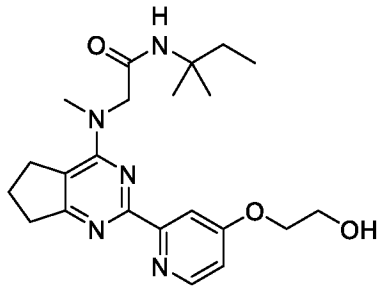
[1497] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 366)



[1498] Соединение 366 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2R)-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-2, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: этанол; подвижная фаза B: CH_3CN; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: от 20% B за 6 мин; 254 нм. Время удерживания: 2,123 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (дд, *J* = 5,7, 1,3 Гц, 1H), 7,99-7,78 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 4,94 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,04-3,93 (м, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,13 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,23 (д, *J* = 7,5 Гц, 3H).

Пример 1.372

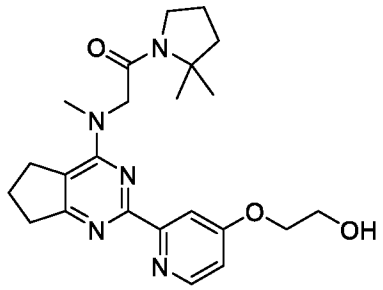
[1499] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2-метилбутан-2-ил)ацетамида (соединение 367)



[1500] Соединение 367 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 2-метилбутан-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,91 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,20-4,10 (м, 4H), 3,76 (к, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,15-1,91 (м, 2H), 1,61 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,18 (с, 6H), 0,71 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Пример 1.373

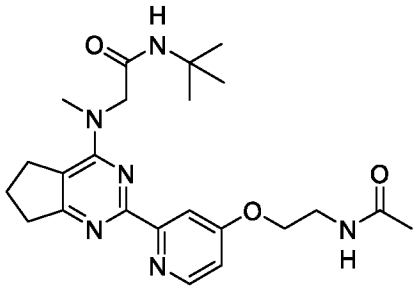
[1501] Синтез 1-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-она (соединение 368)



[1502] Соединение 368 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 2,2-диметилпирролидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,13 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,60 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,29(с, 3H), 3,12 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,80 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,75 (м, 4H), 1,74-1,69 (м, 2H), 1,31 (с, 6H).

Пример 1.374

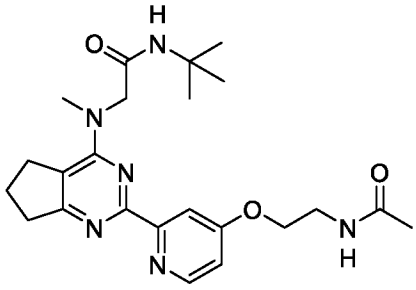
[1503] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-ацетамидоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 369)



[1504] Соединение 369 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на N-(2-гидроксиэтил)ацетамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1 HCOOH), 8,11 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 4H), 3,45 (к, J = 5,6 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,96 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.375

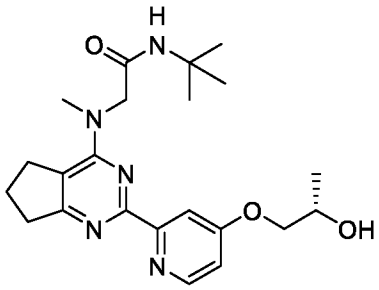
[1505] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-ацетамидоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 369)



[1506] Соединение 369 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на N-(2-гидроксиэтил)ацетамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1 HCOOH), 8,11 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 4H), 3,45 (к, J = 5,6 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,03-1,96 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.376

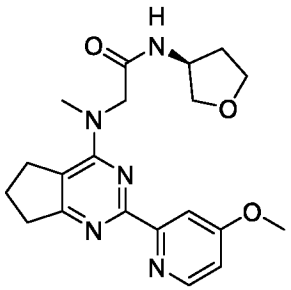
[1507] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 370)



[1508] Соединение 370 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2S)-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-2, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: этанол; подвижная фаза B: CH_3CN; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 20% B за 6 мин; 254 нм. Время удерживания: 3,022 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,93 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,04-3,93 (м, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,24 (с, 9H), 8,47 (д, *J* = 5,7 Гц, 3H).

Пример 1.377

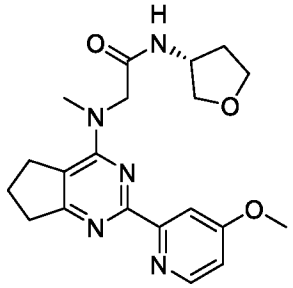
[1509] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[(3S)-оксолан-3-ил]ацетамида (соединение 371)



[1510] Соединение 371 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (S)-тетрагидрофуран-3-амин. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка CHIRALCEL OX-3, 50*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: н-гексан; подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% B за 20 мин; 270 нм. Время удерживания: 7,945 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,20 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,78-3,60 (м, 3H), 3,46 (дд, *J* = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,11-1,92 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 1H).

Пример 1.378

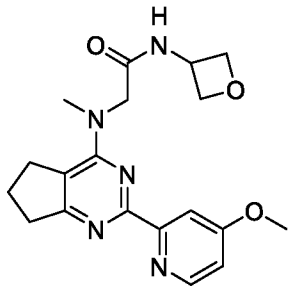
[1511] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[(3R)-оксолан-3-ил]ацетамида (соединение 372)



[1512] Соединение 372 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (R)-тетрагидрофуран-3-амин. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка CHIRALCEL OX-3, 50*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: н-гексан; подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% B за 20 мин; 270 нм. Время удерживания: 10,028 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,4, 2,7 Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,20 (д, *J* = 2,7 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,78-3,60 (м, 3H), 3,46 (дд, *J* = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,10-1,94 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 1H).

Пример 1.379

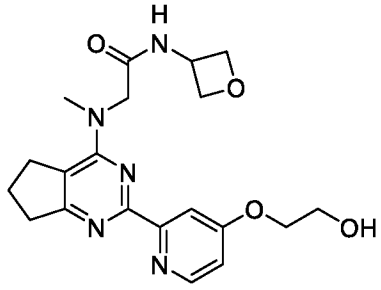
[1513] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-(оксетан-3-ил)ацетамида (соединение 373)



[1514] Соединение 373 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на оксетан-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 370. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,96 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,67 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 4,43 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,08-1,94 (м, 2H).

Пример 1.380

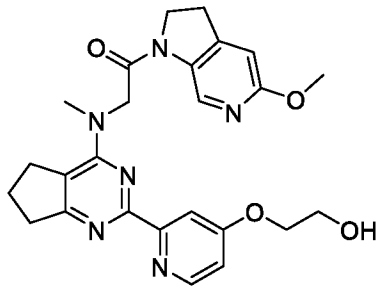
[1515] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(оксетан-3-ил)ацетамида (соединение 374)



[1516] Соединение 374 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на оксетан-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,94 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,93 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,90-4,74 (м, 1H), 4,73 – 4,63 (м, 2H), 4,44 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,14 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H).

Пример 1.381

[1517] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-{5-метокси-1H,2H,3H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил}этан-1-она (соединение 375)

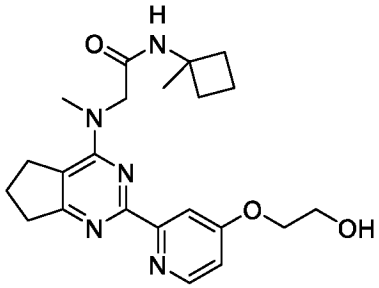


[1518] Соединение 375 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 5-метокси-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 477. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,63 (с, 1H), 8,43-8,41(м, 1H), 8,13 (с, 1 *HCOOH*), 7,69 (с, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 4,89-4,87 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,32-4,26 (м, 2H), 4,01-3,99 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,65-3,63 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,26-3,20 (м, 4H), 2,86-2,73(м, 2H), 2,07-1,95(м, 2H).

Пример 1.382

[1519] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-

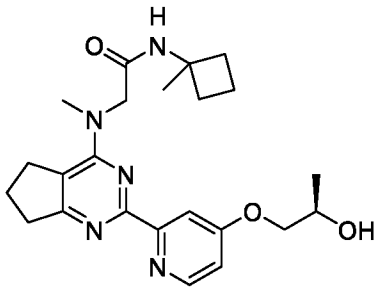
циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(1-метилциклобутил)ацетамида (соединение 376)



[1520] Соединение 376 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя трет-бутиламин на 1-метилциклобутан-1-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 412. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,92 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 4H), 3,76 (к, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,28-2,18 (м, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,33 (с, 3H).

Пример 1.383

[1521] Синтез 2-[(2-{4-[(2R)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(1-метилциклобутил)ацетамида (соединение 377)

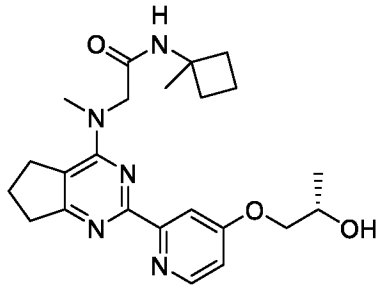


[1522] Соединение 377 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2R)-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол, и заменяя трет-бутиламин на 1-метилциклобутан-1-амин. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-Cellulose-2, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: этанол; подвижная фаза B: CH_3CN; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 10% B за 8 мин; 254 нм. Время удерживания: 2,712 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,93 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,03-3,92 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,27-2,21 (м, 2H), 2,05-

1,94 (м, 2H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,18 (д, *J* = 5,8 Гц, 3H).

Пример 1.384

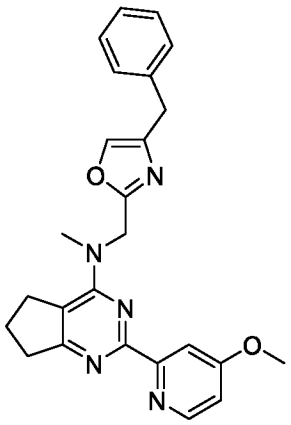
[1523] Синтез 2-[(2-{4-[(2S)-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(1-метилциклобутил)ацетамида (соединение 378)



[1524] Соединение 378 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2S)-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол, и заменяя трет-бутиламин на 1-метилциклобутан-1-амин. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-2, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: этанол; подвижная фаза B: CH_3CN; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 10% B за 8 мин; 254 нм. Время удерживания: 4,827 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,93 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,03-3,92 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,27-2,18 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,18 (д, *J* = 5,8 Гц, 3H).

Пример 1.385

[1525] Синтез N-[(4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-аминемида (соединение 379)



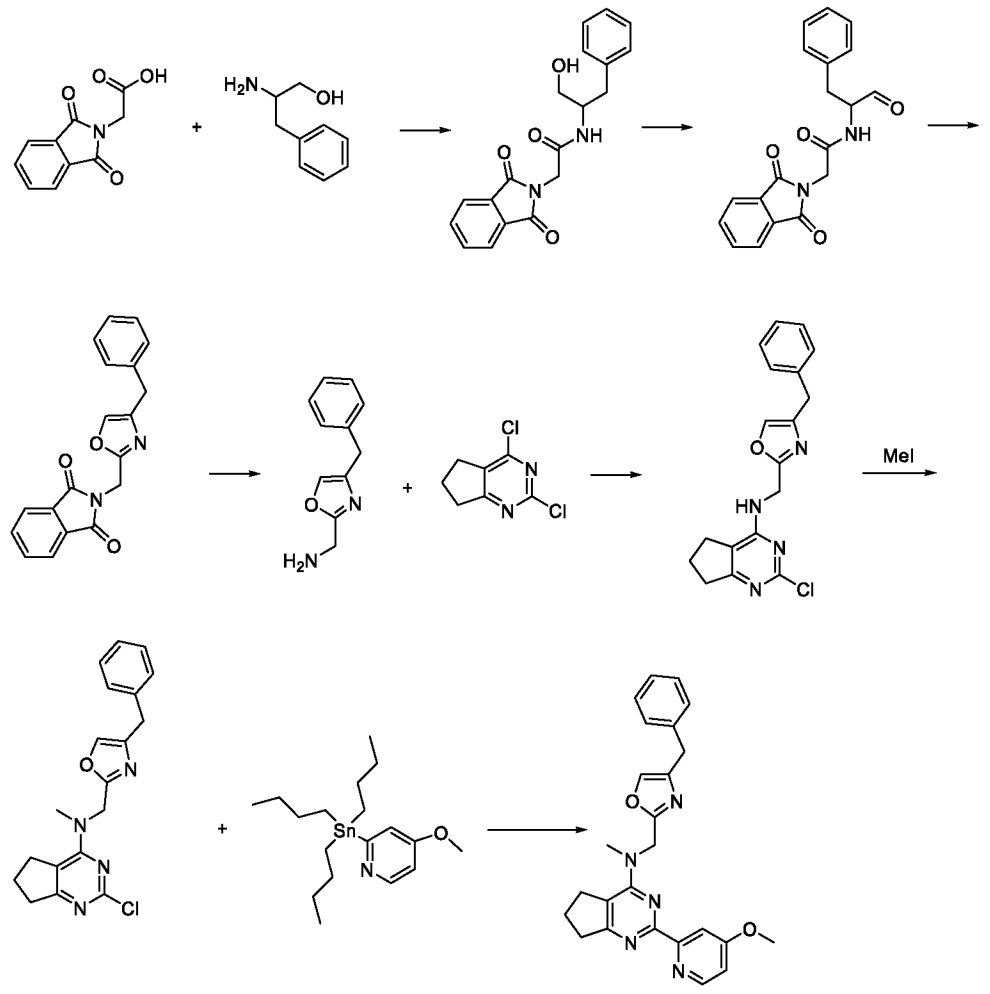
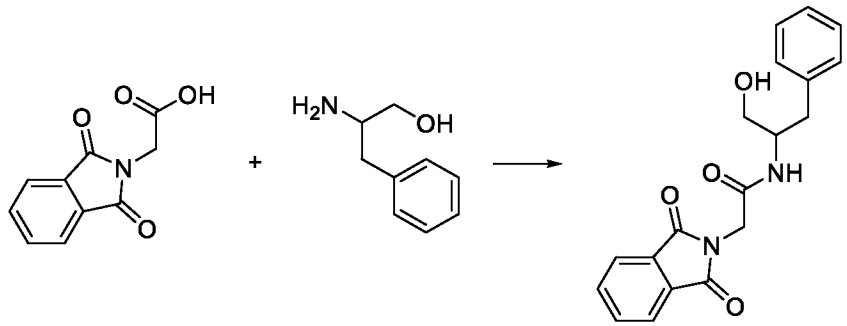


Схема 126

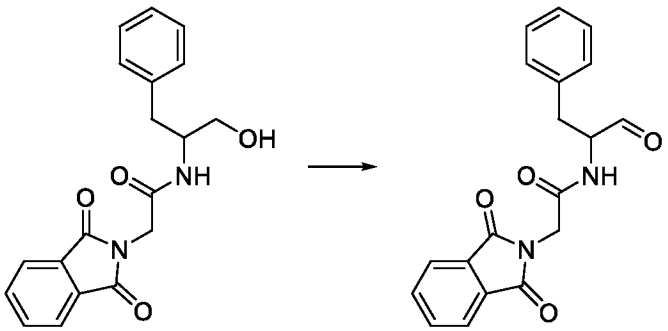
Стадия 1



[1526] (1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)уксусную кислоту (2 г; 9,75 ммоль; 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (40 мл) и охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли 2-амино-3-фенил-1-пропанол (1,55 г; 10,24 ммоль; 1,05 экв.), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU) (5,56 г; 14,62

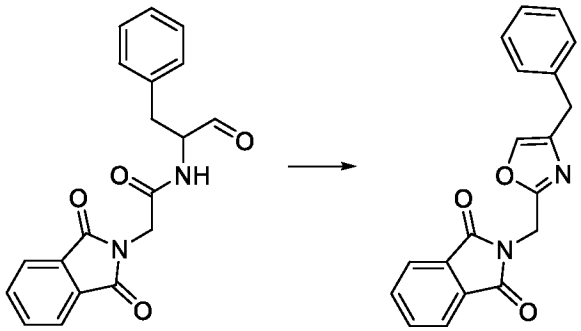
ммоль; 1,5 экв.) и основание Хюнига (5,1 мл; 29,24 ммоль; 3 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 3,5 часа. Добавляли этилацетат (100 мл), воду и раствор бикарбоната натрия (50 мл), разделяли фазы и однократно экстрагировали водную фазу (50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-N-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)ацетамида (1,97 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 339,1$.

Стадия 2



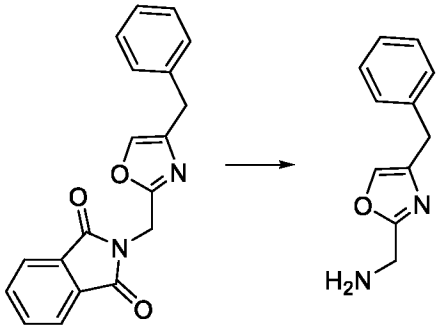
[1527] 2-(1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-N-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)ацетамид (1,97 г; 5,82 ммоль; 1 экв.) растворяли в дихлорметане (150 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-3H-1λ5,2-бензиодоксол-1-илацетат (периодинан Десс-Мартина) (2,83 г; 6,46 ммоль; 1,11 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Добавляли раствор бикарбоната натрия и раствор тиосульфата натрия и перемешивали смесь в течение 10 минут. Разделяли фазы, экстрагировали водную фазу дихлорметаном (2 x 50 мл), промывали объединенные органические фазы насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителя получали 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-N-(1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)ацетамид в виде твердого вещества, которое использовали как есть. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 337,1$.

Стадия 3



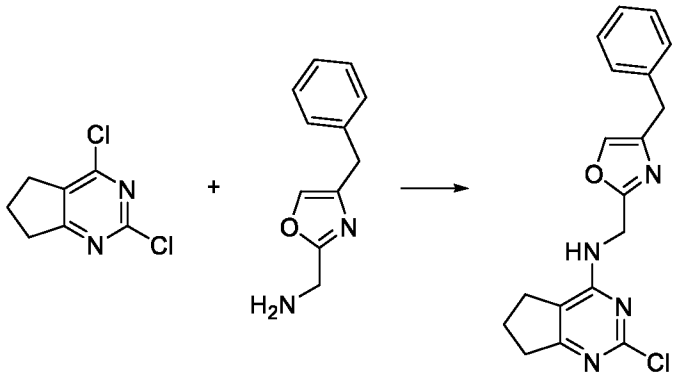
[1528] 1,1,1,2,2,2-Гексахлорэтан (5,16 г; 21,8 ммоль; 2,7 экв.) и трифенилфосфин (5,76 г; 22 ммоль; 2,7 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-N-(1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)ацетамид (3,62 г; 8,07 ммоль; 1 экв.), суспендированный в ТГФ (8 мл), и перемешивали смесь в течение 10 минут. Затем по каплям добавляли пиридин (4,18 мл; 51,7 ммоль; 6,4 экв.) в ТГФ (1 мл) в течение 15 минут. Перемешивали реакционную смесь на нагревательном блоке при 80 °C в течение 18 часов. После выпаривания очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением 2-[(4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,19 г, 46%) в виде желтых кристаллов. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 319,0$.

Стадия 4



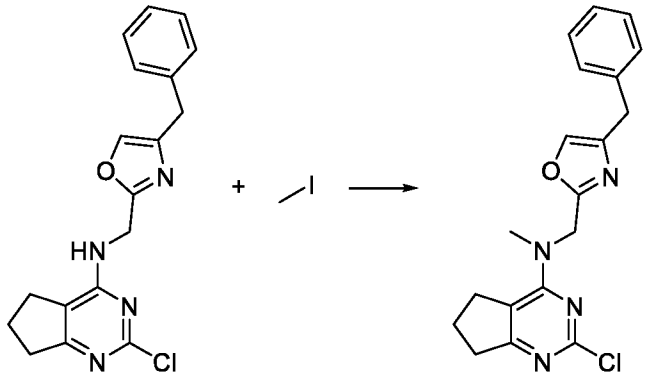
[1529] 2-[(4-Бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (1,19 г; 3,74 ммоль; 1 экв.) суспендировали в этаноле (37 мл). Добавляли гидразин (1,7 мл; 18,7 ммоль; 5,00 экв.) и нагревали реакционную смесь на песочной бане при 90 °C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь, разбавляли этанолом (20 мл), фильтровали и промывали дополнительным количеством этанола (20 мл). После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (градиент ацетонитрил/вода) с получением (4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метанамина (0,31 г, 44%) в виде маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 189,1$.

Стадия 5



[1530] 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (140 мг; 0,74 ммоль; 1 экв.) добавляли к ацетонитрильному раствору (5 мл) (4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метанамина (153 мг; 0,81 ммоль; 1,1 экв.). Добавляли основание Хюнига (0,39 мл; 2,22 ммоль; 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь на нагревательном блоке при 60 °C в течение 66 часов. Выпаривали растворитель и очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/дихлорметан) с получением N-[(4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (107 мг, 42%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 341,0$.

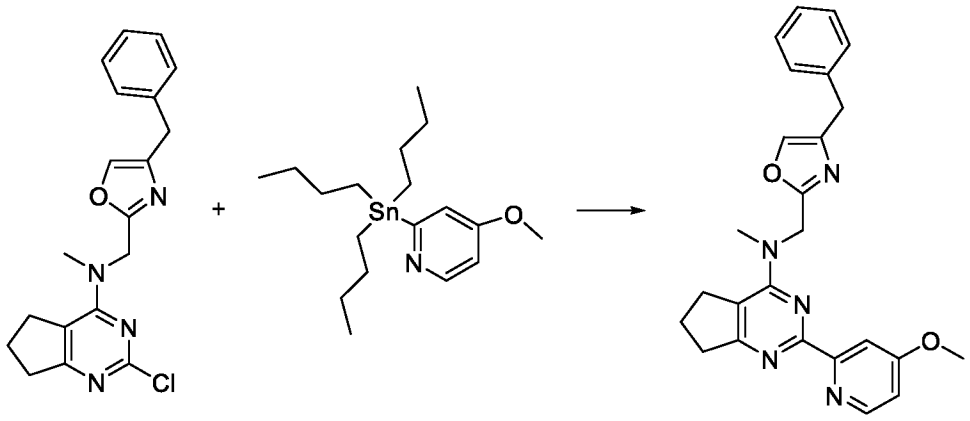
Стадия 6



[1531] N-[(4-Бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (107 мг; 0,31 ммоль; 1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли иодметан (195 мкл; 3,14 ммоль; 10 экв.), затем гидрид натрия (38 мг; 0,94 ммоль; 3 экв.) и перемешивали при 25 °C в течение 2,5 часа. Добавляли воду (1 мл), этилацетат (50 мл) и раствор бикарбоната натрия (10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (1 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания

растворителя очищали остаток хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексаны) с получением N-[(4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-хлор-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (92 мг, 83%) в виде пленки. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 355,0$.

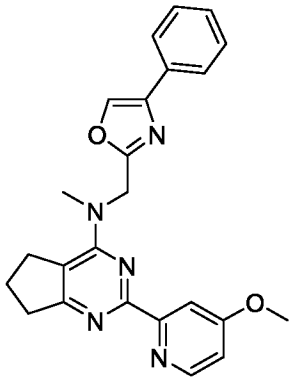
Стадия 7



[1532] N-[(4-Бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-хлор-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (63 мг; 0,17 ммоль; 1 экв.) растворяли в толуоле (2 мл). Добавляли 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин (156 мг; 0,35 ммоль; 2 экв.) в 1 мл толуола и продували раствор газообразным Ar. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (14 мг; 17,5 мкмоль; 0,1 экв.) и закрывали реакционную емкость, и перемешивали на нагревательном блоке при 110 °C в течение 17 часов. Выпаривали растворитель и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-90% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-[(4-бензил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-(4-метоксипиридин-2-ил)-N-метил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (22 мг, 40%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 428,2$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,45 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,32 – 7,12 (м, 5H), 7,01 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,20 – 3,15 (м, 2H), 2,86 – 2,75 (м, 2H), 2,04 – 1,89 (м, 2H).

Пример 1.386

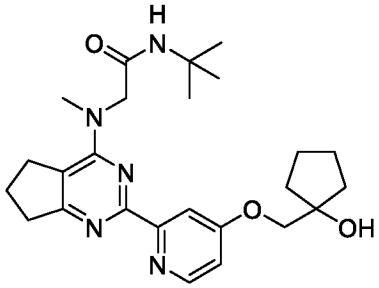
[1533] Синтез 2-(4-метоксипиридин-2-ил)-N-метил-N-[(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (соединение 380)



[1534] Соединение 380 синтезировали аналогично соединению 379, заменяя 2-амино-3-фенил-1-пропанол на 2-амино-2-фенилэтанол с получением 2-(4-метоксипиридин-2-ил)-N-метил-N-[(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+ = 414,2$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (с, 1H), 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (м, 2H), 7,44 – 7,37 (м, 2H), 7,33 – 7,27 (м, 1H), 7,00 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,26 – 3,22 (м, 2H), 2,87 – 2,80 (м, 2H), 2,06 – 1,96 (м, 2H).

Пример 1.387

[1535] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопентил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 381)

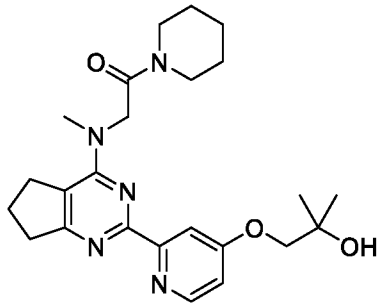


[1536] Соединение 381 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на [1-(оксан-2-илокси)циклопентил]метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 454. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,86-1,51 (м, 8H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.388

[1537] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-

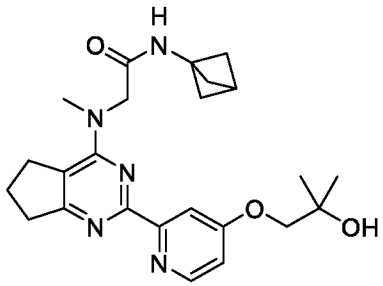
циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-онида (соединение 382)



[1538] Соединение 382 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя трет-бутиламин на пиперидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 440. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,45 (дт, J = 11,2, 5,1 Гц, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,61 (с, 4H), 1,47-1,39 (м, 2H), 1,23 (с, 6H).

Пример 1.389

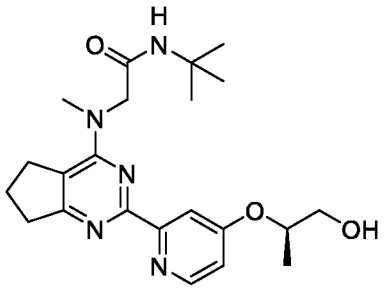
[1539] Синтез N-{бицикло[1,1,1]пентан-1-ил}-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 383)



[1540] Соединение 383 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя трет-бутиламин на бицикло[1,1,1]пентан-1-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 438. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,74 (с, 1H), 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,37 (с, 1H), 2,03-1,91 (м, 7H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.390

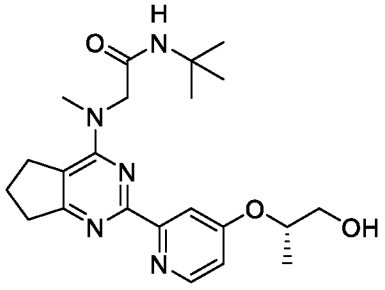
[1541] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 384)



[1542] Соединение 384 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-2-ол. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка CHIRALCEL OX-3, 50*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: н-гексан; подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50%B за 10 мин; 270 нм. Время удерживания: 4,949 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,93 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,63-3,48 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.391

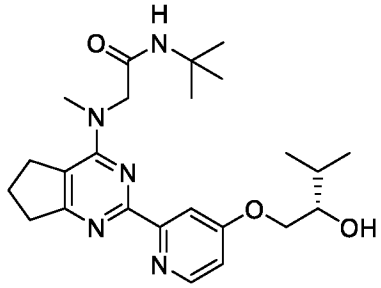
[1543] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 385)



[1544] Соединение 385 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-2-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,93 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,69-4,60 (м, 1H), 4,22-4,02 (м, 2H), 3,56 (тк, *J* = 11,5, 6,2, 5,8 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,21 (с, 9H).

Пример 1.392

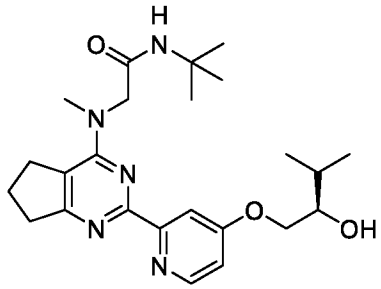
[1545] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2-гидрокси-3-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 386)



[1546] Соединение 386 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2S)-3-метил-2-(оксан-2-илокси)бутан-1-ол. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-2, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A, AcCN; подвижная фаза B, метанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% B за 15 мин; 254 нм. Время удерживания: 9,997 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,09 (дд, *J* = 10,1, 4,5 Гц, 1H), 4,00 (дд, *J* = 10,1, 6,2 Гц, 1H), 3,60 (к, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,96 (п, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,92-1,76 (м, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,93 (дд, *J* = 6,8, 5,3 Гц, 6H).

Пример 1.393

[1547] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-3-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 387)

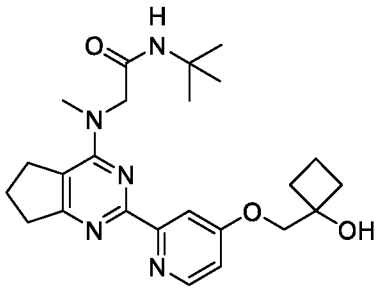


[1548] Соединение 387 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на (2R)-3-метил-2-(оксан-2-илокси)бутан-1-ол. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-2, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A, AcCN; подвижная фаза B, метанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50%

В за 15 мин; 254 нм. Время удерживания: 2,582 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,08 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,87 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 4,14(с, 2H), 4,09 (J = 10,1, 4,5 Гц, 1H), 4,01 (дд, *J* = 10,1, 6,2 Гц, 1H), 3,60 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,83 (дт, *J* = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,24 (с, 9H), 0,93 (дд, *J* = 6,8, 5,2 Гц, 6H).

Пример 1.394

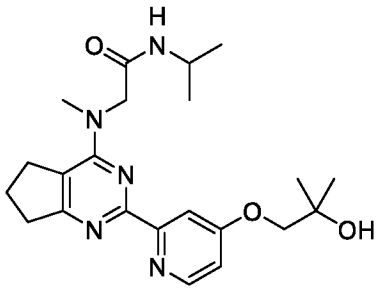
[1549] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклобутил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 388)



[1550] Соединение 388 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на [1-(оксан-2-илокси)циклобутил]метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 440. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,17 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 2,00 (г, J = 8,7, 7,8 Гц, 4H), 1,62 (дк, J = 19,4, 9,7 Гц, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.395

[1551] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 389)



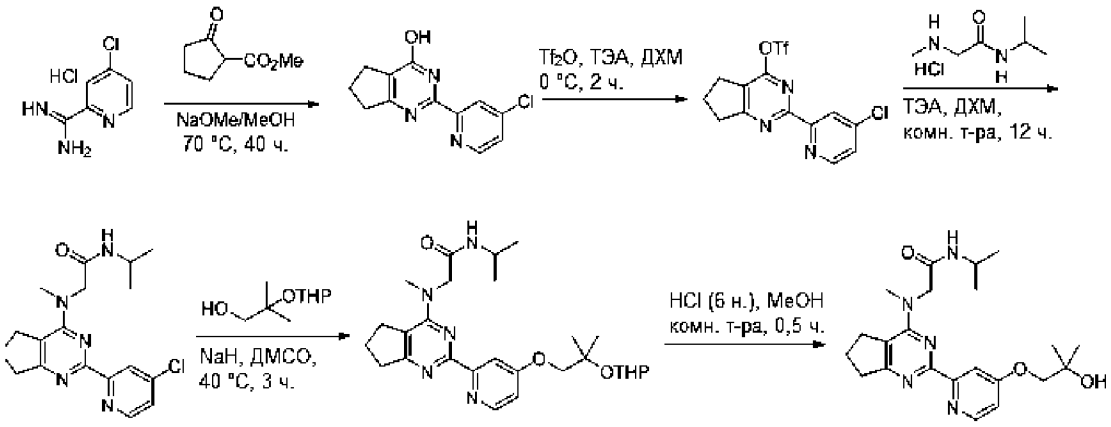
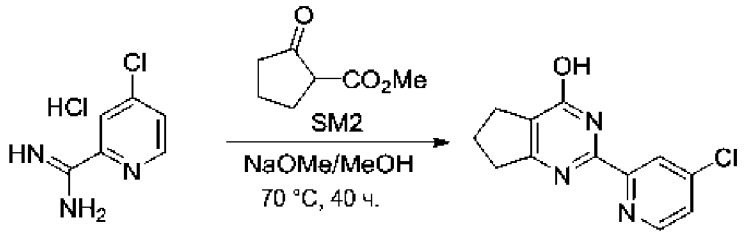


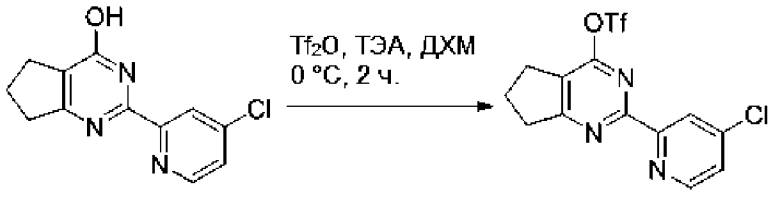
Схема 127

Стадия 1



[1552] В круглодонную колбу объемом 1 л добавляли гихрохлорид 4-хлорпиколинимидамида (60,0 г, 312 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (600 мл), метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (66,6 г, 468 ммоль, 1,5 экв.) и NaOMe (42,18 г, 781 ммоль, 2,5 экв.) в MeOH при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 40 часов при 70 °C в атмосфере азота. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и промывали MeOH (1x1 500 мл). В результате получали 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (62 г, 80,12%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 248.

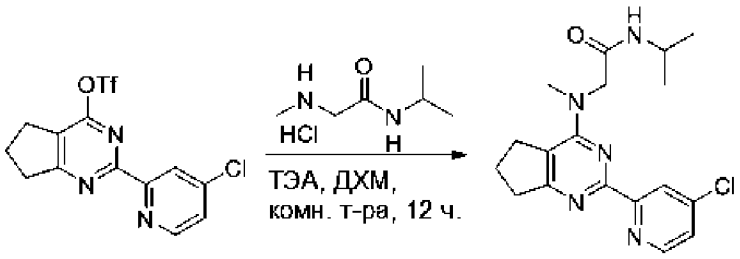
Стадия 2



[1553] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (60 г, 242 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ и ТЭА (123 г, 1211

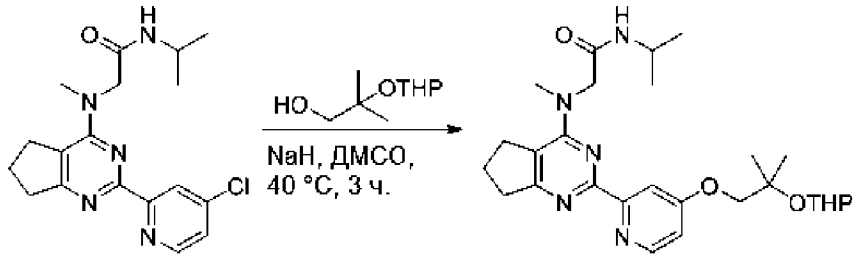
ммоль, 5,0 экв.). По каплям добавляли перемешиваемую смесь Tf_2O (137 г, 484 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ при 0 °С. Перемешивали полученную смесь еще 2 часа при 0 °С. Гасили реакцию, добавляя NH_4Cl (водн., 500 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 х 600 мл) и отделяли органический слой, и сушили над безводным Na_2SO_4. Полученную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (3:1), с получением 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил трифторметансульфоната (63 г, 68,48%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 380.

Стадия 3



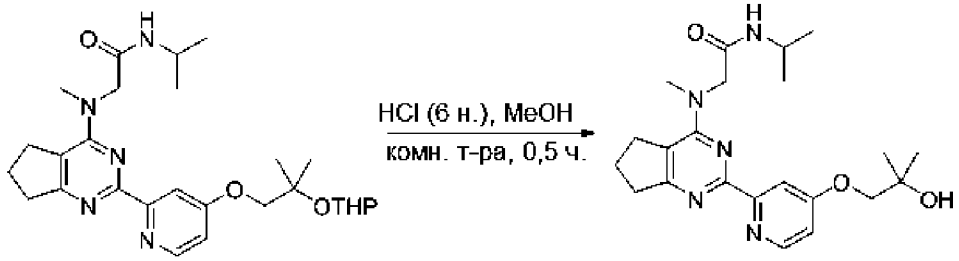
[1554] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат (15,0 г, 39,6 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (16,0 г, 158,4 ммоль, 4,00 экв.) и дихлорметан (300 мл). Затем добавляли гидрохлорид N-изопропил-2-(метиламино)ацетамида (8,5 г, 51,5 ммоль, 1,30 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 12 часов. Гасили реакцию H_2O (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2х100 мл). Объединяли органические слои и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Растирали остаток в смеси этилацетат/гексан (1:3). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под инфракрасной лампой в течение 3 часов. В результате получали 13,0 г (91%) 2-((2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-изопропилацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 360.

Стадия 4



[1555] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол (12,6 г, 72,4 ммоль, 2,00 экв.) и ДМСО (150 мл). Добавляли NaH (60% в минеральном масле) (2,9 г, 72,4 ммоль, 2,00 экв.) добавляли при °С и перемешивали в течение 1 часа. Затем тремя порциями добавляли 2-((2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-изопропилацетамид (13,0 г, 36,2 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали смесь еще 3 часа при 40 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, гасили H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x100 мл). Объединяли органические слои, промывали насыщенным солевым раствором (2 x100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: С18-500 г, CH_3CN/H_2O (NH_4HCO_3 0,1%), от 15% до 70% за 30 мин, скорость потока 150 мл/мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали 15,0 г (83%) N-изопропил-2-(метил-(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 498.

Стадия 5

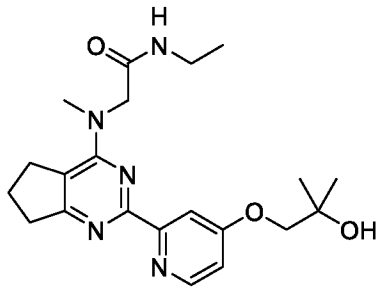


[1556] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли N-изопропил-2-(метил-(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (15,0 г, 30,2 ммоль, 1,00 экв.), метанол (100 мл) и HCl (конц.) (5 мл). Перемешивали смесь в течение 0,5 часа и разбавляли H_2O (200 мл). Значение

pH смеси доводили до 9 с помощью твердого K_2CO_3 и затем экстрагировали дихлорметаном (2x 300 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении, растирали остаток в CH_3CN (120 мл) и собирали твердое вещество фильтрованием с получением 7,38 г 2-((2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-изопропилацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,05 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.396

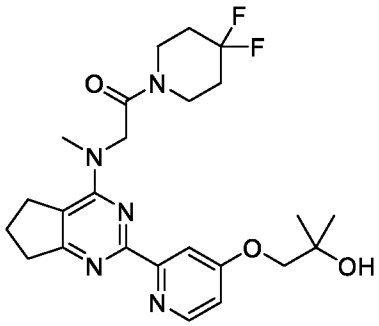
[1557] Синтез N-этил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 390)



[1558] Соединение 390 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на этиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 400. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,18-3,07 (м, 4H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,04 (т, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.397

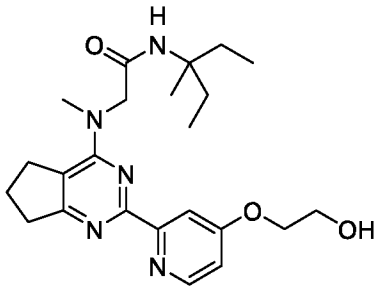
[1559] Синтез 1-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)этан-1-она (соединение 391)



[1560] Соединение 391 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на этиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 476. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,42 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, HCOOH), 7,76 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,61-3,54 (m,4H), 3,29 (с, 3H), 3,17 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,31-2,09 (м, 2H), 1,99-1,79 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Пример 1.398

[1561] Синтез 2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилпентан-3-ил)ацетамида (соединение 392)



[1562] Соединение 392 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя промежуточное соединение II на 2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(3-метилпентан-3-ил)ацетамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 428. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, HCOOH), 7,83 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,03 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,14 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,76 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,71 (дк, *J* = 14,7, 7,4 Гц, 2H), 1,56-1,38 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,70 (т, *J* = 7,4 Гц, 6H).

