

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292642 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.06

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.03

(54) ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА KRAS G12C И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2020/094307; PCT/
CN2021/075503; PCT/CN2021/090216;
PCT/CN2021/096134

(32) 2020.06.04; 2021.02.05; 2021.04.27;
2021.05.26