Пример 1.399 и пример 1.400

[1563] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидроксибутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 393) и N-трет-бутил-2-[(2-

{4-[(2R)-2-гидроксибутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 394)

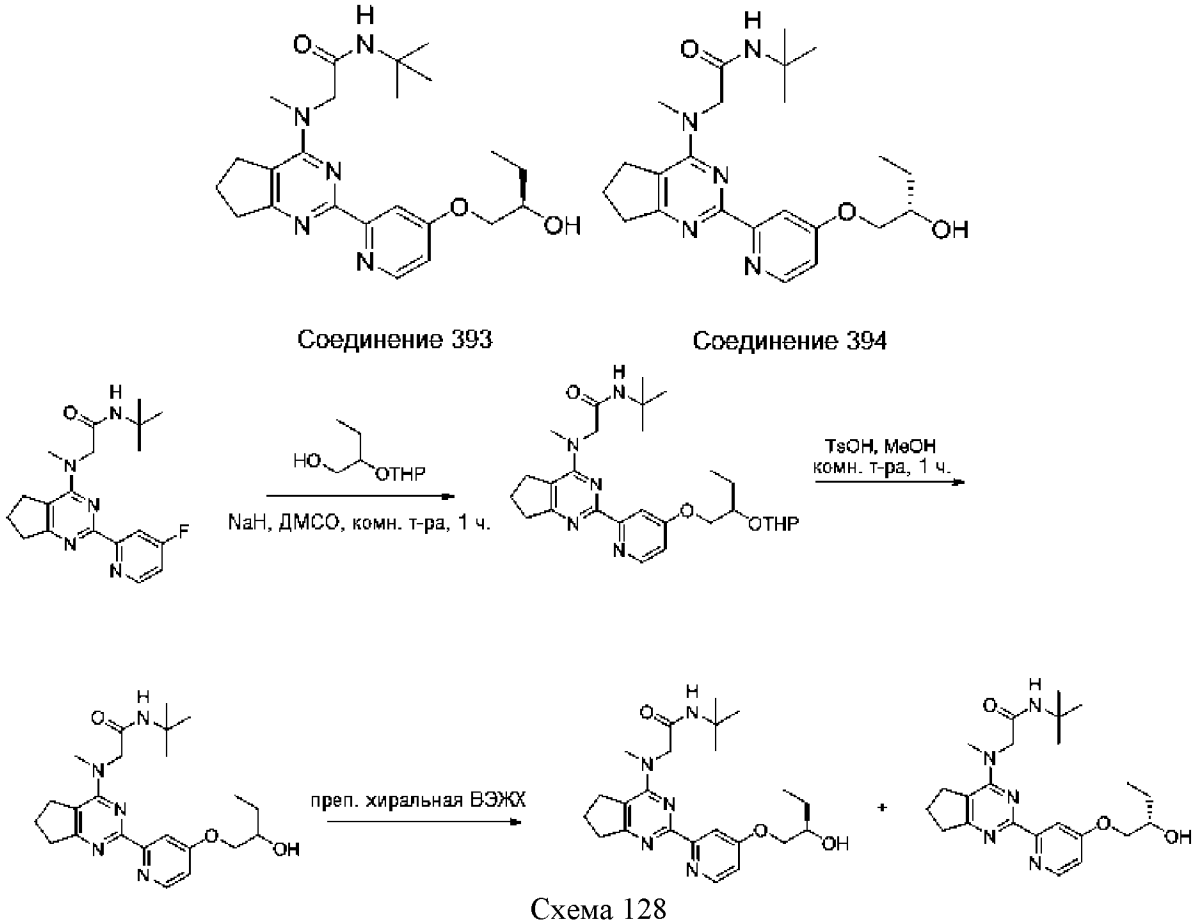
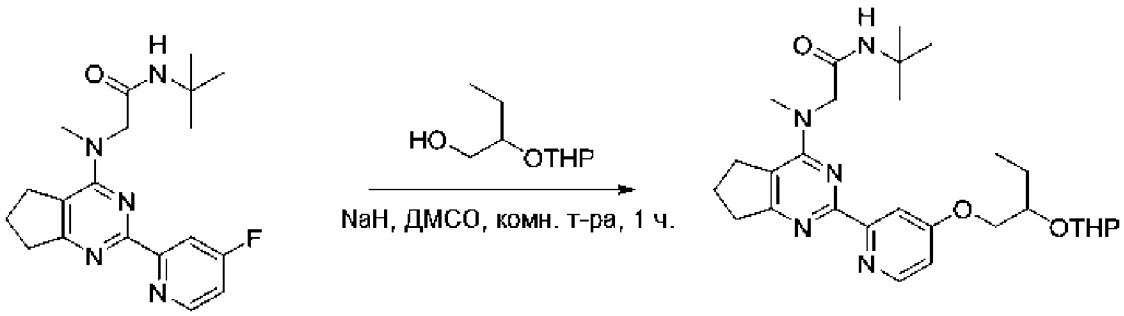


Схема 128

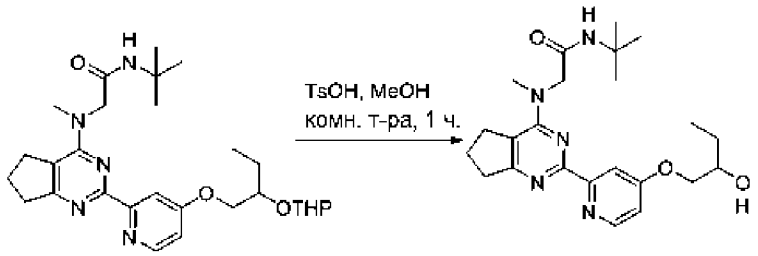
Стадия 1



[1564] Во флакон объемом 20 мл помещали 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-ол (390 мг, 2,24 ммоль, 2,00 экв.) и ДМСО (4,00 мл). Добавляли NaH (60% в минеральном масле) (90 мг, 2,24 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа, и

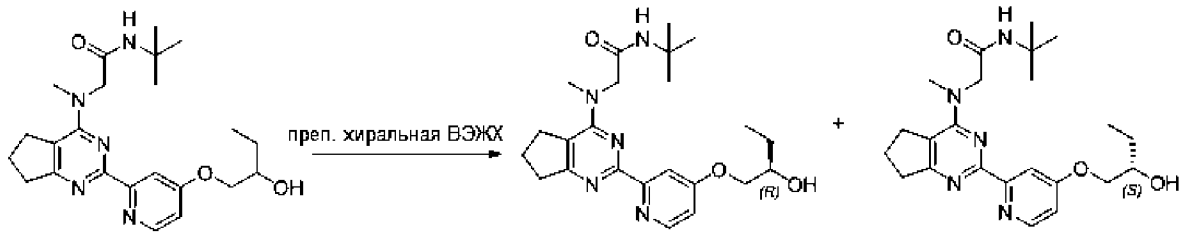
добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (400 мг, 1,12 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем гасили охлажденной водой, экстрагировали 3*30 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 841 мг неочищенного N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР)$[M+1]^+$ m/z: 512.

Стадия 2



[1565] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (841 мг, 1,65 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (5,0 мл), TsOH (284 мг, 1,65 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Welch Xtimate C18, 21,2*250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (от 25% фазы B до 65% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм. Получали 520 мг N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС(ES)$[M+1]^+$ m/z: 428.

Стадия 3



[1566] Разделение методом хиральной ВЭЖХ: 300 мг N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-

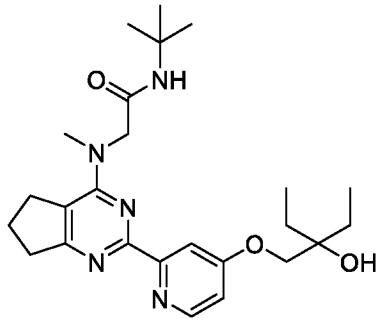
гидроксибутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Lux 5 мкм Cellulose-4, 2,12*25 см, 5 мкм, подвижная фаза: MeOH и EtOH (50% фазы B за 23 мин), детектор: УФ, 254 нм. Фракцию при 7 минутах сушили вымораживанием, в результате получали 110 мг (R)-N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (соединение 393), а из фракции при 16 минутах получали 120 мг (S)-N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (соединение 394) в виде белого твердого вещества.

[1567] Соединение 393: Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-4, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: этанол; подвижная фаза B, метанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% B за 6 мин; 254 нм. Время удерживания: 2,239 мин. ЖХМС (ЭР)$[M+1]^+$ m/z: 428. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,00 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,66-1,40 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,96 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

[1568] Соединение 394: Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка Lux-cellulose-4, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: этанол; подвижная фаза B, метанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% B за 6 мин; 254 нм. Время удерживания: 4,139 мин. ЖХМС (ЭР)$[M+1]^+$ m/z: 428. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,00 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,66-1,40 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,96 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Пример 1.401

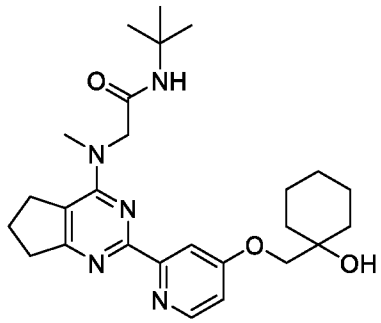
[1569] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 395)



[1570] Соединение 395 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на 2-этил-2-(оксан-2-илокси)бутан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 456. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,81 (д, *J* = 2,5 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1Н), 4,41 (с, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 3,87 (с, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2Н), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 2,07-1,88 (м, 2Н), 1,61-1,50 (м, 4Н), 1,25 (с, 9Н), 0,85 (т, *J* = 7,4 Гц, 6Н).

Пример 1.402

[1571] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклогексил)метокси]пиридин-2-ил}-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 396)

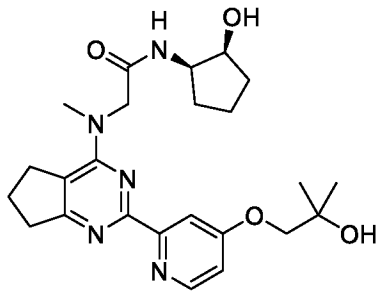


[1572] Соединение 396 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на 1-(гидроксиметил)циклогексан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 468. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 7,82 (д, *J* = 2,5 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,06 (дд, *J* = 5,8, 2,5 Гц, 1Н), 4,43 (с, 1Н), 4,14 (с, 2Н), 3,87 (с, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2Н), 2,05-1,97 (м, 2Н), 1,86-1,33 (м, 9Н), 1,25 (с, 9Н), 1,25-1,15(м, 1Н).

Пример 1.403

[1573] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]ацетамида

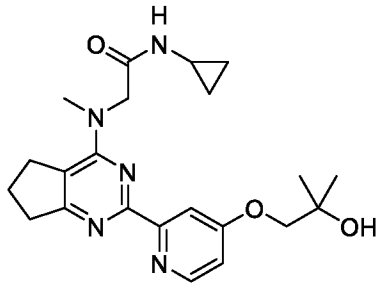
(соединение 397)



[1574] Соединение 397 синтезировали аналогично соединению 210, заменяя 5-амино-2-метоксипиридин на (1S,2R)-2-аминоциклопентан-1-ол. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка (S,S)-WHELK-O1, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 50% В за 10 мин; 254 нм. Время удерживания: 3,293 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 456. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,31 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 3,94-3,87 (м, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,81-1,63 (м, 3H), 1,58-1,39 (м, 3H), 1,23 (с, 6H).

Пример 1.404

[1575] Синтез N-циклопропил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 398)

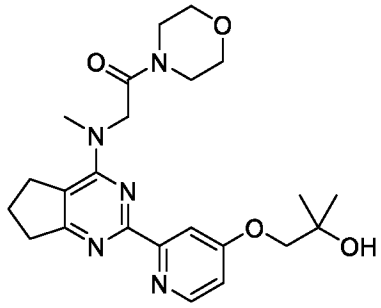


[1576] Соединение 398 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на циклопропиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 412. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,63 (дк, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 0,69-0,46 (м, 2H), 0,45-0,39 (м, 2H).

Пример 1.405

[1577] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-

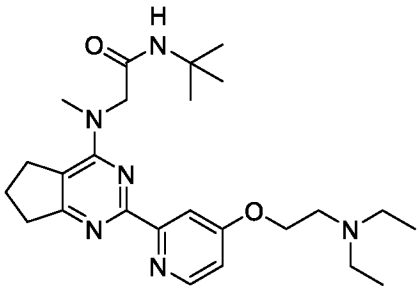
циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(морфолин-4-ил)этан-1-онида (соединение 399)



[1578] Соединение 399 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на морфолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,86 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,72-3,41 (м, 8H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,11-1,91 (м, 2H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.406

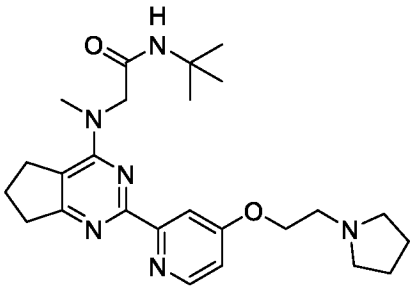
[1579] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диэтиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 400)



[1580] Соединение 400 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на диэтиламиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,87-2,76 (м, 4H), 2,63-2,52 (м, 4H), 2,02-1,99 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 0,98 (т, *J* = 7,1 Гц, 6H).

Пример 1.407

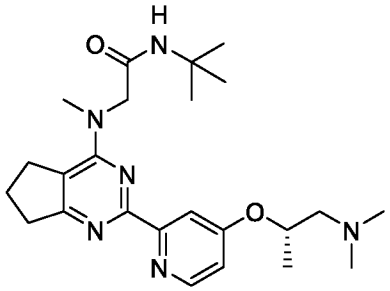
[1581] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 401)



[1582] Соединение 401 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на гидроксиэтилпирролидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 454. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,21 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,85-2,78 (м, 4H), 2,62-2,43 (м, 4H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,77-1,61 (м, 4H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.408

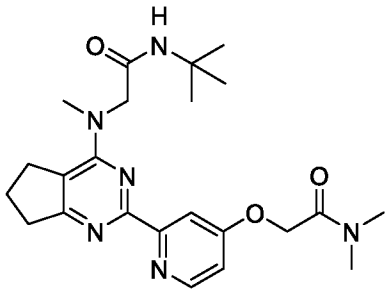
[1583] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 402)



[1584] Соединение 402 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (S)-1-(диметиламино)пропан-2-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,59 – 2,52 (м, 1H), 2,39 (дд, J = 12,8, 5,5 Гц, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,28 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.409

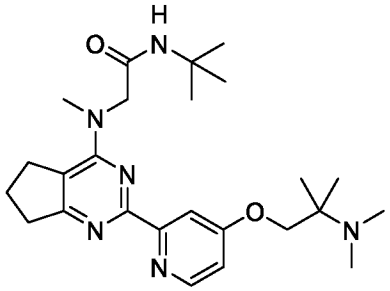
[1585] Синтез 2-{[2-(4-{[(трет-бутилкарбамоил)метил](метил)амино}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил]окси}-N,N-диметилацетамида (соединение 403)



[1586] Соединение 403 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 2-гидрокси-N,N-диметилацетамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,98 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,12 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.410

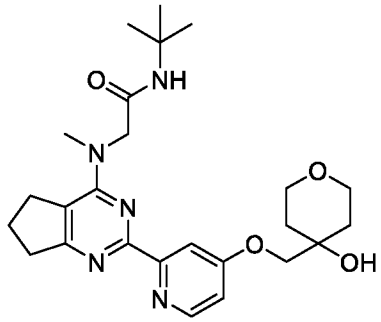
[1587] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)-2-метилпропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 404)



[1588] Соединение 404 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,19 (с, 6H).

Пример 1.411

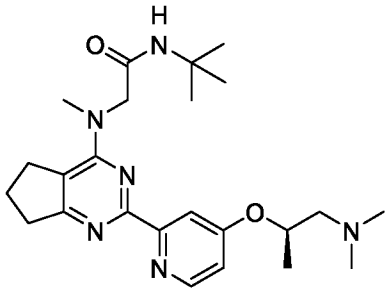
[1589] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(4-гидроксиоксан-4-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 405)



[1590] Соединение 405 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол нм 4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 470. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,76-3,63 (м, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,86-1,70 (м, 2H), 1,57-1,43 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.412

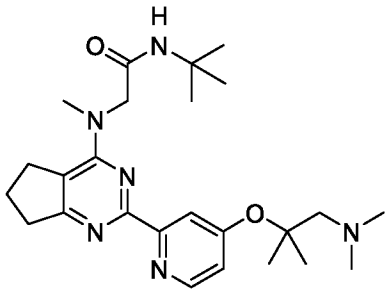
[1591] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 406)



[1592] Соединение 406 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (R)-1-(диметиламино)пропан-2-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,09 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,23 (с, 6H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,30 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,26 (с, 9H).

Пример 1.413

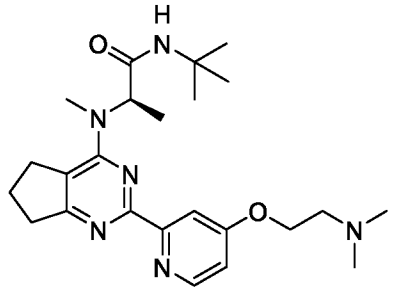
[1593] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[1-(диметиламино)-2-метилпропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 407)



[1594] Соединение 407 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 1-(диметиламино)-2-метилпропан-2-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,09 (дт, *J* = 5,0, 2,1 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,13 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,44 (с, 6H), 1,26 (д, *J* = 1,6 Гц, 9H).

Пример 1.414

[1595] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]пропанамида (соединение 408)



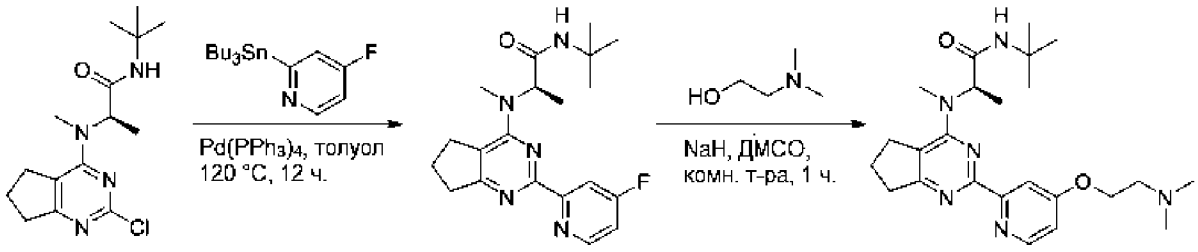
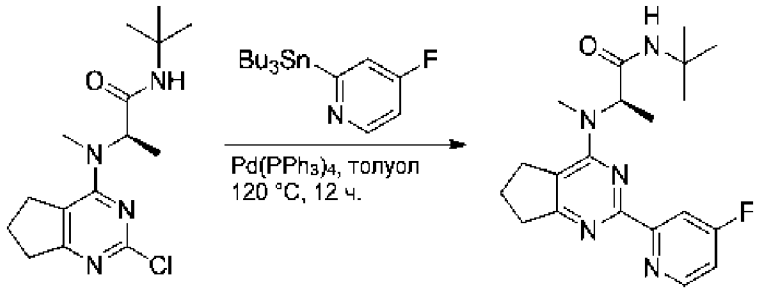


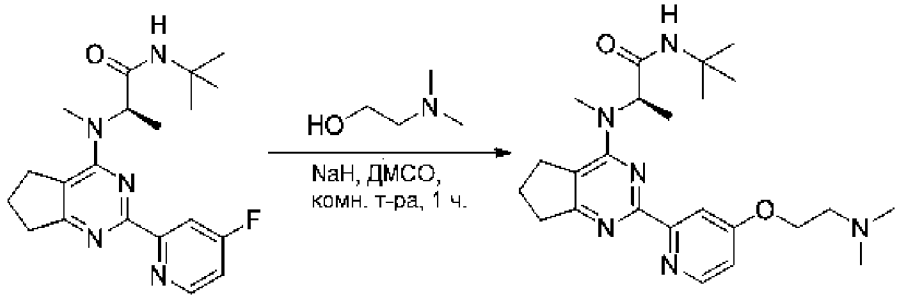
Схема 129

Стадия 1



[1596] Во флакон объемом 40 мл добавляли (2R)-N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)пропанамид (330 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.) и толуол (20 мл), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (615 мг, 1,59 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (123 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 120 °C в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), с получением (2R)-N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамида (240 мг, 61%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 372.

Стадия 2

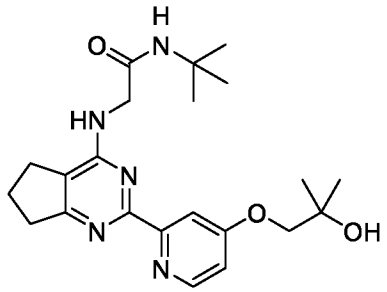


[1597] Во флакон объемом 20 мл добавляли диметиламиноэтанол (115 мг, 1,29 ммоль, 2,00 экв.) и ДМСО (3 мл), к полученной выше смеси по частям добавляли NaH (60% в минеральном масле) (52 мг, 1,29 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 0,5 часа при комнатной температуре. К полученной выше смеси по частям добавляли (2R)-N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}пропанамид (240 мг, 0,64 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь еще 1 час при комнатной температуре. Гасили реакцию водой (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,1%

NH_4OH) и CH_3CN (от 5% CH_3CN до 25% за 15 мин), детектор 254 нм УФ) с получением (2R)-N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]пропанамида (112,8 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,06 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,21 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,22 (дт, J = 15,6, 7,8 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,97-2,72 (м, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,06 -1,97 (м, 2H), 1,32 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,20 (с, 9H).

Пример 1.415

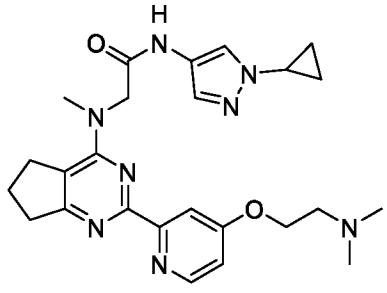
[1598] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)ацетамида (соединение 409)



[1599] Соединение 409 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя N-(трет-бутил)-2-(метиламино)ацетамид на трет-бутил-2-аминоацетат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,14 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,94 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,74 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,09-2,05 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.416

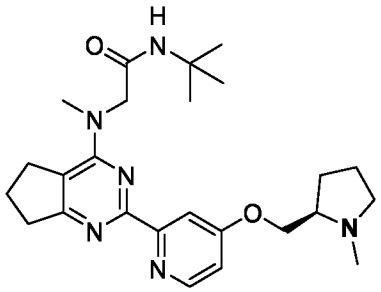
[1600] Синтез N-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 410)



[1601] Соединение 410 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 477. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 10,24 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,02 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,11 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,64 (тт, J = 7,2, 4,0 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,19 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,02-0,83 (м, 4H).

Пример 1.417

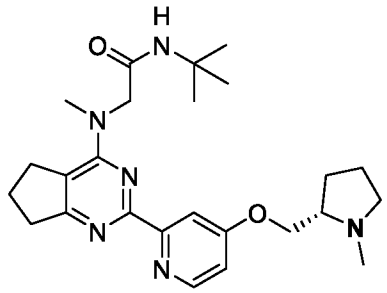
[1602] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 411)



[1603] Соединение 411 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (R)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,6, 2,4 Гц, 1H), 4,15-4,11 (м, 3H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,83 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,67-2,65 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,26-2,24 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 3H), 1,75-1,63 (м, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.418

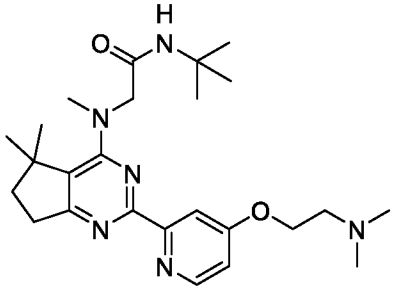
[1604] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 412)



[1605] Соединение 412 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,4 Гц, 1H), 4,16-4,11 (м, 3H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,83 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,67-2,65 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,26-2,24 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 3H), 1,75-1,63 (м, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.419

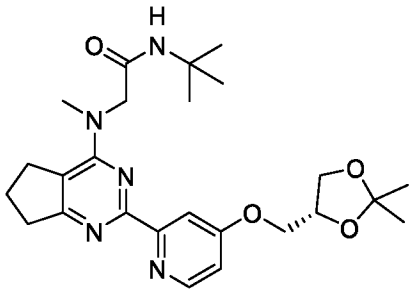
[1606] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 413)



[1607] Соединение 413 синтезировали аналогично соединению 331, заменяя 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид на гидрохлорид N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамида, и заменяя этан-1,2-диол на диметиламиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,07 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,20 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,86 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,66 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,87 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 1,43 (с, 6H), 1,22 (с, 9H).

Пример 1.420

[1608] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 414)



[1609] Соединение 414 синтезировали аналогично соединению 34, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 470,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 – 8,47 (м, 1H), 7,87 – 7,85 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,08 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,48 – 4,40 (м, 1H), 4,23 – 4,17 (м, 1H), 4,15 – 4,06 (м, 4H), 3,79 (дд, *J* = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,03 – 1,95 (м, 2H), 1,37 – 1,35 (м, 3H), 1,32 – 1,30 (м, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.421

[1610] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 415)

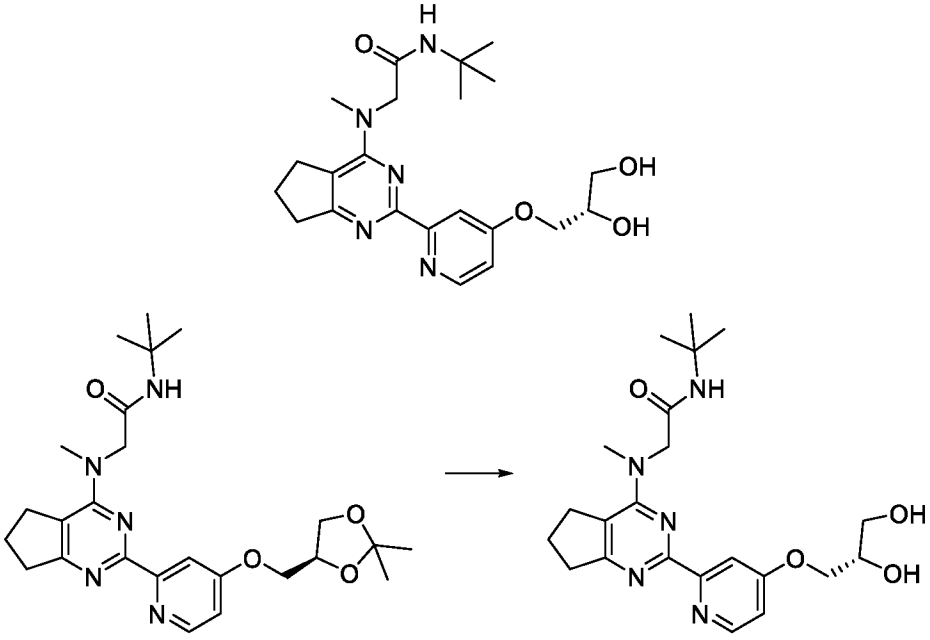


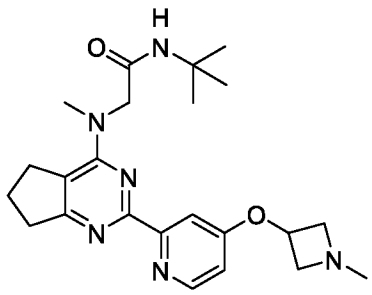
Схема 130

[1611] К раствору N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (44 мг; 0,09 ммоль; 1 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли HCl (1 мл 5-6 М раствора HCl в

изопропаноле). После перемешивания при 25 °C в течение 1 часа концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (32 мг, 80%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 470,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,86 – 7,82 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,01 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,17 – 4,11 (м, 3H), 4,01 (дд, *J* = 10,0, 6,0 Гц, 1H), 3,86 – 3,79 (м, 1H), 3,49 – 3,44 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,16 – 3,10 (м, 2H), 2,84 – 2,78 (м, 2H), 2,02 – 1,94 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.422

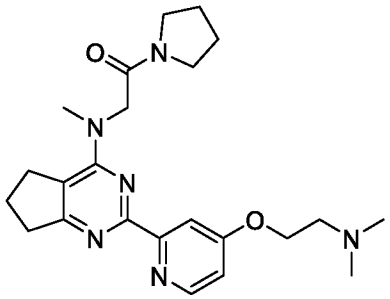
[1612] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[(1-метилазетидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 416)



[1613] Соединение 416 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 1-метилазетидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 425. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,91 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,95 (к, J = 5,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,83-3,72 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,00 (дд, J = 8,0, 5,5 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,26 (с, 9H).

Пример 1.423

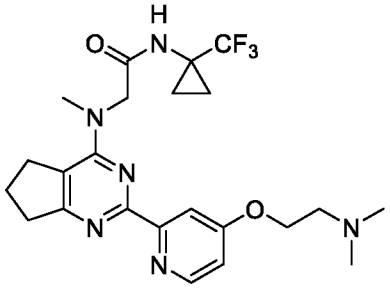
[1614] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (соединение 417)



[1615] Соединение 417 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на пирролидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 425. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (с, HCOOH), 7,69 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,19 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,54 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,32 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,68 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,06-1,88 (м, 4H), 1,89-1,82 (м, 2H).

Пример 1.424

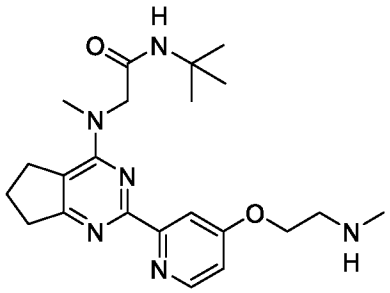
[1616] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 418)



[1617] Соединение 418 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 479. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,25-4,13 (м, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,24-1,13 (м, 2H), 1,00-0,91 (м, 2H).

Пример 1.425

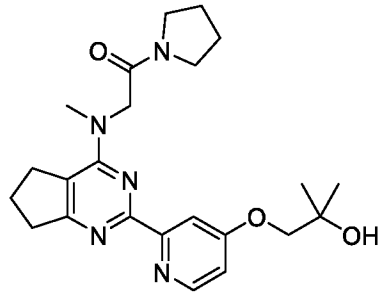
[1618] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(метиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 419)



[1619] Соединение 419 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на трет-бутил-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 413. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (ш, 2H), 8,76 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (ш, 1H), 7,50 (дд, J = 6,1, 2,6 Гц, 1H), 4,62 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,45 -3,36 (м, 5H), 3,23 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,01 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,68 – 2,61 (м, 3H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.426

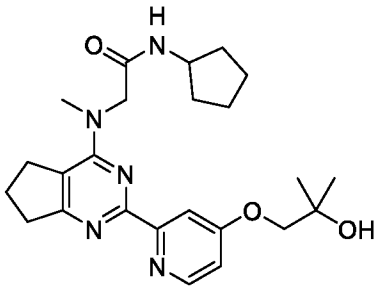
[1620] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-она (соединение 420)



[1621] Соединение 420 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на пирролидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,06-6,99 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,56 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,33-3,31 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 1,97 (дп, *J* = 14,0, 7,4 Гц, 4H), 1,79 (п, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H).

Пример 1.427

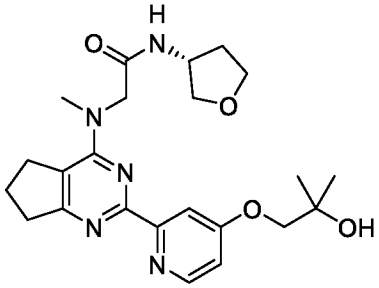
[1622] Синтез N-циклопентил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 421)



[1623] Соединение 421 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на 1-циклопентиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 440. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,77 (дк, *J* = 13,1, 6,8, 6,2 Гц, 2H), 1,57 (тк, *J* = 5,7, 2,8 Гц, 2H), 1,51-1,31 (м, 4H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.428

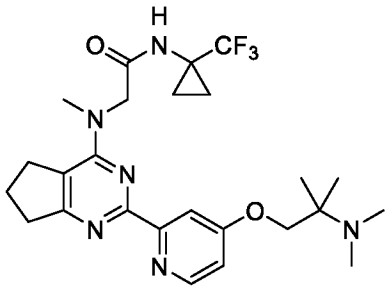
[1624] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[(3R)-оксолан-3-ил]ацетамида (соединение 422)



[1625] Соединение 422 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя пропан-2-амин на (R)-тетрагидрофуран-3-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,49 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 4,21 (д, *J* = 1,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,46 (дд, *J* = 8,7, 3,9 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.429

[1626] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)-2-метилпропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 423)



[1627] Соединение 423 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин, и заменяя диметиламиноэтанол на 2-(диметиламино)-2-метилпропан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 507. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,28-1,11 (м, 2H), 1,12 (с, 6H), 1,01-0,92 (м, 2H).

Пример 1.430

[1628] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-[(3R)-оксолан-3-ил]ацетамида (соединение 424)

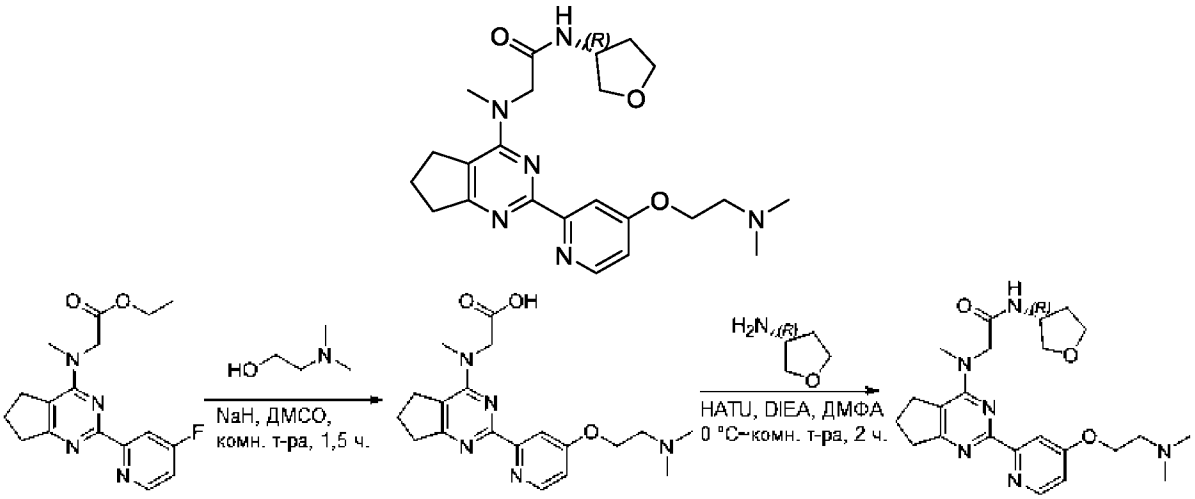
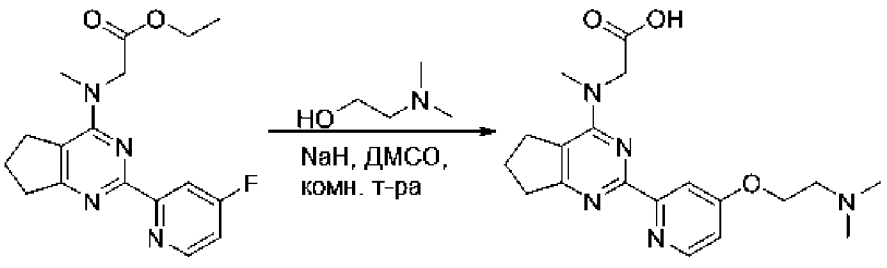


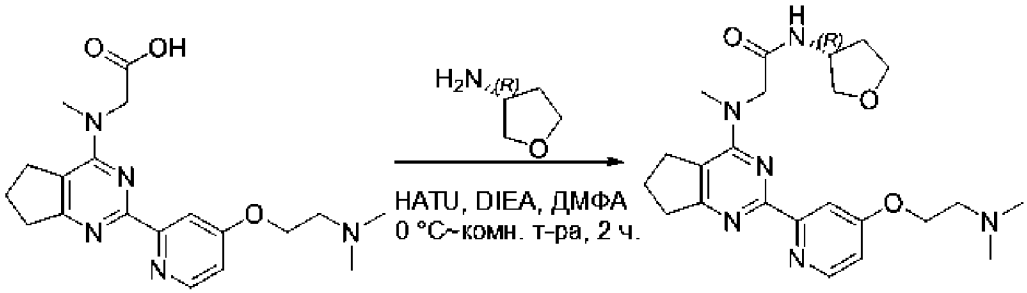
Схема 131

Стадия 1



[1629] Во флакон объемом 20 мл добавляли диметиламиноэтанол (354 мг, 3,97 ммоль, 2,00 экв.), ДМСО (5 мл). К полученной выше смеси добавляли NaH (60% в минеральном масле) (159 мг, 3,97 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли этил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил](метил)амино}ацетат (683 мг, 1,98 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь еще 1 час при комнатной температуре. Гасили реакцию водой (2 мл) при комнатной температуре. Подкисляли смесь до pH 7 с помощью HCOOH. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка C18 120 г, H_2O (0,05% FA)/MeCN, градиент от 10% до 100% за 10 мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали формиат N-(2-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицина (410 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M-HCOOH+H]^+$: 372.

Стадия 2

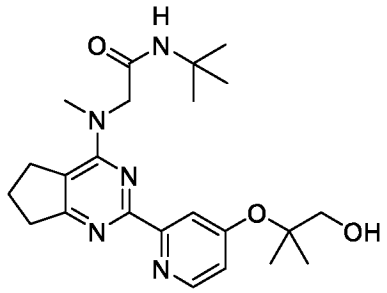


[1630] Во флакон объемом 20 мл добавляли формиат N-(2-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N-метилглицина (410 мг, 1,10 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5 мл), (3R)-оксолан-3-амин (125 мг, 1,43 ммоль, 1,30 экв.), DIEA (428 мг, 3,31 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли HATU (546 мг, 1,44 ммоль, 1,30 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и CH_3CN (от 16% до 33% за 8 минут). В результате получали (R)-2-((2-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетамид (102,6 мг, 21%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6

Гц, 1H), 8,36 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,32-4,14 (м, 5H), 3,80-3,59 (м, 3H), 3,45 (дд, J = 8,9, 4,1 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,15-1,91 (м, 3H), 1,81-1,65 (м, 1H).

Пример 1.431

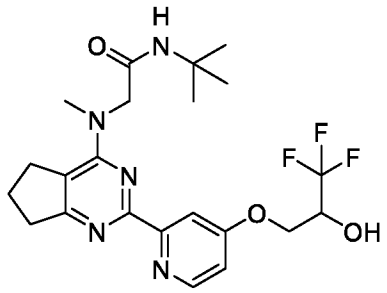
[1631] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)окси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 425)



[1632] Соединение 425 синтезировали аналогично соединению 44, заменяя 4-[2-(оксан-2-илокси)этокси]-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-{[2-метил-1-(оксан-2-илокси)пропан-2-ил]окси}-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 428,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 – 8,42 (м, 1H), 7,87 – 7,80 (м, 1H), 7,69 – 7,62 (м, 1H), 7,14 – 7,03 (м, 1H), 5,04 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,16 – 4,11 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,50 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,27 – 3,23 (м, 3H), 3,18 – 3,09 (м, 2H), 2,85 – 2,77 (м, 2H), 2,04 – 1,93 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,24 (с, 9H), 1,23 (с, 3H).

Пример 1.432

[1633] Синтез N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 426)



[1634] Соединение 426 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол на 3,3,3-трифтор-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 453,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,51 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* =

2,5 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,12 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,48 – 4,39 (м, 1H), 4,36 (дд, *J* = 10,7, 4,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, *J* = 10,7, 6,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,16 – 3,09 (м, 2H), 2,86 – 2,78 (м, 2H), 2,04 – 1,93 (м, 2H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.433

[1635] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)-6-метилпиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 427)

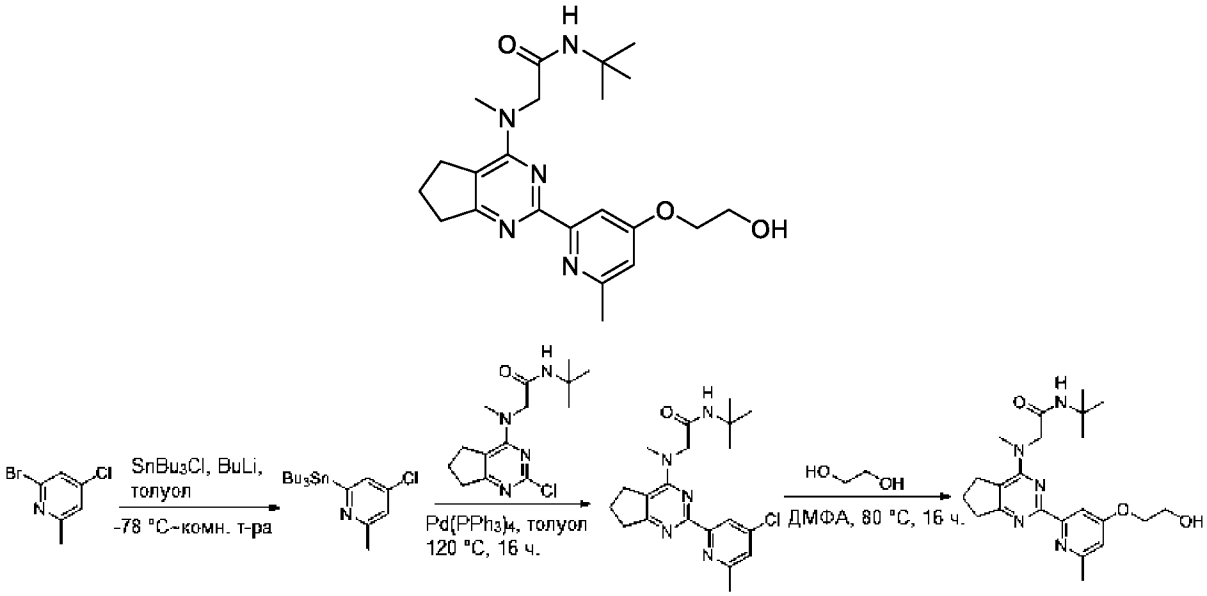
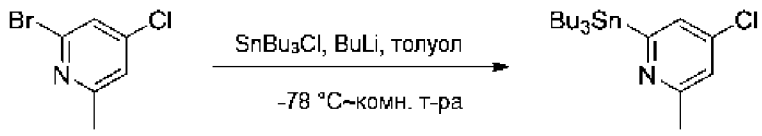


Схема 132

Стадия 1

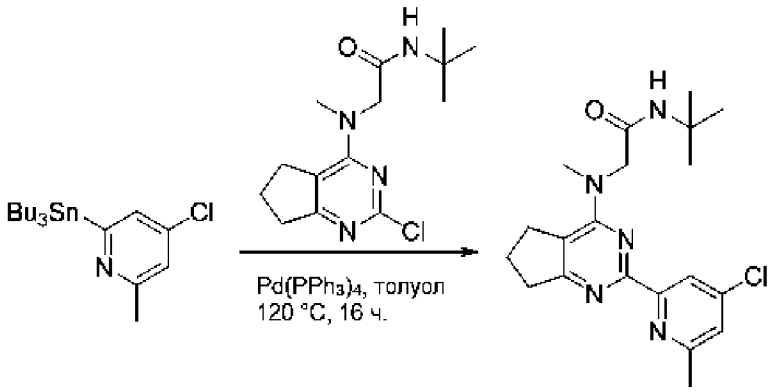


78 %

[1636] В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали смесь 2-бром-4-хлор-6-метилпиридина (1,00 г, 4,88 ммоль, 1,00 экв.), толуола (30 мл), n-BuLi (2,4 мл, 1,2 экв.) при -78 °C, через 30 минут по каплям добавляли $SnBu_3Cl$ (1,75 г, 5,37 ммоль, 1,1 экв.) при -78 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при температуре от -78 °C до комнатной температуры. Полученную смесь промывали 1 x 30 мл NH_4Cl и 1 x 30 мл водного раствора $NaHCO_3$, и 1 x 30 мл водного раствора NaCl. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В

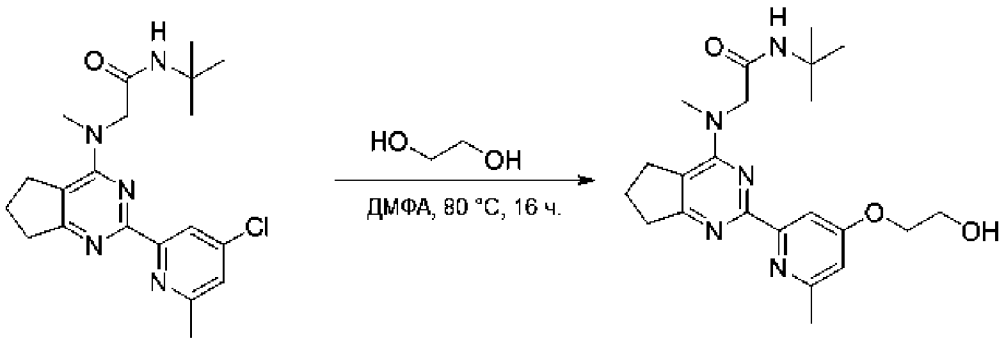
результате получали 1,6 г (78,82%) 4-хлор-2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридина в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 418.

Стадия 2



[1637] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали смесь 2-бром-4-хлор-6-метилпиридина (1,0 г, 23,98 ммоль, 1,00 экв.), толуола (20,0 мл), N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (710 мг, 23,98 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (277 мг, 2,40 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 120 °C. Концентрировали полученную смесь. Остаток наносили на силикагелевую колонку со смесью MeOH/ДХМ (13/87). В результате получали 800 мг (86,96%) 4-хлор-2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридина в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 388.

Стадия 3

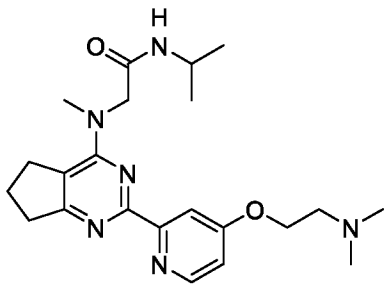


[1638] Во флакон объемом 8 мл помещали смесь NaH (60%) (165 мг, 2,06 ммоль, 4,00 экв.), ДМФА (4,0 мл), этан-1,2-диола (320 мг, 2,58 ммоль, 5,0 экв.), N-(трет-бутил)-2-((2-(4-хлор-6-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (200 мг, 0,516 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 80 °C. Затем гасили реакцию, добавляя 0,5 мл воды. Неочищенный продукт очищали препаративной

ВЭЖХ при следующих условиях: колонка SunFire Prep C18 OBD, 30*50 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A: вода (0,1% FA), подвижная фаза B: AcCN; скорость потока: 90 мл/мин; градиент: от 5% B до 35% B за 12 мин, 35% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин): 12; количество циклов: 0. В результате получали 70 мг (32,86%) формиата N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидроксиэтокси)-6-метилпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-46+1]^+$ m/z 414. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,90 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 4H), 3,74 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,13 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,04 – 1,92 (м, 1H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.434

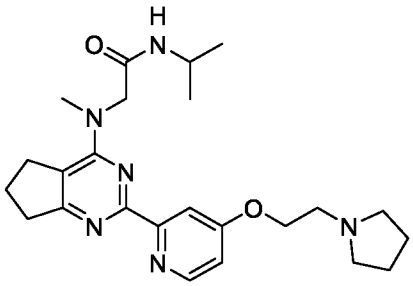
[1639] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 428)



[1640] Соединение 428 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на диметиламиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 413. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (дд, J = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 4,20 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,94-3,80 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,05 (дд, J = 6,6, 1,2 Гц, 6H).

Пример 1.435

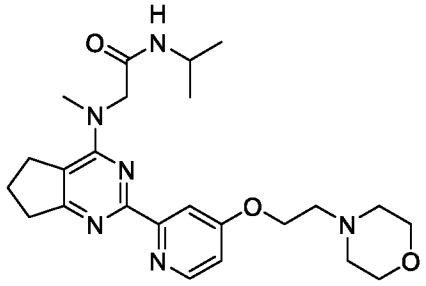
[1641] Синтез 2-[метил-(2-{4-[2-(пирролидин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 429)



[1642] Соединение 429 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на гидроксиэтилпирролидин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 439. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,87 (дк, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,87 – 2,76 (м, 4H), 2,59-2,53 (м, 4H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,04 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.436

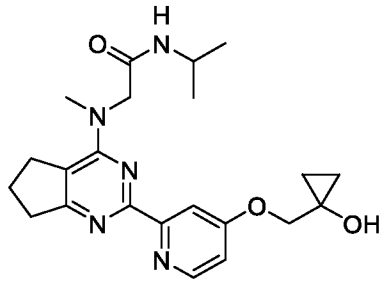
[1643] Синтез 2-[метил-(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 430)



[1644] Соединение 430 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на 4-морфолиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,24 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,96-3,78 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,73 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,50-2,47 (м, 4H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,04 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.437

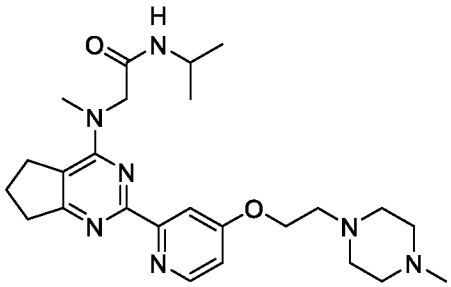
[1645] Синтез 2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 431)



[1646] Соединение 431 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 412. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 5,6, 2,8 Гц, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,17 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,05 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H), 0,74 – 0,65 (м, 4H).

Пример 1.438

[1647] Синтез 2-[метил-(2-{4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 432)



[1648] Соединение 432 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 468. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,95-3,81 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,59-2,50 (м, 4H), 2,40-2,28 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 2,04-1,94 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,05 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.439 и пример 1.440

[1649] Синтез (2R)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)пропанамида (соединение 433) и (2S)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)пропанамида (соединение 434)

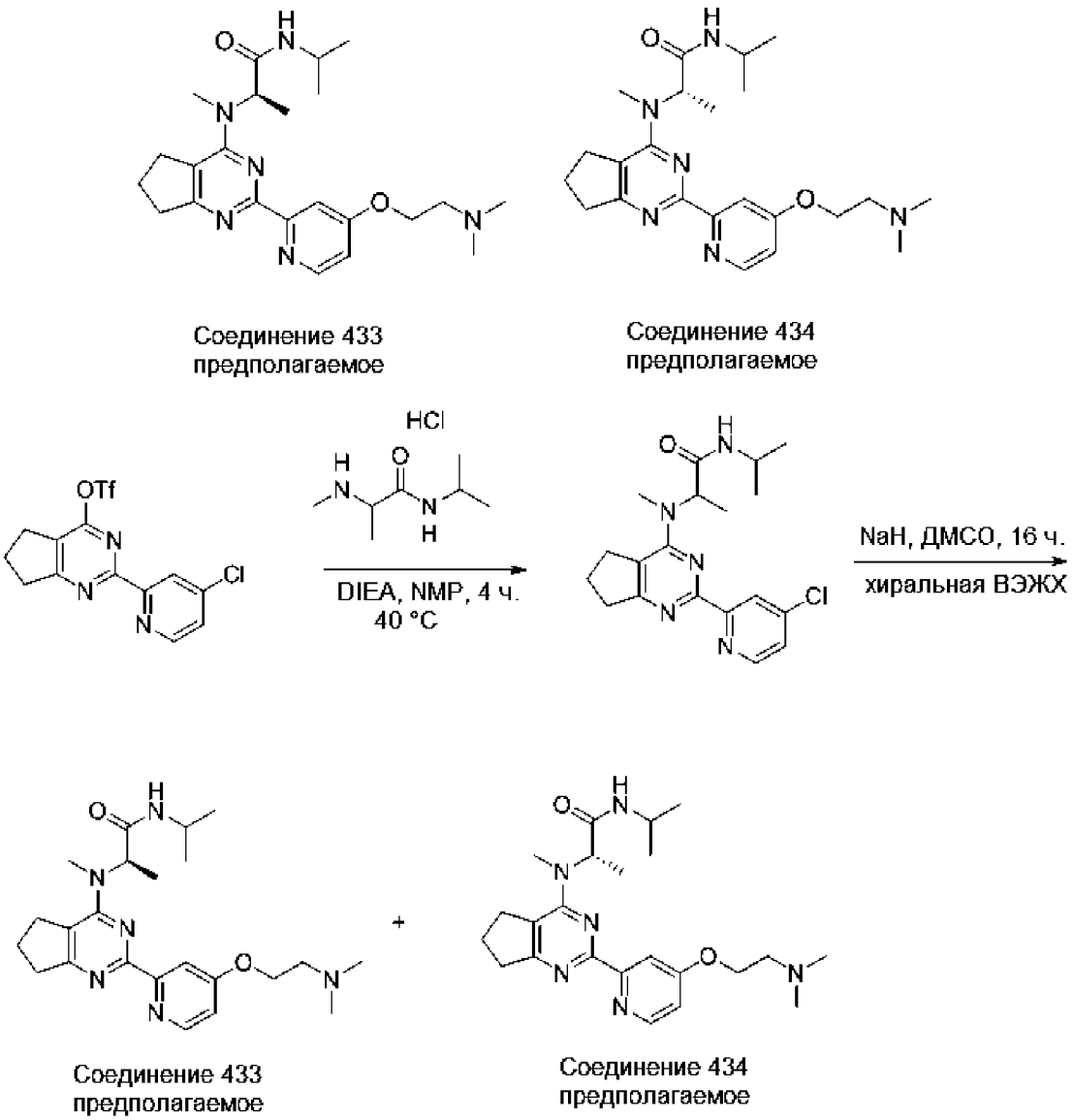
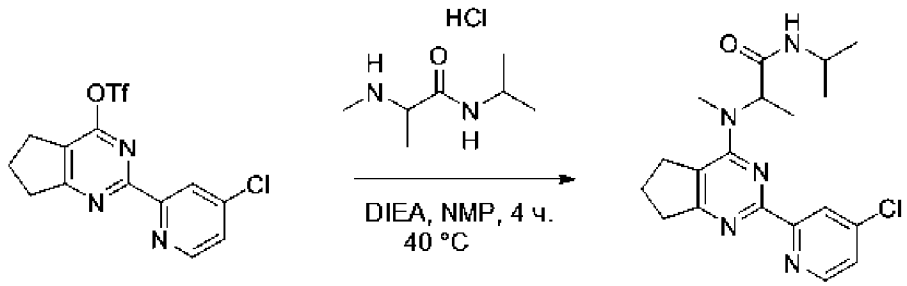


Схема 133

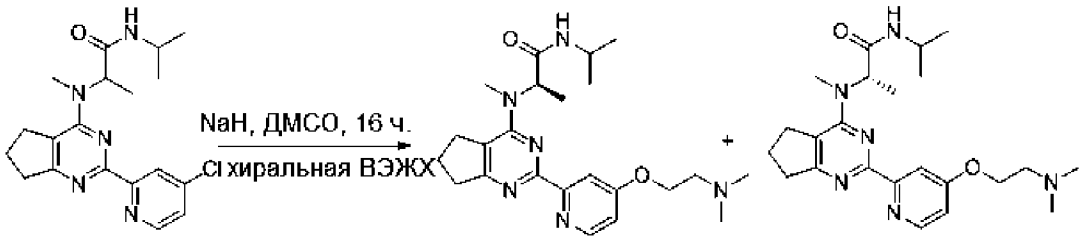
Стадия 1



[1650] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-

циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат (2,5 г, 6,58 ммоль, 1,00 экв.), N-изопропил-2-(метиламино)пропанамид (1,42 г, 9,88 ммоль, 1,5 экв.), NMP (20 мл) и DIEA (2,55 г, 19,75 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при 40 °C. Гасили реакцию водой при комнатной температуре и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3x200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт подвергали перекристаллизации из EtOAc (100 мл) с получением 2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-изопропилпропанамида (1 г, 40,63%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 374.

Стадия 2



[1651] Во флакон объемом 40 мл добавляли диметиламиноэтанол (238 мг, 2,67 ммоль, 2 экв.) и ДМСО (5 мл) при 0 °C. К полученной выше смеси по частям добавляли NaH (107 мг, 2,67 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 30 минут при комнатной температуре. Затем к полученной смеси по каплям добавляли 2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-изопропилпропанамид (500 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-003): колонка SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,05% ТФК) и ACN (от 35% ACN до 88% за 8 минут). Неочищенный продукт снова очищали хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (ХА-препаративная хиральная ВЭЖХ-01): колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25 см, 5 мкм; подвижная фаза: гексан (0,5% 2 М раствора NH3-MeOH) и EtOH (0,5% 2М раствора NH3-MeOH) (выдерживание при 30% EtOH (0,5% 2 М раствора NH3-MeOH) в течение 12 минут. В результате получали (2R)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-изопропилпропанамид (111,6 мг, 39,13%) и (2S)-

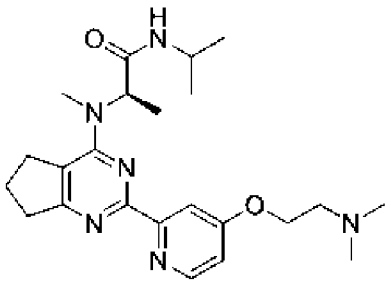
2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-изопропилпропанамид (114,9 мг, 36,36%) в виде белого твердого вещества.

[1652] Соединение 433: Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка YMC-cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: н-гексан; подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 10% B за 10 мин; 254 нм. Время удерживания: 3,067 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 427. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 5,07 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,24 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 4H), 2,95-2,75 (м, 2H), 2,72 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,27 (с, 6H), 2,11-1,88 (м, 2H), 1,34 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

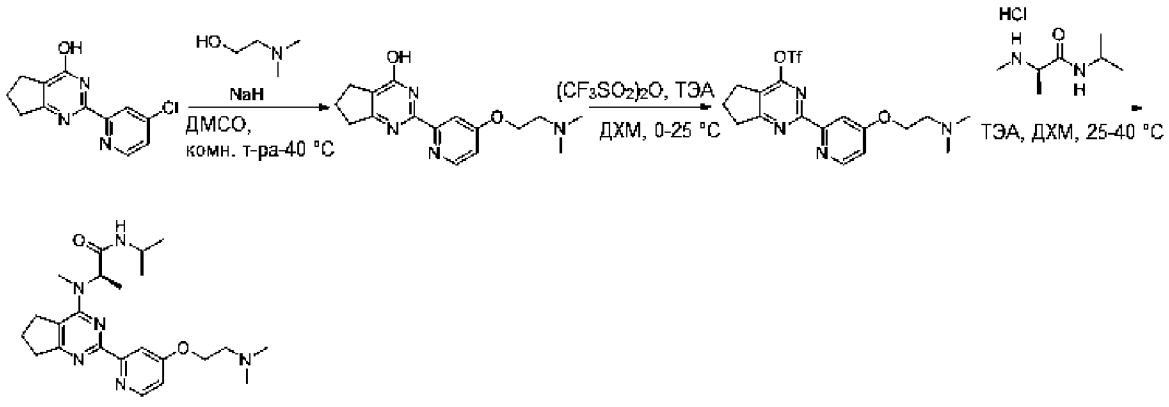
[1653] Соединение 434: Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка YMC-cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм подвижная фаза A: н-гексан; подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 10% B за 10 мин; 254 нм. Время удерживания: 4,820 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 427. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (с, HCOOH), 7,87 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 5,07 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,24 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,95-3,82 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 1H), 3,11 (с, 4H), 2,95-2,75 (м, 2H), 2,72 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,27 (с, 6H), 2,11-1,88 (м, 2H), 1,34 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.440

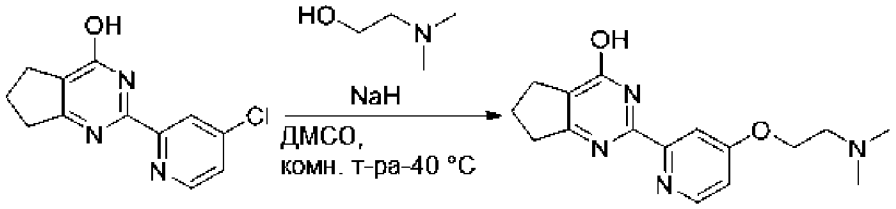
[1654] Синтез (2R)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)пропанамида (соединение 433)



Подтвержденный

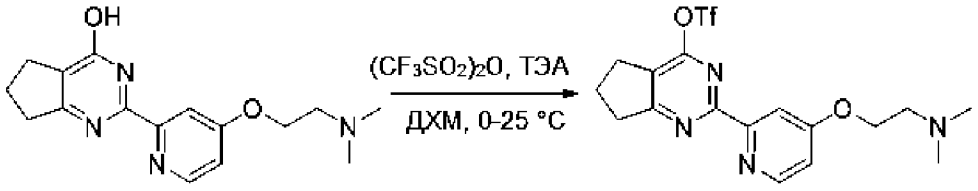


Стадия 1



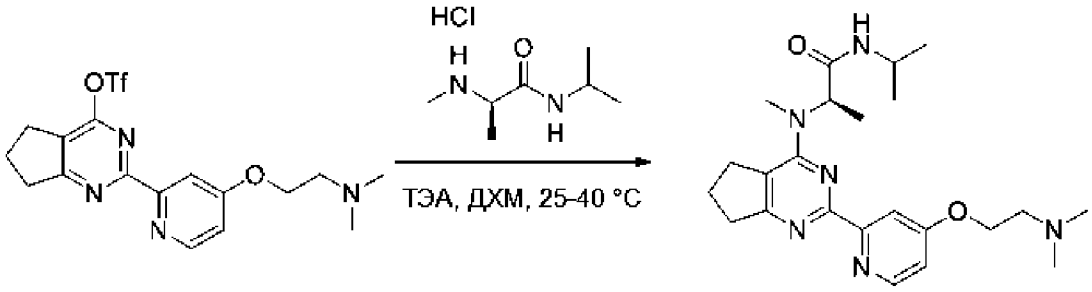
К перемешиваемой смеси диметиламиноэтанола (2,10 г, 24,22 ммоль, 3,00 экв.) в ДМСО (30 мл) по частям добавляли NaH (0,97 г, 24,22 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (2,0 г, 8,07 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученную смесь при 40 °C в течение 1 часа и гасили, используя H_2O (5 мл) при 15 °C. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ (колонка C18; подвижная фаза, подвижная фаза:MeCN=5/1 B:вода, скорость потока: 50 мл/мин, колонка: DAICEL CHIRALPAK IC, 250*20 мм, 220 нм, градиент: 50% B за 20 мин; 220 нм) с получением 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ола (2,1 г, 86,58%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 301.

Стадия 2



К перемешиваемому раствору 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ола (2,00 г, 6,66 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (2,70 г, 26,63 ммоль, 4,00 экв.) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли $(CF_3SO_2)_2O$ (3,76 г, 13,31 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. После перемешивания реакционной смеси при 0-25 °C в течение 5 часов гасили реакцию, добавляя воду (20 мл) при 0 °C. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (50 мл X 3), промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат (2,6 г, 90,30%) в виде коричневого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 3

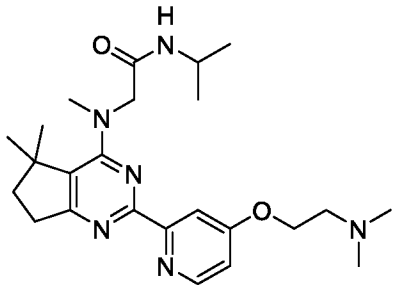


[1655] К перемешиваемому раствору 2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (2,50 г, 5,78 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (2,93 г, 28,90 ммоль, 5,00 экв.) в ДХМ (50 мл) одной порцией добавляли гидрохлорид (2R)-N-изопропил-2-(метиламино)пропанамида (1,57 г, 8,67 ммоль, 1,50 экв.) при 25 °C, перемешивали полученную реакционную смесь при 25-40 °C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (30 мл) при 0 °C, экстрагировали ДХМ (50 мл X 5). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт (2,1 г) очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка C18; подвижная фаза, подвижная фаза:MeCN=5/1 B:вода, скорость потока: 40 мл/мин, колонка DAICEL CHIRALPAK IC, 250*20 мм, 220 нм, градиент: 50% B за 25 мин; 220 нм) с получением 750 мг (чистота 99,75%) требуемого продукта в виде белого твердого вещества. 750 мг (чистота 99,75%) требуемого продукта растирали со смесью гептан/EtOAc (50:1, 50 мл) в течение 1 часа и фильтровали.

Концентрировали фильтрат с получением (2R)-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-изопропилпропанамида (375 мг, выход 15,21%, чистота 99,903%) в виде белого твердого вещества. Условия аналитической хиральной ВЭЖХ: колонка YMC-cellulose-SB, 100*4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: н-гексан; подвижная фаза B: этанол; скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 10% B за 10 мин; 254 нм. Время удерживания: 3,341 мин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 427. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,89 (дт, J = 7,7, 6,4 Гц, 1H), 3,26 – 3,17 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,10 – 3,04 (м, 1H), 2,94 – 2,75 (м, 2H), 2,67 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,10 – 1,87 (м, 2H), 1,34 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 1.441

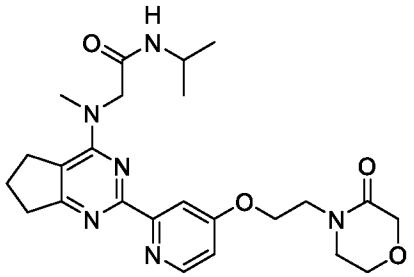
[1656] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 435)



[1657] Соединение 435 синтезировали аналогично соединению 331, заменяя 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид на гидрохлорид N-изопропил-2-(метиламино)ацетамида, и заменяя этан-1,2-диол на диметиламиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,85 (дк, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,87 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,87 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,43 (с, 6H), 1,03 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.442

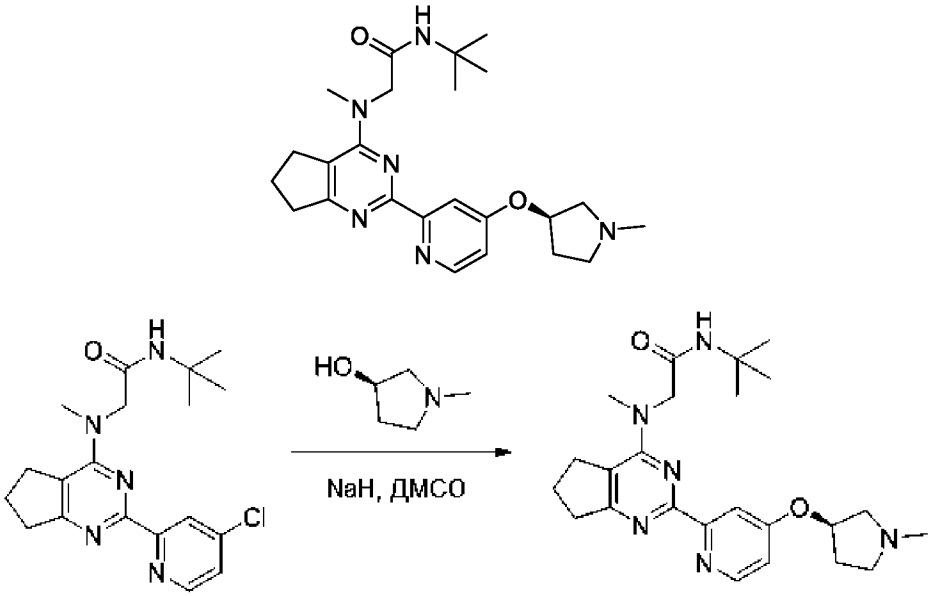
[1658] Синтез 2-[метил-(2-{4-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 436)



[1659] Соединение 436 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на 4-(2-(бензилокси)этил)морфолин-3-он. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 469. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 4,8, 2,8 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,92 – 3,85 (м, 1H), 3,84 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,76 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,17 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,05 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 1.443

[1660] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 437)

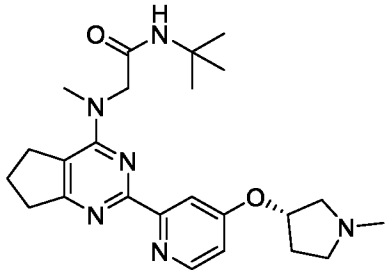


Во флакон объемом 40 мл добавляли (3R)-1-метилпирролидин-3-ол (108 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.) и ДМСО (5 мл) при 0 °C. К полученной выше смеси по частям добавляли NaH (43 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 30 минут при комнатной температуре и по каплям добавляли N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид (200 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО при 0 °C. Полученный

раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и очищали неочищенный продукт хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-003): колонка SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 15% ACN до 55% за 8 минут); в результате получали N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамид (формиат) (93,6 мг, 32,98%) в виде светло-коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 439. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,99 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,93 – 2,85 (м, 1H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,49-2,33 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.444

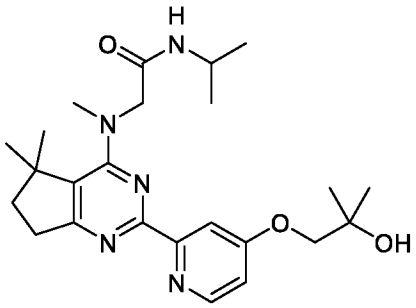
[1661] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 438)



[1662] Соединение 438 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3S)-1-метилпирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 439. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,99 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,93 – 2,85 (м, 1H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,49-2,33 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.445

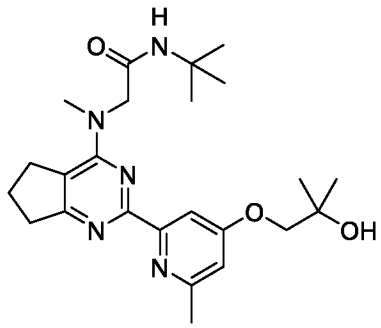
[1663] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5,5-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 439)



[1664] Соединение 439 синтезировали аналогично соединению 331, заменяя 2-(метиламино)-N-(6-метилпиридин-3-ил)ацетамид на гидрохлорид N-изопропил-2-(метиламино)ацетамида, и заменяя этан-1,2-диол на 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,92 – 3,79 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,87 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,88 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,43 (с, 6H), 1,24 (с, 6H), 1,02 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.446

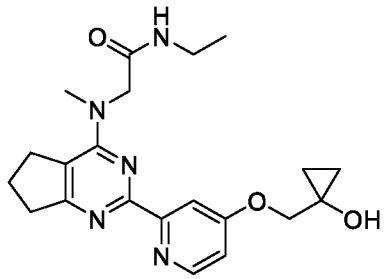
[1665] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 440)



[1666] Соединение 440 синтезировали аналогично соединению 427, заменяя этан-1,2-диол на 2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): 7,72-7,59 (м, 2H), 6,98-6,88 (м, 1H), 4,67 (ш, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,19-3,02 (м, 2H), 2,91-2,74 (м, 2 H), 2,50 (с, 3H), 2,13-1,86 (м, 2H), 1,45-1,11 (м, 15H).

Пример 1.447

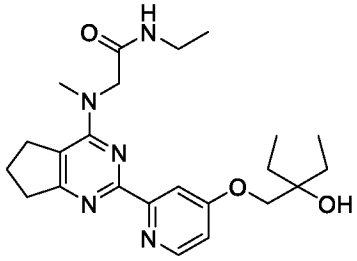
[1667] Синтез N-этил-2-[(2-{4-[(1-гидроксициклопропил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 441)



[1668] Соединение 441 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанол, и заменяя пропан-2-амин на этиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 398. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,20-3,09 (м, 4H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,00 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,71 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 0,70- 0,63 (м, 2H).

Пример 1.448

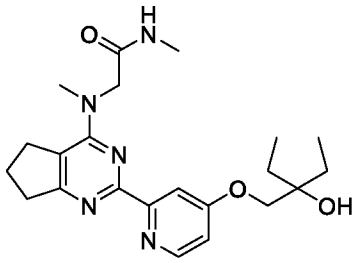
[1669] Синтез N-этил-2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 442)



[1670] Соединение 442 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на 2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-ол, и заменяя пропан-2-амин на этиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 428. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20-3,07 (м, 4H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,62-1,46 (м, 4H), 1,00 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 7,5 Гц, 6H).

Пример 1.449

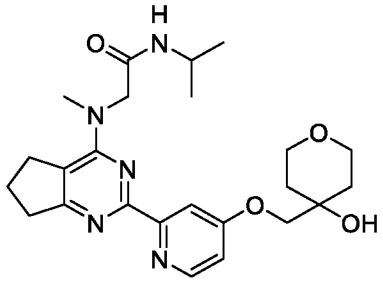
[1671] Синтез 2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-метилацетамида (соединение 443)



[1672] Соединение 443 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на 2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-ол, и заменяя пропан-2-амин на метиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1 HCOOH), 8,12 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,63 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 4H), 0,86 (т, J = 7,5 Гц, 6H).

Пример 1.450

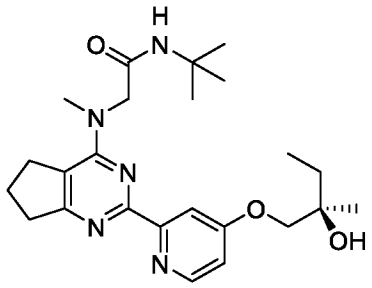
[1673] Синтез 2-[(2-{4-[(4-гидроксиоксан-4-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 444)



[1674] Соединение 444 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (4-(этоксиметокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 456. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1 *HCOOH*), 8,02 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,92 – 3,79 (м, 1H), 3,67 (дд, J = 7,0, 2,4 Гц, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,85- 1,67 (м, 2H), 1,50 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 1,04 (д, J = 6,6 Гц, 6H)

Пример 1.451

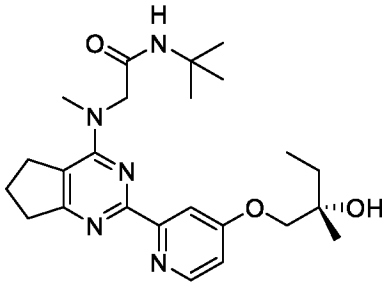
[1675] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 445)



[1676] Соединение 445 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (2R)-2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутил-(2S)-2-фенилпропаноат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,90 (к, J = 12,0, 9,3 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,57 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,19 (с, 3H), 0,88 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Пример 1.452

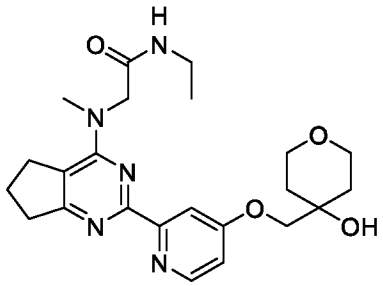
[1677] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-2-метилбутокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 446)



[1678] Соединение 446 синтезировали аналогично соединению 174, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (2R)-2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутил-(2S)-2-фенилпропаноат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,90 (к, J = 12,0, 9,3 Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,17 (с, 1H), 3,14 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,99 (п, J = 7,7 Гц, 2H), 1,57 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,19 (с, 3H), 0,88 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

Пример 1.453

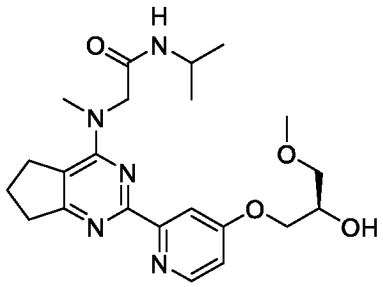
[1679] Синтез N-этил-2-[(2-{4-[(4-гидроксиоксан-4-ил)метокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 447)



[1680] Соединение 447 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (4-(этоксиметокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол, и заменяя пропан-2-амин на этиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,76 – 3,63 (м, 4H), 3,29 (с, 3H), 3,21 – 3,05 (м, 4H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,76 (дт, J = 13,4, 8,3 Гц, 2H), 1,51 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 1,01 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 1.454

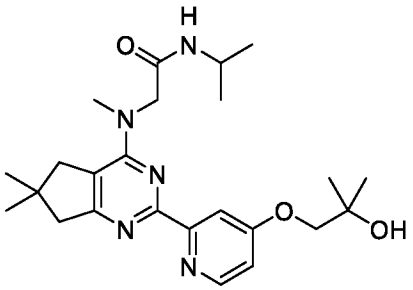
[1681] Синтез 2-[(2-{4-[(2R)-2-гидрокси-3-метоксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 448)



[1682] Соединение 448 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол на (2S)-3-метокси-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 430. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,19 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,13 – 3,92 (м, 3H), 3,86 (дт, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,05 (д, J = 6,5 Гц, 6H).

Пример 1.455

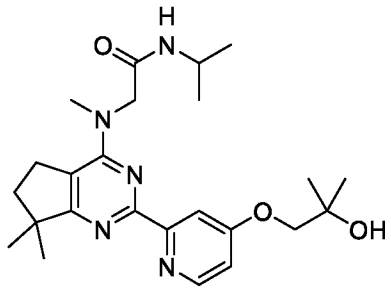
[1683] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-6,6-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 449)



[1684] Соединение 449 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат на 4,4-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,92-3,82 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,95 (с, 2H), 2,66 (с, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,15 (с, 6H), 1,05 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.456

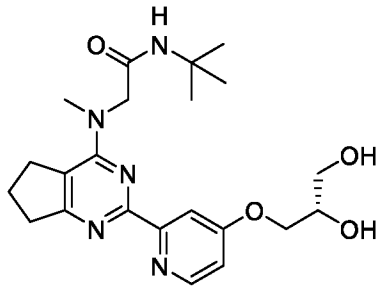
[1685] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-7,7-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 450)



[1686] Соединение 450 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат на 3,3-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,95-3,80 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,10 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,87 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,23 (д, J = 5,9 Гц, 12H), 1,05 (д, J = 6,6 Гц, 7H).

Пример 1.457

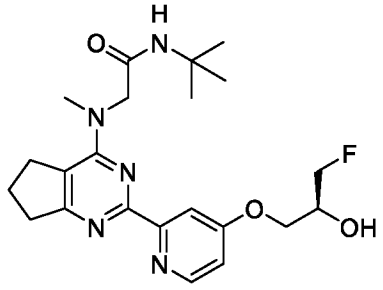
[1687] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-2,3-дигидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 451)



[1688] Соединение 451 синтезировали аналогично соединению 415, заменяя N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид на N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 430,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,76 – 4,67 (м, 1H), 4,18 – 4,10 (м, 3H), 4,02 (дд, J = 10,0, 6,0 Гц, 1H), 3,86 – 3,79 (м, 1H), 3,50 – 3,44 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,16 – 3,10 (м, 2H), 2,84 – 2,78 (м, 2H), 2,03 – 1,94 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.458

[1689] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 452)



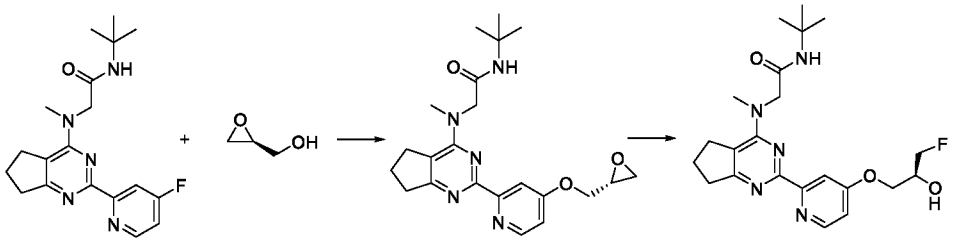
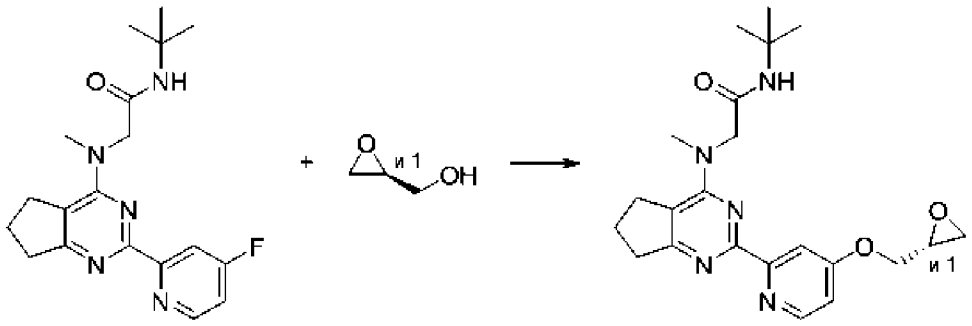


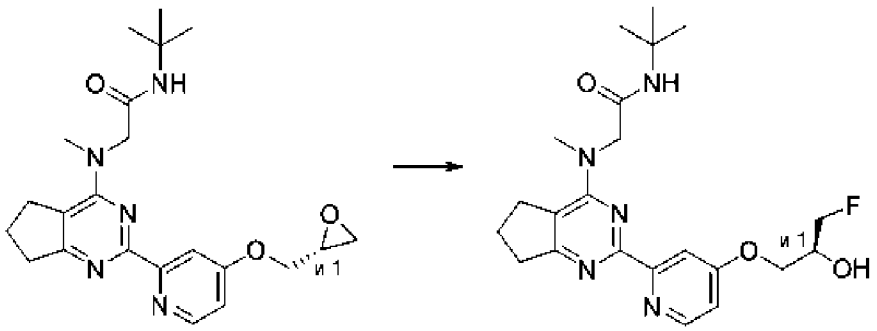
Схема 134

Стадия 1



[1690] (2S)-2-Оксиранилметанол (28 мг; 0,38 ммоль; 1,1 экв.) растворяли в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (60%, 30 мг; 0,76 ммоль; 2,2 экв.). Медленно добавляли N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид (123 мг; 0,34 ммоль; 1 экв.) (gcxy02152), растворенный в ДМФА (2 мл), и перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 18 часов. Осторожно добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3 x 25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка Waters XSelect CSH C18, градиент 0-70% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[(2R)-оксиран-2-илметокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (35 мг, 25%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 412,1.

Стадия 2

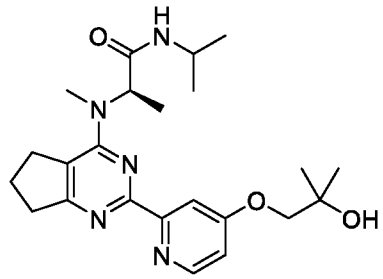


[1691] N-Трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[(2R)-оксиран-2-илметокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (40 мг; 0,1 ммоль; 1 экв.) суспендировали в толуоле (5 мл). Медленно добавляли фторид тетрабутиламмония (0,49 мл; 1 моль/л в ТГФ; 0,49 ммоль; 5 экв.). Нагревали реакционную смесь до 80 °C на песочной бане в течение 3 часов. Выпаривали растворители и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (колонка

Waters XSelect CSH C18, градиент 0-60% ацетонитрил/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-трет-бутил-2-[(2-{4-[(2S)-3-фтор-2-гидроксипропокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (18 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 432,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,62 – 4,53 (м, 1H), 4,50 – 4,41 (м, 1H), 4,15 – 4,04 (м, 5H), 3,26 (с, 3H), 3,16 – 3,11 (м, 3H), 2,84 – 2,77 (м, 2H), 2,03 – 1,94 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.459

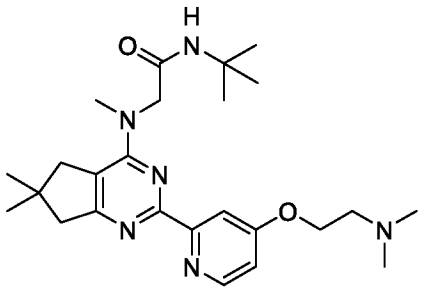
[1692] Синтез (2R)-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(пропан-2-ил)пропанамида (соединение 453)



[1693] Соединение 453 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя гидрохлорид N-изопропил-2-(метиламино)ацетамида на (2R)-N-изопропил-2-(метиламино)пропенамид. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 428. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,11 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 4-3,85 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 4H), 2,96-2,77 (м, 2H), 2,10-1,92 (м, 2H), 1,34 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (с, 6H), 1,09 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,90 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

Пример 1.460

[1694] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-6,6-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 454)

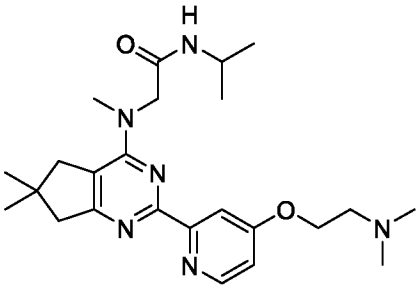


[1695] Соединение 454 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя метил-2-

оксоциклопентан-1-карбоксилат на 4,4-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 455. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,95 (с, 2H), 2,70-2,63 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 1,25 (с, 9H), 1,15 (с, 6H).

Пример 1.461

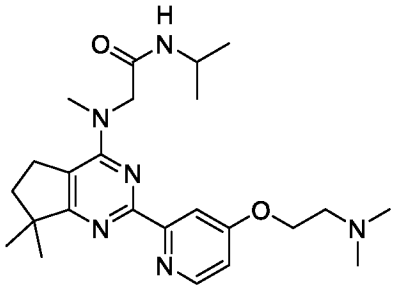
[1696] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-6,6-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 455)



[1697] Соединение 455 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат на 4,4-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат, и заменяя трет-бутиламин на пропан-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 2 *HCOOH*), 7,97 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,95 (с, 2H), 2,72-2,64 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,15 (с, 6H), 1,05 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.462

[1698] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-7,7-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 456)

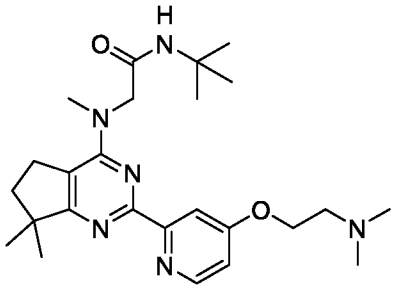


[1699] Соединение 456 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат на 3,3-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат, и заменяя трет-бутиламин на пропан-2-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6,

м.д.): δ 8,50 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,87 (дк, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,10 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,87 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,05 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.463

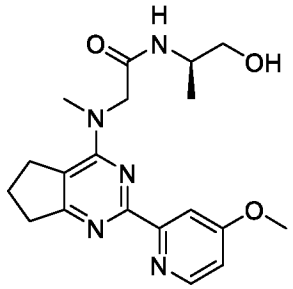
[1700] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-7,7-диметил-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 457)



[1701] Соединение 457 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат на 3,3-диметил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 441. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,51 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,08 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,22 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,12 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,68 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,89 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,22 (с, 6H).

Пример 1.464

[1702] Синтез N-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 458)

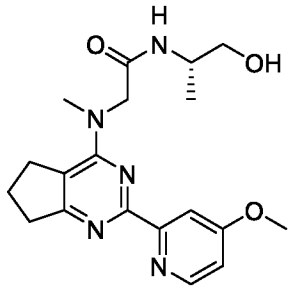


[1703] Соединение 458 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (R)-2-амино-1-пропанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 372. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H),

4,65 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,80 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 3,39 – 3,32 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,21 (к, J = 5,4, 4,6 Гц, 1H), 3,16 (к, J = 7,4, 5,5 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,01 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример 1.465

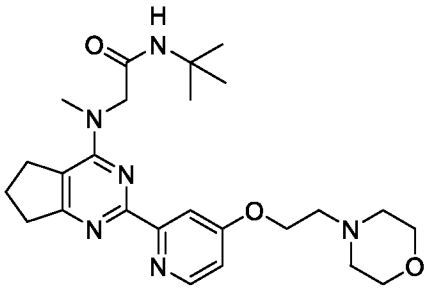
[1704] Синтез N-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 459)



[1705] Соединение 459 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (S)-2-амино-1-пропанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 372. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 3,33 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,25-3,11 (м, 3H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,00 (д, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример 1.466

[1706] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 460)

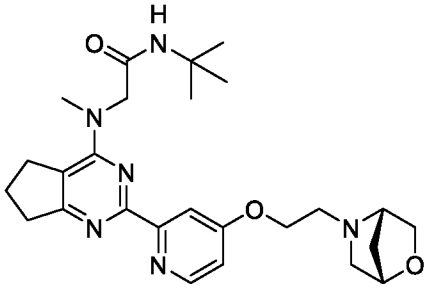


[1707] Соединение 460 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 4-морфолиноэтанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 469. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,24 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,59 (д, J = 9,3 Гц, 4H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц,

2H), 2,88-2,67 (м, 4H), 2,48 (д, J = 4,5 Гц, 4H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.467

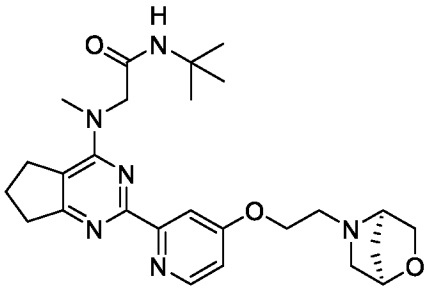
[1708] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{2-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 461)



[1709] Соединение 461 синтезировали аналогично соединению 508, заменяя гидрохлорид бис(метил-d3)амина на гидрохлорид (1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептана. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 481. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 2 *HCOOH*), 7,83 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,17 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,61 – 3,50 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,97 (дк, J = 11,6, 6,6, 6,2 Гц, 2H), 2,92 – 2,88 (м, 1H), 2,81 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 2,53 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,74 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 1,60 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.468

[1710] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 462)

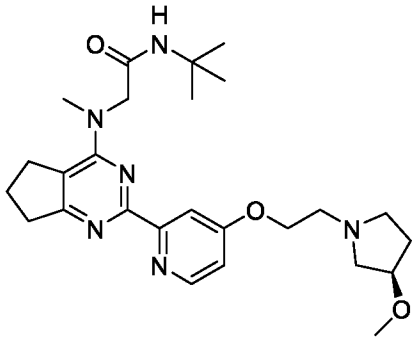


[1711] Соединение 462 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 2-[(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гептан-5-ил]этанол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 481. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 2 HCOOH),

7,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,22 – 4,10 (м, 4H), 3,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 1H), 3,53 (дд, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,07 – 2,86 (м, 3H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,75 (дд, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 1,60 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.469

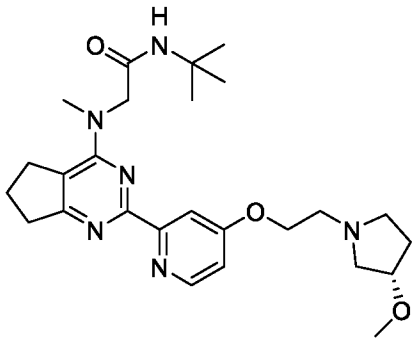
[1712] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 463)



[1713] Соединение 463 синтезировали аналогично соединению 508, заменяя гидрохлорид бис(метил-d3)амина на гидрохлорид (3R)-3-метоксипирролидина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 483. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 2 *HCOOH*), 7,84 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,14 (7 *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,90 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,89-2,73 (м, 3H), 2,77-2,52 (м, 3H), 2,01-1,93 (м, 3H), 1,73 – 1,53 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.470

[1714] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3S)-3-метоксипирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 464)

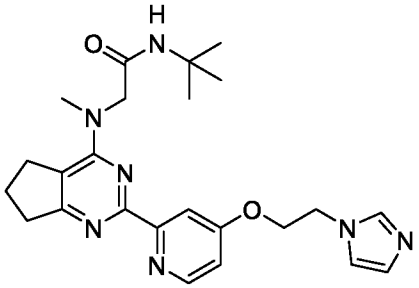


[1715] Соединение 464 синтезировали аналогично соединению 508, заменяя гидрохлорид бис(метил-d3)амина на гидрохлорид (3S)-3-метоксипирролидина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 483.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,49 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1,5 *HCOOH*), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,07 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,25 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,94 – 3,89 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,96 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,89 (дд, *J* = 10,5, 6,1 Гц, 1H), 2,83 – 2,77 (м, 3H), 2,73 (дд, *J* = 10,5, 3,0 Гц, 1H), 2,69 – 2,62 (м, 1H), 2,06 – 1,95 (м, 3H), 1,75 – 1,68 (м, 1H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.471

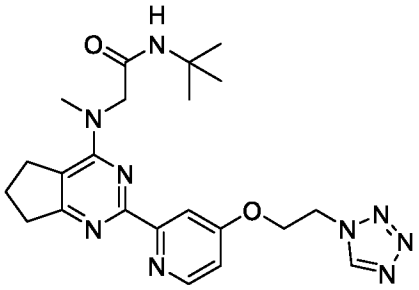
[1716] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 465)



[1717] Соединение 465 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 1-(2-гидроксиэтил)имидазол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 450. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,75-7,63 (м, 2H), 7,27 (т, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4,42 (с, 4H), 4,14 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,23 (с, 10H).

Пример 1.472

[1718] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 466)

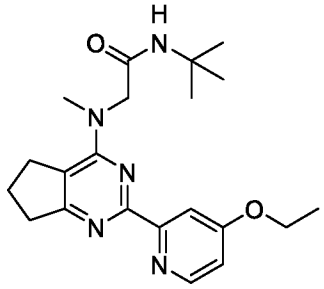


[1719] Соединение 466 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 2-(1H-1,2,3,4-тетразол-1-ил)этан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 452,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 9,52 (с, 1H), 8,54 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H),

7,71 (с, 1H), 7,15 (дд, *J* = 5,8, 2,6 Гц, 1H), 4,96 – 4,91 (м, 2H), 4,68 – 4,63 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,17 – 3,12 (м, 2H), 2,88 – 2,81 (м, 2H), 2,04 – 1,96 (м, 2H), 1,19 (с, 9H).

Пример 1.473

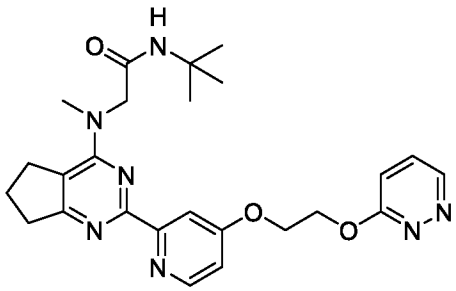
[1720] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-этоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 467)



[1721] Соединение 467 синтезировали аналогично соединению 34, заменяя 4-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин на 4-этокси-2-(трибутилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 384,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,19 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,19 – 3,11 (м, 2H), 2,86 – 2,79 (м, 2H), 2,04 – 1,94 (м, 2H), 1,37 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.474

[1722] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(пиридазин-3-илокси)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 468)



[1723] Соединение 468 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 2-(пиридазин-3-илокси)этан-1-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 478,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,92 (дд, *J* = 4,5, 1,3 Гц, 1H), 8,50 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,65 (дд, *J* = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J* = 8,9, 1,3 Гц, 1H), 7,12 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,83 – 4,78 (м, 2H), 4,57 – 4,53 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,17 – 3,12 (м, 2H), 2,84 – 2,78 (м, 2H), 2,03 – 1,94 (м, 2H), 1,18 (с, 9H).

Пример 1.475

[1724] Синтез 2-({2-[4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-[(1R,2S)-2-гидроксициклопентил]ацетамида (соединение 469)

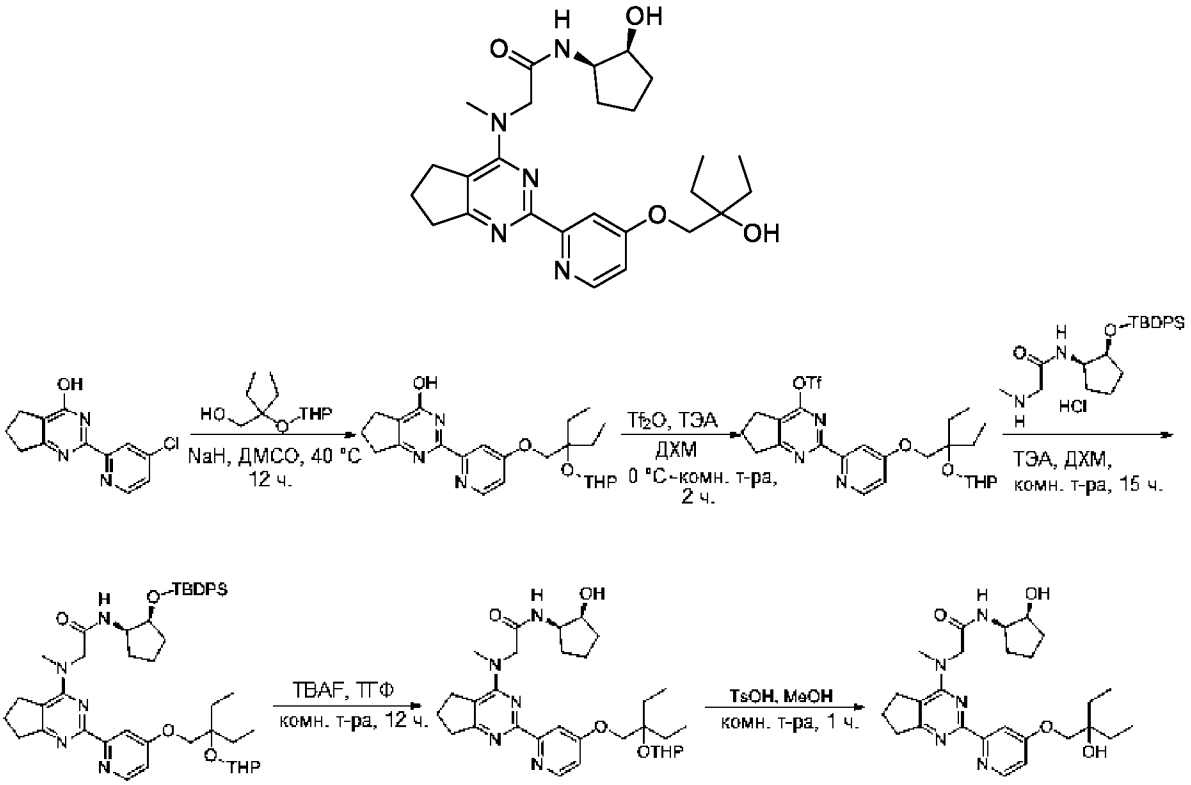
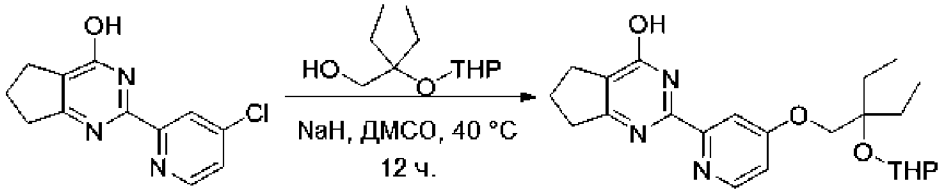


Схема 135

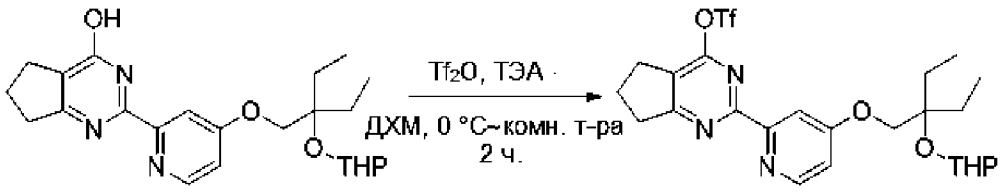
Стадия 1



[1725] Во флакон объемом 20 мл помещали NaH (60% в минеральном масле) (68 мг, 1,71 ммоль, 1,50 экв.), ДМСО (4,0 мл). После охлаждения до 0 °C добавляли 2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-1-ол (300 мг, 1,71 ммоль, 1,50 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (282 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор

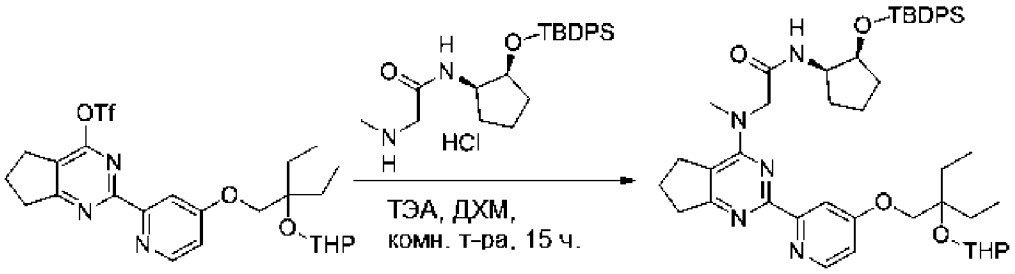
перемешивали в течение 12 часов при 40 °C, охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили с помощью H_2O (1,0 мл), полученный раствор очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза A: вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и CH_3CN (от 25% фазы B до 60% за 12 мин), детектор, 220 нм. Получали 305 мг 2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ола в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 414.

Стадия 2



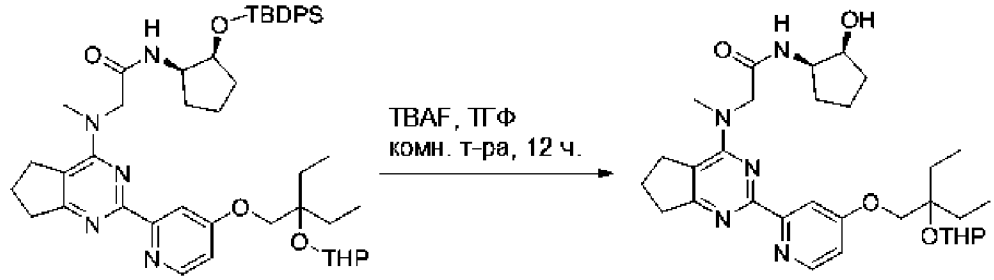
[1726] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (305 мг, 0,74 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10,00 мл) и ТЭА (0,51 мл, 3,69 ммоль, 5,00 экв.). Затем добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,14 мл, 0,96 ммоль, 1,30 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл*3). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В результате получали 763 мг неочищенного 2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфоната в виде пурпурного маслянистого вещества. ЖХМС: (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 546.

Стадия 3



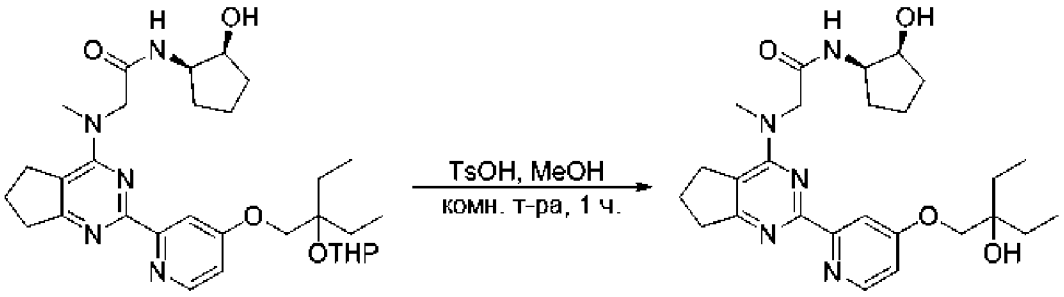
[1727] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфонат (763 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (10,0 мл). Затем добавляли ТЭА (0,59 мл, 4,20 ммоль, 3,00 экв.) и гидрохлорид N-((1R,2S)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентил)-2-(метиламино)ацетамида (874 мг, 1,96 ммоль, 1,40 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 40 °С. Гасили реакцию с помощью H_2O (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл*2). Объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В результате получали 1,1 г неочищенного N-((1R,2S)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентил)-2-((2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС: (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 806.

Стадия 4



[1728] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали N-((1R,2S)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентил)-2-((2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (1,10 г, 1,37 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10,00 мл) и TBAF (0,37 мл, 1,37 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали реакционный раствор в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Welch-XB C18 50*250, 10 мкм, подвижная фаза А: вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и CH_3CN (от 30% фазы В до 80% за 15 мин), детектор, 220 нм. Получали 268 мг 2-((2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)ацетамида в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 568.

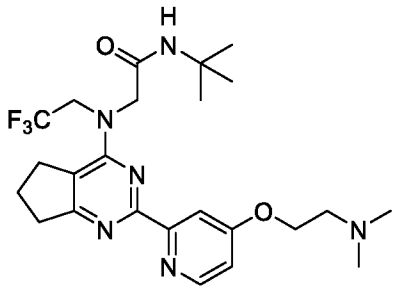
Стадия 5



[1729] Во флакон объемом 8 мл помещали 2-((2-(4-(2-этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)ацетамид (268 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (3,0 мл) и TsOH (81 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Welch-XB C18 50*250, 10 мкм, подвижная фаза: вода (0,5% $NH_3 \cdot H_2O$) и CH_3CN/MeOH 1:1 (от 25% фазы B до 75% за 15 мин), детектор, 220 нм. Получали 130 мг 2-((2-(4-(2-этил-2-гидроксибутокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)ацетамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 484. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,31 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 3,96-3,81 (м, 4H), 3,26 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,85 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,80-1,63 (м, 3H), 1,59-1,35 (м, 7H), 0,88 (т, J = 7,4 Гц, 6H).

Пример 1.476

[1730] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(2,2,2-трифторэтил)амино]ацетамида (соединение 470)



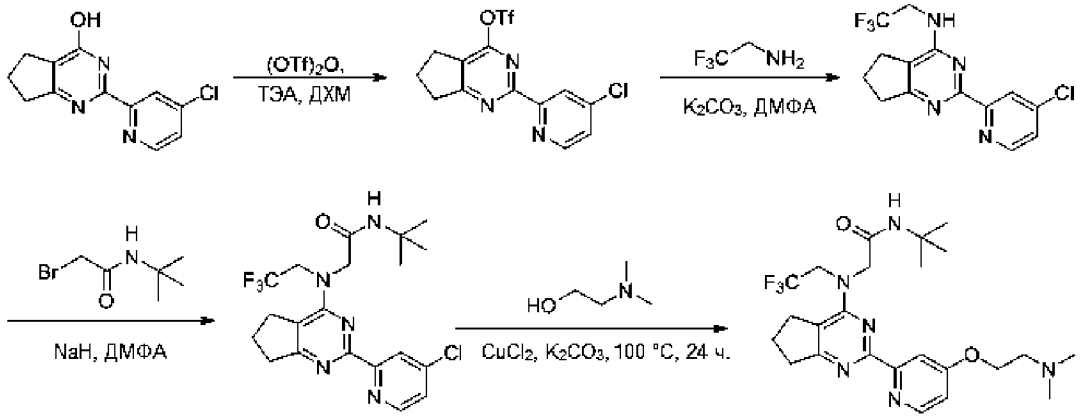
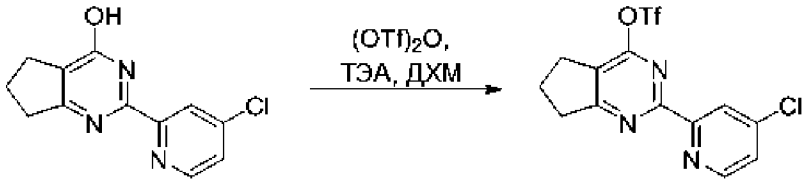


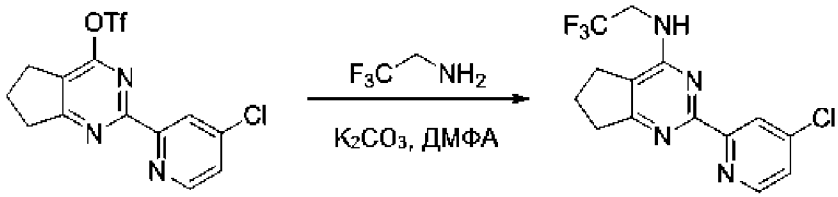
Схема 136

Стадия 1



[1731] К перемешиваемой смеси 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ола (10 г, 40,375 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (8,17 г, 80,750 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли (трифторметан)сульфонилтрифторметансульфонат (22,78 г, 80,750 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (1:2), с получением 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (10 г, 65,22%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 380.

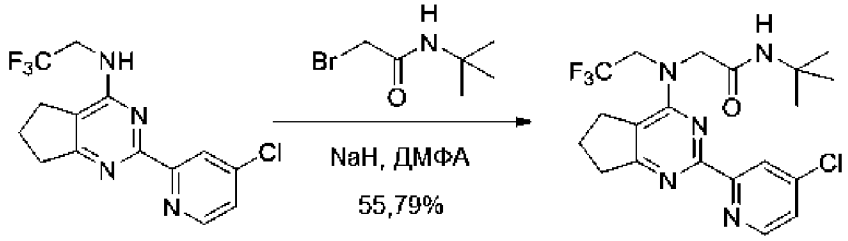
Стадия 2



[1732] К перемешиваемой смеси 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-

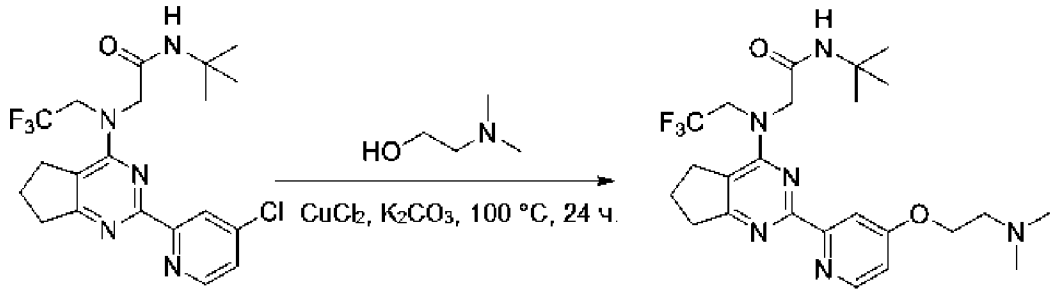
циклопента[d]пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (3 г, 7,900 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2,2-трифторэтиламина (7,83 г, 79,000 ммоль, 10 экв.) в ДМФА по частям добавляли K_2CO_3 (3,28 г, 23,700 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: силикагелевая; подвижная фаза: MeCN в воде (0,1% NH_3), градиент от 10% до 60% за 20 мин, с получением 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (500 мг, 19,25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 329.

Стадия 3



[1733] К перемешиваемому раствору 2-(4-хлорпиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (400 мг, 1,217 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА по частям добавляли NaH (58,40 мг, 2,434 ммоль, 2 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при 0 °C в атмосфере азота. К полученной выше смеси по частям добавляли 2-бром-N-трет-бутилацетамид (354,23 мг, 1,826 ммоль, 1,5 экв.) при °C. Перемешивали полученную смесь еще 4 часа при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), с получением N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](2,2,2-трифторэтил)амино}ацетамида (300 мг, 55,79%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 442.

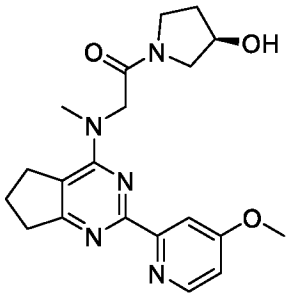
Стадия 4



[1734] К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](2,2,2-трифторэтил)амино}ацетамида (130 мг, 0,294 ммоль, 1,00 экв.) и диметиламиноэтанола (10 мл) по частям добавляли $CuCl_2$ (3,96 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (81,32 мг, 0,588 ммоль, 2 экв.) при 100 °C. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка Sunfire Prep C18 XBridge, 19*150 мм; подвижная фаза A, вода (0,0,05% NH3) и подвижная фаза B, AcCN (от 25% фазы B до 72% за 7 мин)), с получением N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(2,2,2-трифторэтил)амино]ацетамида (49,3 мг, 33,88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 495. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,59 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 4,27 – 4,17 (м, 4H), 3,07 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,67 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,05 – 1,97 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.477

[1735] Синтез 1-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}этан-1-она (соединение 471)

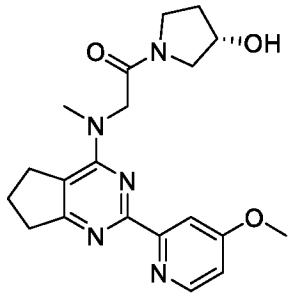


[1736] Соединение 471 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (3R)-пирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ

8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J* = 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 4,94 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 4,60-4,19 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,77-3,54 (м, 2H), 3,50-3,36 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 4H), 3,14 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,05-1,78 (м, 4H).

Пример 1.478

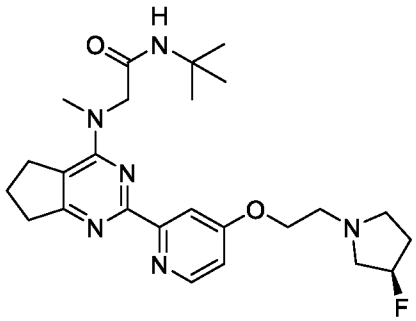
[1737] Синтез 1-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}этан-1-она (соединение 472)



[1738] Соединение 472 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (3S)-пирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J* = 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,07 (д, *J* = 3,5 Гц, 0,5H), 4,94 (д, *J* = 3,5 Гц, 0,5H) 4,60-4,21 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,75-3,51 (м, 2H), 3,49-3,35 (м, 1H), 3,32-3,21 (м, 4H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,12-1,67 (м, 4H).

Пример 1.479

[1739] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 473)

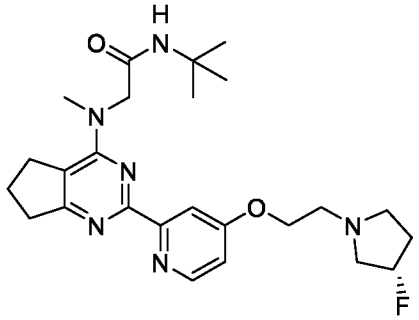


[1740] Соединение 473 синтезировали аналогично соединению 508, заменяя гидрохлорид бис(метил-d3)амина на гидрохлорид (3R)-3-фторпирролидина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 471. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,06 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,20 (дт, *J* = 55,6, 5,8 Гц, 1H), 4,23 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,27 (с, 3H),

3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,99-2,77 (м, 6H), 2,79-2,63 (м, 1H), 2,43 (к, J = 8,0 Гц, 1H), 2,23-2,05 (м, 1H), 2,04-1,78 (м, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.480

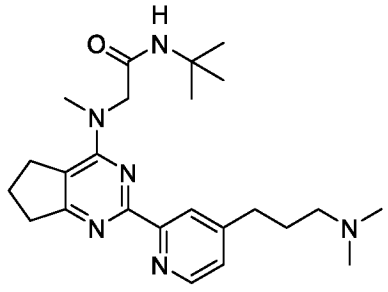
[1741] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 474)



[1742] Соединение 474 синтезировали аналогично соединению 508, заменяя гидрохлорид бис(метил-d3)амина на гидрохлорид (3S)-3-фторпирролидина. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 471. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1,3 HCOOH)7,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,06 (дд, J = 5,9, 2,7 Гц, 1H), 5,20 (дт, J = 55,8, 5,8 Гц, 1H), 4,23 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,00-2,77 (м, 6H), 2,79-2,63 (м, 1H), 2,43 (к, J = 7,9 Гц, 1H), 2,23-2,04 (м, 1H), 2,04-1,79 (м, 3H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.481

[1743] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[3-(диметиламино)пропил]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 475)



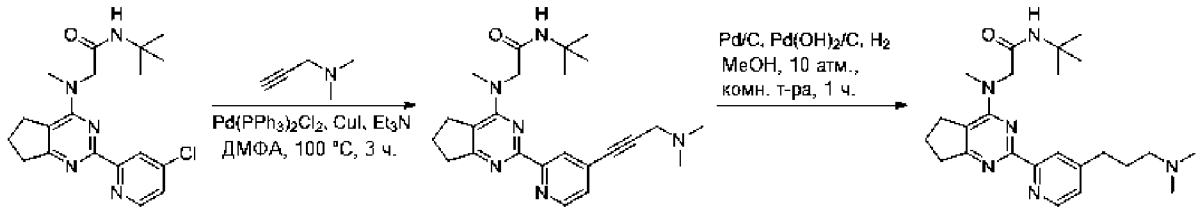
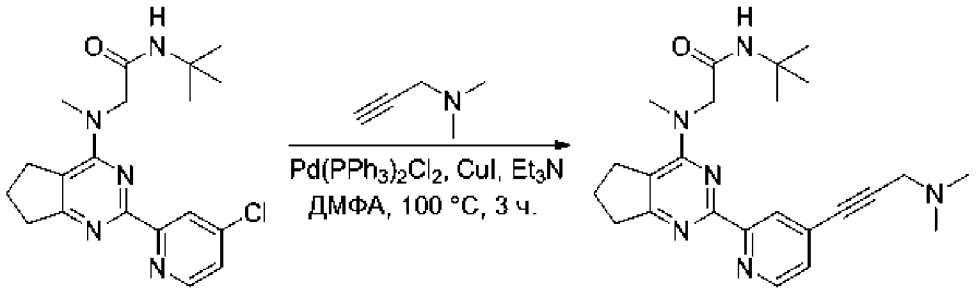


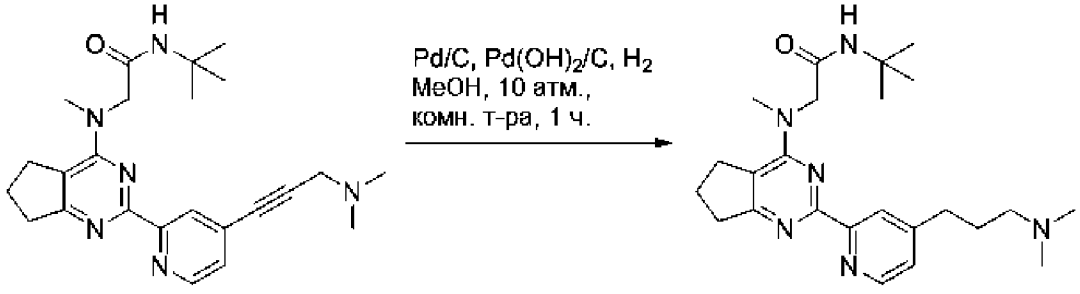
Схема 137

Стадия 1



[1744] Во флакон объемом 40 мл добавляли N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид (415 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.), диметил(проп-2-ин-1-ил)амин (185 мг, 2,23 ммоль, 2,00 экв.), ДМФА (10 мл), CuI (21 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.), Et_3N (337 мг, 3,33 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(PPh_3)Cl_2$ (79 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 100 °C в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка C18 120 г, подвижная фаза, фаза B: MeCN, фаза A: вода, градиент от 10% до 50% за 10 мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (140 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 421.

Стадия 2

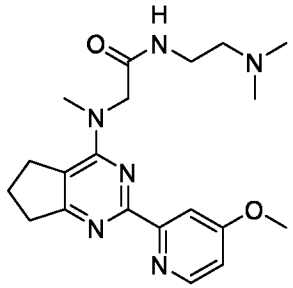


[1745] К раствору N-трет-бутил-2-[(2-{4-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (140 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.) в 20 мл MeOH добавляли Pd/C (10%, 50 мг), $Pd(OH)_2/C$ (50 мг) в атмосфере водорода в корпусном реакторе объемом 50 мл. Гидрировали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере водорода, фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (выдерживание при 5% фазы B в течение 3 минут, повышение до 23% за 12 мин), детектор: УФ, 254 нм. В результате получали N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(3-(диметиламино)пропил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (74,8 мг, 43%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 425. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,55 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 2 *HCOOH*), 8,15 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,31 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,76 – 2,65 (м, 2H), 2,48 – 2,37 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,07 – 1,91 (м, 2H), 1,82 (п, J = 7,6 Гц, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.482

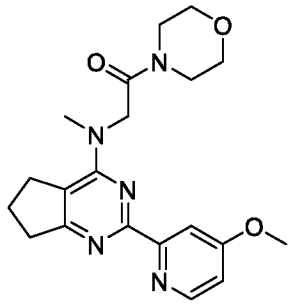
[1746] Синтез N-[2-(диметиламино)этил]-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 476)



[1747] Соединение 476 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на (2-аминоэтил)диметиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 385. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,06 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,17 (дк, *J* = 8,2, 5,6, 4,1 Гц, 4H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,23 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,07 (с, 6H), 2,02-1,94 (м, 2H).

Пример 1.483

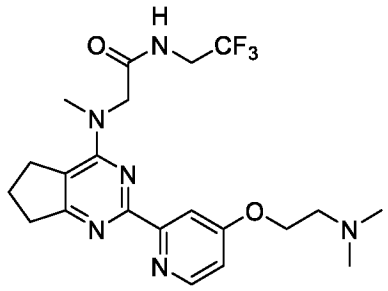
[1748] Синтез 2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-она (соединение 477)



[1749] Соединение 477 синтезировали аналогично соединению 135, заменяя оксолан-3-амин на морфолин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 384. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,67 – 3,65 (м, 2H), 3,58 – 3,53 (м, 4H), 3,45 – 3,43 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,00 (п, J = 7,8 Гц, 2H).

Пример 1.484

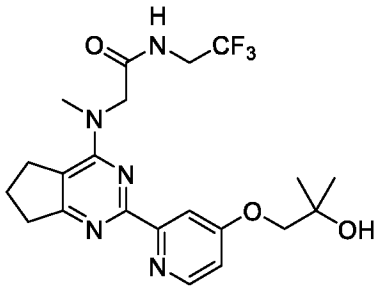
[1750] Синтез 2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (соединение 478)



[1751] Соединение 478 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на трифторэтиламин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 453,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,93 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,22 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (кд, *J* = 9,8, 6,3 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,19 – 3,12 (м, 2H), 2,86 – 2,79 (м, 2H), 2,75 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,04 – 1,94 (м, 2H).

Пример 1.485

[1752] Синтез 2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамида (соединение 479)



[1753] Соединение 479 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя трет-бутиламин на трифторэтиламин. ЖХМС (ЭР+): $[M+H]^+$ = 454,1. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (т, *J* = 6,4 Гц, 1Н), 8,45 (д, *J* = 5,7 Гц, 1Н), 7,77 (д, *J* = 2,5 Гц, 1Н), 7,04 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1Н), 4,77 – 4,62 (м, 1Н), 4,28 (с, 2Н), 3,92 (кд, *J* = 9,7, 6,3 Гц, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 3,29 (с, 3Н), 3,17 – 3,10 (м, 2Н), 2,86 – 2,77 (м, 2Н), 2,03 – 1,94 (м, 2Н), 1,22 (с, 6Н).

Пример 1.486

[1754] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[3-(метиламино)пропил]пиридин-2-ил}-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 480)

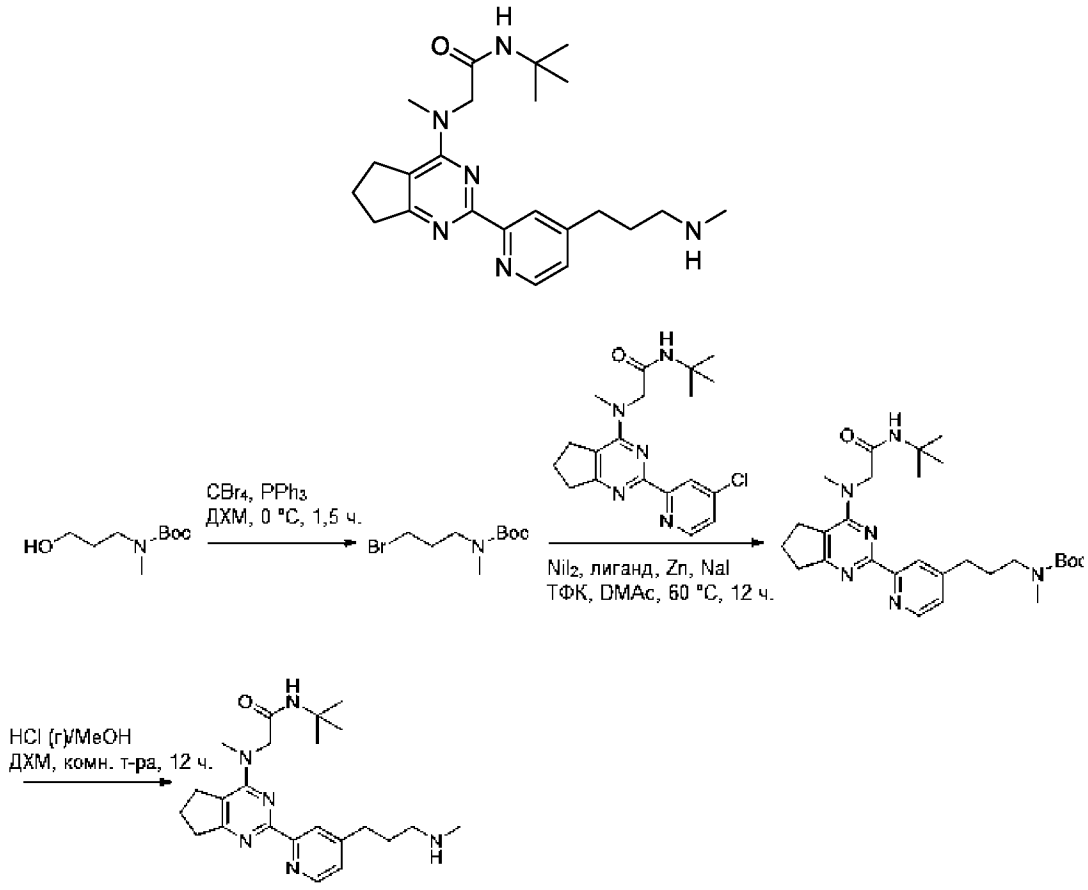
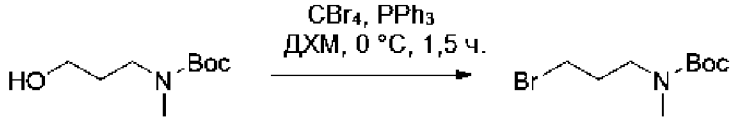


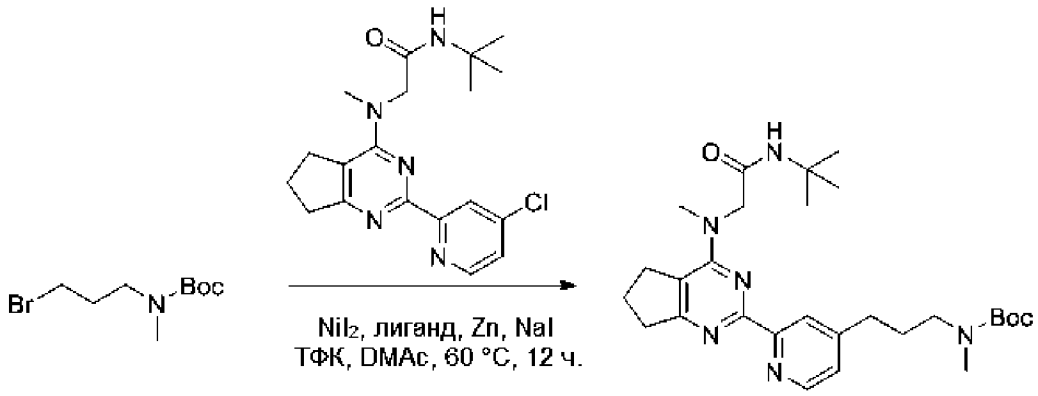
Схема 138

Стадия 1



[1755] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(3-гидроксипропил)(метил)карбамат (2,00 г, 10,60 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,00 мл) и PPh_3 (3,67 г, 13,80 ммоль, 1,30 экв.). Затем в полученную смесь добавляли CBr_4 (5,20 г, 13,80 ммоль, 1,30 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 часа при 0 °C. Гасили реакцию, добавляя H_2O (50,00 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали Na_2CO_3 (водн.), насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток на силикагелевой колонке со смесью петролейный эфир/этилацетат (93%/7%). В результате получали 2,6 г трет-бутил-(3-бромпропил)(метил)карбамата в виде светло-желтого маслянистого вещества.

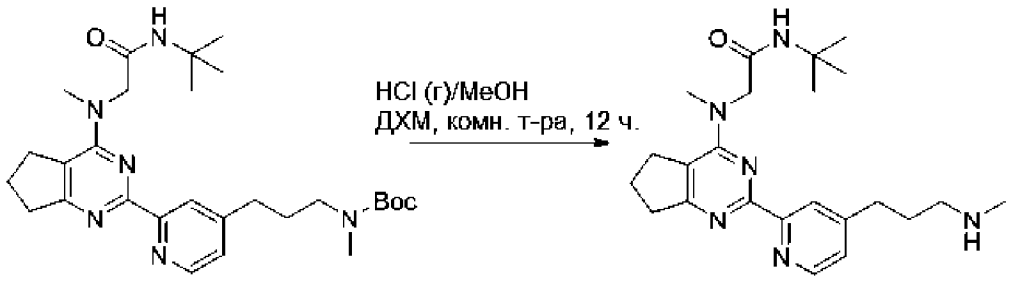
Стадия 2



[1756] Во флакон объемом 40 мл, продутый и поддерживаемый в инертной атмосфере водорода, помещали DMAC (10 мл), гидрохлорид пиколинимидамида (14 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.), NiI_2 (28 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.), иодид натрия (71 мг, 0,47 ммоль, 0,25 экв.), трет-бутил-(3-бромпропил)(метил)карбамат (577 мг, 2,30 ммоль, 1,20 экв.), N-(трет-бутил)-2-((2-(4-хлорпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (700 мг, 1,88 ммоль, 1,00 экв.), порошкообразный металлический цинк (246 мг, 3,76 ммоль, 2,00 экв.) и

трифторуксусную кислоту (22 мг, 0,19 ммоль, 0,10 экв.). Нагревали реакционную смесь до 60 °C и перемешивали в течение 12 часов. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: Welch-XB C18 50*250, 10 мкм, подвижная фаза A, вода (0,1% ТФК) и CH_3CN (от 13% фазы B до 47% за 12 мин), детектор, 220 нм. В результате получали 252 мг трет-бутил-(3-(2-(4-((2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил)пропил)(метил)карбамата в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС: (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 511.

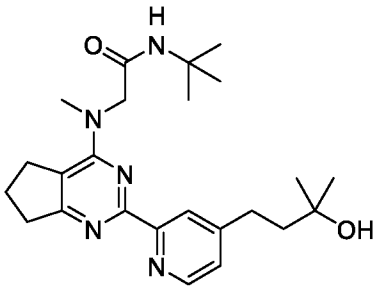
Стадия 3



[1757] Во флакон объемом 20 мл помещали трет-бутил-(3-(2-(4-((2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил)пропил)(метил)карбамат (252 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.), HCl (г)/MeOH (4 M) (0,78 мл), ДХМ (3 мл). Перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 5% фазы B до 25% за 12 мин), детектор, 220 нм. Получали 169 мг N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(3-(метиламино)пропил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 411. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,58 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1,4 HCOOH), 8,17 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,33 (дд, J = 4,9, 1,7 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,17 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,84-2,73 (м, 6H), 2,49 (с, 3H), 2,04-1,88 (м, 4H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.487

[1758] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 481)



[1759] Соединение 481 синтезировали аналогично соединению 475, заменяя диметил(проп-2-ин-1-ил)амин на 2-метил-3-бутин-2-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,53 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,16(с, 0,7 HCOOH), 8,14 (д, *J* =1,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,28 (дд, *J* = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,76-2,67 (м, 2H), 2,07-1,91 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,24 (с, 9H), 1,17 (с, 6H).

Пример 1.488

[1760] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-гидроксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 482)

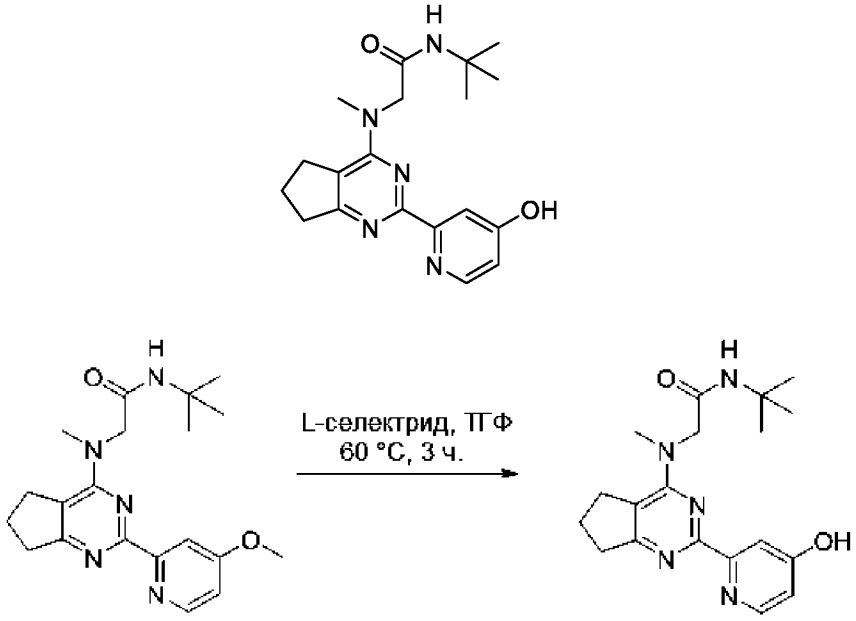


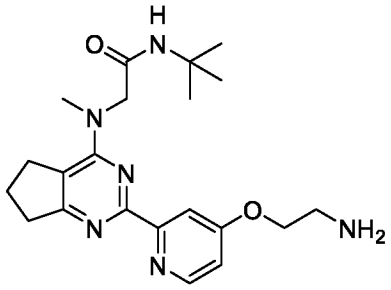
Схема 139

[1761] Во флакон объемом 20 мл добавляли N-трет-бутил-2-{[2-(4-метоксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид (200 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (5 мл). К полученной выше смеси по каплям добавляли L-селектрид (1,62 мл, 1,62 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь еще 3 часа при 60 °C. Охлаждали

смесь до комнатной температуры. Гасили реакцию водой (5 мл), концентрировали под вакуумом для удаления растворителя, очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,05% NH_3H_2O) и CH_3CN (от 10% до 70% за 15 мин) с получением N-трет-бутил-2-{[2-(4-гидроксипиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (49,5 мг, 26%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 356. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 7,71 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,14 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,16 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.489

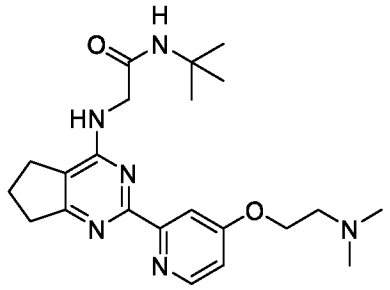
[1762] Синтез 2-({2-[4-(2-аминоэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)-N-трет-бутилацетамида (соединение 483)



[1763] Соединение 483 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на этаноламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 399. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,75 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (ш, 3H), 8,04 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47 (дд, *J* = 6,1, 2,6 Гц, 1H), 4,49 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,33 (к, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,20 (с, 2H), 3,02 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,18-2,00 (м, 2H), 1,26 (с, 9H).

Пример 1.490

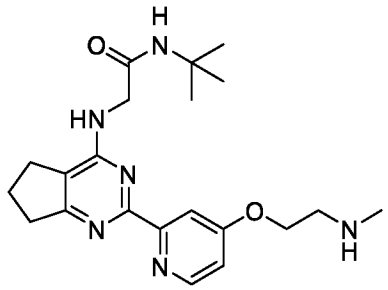
[1764] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 484)



[1765] Соединение 484 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя гидрохлорид N-(трет-бутил)-2-(метиламино)ацетамида на гидрохлорид 2-амино-N-трет-бутилацетамида. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 413. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,14 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,04 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,19 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,93 (д, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,78-2,70 (м, 2H), 2,66 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,14-1,98 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.491

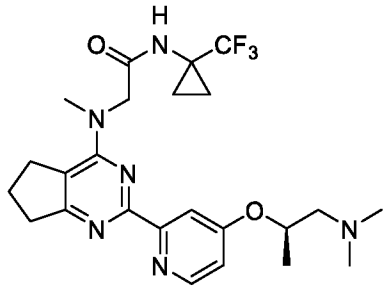
[1766] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(метиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 485)



[1767] Соединение 485 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя гидрохлорид N-(трет-бутил)-2-(метиламино)ацетамида на гидрохлорид 2-амино-N-трет-бутилацетамида, и заменяя диметиламиноэтанол на метилэтаноламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 399. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 9,23 (ш, 2H), 8,69 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,41 (ш, 1H), 8,08 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,38 (дд, *J* = 6,2, 2,5 Гц, 1H), 4,56 (т, *J* = 5,0 Гц, 2H), 4,16 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,99 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,19-2,09 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.492

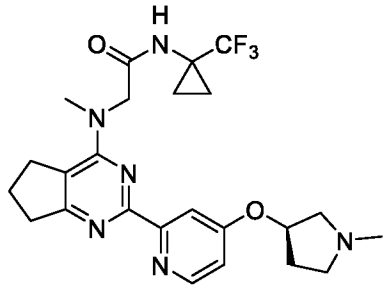
[1768] Синтез 2-{[2-(4-{[(2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 486)



[1769] Соединение 486 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (2R)-1-(диметиламино)пропан-2-ол, и заменяя трет-бутиламин на 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 493. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 9,02 (с, 1H), 8,45 (дд, J = 5,7, 1,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1,7 HCOOH), 7,73 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 7,13-7,03 (м, 1H), 4,86-4,80 (м, J = 7,9 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,52-2,49(м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,29 (дд, J = 6,1, 1,6 Гц, 3H), 1,22-1,15 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H).

Пример 1.493

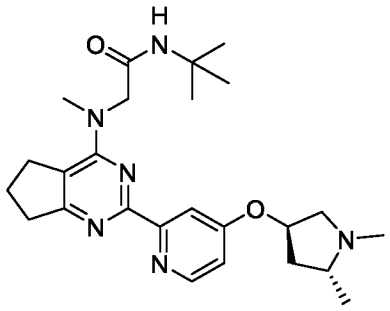
[1770] Синтез 2-{метил-[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-[1-(трифторметил)циклопропил]ацетамида (соединение 487)



[1771] Соединение 487 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R)-1-метилпирролидин-3-ол, и заменяя трет-бутиламин на 1-(трифторметил)циклопропан-1-амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 491. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 9,02 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1 *HCOOH*), 7,68 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 5,6, 2,5 Гц, 1H), 5,09-5,00 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 8,0 Гц, 3H), 2,76-2,63 (м, 2H), 2,42-2,31(м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,06- 1,93 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,24-1,13 (м, 2H), 1,03-0,94 (м, 2H).

Пример 1.494

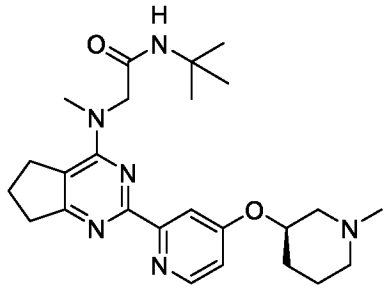
[1772] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R,5R)-1,5-диметилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 488)



[1773] Соединение 488 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R,5R)-1,5-диметилпирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,99 (дд, *J* = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,62 (дд, *J* = 10,2, 6,6 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,41 (дт, *J* = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,28-2,24(м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,05-1,91 (м, 3H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,26 (с, 9H), 1,06 (д, *J* = 5,9 Гц, 3H).

Пример 1.495

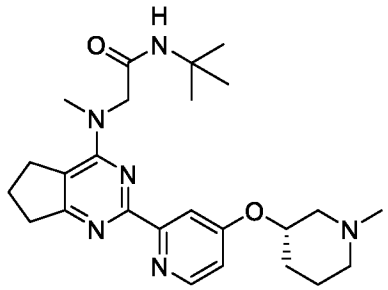
[1774] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 489)



[1775] Соединение 489 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R)-1-метилпиперидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1,7 HCOOH), 7,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,66 (дт, J = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 10,6, 3,4 Гц, 1H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,66-2,51 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,36-2,16(м, 2H), 2,05-1,92 (м, 3H), 1,84-1,71(м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.496

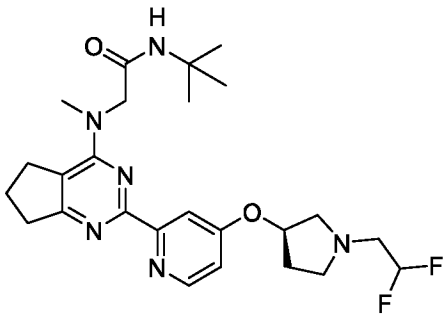
[1776] Синтез N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (соединение 490)



[1777] Соединение 490 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3S)-1-метилпиперидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1,7 HCOOH), 7,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,66 (дт, J = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,93 (дд, J = 10,6, 3,4 Гц, 1H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,66-2,51 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,36-2,16(м, 2H), 2,05-1,92 (м, 3H), 1,84-1,71(м, 1H), 1,69-1,55 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.497

[1778] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 491)

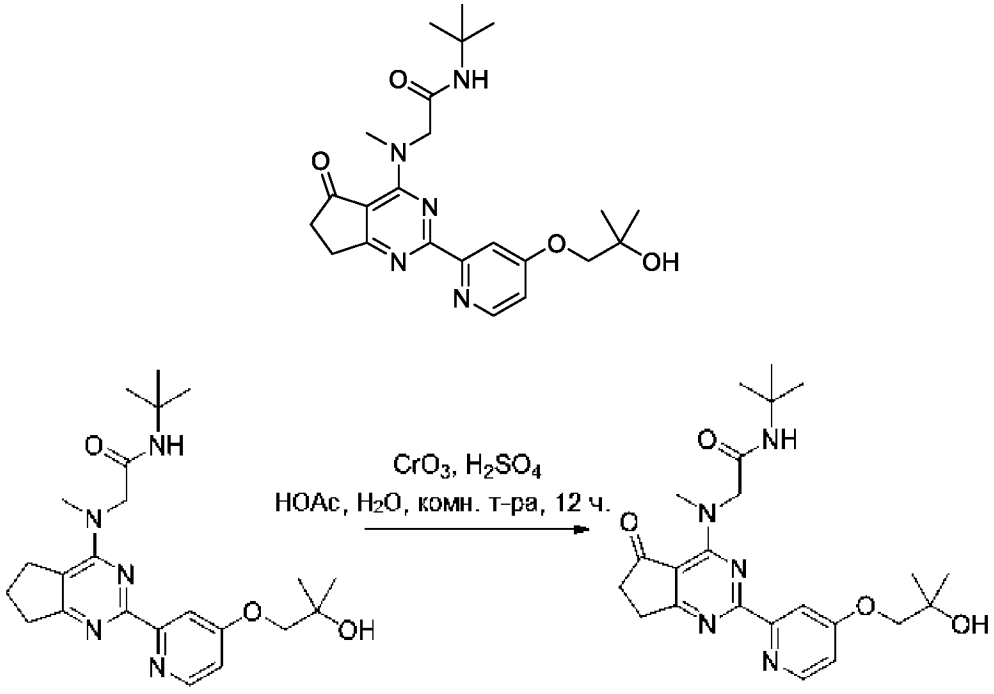


[1779] Соединение 491 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 489. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,46 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,00 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 6,12 (тт, *J* = 55,8, 4,2 Гц, 1H), 5,06 (дт, *J* = 7,1, 3,3 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,02 (дд, *J* = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 2,95-2,74 (м, 6H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,34 (дт, *J* = 13,6, 6,9 Гц, 1H), 2,02 -1,95 (м, 2H), 1,88-1,70 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.498

[1780] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5-оксо-

5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 492)

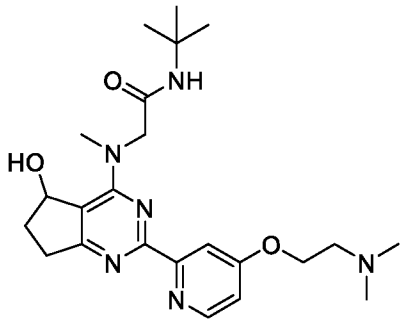


[1781] К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (400 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) в HOAc (1,5 мл) и H_2SO_4 (0,3 мл) по каплям добавляли CrO_3 (196 мг, 1,96 ммоль, 2,0 экв.) в HOAc (2,0 мл) и H_2O (0,4 мл) при температуре ниже 10 °C в атмосфере воздуха. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Подщелачивали смесь до pH~13 с помощью (3 н.) NaOH в H_2O, экстрагировали CH_2Cl_2/MeOH=10:1 (3*30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1*30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза CH_3CN/H_2O (FA: 0,1%), от 5% до 35% за 12 мин, скорость потока 80 мл/мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5-оксо-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид (65 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 442. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,55 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,15 (дд, *J* = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,12-

2,97 (м, 2H), 2,69-2,58 (м, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,23 (с, 9H).

Пример 1.499

[1782] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 493)



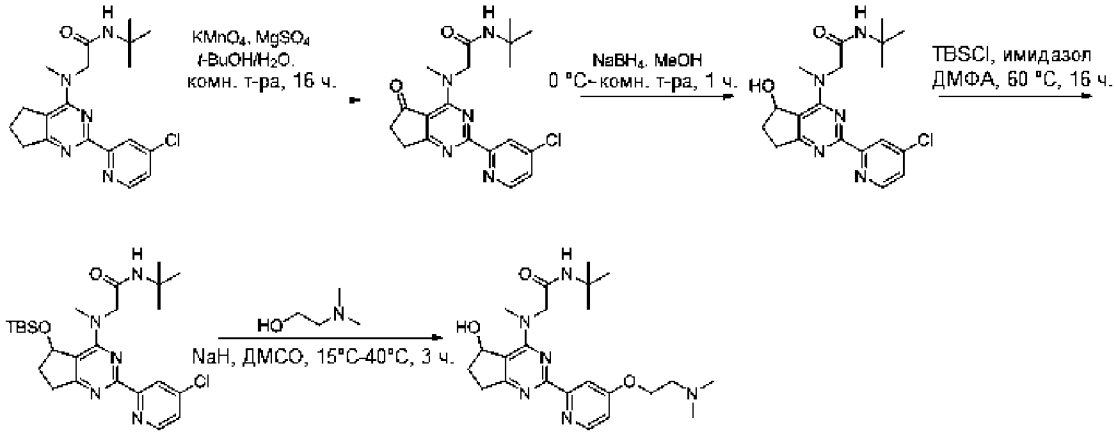
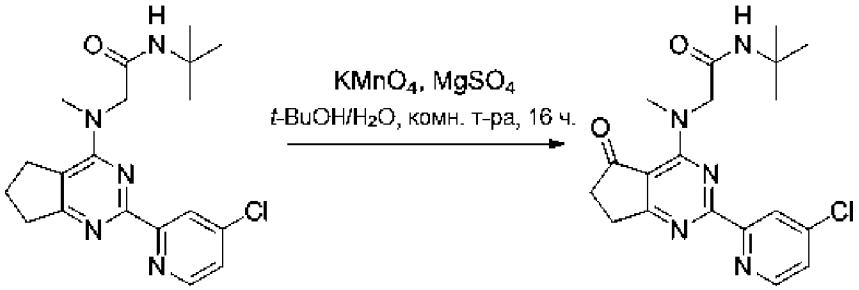


Схема 140

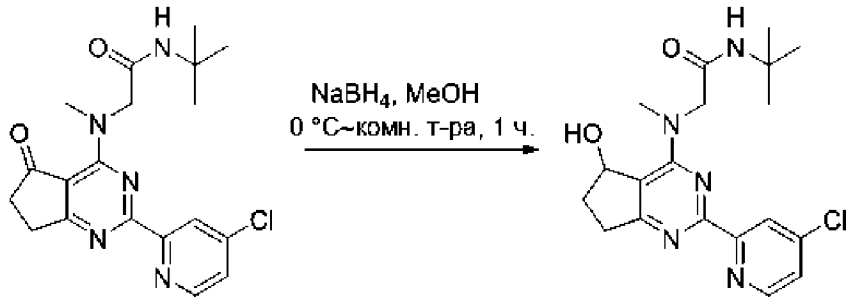
Стадия 1



[1783] К перемешиваемой смеси N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (1,0 г, 2,67 ммоль, 1,00 экв.) в *t*-BuOH (10,0 мл) и H_2O (2,0 мл) по частям добавляли $MgSO_4$ (0,97 г, 8,02 ммоль, 3,00 экв.) и $KMnO_4$ (850 мг, 5,35 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при

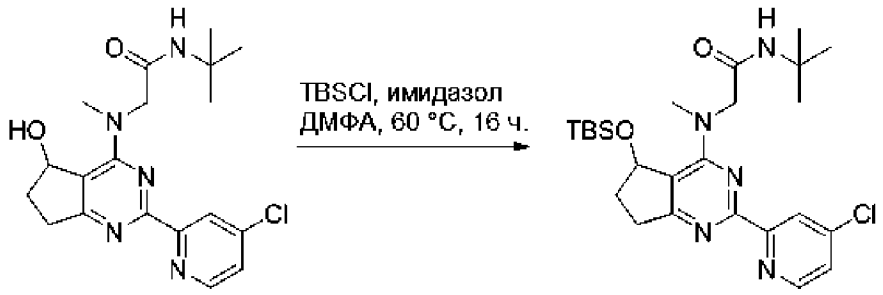
комнатной температуре, фильтровали и концентрировали, очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 15% до 50% за 12 мин), детектор: УФ, 220 нм, с получением N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5-оксо-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (350 мг, 33,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 388.

Стадия 2



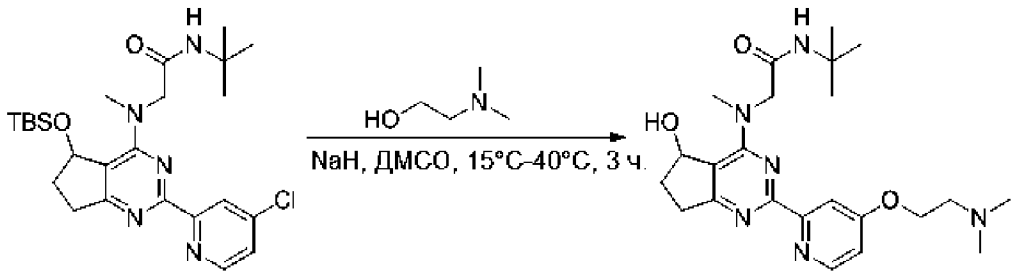
[1784] К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5-оксо-6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (300 мг, 0,77 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (58 мг, 1,54 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Затем гасили реакцию, добавляя воду со льдом (10 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл*5). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамид (286 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 390.

Стадия 3



[1785] К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-2-{[2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (300 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (8 мл) по частям добавляли имидазол (157 мг, 2,31 ммоль, 3,00 экв.) и TBSCl (232 мг, 1,53 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали EtOAc (3* 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл*1), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ТГФ/ПЭ (от 1:100 до 1:1), с получением N-трет-бутил-2-({5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (370 мг, 95%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 504.

Стадия 4

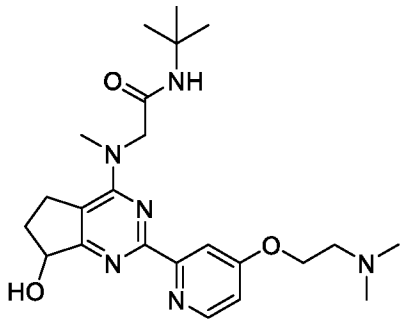


[1786] К раствору диметиламиноэтанола (124 мг, 1,39 ммоль, 2,00 экв.) в ДМСО (5,0 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 55 мг, 1,39 ммоль, 2,00 экв.) при 15 °C. После перемешивания реакционной смеси при 15~25 °C в течение 1 часа одной порцией добавляли N-трет-бутил-2-({5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-(4-хлорпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид (350 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.). Затем перемешивали полученную смесь еще 2 часа при 40 °C. Охлаждали реакционную смесь до

комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Kinetex EVO C18, 21,2*150, 5 мкм, подвижная фаза A: вода (0,1% FA) и подвижная фаза B: CH_3CN (от 10% фазы B до 50% за 15 мин), детектор: УФ, 254 нм, с получением N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (72 мг, 23,43%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 443. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,5 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 5,27-5,20 (м, 1H), 4,34-4,09 (м, 4H), 3,36 (с, 3H), 3,04 (дт, J = 16,9, 8,4 Гц, 1H), 2,66 (т, J = 5,6 Гц, 3H), 2,23 (с, 6H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,93 (дд, J = 13,6, 8,2 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.500

[1787] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-7-гидрокси-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 494)



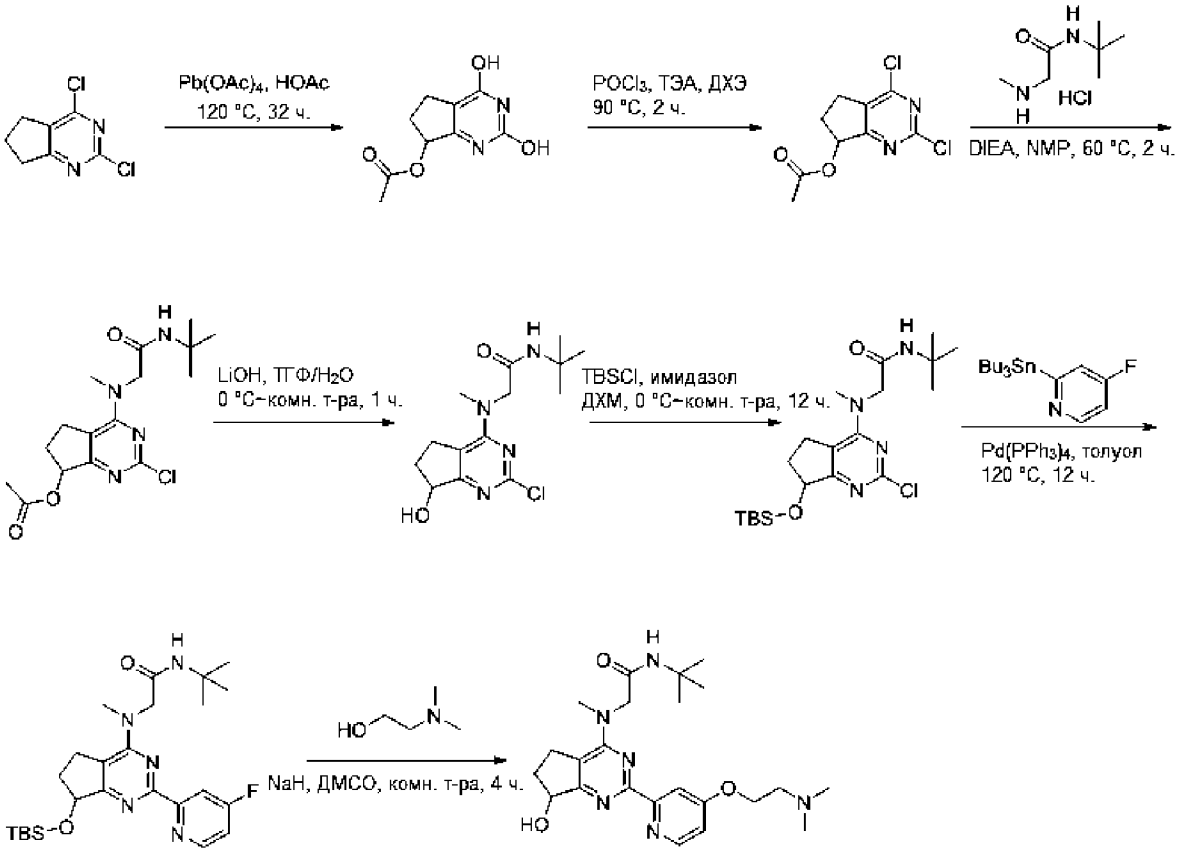
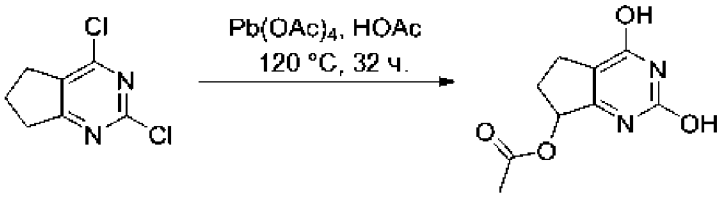


Схема 141

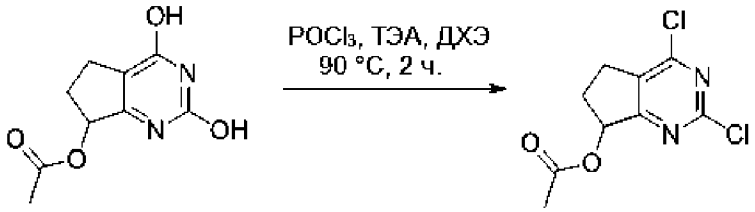
Стадия 1



[1788] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин (6,0 г, 31,74 ммоль, 1,00 экв.), HOAc (60 мл) и $Pb(OAc)_4$ (28,2 г, 63,60 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Нагревали смесь до 120 °C и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли еще одну порцию $Pb(OAc)_4$ (28,2 г, 63,60 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 часов при 120 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих

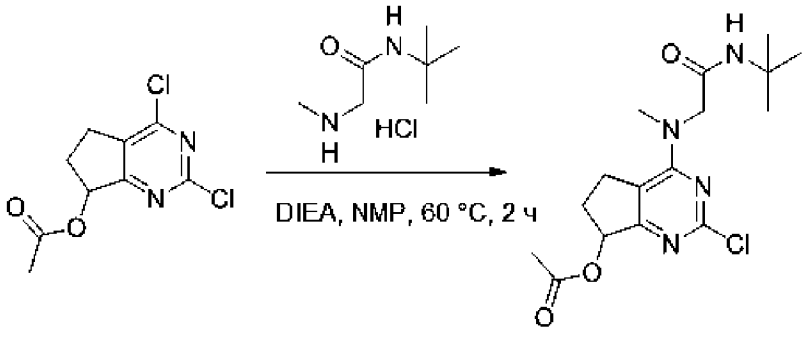
условиях: колонка C18-120 г, подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин, детектор: УФ, 254 нм. Требуемую фракцию сушили вымораживанием, в результате получали 2,4-дигидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-7-илацетат (1,4 г, 21%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 211.

Стадия 2



[1789] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 2,4-дигидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-7-илацетат (1,4 г, 6,66 ммоль, 1,00 экв.), ДХЭ (20 мл), ТЭА (1,35 г, 13,34 ммоль, 2,00 экв.) и $POCl_3$ (20,4 г, 133,04 ммоль, 20,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 90 °C. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток разбавляли ДХМ (100 мл), гасили водой (50 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (50 мл*1), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении, очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (3:1), с получением 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-7-илацетата (1,3 г, 79%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 247.

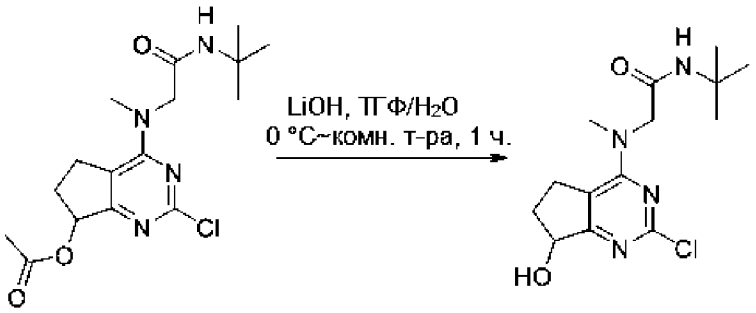
Стадия 3



[1790] Во флакон объемом 40 мл добавляли 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-7-илацетат (1,3 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.), NMP (15 мл), DIEA (2,04 г,

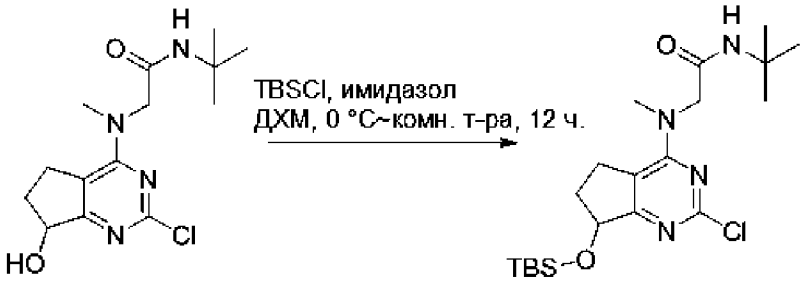
15,78 ммоль, 3,00 экв.) и гидрохлорид N-трет-бутил-2-(метиламино)ацетамида (1,43 г, 7,92 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 60 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, гасили водой (20 мл), экстрагировали водный слой EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл*3), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (1:1), с получением 4-((2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-7-илацетата (1,5 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 355.

Стадия 4



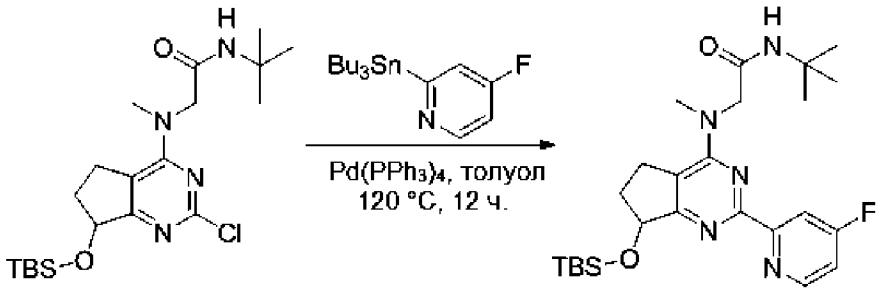
[1791] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-((2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-7-илацетат (1,5 г, 4,23 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (18 мл), LiOH (0,20 г, 8,45 ммоль, 2,00 экв.) и H_2O (9 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл*2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 313.

Стадия 5



[1792] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-хлор-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (1,2 г, 3,84 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (15 мл), имидазол (0,52 г, 7,67 ммоль, 2,00 экв.) и TBSCl (0,69 г, 4,60 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Гасили реакцию водой (30 мл), экстрагировали водный слой EtOAc (50 мл*2). Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (10:1), с получением N-(трет-бутил)-2-((7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (1,3 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 427.

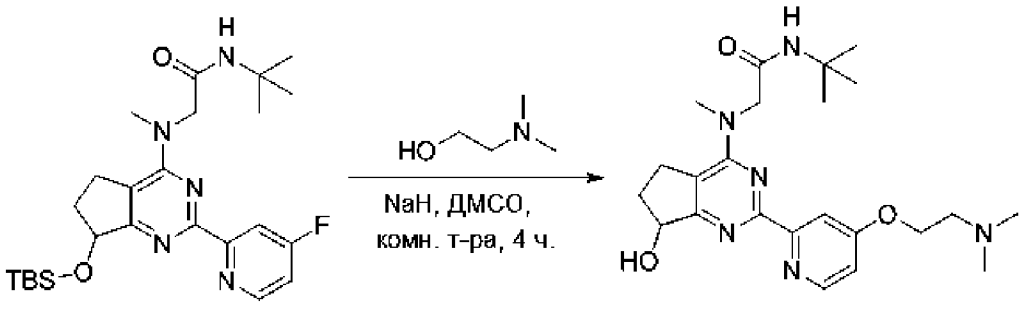
Стадия 6



[1793] Во флакон объемом 40 мл добавляли N-(трет-бутил)-2-((7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (1,3 г, 3,05 ммоль, 1,00 экв.), толуол (20 мл) ,4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (1,88 г, 4,87 ммоль, 1,60 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (350 мг, 0,30 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при 120 °C в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали этилацетатом, с получением N-(трет-бутил)-2-((7-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамида (900 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 488.

Стадия 7



[1794] Во флакон объемом 20 мл добавляли диметиламиноэтанол (158 мг, 1,77 ммоль, 2,00 экв.), ДМСО (7 мл), NaH (60% в минеральном масле) (71 мг, 1,78 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. К полученной выше смеси добавляли N-трет-бутил-2-({7-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамид (432 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь еще 4 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию водой (0,5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$) и CH_3CN (от 16% до 33% за 8 минут). В результате получали N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-7-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (57 мг, 14,54%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 443. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,07 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,82 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 4,20 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,18 (ддд, J = 13,8, 8,4, 4,4 Гц, 1H), 2,99 (дт, J = 15,1, 7,1 Гц, 1H), 2,67 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,28 (дт, J = 7,5, 4,9 Гц, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,77 (дт, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.501

[1795] Синтез N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 495)

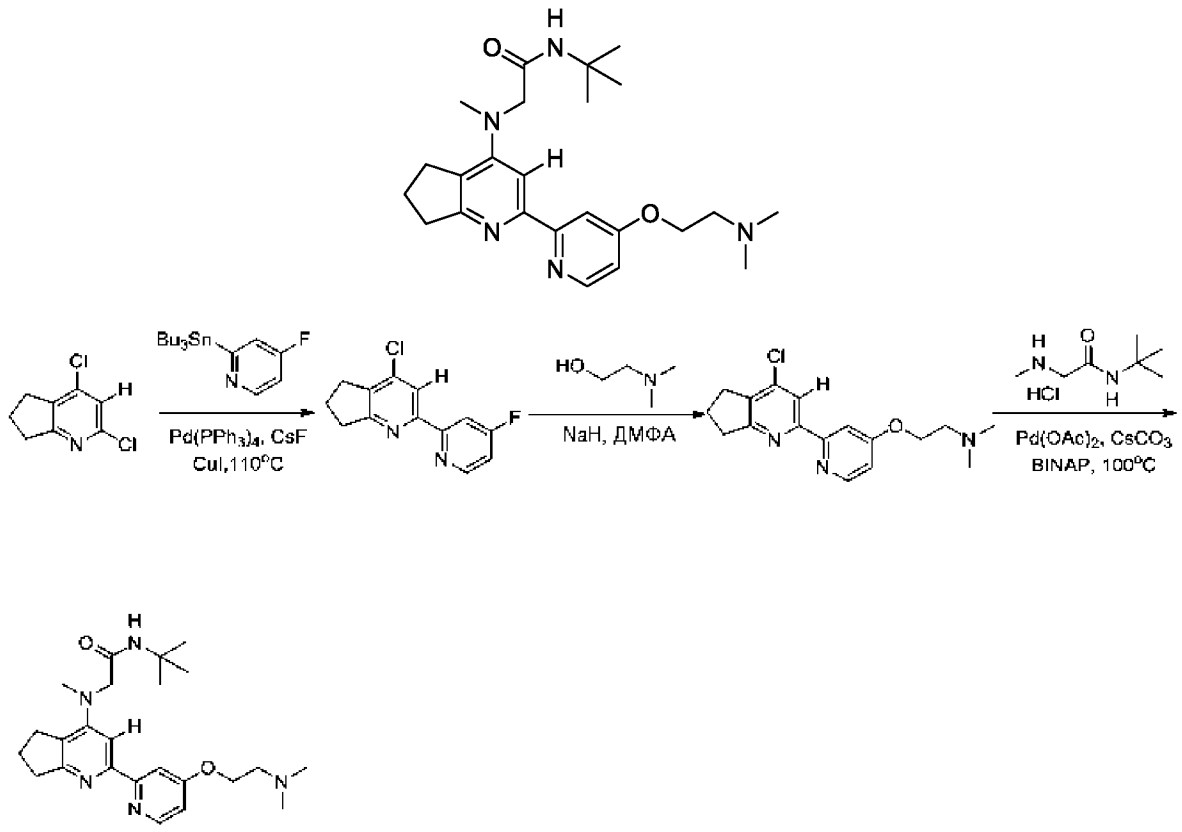
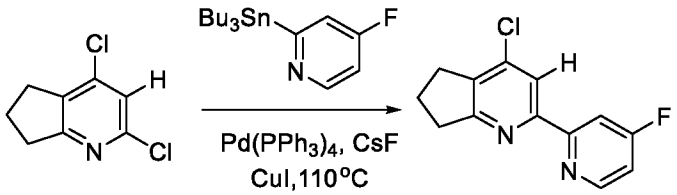


Схема 142

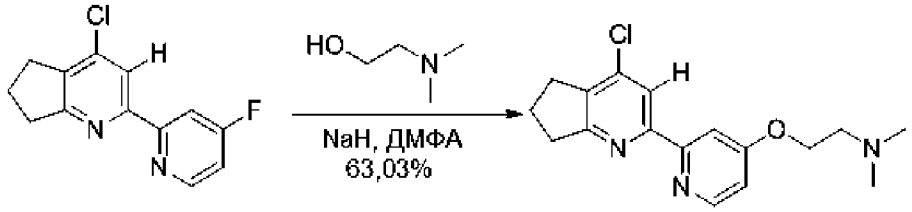
Стадия 1



[1796] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2,4-дихлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин (500,00 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (1129,37 мг, 2,93 ммоль, 1,10 экв.), ДМФА (25,00 мл), CsF (807,78 мг, 5,32 ммоль, 2,00 экв.), CuI (50,64 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (307,25 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 110 °C в атмосфере азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Гасили реакцию водой со льдом. Полученную смесь экстрагировали ЕА (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3х100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при

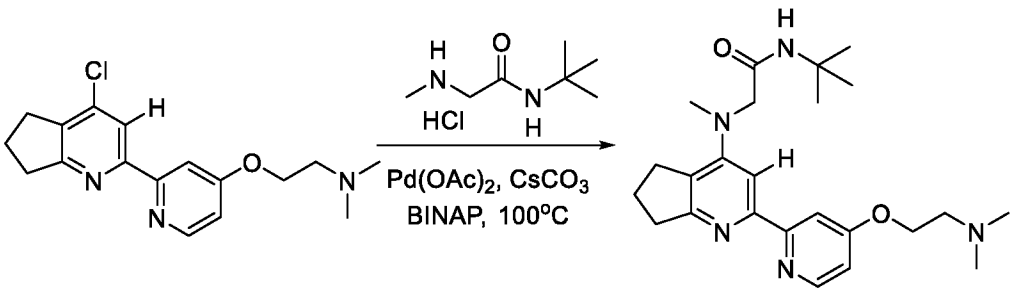
пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ТГФ/ПЭ (5%), с получением 2-{4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил}-4-фторпиридина (185,00 мг, 27,98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 249.

Стадия 2



[1797] Во флакон объемом 40 мл добавляли диметиламиноэтанол (1290,35 мг, 14,48 ммоль, 20,00 экв.) и ДМФА (20,00 мл). К полученному выше раствору по частям добавляли NaH (60%) (86,85 мг, 2,172 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 30 минут при комнатной температуре. К полученной выше смеси по частям добавляли 2-{4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил}-4-фторпиридин (180,00 мг, 0,72 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь еще 1 час при 50 °C. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (водн.). Экстрагировали водный слой смесью ДХМ:MeOH (10:1) (3x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ДХМ/MeOH (10%), с получением {2-[(2-{4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил}пиридин-4-ил)окси]этил}диметиламина (145,00 мг, 63,03%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 318.

Стадия 3

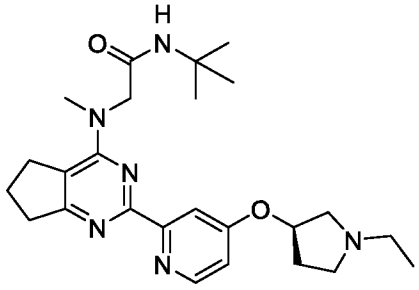


[1798] Во флакон объемом 40 мл добавляли {2-[(2-{4-хлор-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-2-ил}пиридин-4-ил)окси]этил}диметиламин (140,00 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), гидрохлорид N-

трет-бутил-2-(метиламино)ацетамида (79,59 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), BINAP (54,86 мг, 0,09 ммоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (287,05 мг, 0,88 ммоль, 2,00 экв.), 1,4-диоксан (14,00 мл) и $Pd(OAc)_2$ (9,89 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при 100 °C в атмосфере азота. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры и гасили водой со льдом. Экстрагировали водный слой смесью ДХМ:MeOH (10:1) (3x30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 5% фазы B до 20% за 13 мин); детектор 254. В результате получали N-трет-бутил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-4-ил)(метил)амино]ацетамид; бис-соль с муравьиной кислотой (132,50 мг, 58,11%) в виде желтого смолистого вещества. ЖХМС (ЭР, *m/z*): $[M+H]^+$: 426. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6, *м.д.*): δ 8,43 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 2 *HCOOH*), 7,86 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,97 (дд, *J* = 5,9, 2,6 Гц, 1H), 4,24 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,01 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,79 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,32 (с, 6H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

Пример 1.502

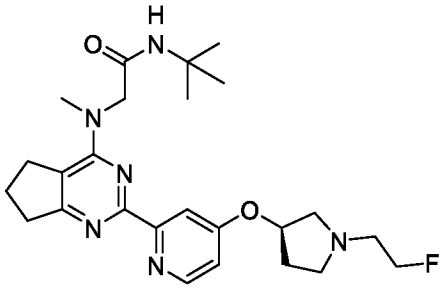
[1799] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R)-1-этилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 496)



[1800] Соединение 496 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R)-1-этилпирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,28 (ш, HCOOH), 7,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,02 (дд, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 5,14-5,08 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,06 (дд, *J* = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,92-2,78 (м, 4H), 2,67-2,60 (м, 3H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,04-1,82 (м, 3H), 1,25 (с, 9H), 1,08 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 1.503

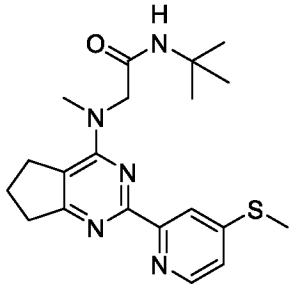
[1801] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 497)



[1802] Соединение 497 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R)-1-(2-фторэтил)пирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 471. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,17(1,60 HCOOH), 7,83 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,01 (дд, *J* = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 4,61 (т, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,46 (т, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,97 (дд, *J* = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 2,88-2,73 (м, 5H), 2,71 (т, *J* = 4,9 Гц, 1H), 2,60-2,46 (м, 1H), 2,43-2,25 (м, 1H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.504

[1803] Синтез N-трет-бутил-2-[метил({2-[4-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил})амино]ацетамида (соединение 498)

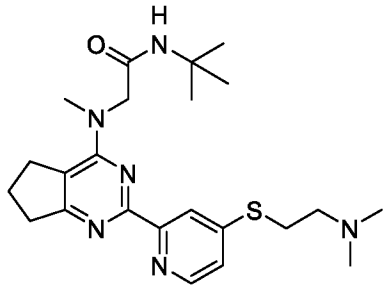


[1804] Соединение 498 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на MeSNa. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 386. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,30 (дд, *J* = 5,3, 2,0 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,08 – 1,86 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.505

[1805] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[2-(диметиламино)этил]сульфанил}пиридин-2-ил)-

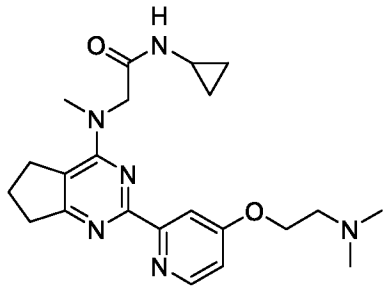
5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 499)



[1806] Соединение 499 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на 2-(диметиламино)этантиол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 443. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 0,5 *HCOOH*), 8,15 (д, *J* = 2,5 Гц1H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (дд, *J* = 5,3, 2,0 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,13 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 2,58 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Пример 1.506

[1807] Синтез N-циклопропил-2-[(2-{4-[2-(диметиламино)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино]ацетамида (соединение 500)



[1808] Соединение 500 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя трет-бутиламин на 1-циклопропиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 411. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,89-2,76 (м, 4H), 2,63 (тк, J = 8,3, 4,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 6H), 2,04-1,94 (м, 2H), 0,67-0,50 (м, 2H),0,47-0,36 (м, 2H).

Пример 1.507

[1809] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-7-оксо-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 501)

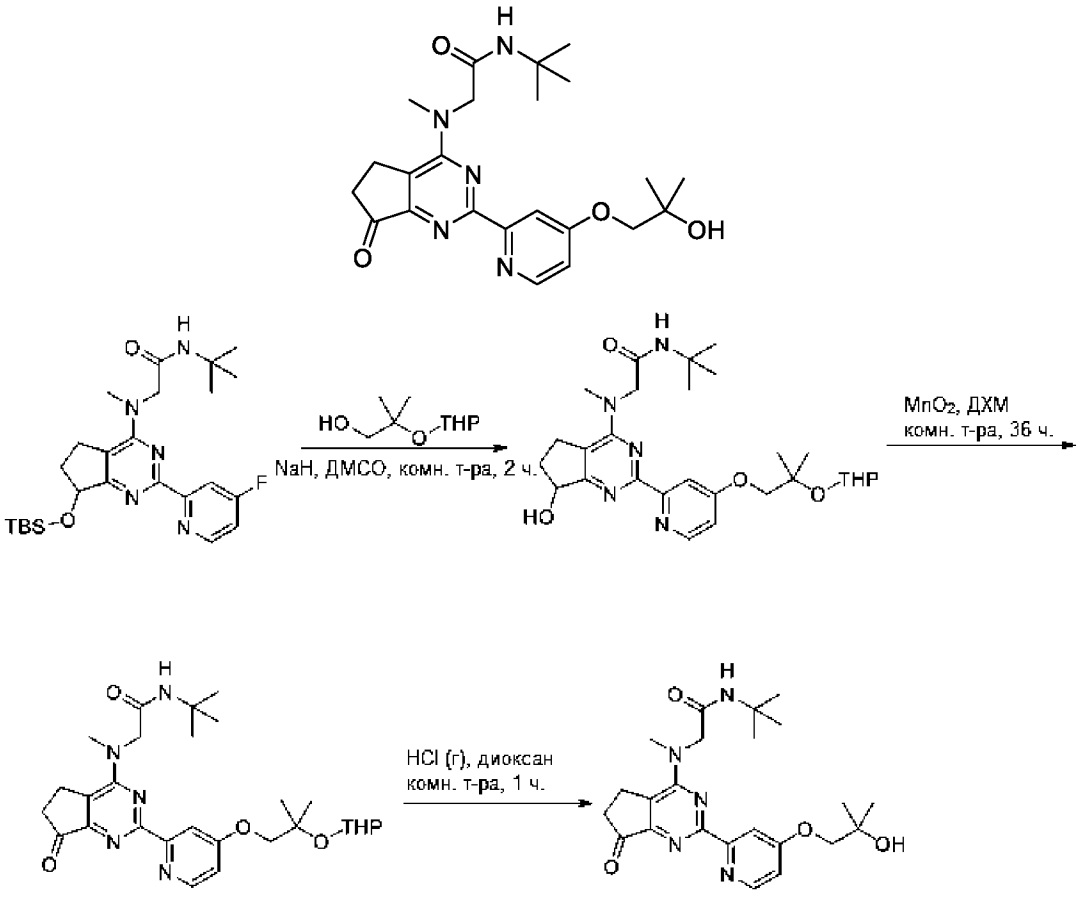
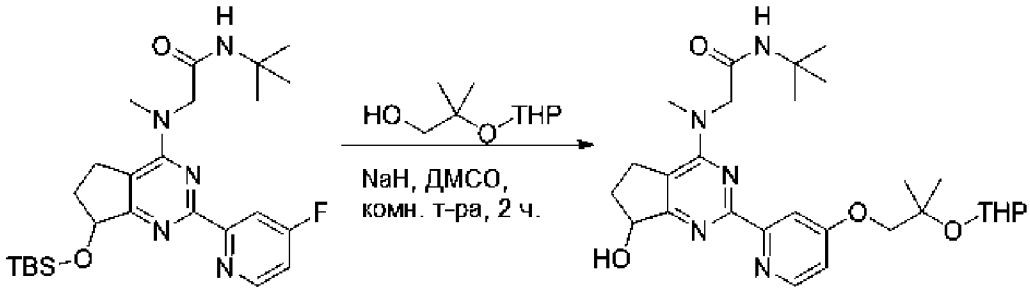


Схема 143

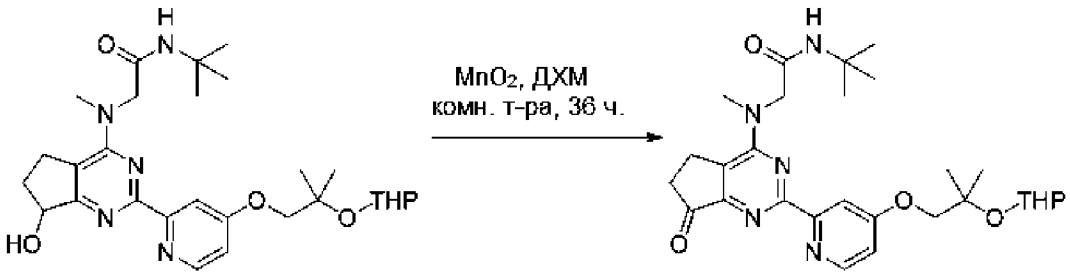
Стадия 1



[1810] Во флакон объемом 40 мл добавляли 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ол (643 мг, 3,69 ммоль, 2,00 экв.), ДМСО (16 мл) и NaH (60% в минеральном масле) (148 мг, 3,70 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. К полученной выше смеси добавляли N-(трет-бутил)-2-((7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (900 мг, 1,84 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре.

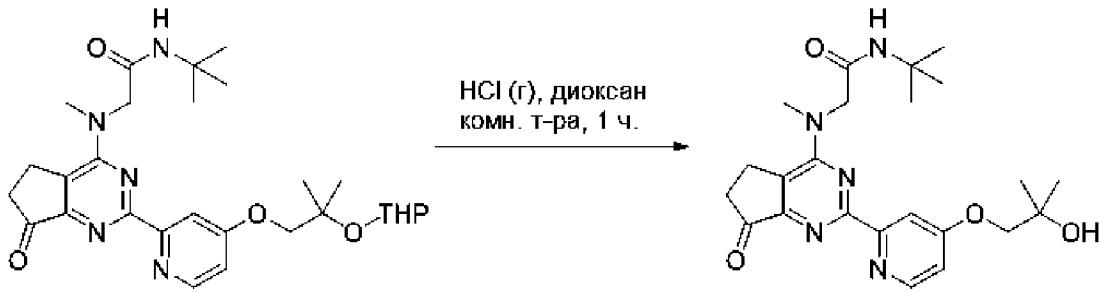
Перемешивали полученную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. Гасили реакцию водой (2 мл) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка C18 120 г, подвижная фаза: MeCN в воде, градиент от 10% до 80% за 10 мин, детектор: УФ, 254 нм, скорость потока 70 мл/мин. В результате получали N-(трет-бутил)-2-((7-гидрокси-2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (500 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 528.

Стадия 2



[1811] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли N-(трет-бутил)-2-((7-гидрокси-2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид (500 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (30 мл) и MnO_2 (824 мг, 9,48 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 36 часов при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, промывали осадок на фильтре MeOH. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (300 мг, 60%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 526.

Стадия 3

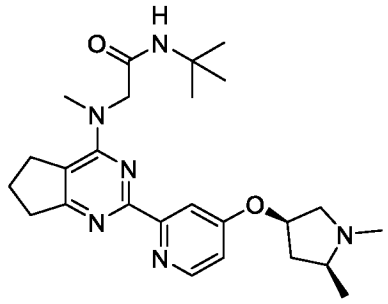


[1812] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли N-(трет-бутил)-2-(метил-(2-(4-(2-

метил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид (300 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл) и HCl (г) (2 М) в 1,4-диоксане (0,1 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали для удаления растворителя. Растворяли остаток в CH_3CN (5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (0,1% ТФК) и CH_3CN (от 36% до 68% за 7 мин). В результате получали N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)ацетамид в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M-ТФК+1]^+$ m/z: 442. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,76 (д, J = 6,9 Гц, 1Н), 8,21 (д, J = 2,7 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,73 (дд, J = 7,0, 2,8 Гц, 1Н), 4,37 (с, 2Н), 4,22 (с, 2Н), 3,60-3,33 (м, 5Н), 2,77 – 2,68 (м, 2Н), 1,27 (с, 6Н), 1,24 (с, 9Н).

Пример 1.508

[1813] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{[(3R,5S)-1,5-диметилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 502)

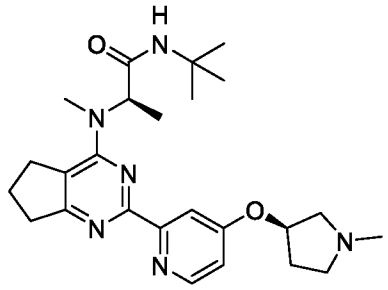


[1814] Соединение 502 синтезировали аналогично соединению 348, заменяя диметиламиноэтанол на (3R,5S)-1,5-диметилпирролидин-3-ол. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,17 (с, 1 *HCOOH*), 7,80 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 6,96 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1Н), 4,99-4,89 (м, 1Н), 4,12 (д, J = 2,4 Гц, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,20 – 3,08 (м, 3Н), 2,81 (т, J = 7,9 Гц, 2Н), 2,60 (дт, J = 15,0, 7,8 Гц, 1Н), 2,53-2,50 (м, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 2,27-2,13(м, 1Н), 2,06-1,94 (м, 2Н), 1,54 – 1,39 (м, 1Н), 1,25 (с, 9Н), 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3Н).

Пример 1.509

[1815] Синтез (2R)-N-трет-бутил-2-{метил-[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}пропанамида

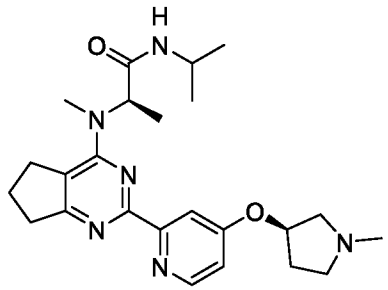
(соединение 503)



[1816] Соединение 503 синтезировали аналогично соединению 101, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на (R)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-2-(триметилстаннил)пиридин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 453. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,10 (т, J = 4,6 Гц, 1H), 5,04 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 3,29 – 2,99 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,95 (дд, J = 10,9, 5,8 Гц, 1H), 2,87 – 2,71 (м, 4H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,44-2,37(м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,14-1,76 (м, 3H), 1,33 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,21 (с, 9H).

Пример 1.510

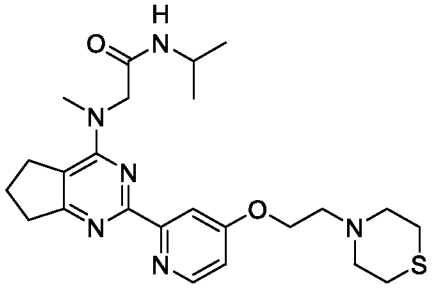
[1817] Синтез (2R)-2-{метил-[2-(4-{[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}-N-(пропан-2-ил)пропанамида (соединение 504)



[1818] Соединение 504 синтезировали аналогично соединению 101, заменяя 4-метокси-2-(трибутилстаннил)пиридин на (R)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-2-(триметилстаннил)пиридин, и заменяя трет-бутиламин на изопропиламин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 439. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,49 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, HCOOH), 8,17 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 5,17 – 5,08 (м, 1H), 5,06 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 3,98 – 3,80 (м, 1H), 3,31 – 3,02 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,99 – 2,71 (м, 5H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,10 – 1,78 (м, 3H), 1,34 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,08 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,92 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 1.511

[1819] Синтез 2-[метил-(2-{4-[2-(тиоморфолин-4-ил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(пропан-2-ил)ацетамида (соединение 505)



[1820] Соединение 505 синтезировали аналогично соединению 389, заменяя диметиламиноэтанол на 2-тиоморфолиноацетат, и заменяя трет-бутиламин на изопропил амин. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 471. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,87 (дк, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,78 (дд, J = 6,1, 4,0 Гц, 6H), 2,64 – 2,57 (м, 4H), 2,05 – 1,93 (м, 2H), 1,04 (д, J = 6,6 Гц, 6H).

Пример 1.512

[1821] Синтез N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(метилсульфанил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамида (соединение 506)

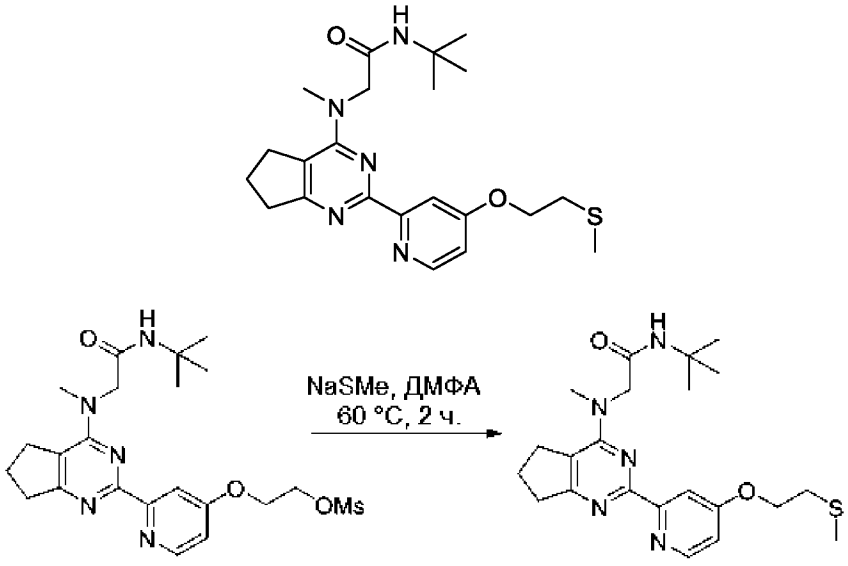


Схема 144

[1822] В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 2-{[2-(4-{[(трет-

бутилкарбамоил)метил](метил)амино}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил]окси}этилметансульфонат (500 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (5,0 мл) и (метилсульфанил)натрий (220 мг, 3,14 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при 60 °C. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили водой (1,0 мл), очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: силикагель C18, подвижная фаза: вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$), градиент от 10% до 80% за 10 мин, детектор: УФ, 254 нм. В результате получали N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(метилсульфанил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (400 мг, 89%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 430. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, м.д.): δ 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,6, 2,8 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,14 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,50 (т, J =1,6 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,0 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.513

[1823] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-метансульфонилэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (соединение 507)

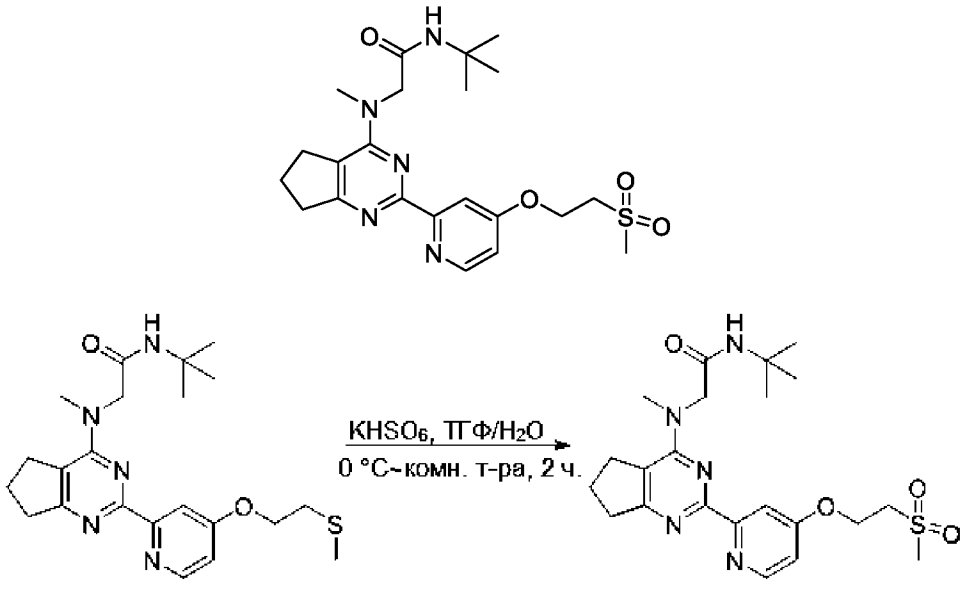


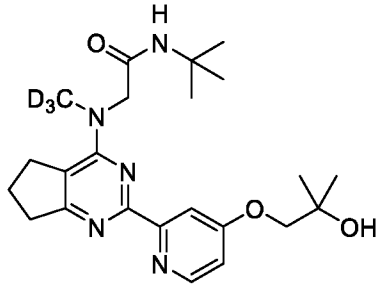
Схема 145

[1824] Во флакон объемом 40 мл добавляли N-трет-бутил-2-[метил-(2-{4-[2-(метилсульфанил)этокси]пиридин-2-ил}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино]ацетамид (200 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (4,0 мл), H_2O (0,5 мл) и

пероксомоносульфат калия (1,14 г, 1,86 ммоль, 4,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворяли остаток в MeOH (10 мл). Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре MeOH (2*5 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Растворяли остаток в MeOH (5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм, подвижная фаза: вода (0,1% FA) и CH_3CN (от 5% до 35% за 12 мин) с получением формиата N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-метансульфонилэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (124,8 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z 462. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,52 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,85 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 5,6, 2,6 Гц, 1H), 4,53 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,68 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (т, J = 7,28 Гц, 2H), 3,11(с, 3H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 1.513

[1825] Синтез N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}((2H3)метил)амино)ацетамида (соединение 509)



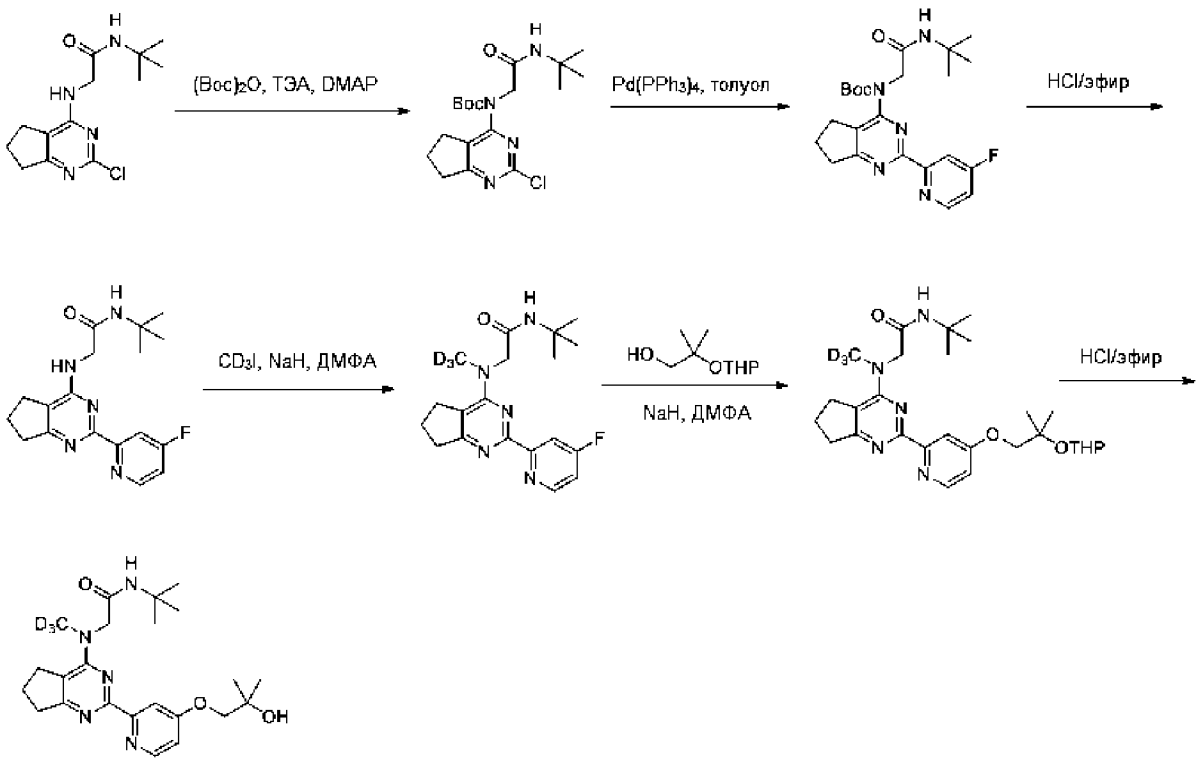
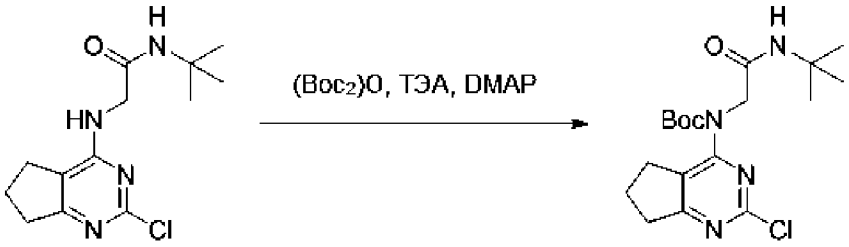


Схема 146

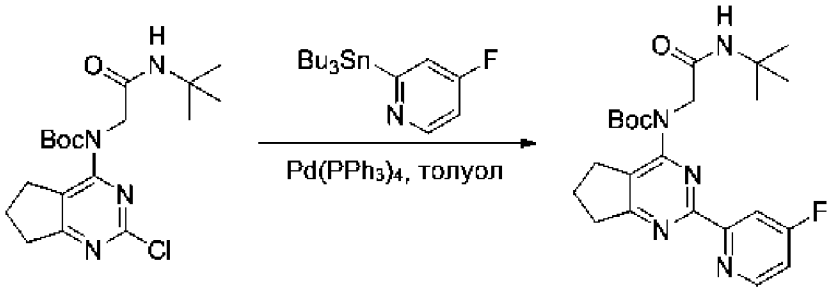
Стадия 1



[1826] Смесь N-трет-бутил-2-({2-хлор-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}амино)ацетамида (2 г, 7,073 ммоль, 1,00 экв.), $(Boc)_2O$ (3,09 г, 14,146 ммоль, 2 экв.), ТЭА (1,43 г, 14,146 ммоль, 2 экв.) и DMAP (0,17 г, 1,415 ммоль, 0,2 экв.) в ДХМ (30 мл) перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ТГФ (2:1), с получением трет-бутил-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)карбамата (1,6 г,

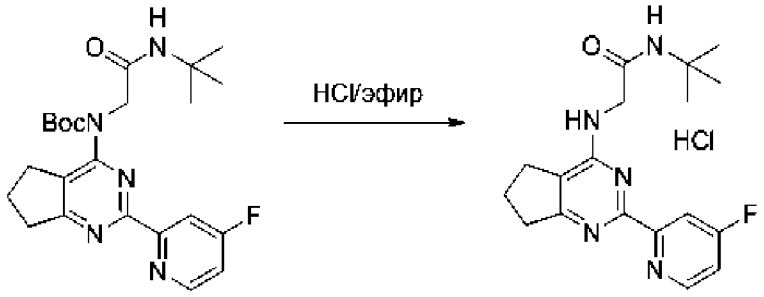
59,08%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 383.

Стадия 2



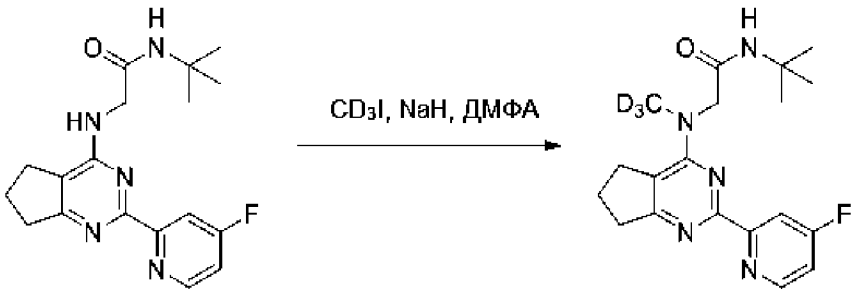
[1827] Смесь трет-бутил-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)(2-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)карбамата (1 г, 2,612 ммоль, 1,00 экв.), 4-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридина (1,51 г, 3,918 ммоль, 1,5 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,60 г, 0,522 ммоль, 0,2 экв.) в толуоле (20 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100 °C в атмосфере азота. Концентрировали полученную смесь под вакуумом. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ТГФ (1:1), с получением трет-бутил-N-[(трет-бутилкарбамоил)метил]-N-[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]карбамата, 1,0 г (86,33%), в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 444.

Стадия 3



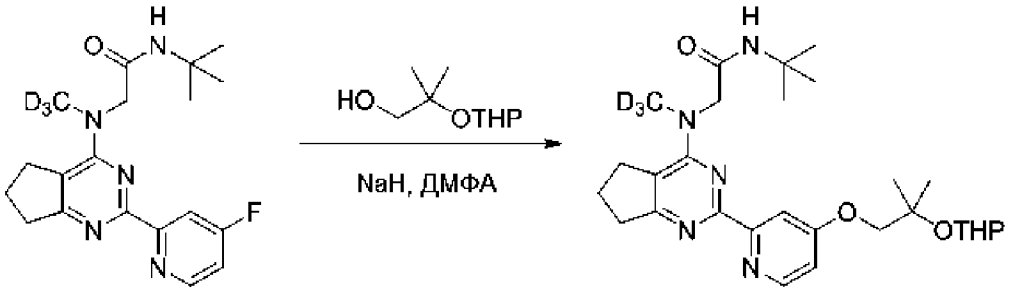
[1828] К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(трет-бутилкарбамоил)метил]-N-[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]карбамата (500 мг, 1,127 ммоль, 1,00 экв.) в ЭА (20 мл, 204,301 ммоль, 181,22 экв.) по частям добавляли раствор HCl в эфире (2 М) (1,69 мл, 3,381 ммоль, 3экв.) при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь при пониженном давлении с получением гидрохлорида N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (360 мг, 92,99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) [M-HCl+1]+ m/z: 344.

Стадия 4



[1829] К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-2-{[2-(4-фторпиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил]амино}ацетамида (360 мг, 1,048 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА по частям добавляли NaH (50,31 мг, 2,096 ммоль, 2 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 20 минут при 0 °C в атмосфере азота. К полученной выше смеси по каплям добавляли CD_3I (227,94 мг, 1,572 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 6 часов при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (1:4), с получением N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил-d3)амино)ацетамида (300 мг, 79,39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 361.

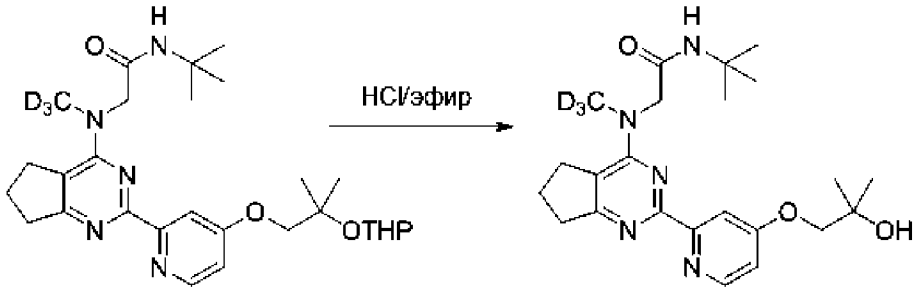
Стадия 5



[1830] К перемешиваемому раствору 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ола (435,05 мг, 2,496 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (30 мл) по частям добавляли NaH (39,95 мг, 1,664 ммоль, 2 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 20 минут при 0 °C в атмосфере азота. К полученной выше смеси по частям добавляли N-(трет-бутил)-2-((2-(4-фторпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил-d3)амино)ацетамид (300 мг, 0,832 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Перемешивали полученную смесь еще 4 часа при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 30 мл). Объединенные

органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью ПЭ/ЭА (1:4), с получением N-(трет-бутил)-2-((метил-d3)(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида (300 мг, 70,03%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 515.

Стадия 6



[1831] Смесь N-(трет-бутил)-2-((метил-d3)(2-(4-(2-метил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамида (300 мг, 0,583 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (5 мл) и в растворе HCl (г) в эфире (2M) (0,58 мл, 1,166 ммоль, 2 экв.) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-001): колонка Sunfire Prep C18 OBD, 50*250 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза: вода (0,1% FA) и ACN (от 5% фазы B до 25% за 15 мин) с получением N-(трет-бутил)-2-((2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил-d3)амино)ацетамида (175,9 мг, 70,09%) в виде желто-желного твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 431. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,9, 2,6 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,14 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,04 – 1,93 (м, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,24 (с, 6H).

Пример 1.513

[1832] Синтез N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[ди(2H3)метиламино]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (соединение 508)

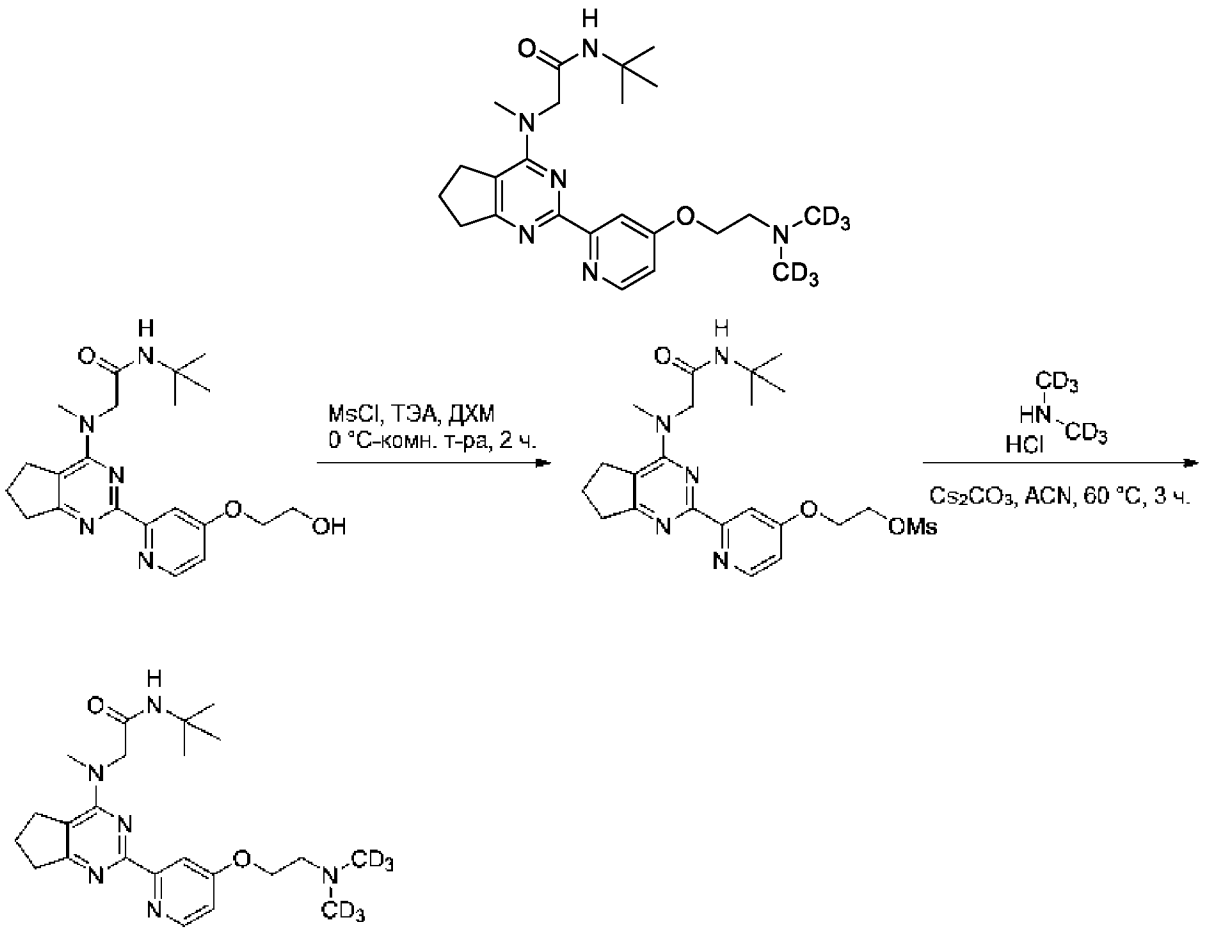
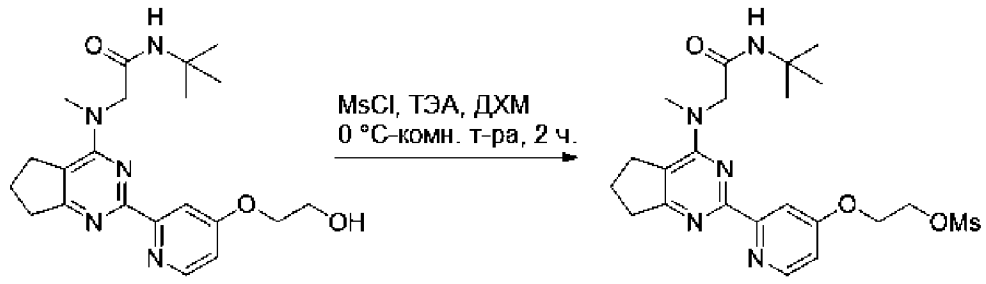


Схема 147

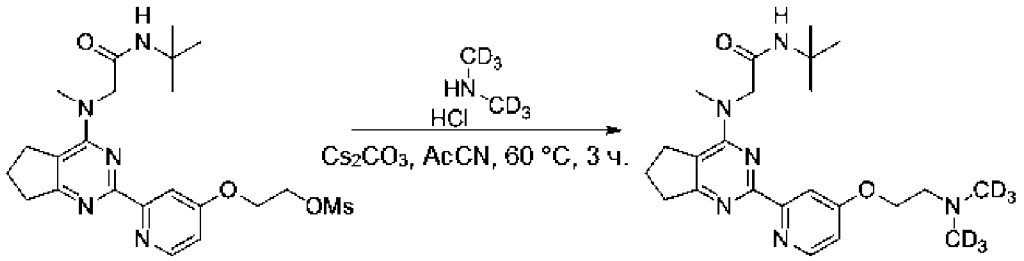
Стадия 1



[1833] К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-2-({2-[4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-2-ил]-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил}(метил)амино)ацетамида (1,4 г, 3,50 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0 °C по каплям добавляли ТЭА (709 мг, 7,00 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (482 мг, 4,20 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и разбавляли 30 мл H_2O. Экстрагировали смесь

CH_2Cl_2 (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток хроматографией на силикагелевой колонке, элюировали смесью CH_2Cl_2/MeOH (10:1), с получением 2-{[2-(4-{[(трет-бутилкарбамоил)метил](метил)амино}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил]окси}этилметансульфоната (1,3 г, 77,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 478.

Стадия 2



[1834] К перемешиваемой смеси 2-{[2-(4-{[(трет-бутилкарбамоил)метил](метил)амино}-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-2-ил)пиридин-4-ил]окси}этилметансульфоната (300 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида бис(метил-d3)амина (64 мг, 1,25 ммоль, 2,00 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (818 мг, 2,51 ммоль, 4,00 экв.). Перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при 60 °C. Охлаждали смесь до комнатной температуры и фильтровали. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и CH_3CN (от 30% фазы B до 40% за 7 мин), детектор: УФ, 254 нм. Требуемую фракцию сушили вымораживанием с получением N-трет-бутил-2-{[2-(4-{2-[ди(2H3)метиламино]этокси}пиридин-2-ил)-5H,6H,7H-циклопента[d]пиримидин-4-ил](метил)амино}ацетамида (114,7 мг, 42,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭР) $[M+1]^+$ m/z: 433. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,47 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,05 (дд, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 4,19 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 2.1

Биологический анализ интернализации ферропортина in vitro

[1835] Протокол данного анализа является, в целом, таким, как описано в WO2018/128828, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. Функциональную интернализацию белка ферропортина измеряли с помощью стабильно трансфицированной клеточной линии CHO, экспрессирующей ферропортин человека, меченный репортером лициферазы. Клетки высевали на планшет на 24 часа в присутствии цитрата аммония-железа (III) (FAC). Экспрессию белка ферропортина инициировали доксициклином в течение 24 часов. На следующий день добавляли экспериментальные соединения. Экспериментальные соединения растворяли в ДМСО. Инкубировали клетки с экспериментальными соединениями в течение 6 часов и затем измеряли активность люциферазы с помощью системы для анализа люциферазы Nano-Glo и Glomax (Promega, Мэдисон, штат Висконсин).

[1836] Для экспериментальных соединений определяли средние значения pEC_{50}. Полученные данные представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2

№ соединения из таблицы 1	**pEC_{50}**	**№ соединения из таблицы 1**	**pEC_{50}**	**№ соединения из таблицы 1**	**pEC_{50}**
1	6,9	23	6,9	45	7,2
2	6,6	24	7,6	46	5,1
3	6,8	25	7,1	47	5,7
4	6,4	26	6,6	48	6,8
5	6,2	27	6,8	49	7,1
6	6,5	28	5,9	50	5,6
7	6,6	29	5,9	51	7,5
8	5	30	5,7	52	6,8
9	6,2	31	6,2	53	6,6
10	6,6	32	7,2	54	6,9
11	6,3	33	5,7	55	6,3
12	5,8	34	7,9	56	6,7
13	6,4	35	7	57	7,5
14	6,8	36	7,3	58	6,7
15	6,9	37	6,6	59	6,8
16	6,6	38	6,6	60	7,6
17	6,6	39	6,3	61	7,1
18	7,1	40	7,1	62	7,6
19	5,4	41	7,3	63	7,2
20	6,7	42	7,3	64	7,8
21	6,9	43	7	65	7,6
22	7	44	7,9	66	7,7

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
67	6,6
68	7,2
69	7
70	7,4
71	5,9
72	5,5
73	6,8
74	7,5
75	7,5
76	6
77	7
78	7,4
79	6,5
80	6,8
81	6,8
82	6,8
83	6,9
84	6,6
85	5,5
86	6,8
87	6,6
88	7,1
89	7,3
90	7,4
91	7,3
92	6,5
93	6,1
94	6,3
95	7,3
96	6,6
97	7,1
98	7
99	7,3
100	7,5
101	8,2
102	7,1
103	6,4
104	7,2
105	7,7
106	5,4
107	5,7
108	7,6

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
109	7
110	7,9
111	7,2
112	8
113	7,7
114	7,6
115	7,1
116	7,4
117	6,9
118	7,8
119	7,7
120	7,2
121	7,9
122	7,8
123	7,2
124	7
125	7,5
126	7,9
127	7,1
128	7,4
129	7,2
130	6,9
131	7,1
132	7,3
133	7
134	6,9
135	7,4
136	7,7
137	7,8
138	7,8
139	7,5
140	7
141	7,1
142	7,4
143	7,2
144	7,5
145	6,9
146	6,8
147	6,7
148	7,6
149	7,2
150	7,3

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
151	8,1
152	7,9
153	7,6
154	7,4
155	7,5
156	7,9
157	7,3
158	6,2
159	8,0
160	5,2
161	7,4
162	5,7
163	5,4
164	5,0
165	7,4
166	6,7
167	7,9
168	7,3
169	7,3
170	7,8
171	7,2
172	7,5
173	6,8
174	8,2
175	< 5,0
176	7,8
177	6,9
178	7,2
179	7,7
180	5,2
181	6,5
182	7,6
183	8
184	7,7
185	7,2
186	7
187	7,9
188	6,7
189	7,7
190	7,8
191	7
192	6,5

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
193	6,8
194	5,4
195	6,9
196	5,6
197	7,4
198	8,1
199	7,9
200	7,6
201	7,4
202	7,5
203	6,3
204	6,9
205	7,5
206	6,9
207	7,2
208	5,7
209	8
210	7,9
211	7,9
212	7,1
213	6,4
214	7,8
215	7,5
216	6,6
217	6,9
218	7
219	7,1
220	7
221	7
222	7,2
223	7,8
224	7,9
225	6,8
226	7,1
227	7,2
228	7,1
229	7,9
230	6,6
231	6,2
232	7
233	7,4
234	6,4

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
235	7,5
236	7,4
237	7,1
238	7,5
239	7,8
240	7,1
241	8
242	7,7
243	7,4
244	6,4
245	7,7
246	7,3
247	7,2
248	7,1
249	7,2
250	7,4
251	8,3
252	7,9
253	7,6
254	7
255	6,9
256	6,6
257	7
258	6,3
259	7,1
260	7,6
261	7,6
262	7,1
263	8
264	6,5
265	7,5
266	7,3
267	7,1
268	6
269	8,4
270	7,5
271	7,4
272	7,8
273	7,8
274	6,8
275	7
276	7,7

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
277	8,2
278	7,8
279	8,2
280	8,3
281	7,3
282	7,5
283	6,6
284	7,7
285	7,8
286	7,5
287	7,2
288	7,1
289	7,5
290	7,6
291	7,3
292	8,1
293	7,9
294	7,9
295	7
296	7,6
297	7,5
298	6,1
299	6,1
300	6,2
301	6,9
302	7,9
303	6,4
304	6,8
305	7,8
306	6,6
307	7,4
308	8,1
309	8,1
310	7,4
311	8,4
312	7,7
313	7,3
314	7,6
315	6,8
316	7,8
317	7,9
318	7,9

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
319	6,4
320	7,1
321	7,1
322	7,7
323	7,5
324	7,4
325	7,9
326	7,9
327	7,9
328	6,8
329	6,8
330	7,8
331	8,3
332	7,8
333	7,8
334	7,2
335	8,4
336	7,8
337	7,4
338	7,1
339	8,2
340	7,7
341	7,6
342	7,6
343	7,7
344	7,6
345	6,7
346	7,6
347	7,6
348	8,0
349	7,8
350	7,7
351	7,6
352	7,6
353	7,8
354	7,7
355	7,7
356	8,3
357	7,7
358	7,7
359	7,5
360	7,8

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
361	8,1
362	8
363	8,3
364	8,1
365	7,4
366	7,7
367	8
368	7,8
369	7,7
370	8,2
371	7,5
372	7,5
373	7,3
374	7,2
375	8
376	8
377	7,8
378	8
379	7,2
380	6,6
381	8,3
382	7,8
383	7,8
384	8,1
385	8,2
386	8,4
387	8,2
388	8,2
389	7,9
390	7,8
391	7,7
392	8,3
393	8,1
394	8,3
395	8,4
396	8,5
397	7,6
398	8,1
399	7,5
400	8,2
401	8,3
402	7,8

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
403	7,6
404	8
405	8,3
406	7,7
407	6,6
408	8,5
409	7,6
410	7,3
411	8,2
412	8,1
413	8
414	8,3
415	7,7
416	8
417	7,1
418	7,5
419	7,6
420	8
421	8,2
422	7,4
423	7,7
424	7
425	8,3
426	8,4
427	7,6
428	7,5
429	8
430	8
431	7,4
432	7,5
433	8,0
434	7,4
435	7,8
436	7,3
437	8,0
438	7,7
439	7,8
440	8
441	7,5
442	8
443	7,8
444	7,9

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
445	8,3
446	8,2
447	7,6
448	7,4
449	7,2
450	6,4
451	7,8
452	8,4
453	8,1
454	7,9
455	7,7
456	6,2
457	6,3
458	7,3
459	7,3
460	8,2
461	8,3
462	8,4
463	8,1
464	8,0
465	8,3
466	7,9
467	8,3
468	8,5
469	8,3
470	7,2
471	7,4
472	7,4
473	8,3
474	8,3
475	7,6
476	6,7
477	6,9
478	7,6
479	7,9
480	7,3
481	7,7
482	6,1
483	7,2
484	7
485	7,1
486	7,4

№ соединения из таблицы 1	pEC_{50}
487	7,5
488	7,8
489	8,2
490	7,9
491	8,2
492	6,6
493	6,9
494	6,3
495	7,4
496	8,0
497	8,2
498	7,5
499	8,2
500	7,3
501	6,4
502	8,2
503	8,5
504	7,9
505	8,8
506	8,0
507	7,9
508	7,6
509	8,2

[1837] Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении использованных числовых значений (например, количеств, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные погрешности и отклонения.

[1838] Специалистам в данной области техники понятны многочисленные способы и материалы, аналогичные или равноценные описанным в данном документе, которые могут быть использованы при практическом осуществлении объекта изобретения, описанного в настоящем документе. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами.

[1839] Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в тоей области техники, к которой относится объект настоящего изобретения, и соответствуют следующим публикациям: Singleton et al (1994) Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2е изд., J. Wiley & Sons, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк; и Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 5е изд., Garland Publishing, Нью-Йорк.

[1840] В тексте настоящего описания и формулы изобретения термины «содержат», «содержит» и «содержащий» использованы в неограничивающем смысле, за исключением случаев, где контекстом требуется иное. Следует понимать, что варианты реализации, описанные в настоящем документе, включают варианты, «состоящие из» и/или «состоящие по существу из».

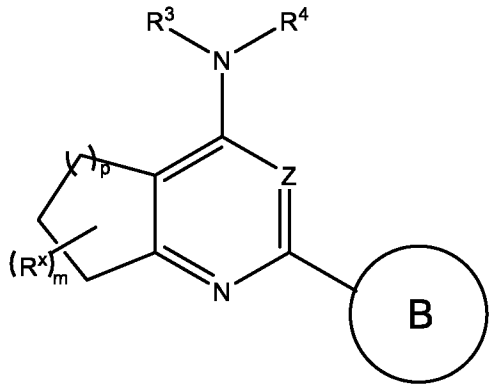
[1841] При указании диапазона значений следует понимать, что включено каждое промежуточное значение между верхним и нижним пределом указанного диапазона с точностью до десятой доли нижнего предела, если из контекста очевидно не следует иное, а также любое другое указанное или промежуточное значение в данном диапазоне. Верхний и нижний пределы таких меньших диапазонов, которые могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, также включены в настоящее описание, кроме любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если заявленный диапазон включает один или оба предела, то включены также диапазоны, исключающие один или оба из включенных пределов.

[1842] Специалистам в той области техники, к которой относится описанный объект изобретения, станут понятны многочисленные модификации и другие варианты реализации, описанные в настоящем документе, при использовании идей, представленных в изложенном описании и в сопроводительных чертежах. Таким образом, следует понимать, что описанный объект изобретения не следует ограничивать конкретными описанными вариантами реализации, и что модификации и другие варианты реализации

считаются включенными в объем прилагаемой формулы изобретения. Несмотря на то, что в настоящем документе использованы специальные термины, они использованы лишь в общем и описательном смысле и не предназначены для ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

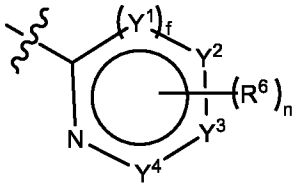
1. Соединение формулы (I'):



(I')

или его фармацевтически приемлемая соль; где

Z представляет собой N или CH;

кольцо B представляет собой  , где ≀ означает точку присоединения к остальной части молекулы;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, циано, $-NR^GR^H$, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, -O-R^{bb}, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, -S-C_1-C_3 алкила, -S-C_1-C_3 алкил-$NR^{G1}R^{H1}$, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси или -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb} необязательно замещен циано-группой, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкилом, галогеном или C_1-C_3 алкокси;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический или мостиковый гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, -SO_2-C_1-C_3 алкил, -S-C_1-C_3 алкил, -C(O)$NR^{G1}R^{H1}$ или $-NR^GR^H$;

R^{cc} представляет собой C_1-C_3 алкил; и

R^{dd} представляет собой C_1-C_3 алкил или 6-членный гетероарил;

причем указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил для R^6, R^{bb} или R^{dd} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы,

состоящей из гидрокси, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила, оксо, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

R^{G1} и R^{H1}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

и

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, O, S, SH, S-R^6, N-R^6 и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N, N-R^6, NH, O, SH или S-R^6;

f равен 0 или 1;

p равен 1 или 2;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, оксо или циано;

m равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, необязательно дейтерированного C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_3 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, циклопропила и фенила;

R^4 выбран из группы, состоящей из:

i. (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила или (6- или 7-членный моноциклический гетероциклил)-C_1-C_3 алкила; причем

указанный гетероарил или гетероциклил необязательно замещен

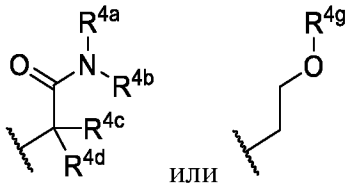
одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила, -(C_1-C_3 алкил)-T и 5-7-членного моноциклического гетероциклила;

T выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, C_3-C_7 циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила; и

при этом T или указанный арильный, циклоалкильный, гетероарильный или гетероциклильный заместитель R^4 необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси; и

если p равен 1, то C_1-C_3 алкил в (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкиле является линейным;

и

ii.  или

где

R^{4a} и R^{4g}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{10} алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, C_3-C_7 циклоалкила, 4-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спирогетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила;

R^{J1} и R^{J2} независимо представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

причем циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,

арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} или R^{4g} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила;

R^{4b} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси; или

R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкокси, гидрокси, C_1-C_3 алкилтио-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси-C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_1-C_3 алкила; или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют C_3-C_7 циклоалкил;

или, если p равен 1,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый и конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси;

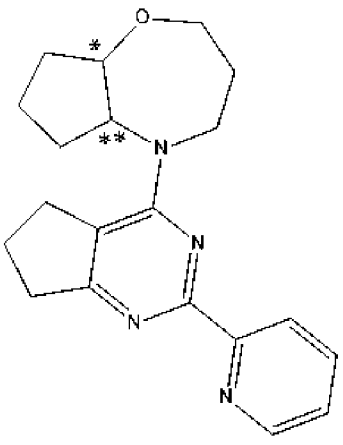
или, если p равен 2,

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, могут образовывать:

i. 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси-(C_1-C_6 алкила), гидрокси, оксо и C_1-C_3 алкокси; или

ii. 4- или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, или 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный мостиковый бициклический, конденсированный бициклический или спирогетероциклил, содержащий один, два или три гетероатома, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, C_1-C_3 алкила, гидрокси, $-NR^GR^H$ и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$;

при условии, что если структура формулы (I) представляет собой



,

* представляет собой  , и ** представляет собой  ; или

* представляет собой  , и ** представляет собой  ;

и

при этом соединение формулы (I) не представляет собой:

N-((1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-cyclopenta[*d*]пиримидин-4-амин;

4-(пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

4-(азепан-1-ил)-2-(6-пропилпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин;

1-пропил-4-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,4-диазепан-2-он; или

2-(2-(пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*d*]пиримидин-4-ил)-1,2-оксазепан; или их соль.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что p равен 1.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Z представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R^6, Y^3 представляет собой CH, и Y^4 представляет собой CH.

6. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^3 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^2 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

7. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^2 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^3, Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

8. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой N, и каждый Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, галоген-C_1-C_3 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, -S-CH_3, -$S(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и -NR^GR^H; где

R^{bb} представляет собой -NR^GR^H, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$S(O)_2CH_3$ или -SCH_3;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил или -$C(O)R^{Ga}$, где R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил;

R^{GI} и R^{HI}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил; и

при этом алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси-группе необязательно замещен гидрокси-группой, галогеном или C_1-C_3 алкокси.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, эткоси, метила, фтора, хлора, этила, -$N(CH_3)_2$, гидрокси, -OCH_2CH_2OH, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$OCH_2CH_2NH_2$, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -OCH_2CH_2F, -$OC(CH_3)_2CH_2OH$, -$OCH_2CH(CH_3)OH$, -$OCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, -$OC(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH(CH_3)CH_2OH$, -$OCH_2CH(CH(CH_3)_2)OH$, -$OCH_2CH(CH_2CH_3)OH$, -$OCH_2C(CH_2CH_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, -$OCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(O)N(CH_3)_2$, -$OCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, -$OCH_2CH(CH_2OH)OH$, -$OCH_2CH_2NH(CH_3)$, -$OCH_2CH(CF_3)OH$, -$OCH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, -$OCH_2CH(CH_2OCH_3)OH$, -$OCH_2CH(CH_2F)OH$, -$(CH_2)_3N(CH_3)_2$, -$(CH_2)_3N(CH_3)H$, -$O(CH_2)_2S(O)_2CH_3$, -$O(CH_2)_2SCH_3$, -$(CH_2)_2C(CH_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2N(CD_3)_2$ и -CH_2CH_2OH.

11. Соединение по варианту реализации 10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -OCH_2CH_2OH или -$OCH_2C(CH_3)_2OH$.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся

тем, что R^6 в каждом случае представляет собой $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ или $-OCH_2C(CH_3)_2OH$.

13. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из $-O-(C_1-C_6$ алкил)$-R^{bb}$, $-O-R^{bb}$, $-O-R^{cc}-O-R^{dd}$, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

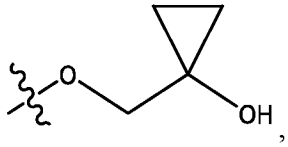
R^{cc} представляет собой C_1-C_3 алкил, и R^{dd} представляет собой 6-членный гетероарил;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический или мостиковый гетероциклил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или C_3-C_7 циклоалкил; и

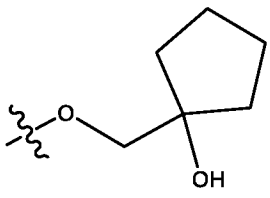
причем указанный циклоалкил, гетероарил или гетероциклил для R^6, R^{bb} или R^{dd} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо, галоген-C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила.

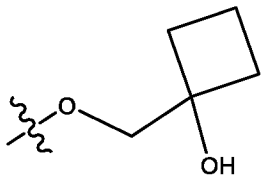
14. Соединение п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из циклопропила, $-O-R^{bb}$, $-O-(CH_2)-R^{bb}$, $-O-(CH_2)_2-R^{bb}$, $-O-(CH_2)_2-O-$пиридазинила и необязательно C_1-C_3 алкил-замещенного имидазолила; где

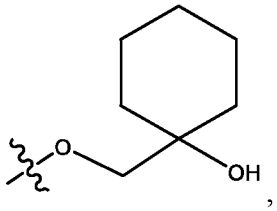
R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, оксетанила, диоксоланила, азетидинила, морфолинила, пиперазинила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, имидазолила, тетразолила, пиридазинила, пиперидинила, тиоморфолинила и пирролидинила, каждый из которых необязательно замещен гидрокси-группой, оксо-группой, фтором, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, метокси-группой, этилом или метилом.

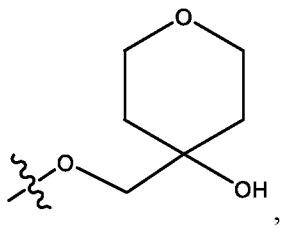
15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из 

,

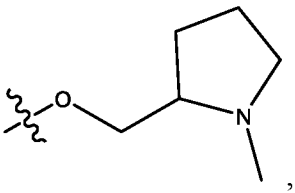
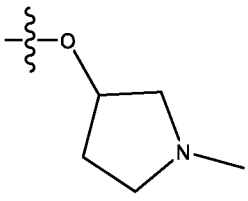
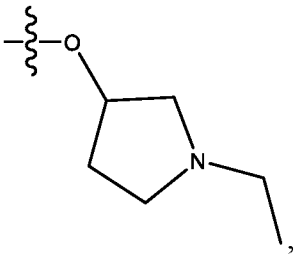
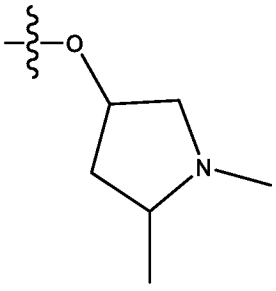
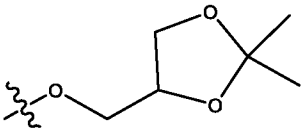
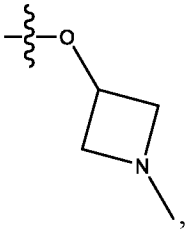
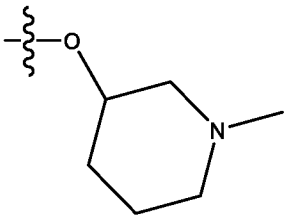
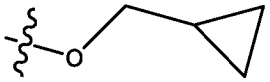
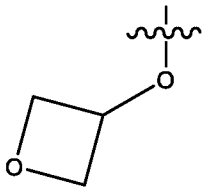
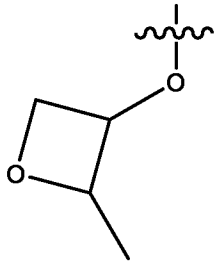
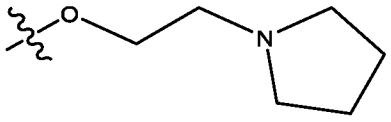
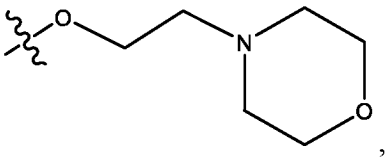
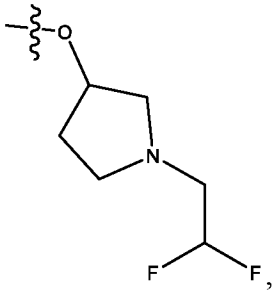
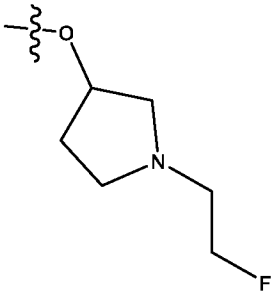
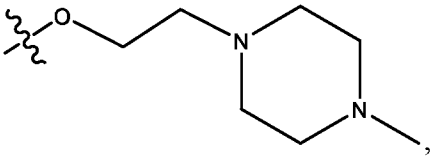
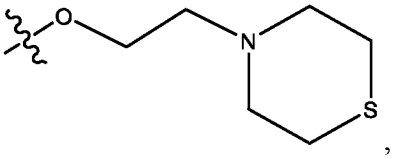
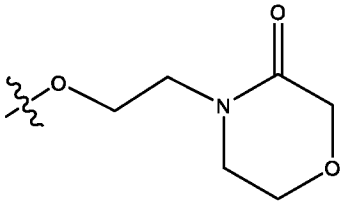
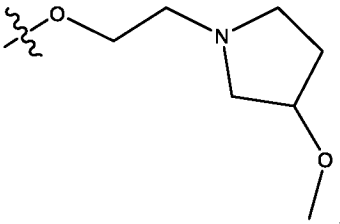
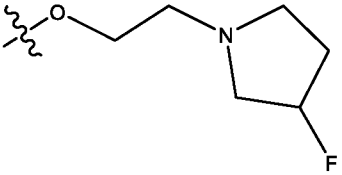
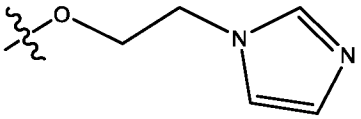
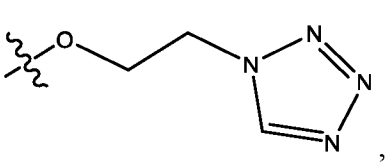
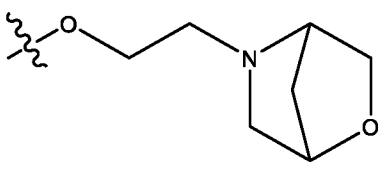
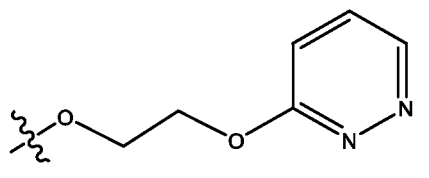


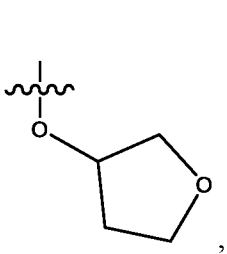
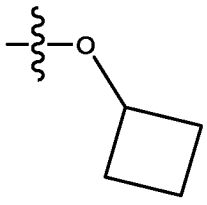
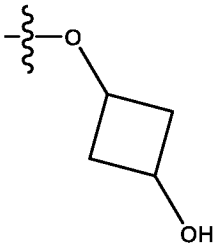
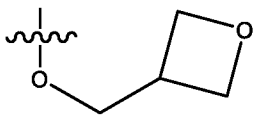
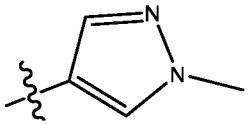
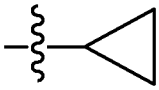
,


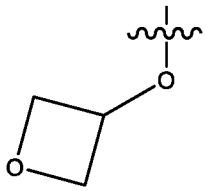
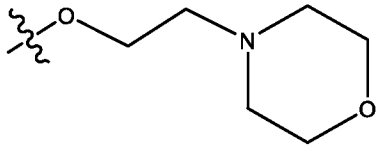
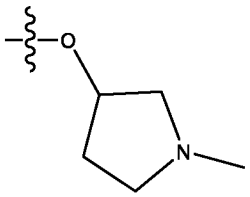
,


,


,

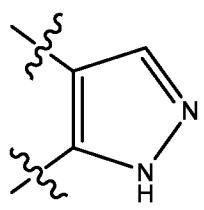
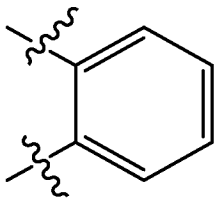
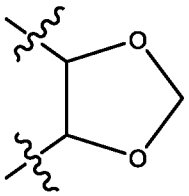
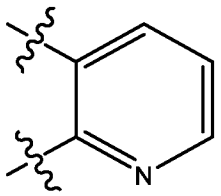
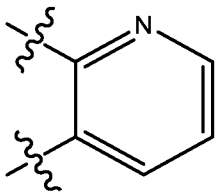
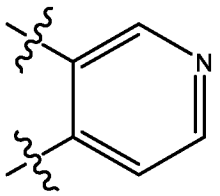
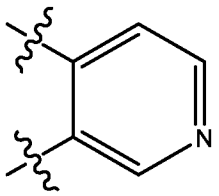
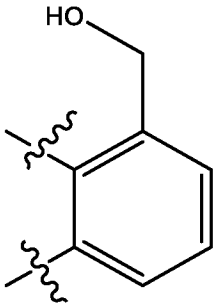
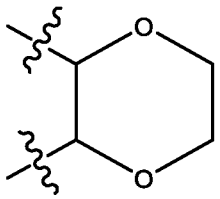
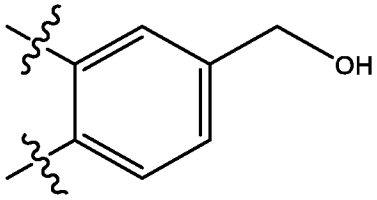
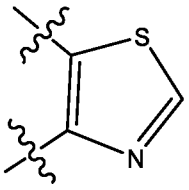
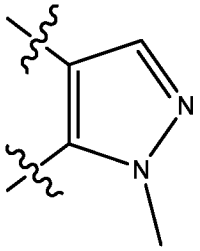
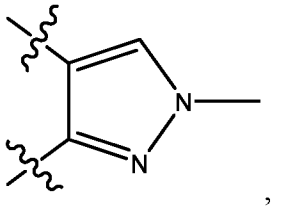
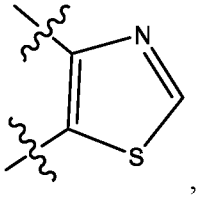
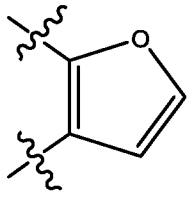
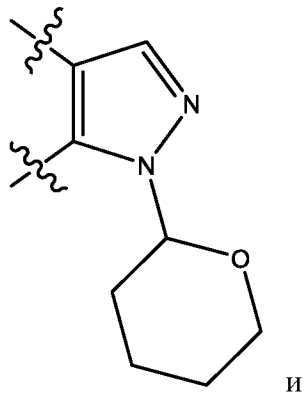
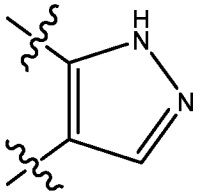

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,






и  , где означает точку присоединения к кольцу B.

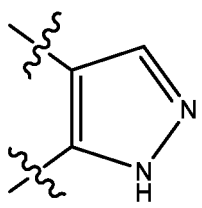
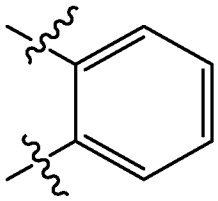
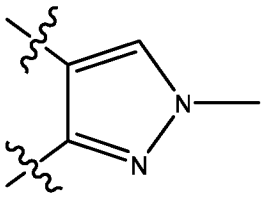
16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 представляет собой  ,  или  .

17. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила.

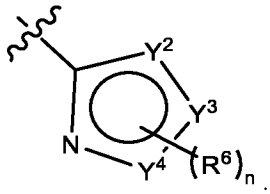
18. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют пиразолильное, диоксанильное, пиридинильное, пиримидинильное, тиазолильное, фуранильное, диоксоланильное или фенильное кольцо, конденсированное с кольцом B, причем указанное кольцо необязательно замещено одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, метокси, тетрагидропиранила, $-CH_2OH$ и метила.

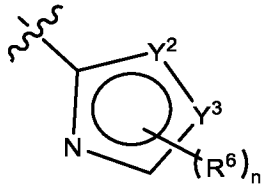
19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  , конденсированное с кольцом B, причем пара представляет собой присоединение указанного кольца к кольцу B.

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них,

образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из  ,  и  , конденсированное с кольцом B.

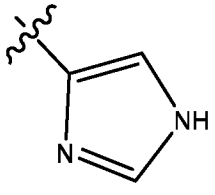
21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что f равен 1.

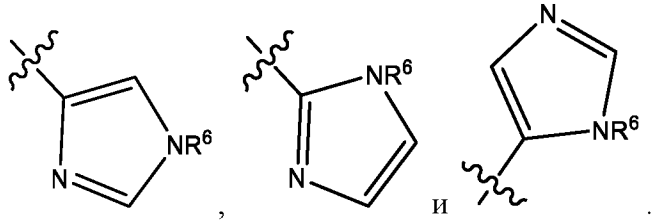
22. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что f равен 0, и кольцо B представляет собой  .

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что кольцо B представляет собой  ; где

n равен 0 или 1; и

Y^2 и Y^3, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N, NH, NR^6, S, O и CR^6, при условии, что только один из Y^2 и Y^3 может представлять собой N, NH, NR^6, S или O.

24. Соединение по п. 22 или 23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что кольцо B выбрано из группы, состоящей из  ,



25. Соединение по любому из пп. 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила и гидрокси-C_1-C_3 алкила.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метила, этила, *н*-пропила, -CH_2CH_2OH и -$CH_2CH_2CH_2OH$.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 1.

28. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 0.

29. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 2.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что один R^6 выбран из группы, состоящей из метила и метокси, а другой R^6 выбран из группы, состоящей из метила, метокси, галогена и -OCH_2CH_2OH.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, -CD_3, этила, фенила, -CH_2CF_3 и -CH_2CH_2OH.

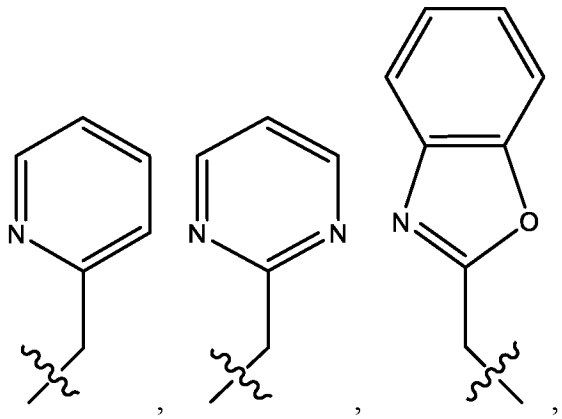
32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой метил.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль,

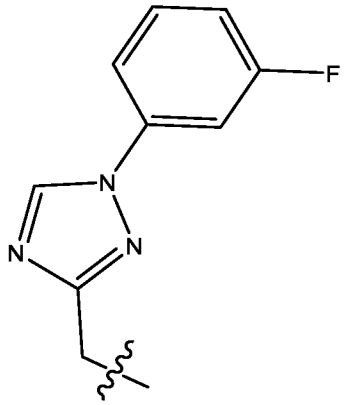
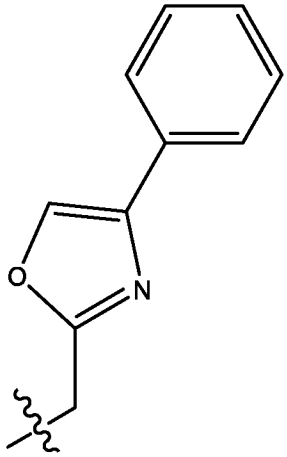
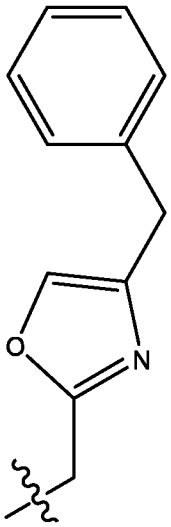
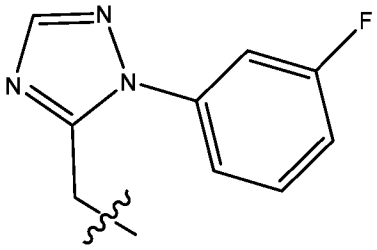
отличающиеся тем, что R^4 представляет собой (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-метил, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, C_3-C_7 циклоалкила, -(C_1-C_3 алкил)-фенила и 5-7-членного моноциклического гетероциклила, и при этом указанный фенил отдельно или в составе -(C_1-C_3 алкил)-фенила, циклоалкил, или гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых отдельно выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, галогена и гидрокси.

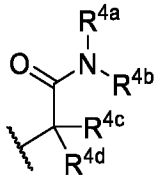
34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой (6-членный гетероарил)-метил, причем по меньшей мере один из кольцевых атомов, который находится в орто-положении относительно точки присоединения в указанном 6-членном гетероариле, представляет собой атом азота.

35. Соединение по п. 33 или 34 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из пиридинил-метила, пиримидинил-метила, бензоксазол-метила, оксазолил-метила и триазолил-метила, каждый из которых необязательно замещен фенилом или бензилом, и при этом указанный фенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, метила и хлора.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 выбран из группы, состоящей из 

,
,
,

37. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой  .

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2SCH_3$; и R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; или R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый R^{4c} и R^{4d} представляет собой водород.

40. Соединение по любому из пп. 37-39 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} представляет собой водород.

41. Соединение по любому из пп. 37-40, или его фармацевтически приемлемая соль,

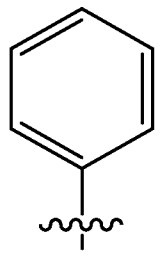
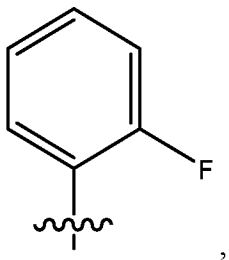
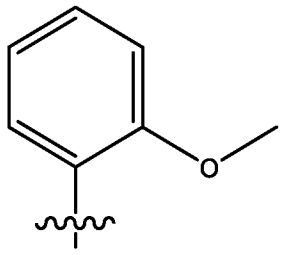
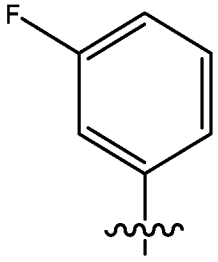
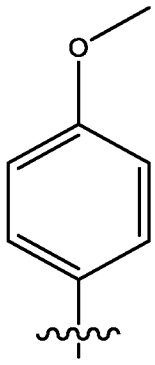
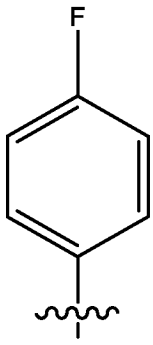
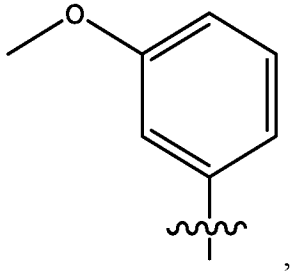
отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил.

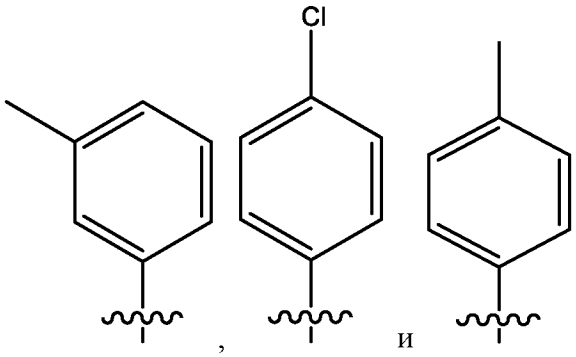
42. Соединение по п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил или 3-метилпентан-3-ил.

43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой трет-бутил или изопропил.

44. Соединение по любому из пп. 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

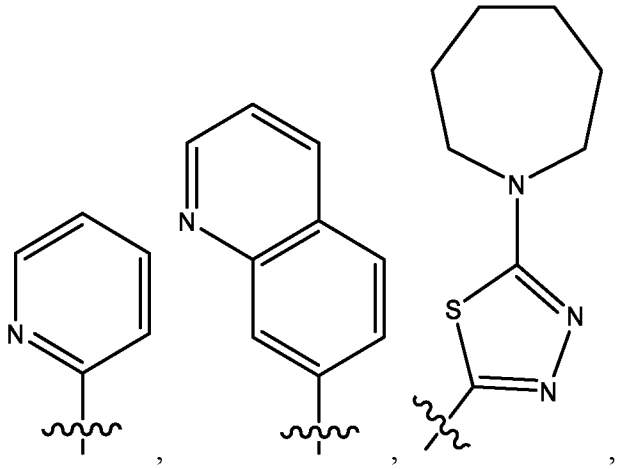
45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и метокси.

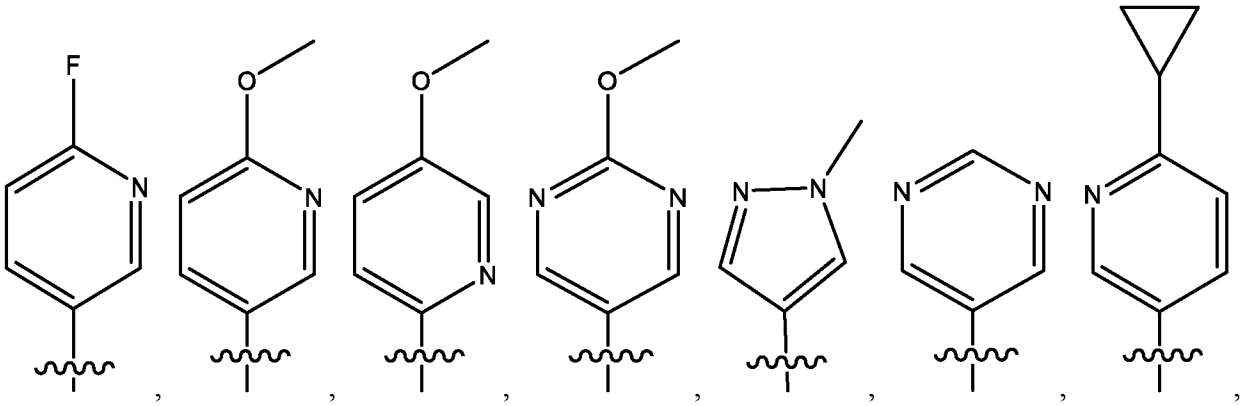
46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

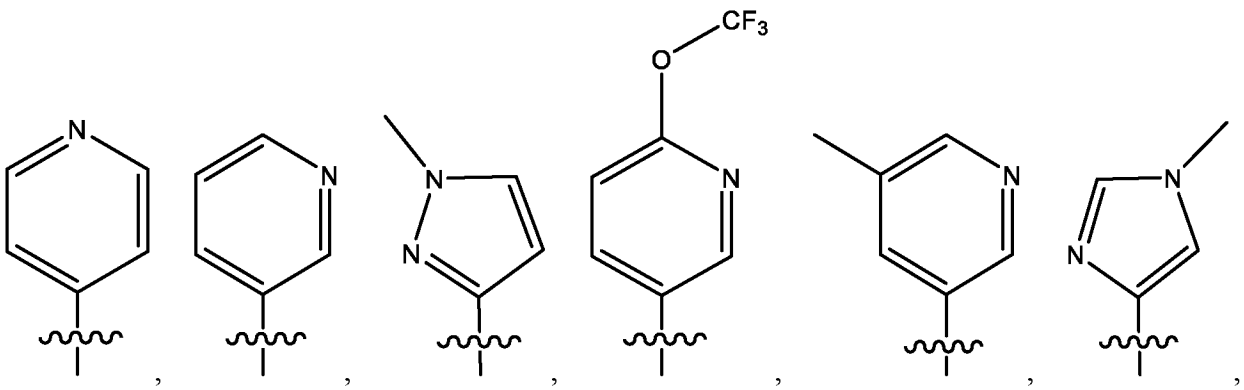


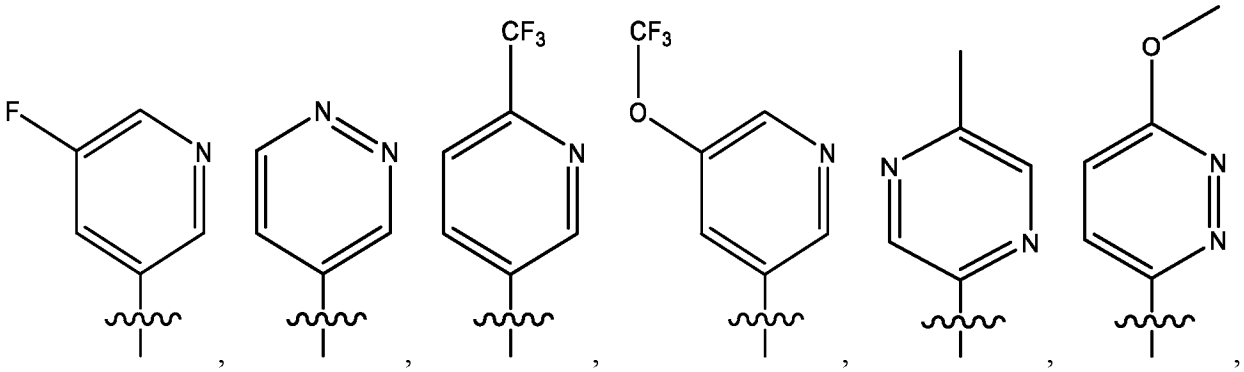
47. Соединение по любому из пп. 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой 5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или спирогетероциклила.

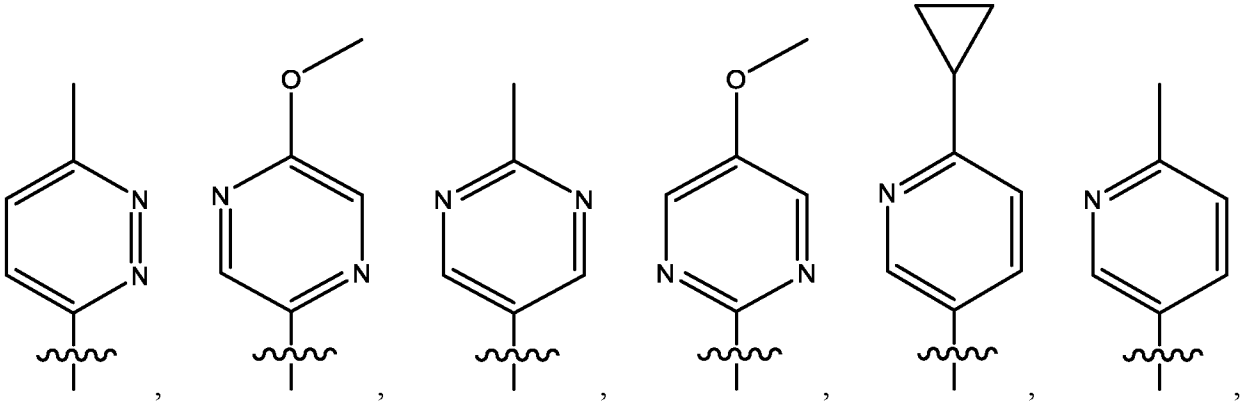
48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил или хинолинил, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси, азепанила, циклопропила, $-CF_3$, $-OCF_3$ или метила.

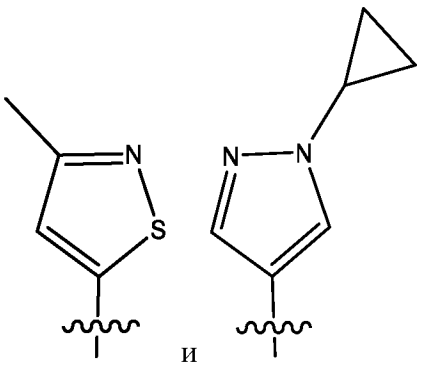
49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из 







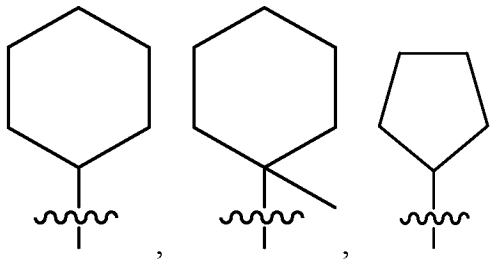
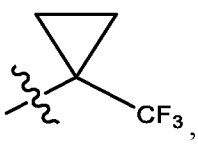


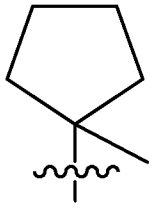
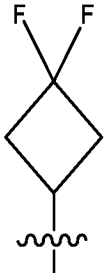


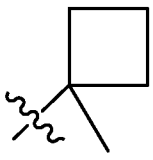
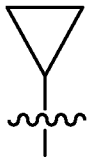
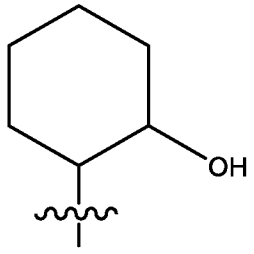
и .

50. Соединение по любому из пп. 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой C_3-C_7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

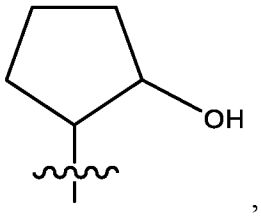
51. Соединение по п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, --CF_3, фтора или гидрокси.

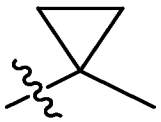
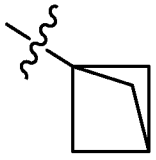
52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из  , , ,


,  , 

,  ,  , 

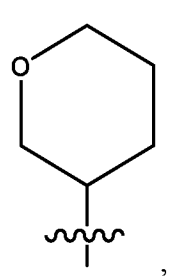
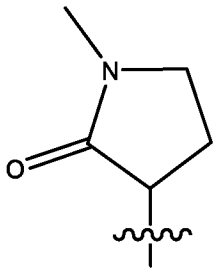
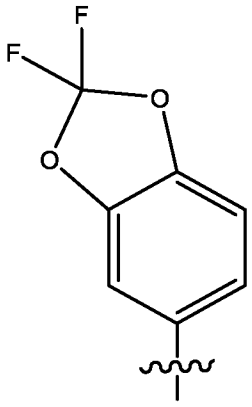
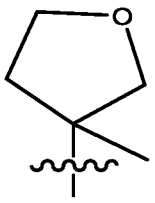
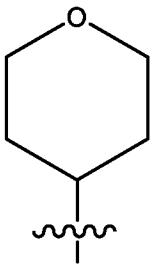
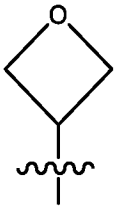
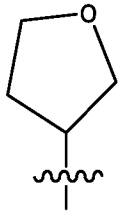
,



,  и  .

53. Соединение по любому из пп. 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой 4-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила.

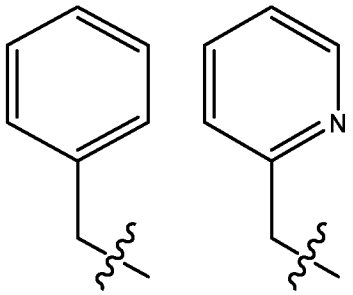
54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила, оксетанила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо.

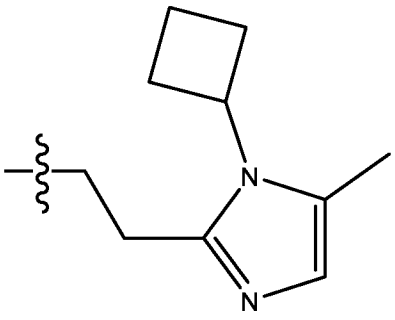
55. Соединение по п. 54 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

56. Соединение по любому из пп. 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкил или (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического гетероциклила.

57. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из бензила, 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этила и пиридинилметила.

58. Соединение по п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из 

, и 

.

59. Соединение по любому из пп. 37-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из гидрокси-C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила и -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, где R^{J1} и R^{J2}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил.

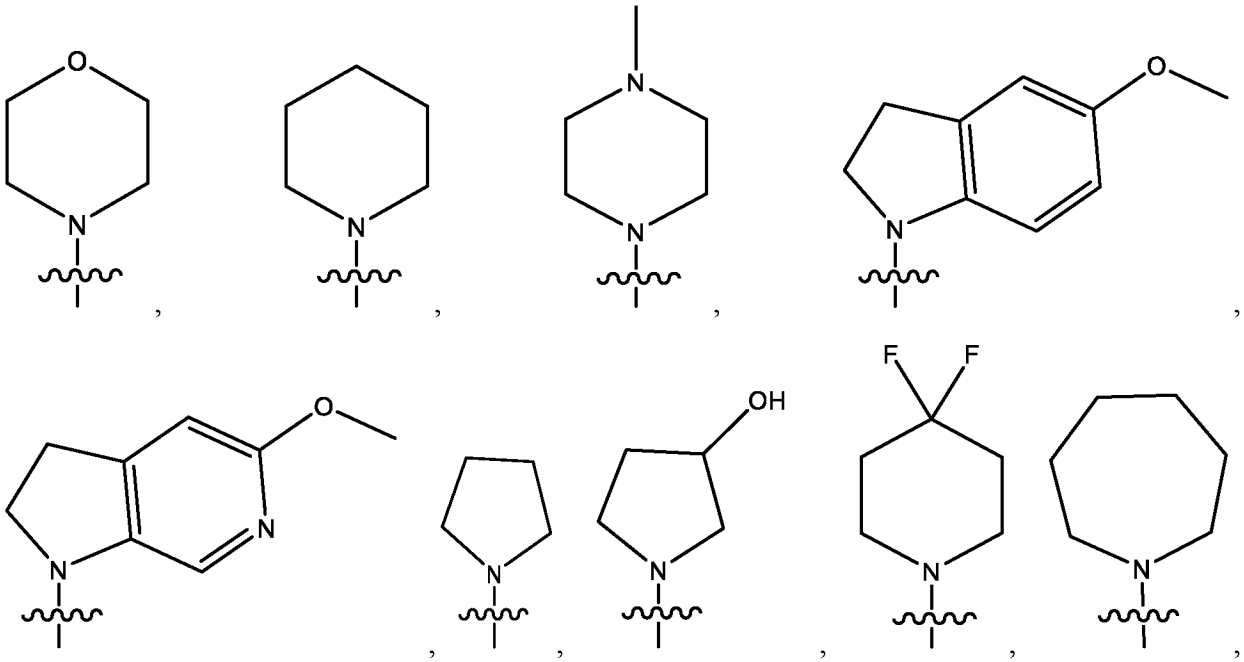
60. Соединение по п. 59 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_2CF_3$.

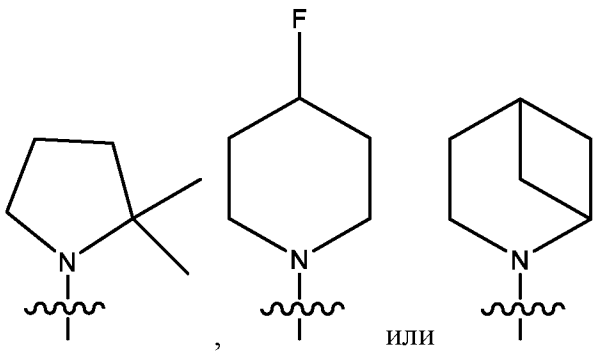
61. Соединение по п. 60, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} представляет собой $-C(CH_3)_2CH_2OH$.

62. Соединение по любому из пп. 37-39 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси.

63. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азепанил, индолинил, азабицикло[3.1.1]гептанил, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин или пиперазинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, метила, фтора и метокси.

64. Соединение по п. 63 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют

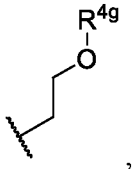




, или .

65. Соединение по любому из пп. 37 или 41-61 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_3 алкила.

66. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} и R^{4c} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидин-2-он или пирролидин-2-он, необязательно замещенный одним или двумя метилами.

67. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой 

, где R^{4g} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила и C_1-C_3 алкила.

68. Соединение по п. 67 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4g} выбран из группы, состоящей из фенила и метила.

69. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя

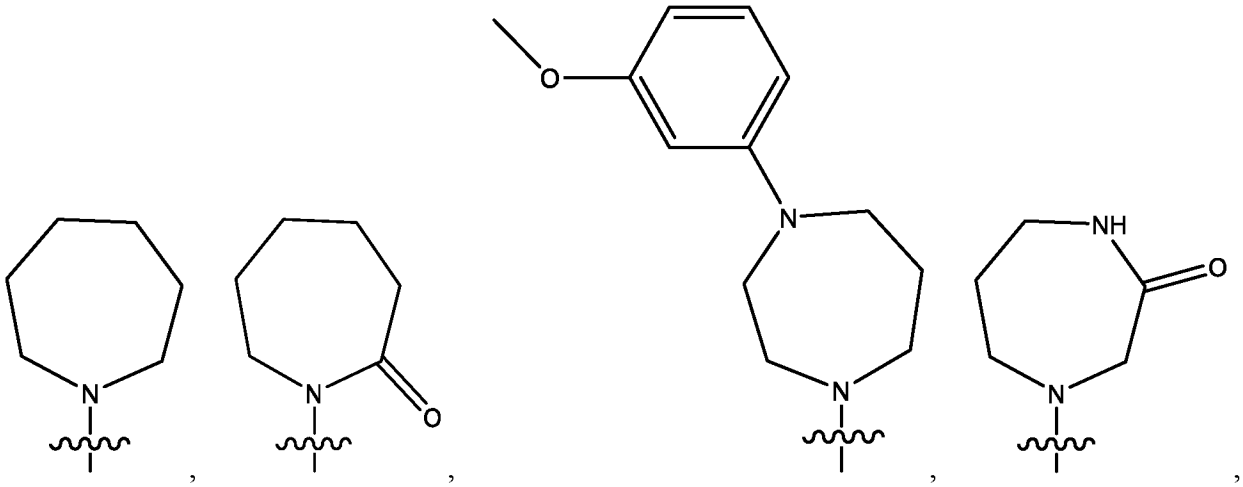
заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

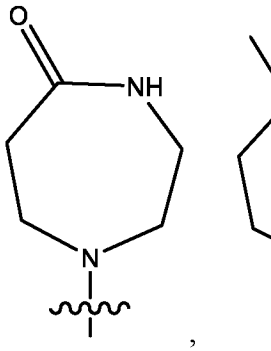
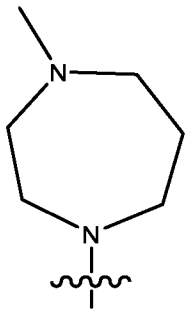
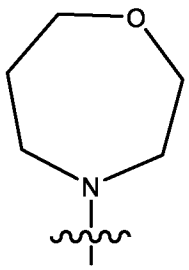
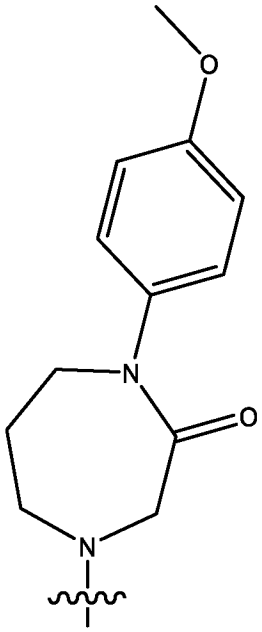
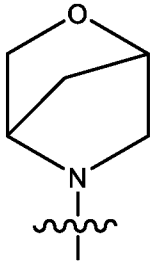
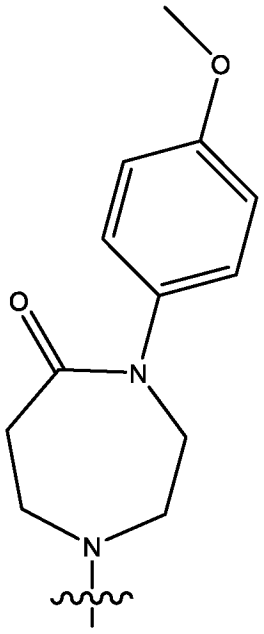
при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила.

70. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют моноциклический 7-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом, причем указанный гетероциклил необязательно замещен одним метилом или оксо-группой; или 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий два гетероатома, причем указанные гетероатомы представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, метила и оксо, и при этом указанный фенил необязательно замещен метокси-группой.

71. Соединение по п. 70 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют

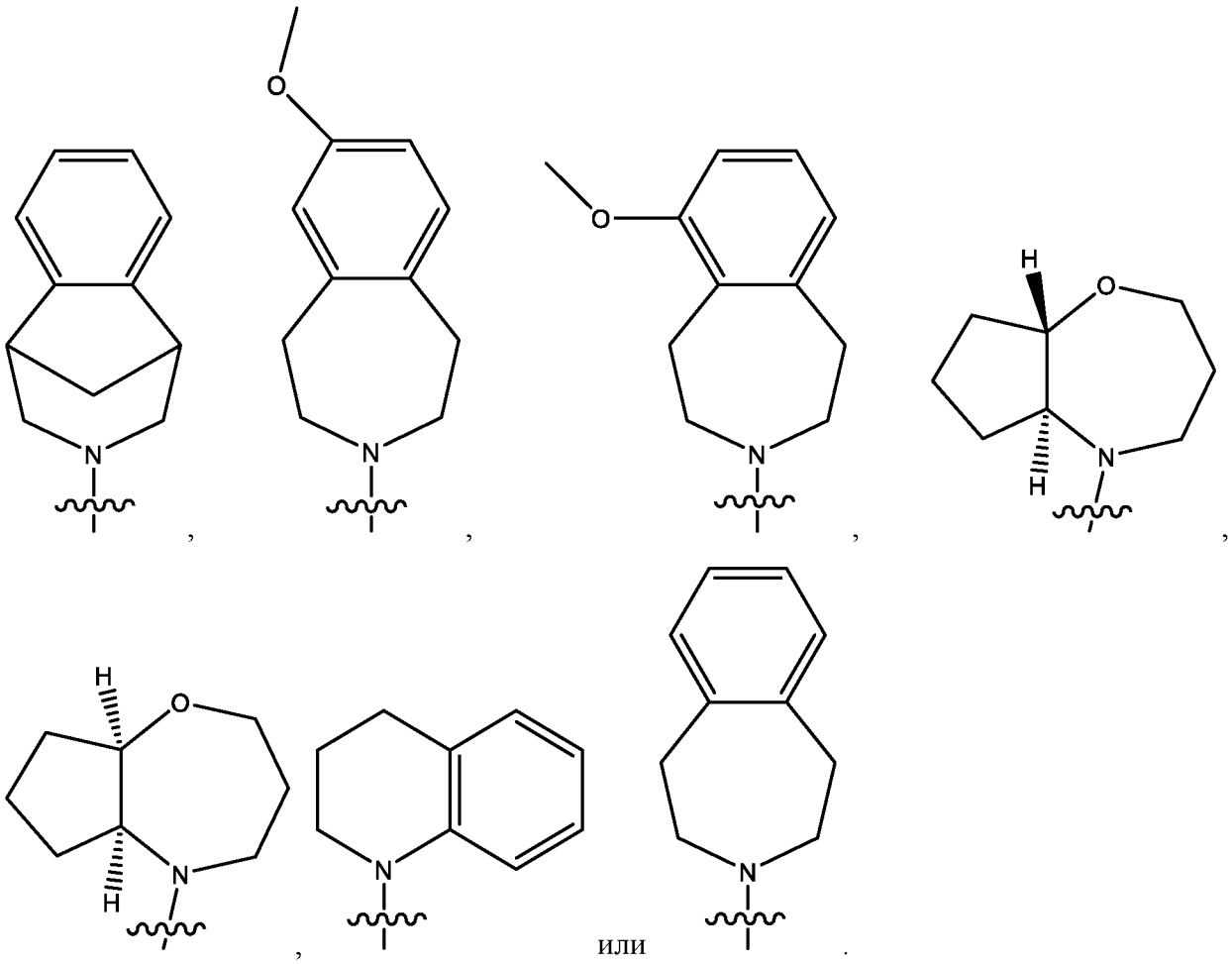


,


,

,

,

,

или

.

72. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, или 12-членный бициклический конденсированный и мостиковый гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси, гидрокси и галогена.

73. Соединение по п. 72 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют



74. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом; причем

указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен группой $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1 или 2;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фенила, циклопентила и циклогексила;

и

указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и $-NR^qR^w$; где

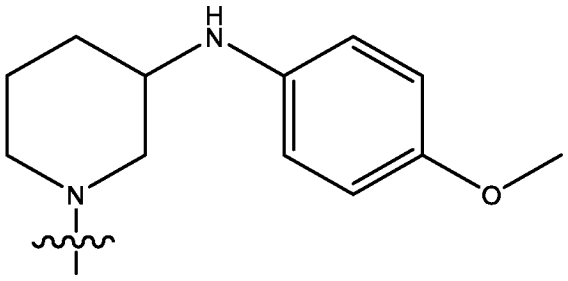
R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный

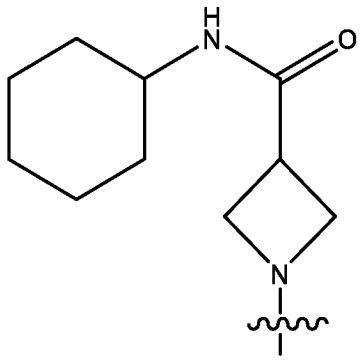
бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил; и

при этом указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси.

75. Соединение по п. 74 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют



или



.

76. Соединение по любому из пп. 1-75 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^x в каждом случае представляет собой метил.

77. Соединение по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что m равен 0.

78. Соединение по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что m равен 2.

79. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что

Z представляет собой N;

p равен 1;

f равен 1;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_{10} алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, циано, -NR^GR^H, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb},

-O-R^{bb}, -(C_1-C_6 алкил)-$NR^{GI}R^{HI}$, галоген-C_1-C_3 алкила, -O-R^{cc}-O-R^{dd}, 5-7-членного моноциклического гетероарила и C_3-C_6 циклоалкила; где

алкильный фрагмент в гидрокси-C_1-C_{10} алкокси или -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb} необязательно замещен гидрокси-группой, гидрокси-C_1-C_3-алкилом, галогеном или C_1-C_3 алкокси;

R^{bb} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, C_3-C_7 циклоалкил или -NR^GR^H;

R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил;

при этом указанный циклоалкил, гетероциклил или гетероарил для R^6 или R^{bb} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила;

и

R^{G1} и R^{H1}, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород, -C(O)R^{Ga} или необязательно дейтерированный C_1-C_3 алкил; где

R^{Ga} представляет собой C_1-C_3 алкил или водород;

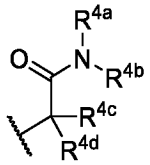
или

две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, конденсированный с кольцом B, C_4-C_7 циклоалкил, конденсированный с кольцом B, фенил, конденсированный с кольцом B, или 5-6-членный моноциклический гетероарил, конденсированный с кольцом B; причем

указанный гетероциклил, фенил, циклоалкил или гетероарил, конденсированный с кольцом B, необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, гидрокси-C_1-C_3-алкила, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила;

n равен 0, 1 или 2;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, фенила, -CH_2CH_2OH и необязательно дейтерированного метила или этила;

R^4 представляет собой  ; где

R^{4c} выбран из группы, состоящей из водорода, метила, изопропила, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2SCH_3$;

R^{4d} выбран из группы, состоящей из водорода и метила;

или

R^{4c} и R^{4d} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют циклопропильное кольцо;

R^{4b} представляет собой водород или метил;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_{10} алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 алкил-$NR^{J1}R^{J2}$, C_3-C_7 циклоалкила, 5-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического или мостикового бициклического гетероциклила, C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила, 4-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероарила, (C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил)-C_1-C_3 алкила и (5-10-членный моноциклический или конденсированный бициклический гетероарил)-C_1-C_3 алкила; причем указанный циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, арилалкил или гетероарилалкил для R^{4a} необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, галоген-C_1-C_3 алкокси, оксо, C_3-C_7 циклоалкила и 5-10-членного моноциклического или конденсированного бициклического гетероциклила;

R^{J1} и R^{J2} независимо представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

или

R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют 5-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический или мостиковый бициклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, галоген-C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

R^x в каждом случае представляет собой C_1-C_3 алкил; и

m равен 0, 1 или 2.

80. Соединение по п. 79 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что m равен 0.

81. Соединение по п. 79 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что m равен 2, и R^x в каждом случае представляет собой метил.

82. Соединение по любому из пп. 79-81 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6;

Y^3 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^2 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6;

Y^2 представляет собой N, и каждый Y^1, Y^3, Y^4 представляет собой CH или C-R^6;

или

Y^1 представляет собой N, и каждый Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

83. Соединение по п. 82 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y^1 представляет собой CH, Y^2 представляет собой C-R^6, Y^3 представляет собой CH, и Y^4 представляет собой CH.

84. Соединение по любому из пп. 79-83 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси-C_1-C_3 алкила, гидрокси-C_1-C_6 алкокси, гидрокси-C_1-C_{10}-алкила, -O-R^{bb}, -O-(C_1-C_6 алкил)-R^{bb}, галоген-C_1-C_3 алкокси, -O-R^{cc}-O-R^{dd} галоген-C_1-C_3 алкила, C_3-C_6 циклоалкила и -NR^GR^H; где

R^{bb} представляет собой -NR^GR^H, 4-7-членный моноциклический гетероциклил или C_3-C_7 циклоалкил;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

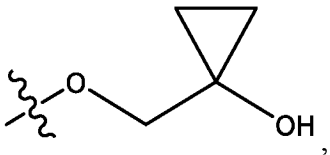
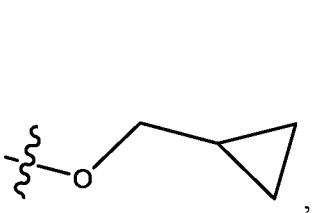
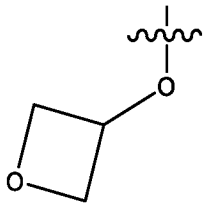
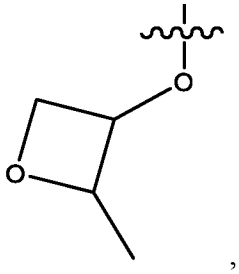
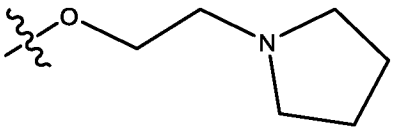
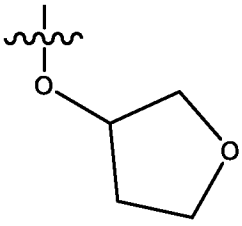
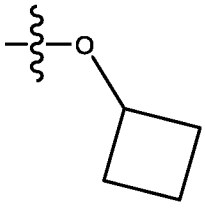
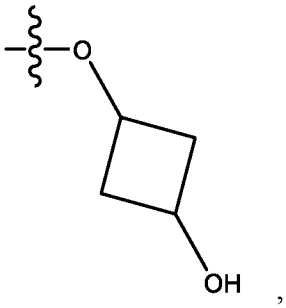
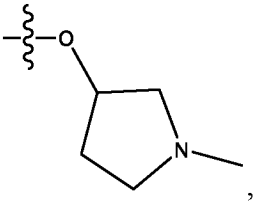
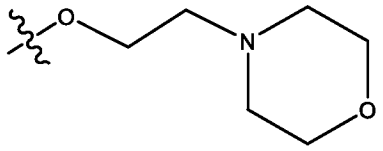
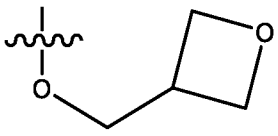
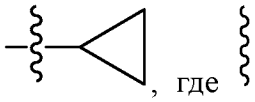
R^{cc} и R^{dd}, каждый независимо, представляют собой C_1-C_3 алкил; и при этом

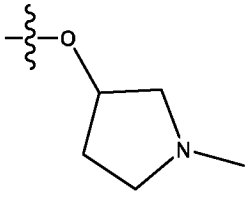
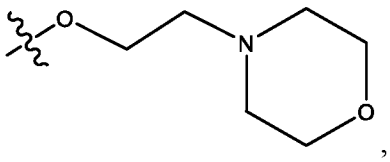
указанный циклоалкил или гетероциклил для R^6 или R^{bb} необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 алкила.

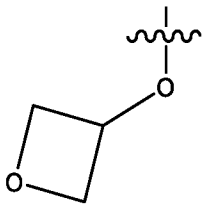
85. Соединение по п. 84 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{bb} выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, тетрагидрофуранила, оксетанила, морфолинила и пирролидинила, каждый из которых

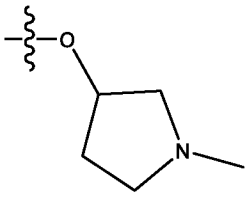
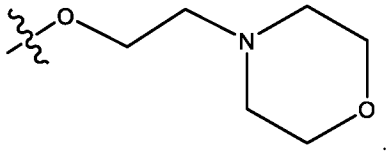
необязательно замещен гидрокси-группой или метилом; или R^{bb} представляет собой $-N(CH_3)_2$.

86. Соединение по любому из пп. 79-85 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, метила, фтора, хлора, этила, $-N(CH_3)_2$, гидрокси, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-OCH_2CH(CH_2OCH_3)OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

, где
означает точку присоединения к кольцу B.

87. Соединение по п. 86 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$,

или

,



88. Соединение по п. 87 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6 в каждом случае представляет собой метокси, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$,  или  .

89. Соединение по любому из пп. 79-83 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что две группы R^6 вместе с атомом, к которому присоединена каждая из них, образуют пиразолильное, диоксанильное, пиридинильное, пиримидинильное, тиазолильное, фуранильное, диоксоланильное или фенильное кольцо, конденсированное с кольцом B, причем указанное кольцо необязательно замещено одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, метокси, тетрагидропиранила, $-CH_2OH$ и метила.

90. Соединение по любому из пп. 79-89 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой метил.

91. Соединение по любому из пп. 79-90 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что n равен 1.

92. Соединение по любому из пп. 79-91 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4b} представляет собой водород.

93. Соединение по любому из пп. 79-92 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^{4a} выбран из группы, состоящей из:

i. трет-бутила или изопропила;

ii. фенила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и метокси;

iii. пиридинила, пиримидинила, пиразолила, изотиазолила, пиридазинила или

хинолинила, необязательно замещенного одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, хлора, метокси, азепанила, циклопропила, $-CF_3$, $-OCF_3$ и метила;

iv. циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и бицикло[1.1.1]пентан-1-ила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, $-CF_3$, фтора и гидрокси;

v. тетрагидрофуранила, пирролидинила, бензо[d][1,3]диоксолила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, метокси и оксо;

vi. бензила, 2-(1-циклобутил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)этила и пиридинил-метила;

и

vii. $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

94. Соединение по любому из пп. 79-91, отличающееся тем, что R^{4a} и R^{4b} вместе с атомом, к которому присоединен каждый из них, образуют пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азепанил, индолинил, азабицикло[3.1.1]гептанил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора и метокси.

95. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что

Z представляет собой N;

f равен 1;

R^6 в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, $-NR^GR^H$, галогена и C_1-C_3 алкокси;

p равен 1;

n равен 0 или 1;

R^G и R^H, каждый независимо, представляют собой водород или C_1-C_3 алкил;

Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CH, N и C-R^6, при условии, что 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 могут представлять собой N;

R^x в каждом случае представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_3 алкокси, гидрокси или циано;

m равен 0; и

R^3 и R^4, вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют:

i. 7-членный конденсированный бициклический гетероциклил, 7-членный мостиковый бициклический гетероциклил или 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один или два гетероатома;

причем если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит один гетероатом, то указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидрокси, C_1-C_3 алкокси, циано и C_1-C_3 алкила; и

если указанный 7-членный моноциклический гетероциклил содержит два гетероатома, то указанные гетероатомы, каждый независимо, представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, циано, оксо, галогена, галоген-C_1-C_3 алкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила; и

при этом указанный арил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, гидрокси, галогена и C_1-C_3 алкила;

ii. 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом;

причем указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкокси, оксо и $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1, 2 или 3;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси, C_1-C_3 алкила, C_3-C_7 циклоалкила и C_6-C_{10} моноциклического или конденсированного бициклического арила;

причем указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси;

или

iii. 8-, 9-, 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, или 12-членный бициклический мостиковый, конденсированный гетероциклил, причем указанный 8-, 9- или 11-членный гетероциклил содержит один гетероатом, и указанный 10- или 12-членный гетероциклил содержит один или два гетероатома; и при этом указанный 10-, 11- или 12-членный гетероциклил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси и гидрокси.

96. Соединение по п. 95 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой CH или C-R^6.

97. Соединение по п. 95 или 95 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^6, если он присутствует, выбран из группы, состоящей из -$N(CH_3)_2$, метила, метокси, фтора и хлора.

98. Соединение по любому из пп. 95-97 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, причем указанный гетероциклил необязательно замещен одним метилом или оксо-группой; или 7-членный моноциклический или мостиковый бициклический гетероциклил, содержащий два гетероатома, причем указанные гетероатомы представляют собой N или O, и указанный гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фенила, метила и оксо, и при этом указанный фенил необязательно замещен метокси-группой.

99. Соединение по любому из пп. 95-97 или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 10- или 11-членный конденсированный бициклический гетероциклил, содержащий один гетероатом, или 12-членный бициклический конденсированный, мостиковый гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 алкокси, гидрокси и галогена.

100. Соединение по любому из пп. 95-97 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому присоединен каждый из них, образуют 4- или 6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий один гетероатом; причем

указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен группой $-(CH_2)_sC(=O)NR^kR^l$; где

s равен 0, 1 или 2;

R^k представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

R^l выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фенила, циклопентила и циклогексила;

и

указанный 6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3 алкокси, оксо, галогена, циано и NR^qR^w; где

R^q представляет собой водород или C_1-C_3 алкил;

R^w представляет собой C_6-C_{10} моноциклический или конденсированный бициклический арил или C_3-C_7 циклоалкил, причем указанный арил или циклоалкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 алкила, гидрокси и C_1-C_3 алкокси.

101. Соединение по п. 1, выбранное из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

102. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-101 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

103. Способ ингибирования транспорта железа, опосредованного ферропортином, у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-101 или фармацевтической композиции по п. 102.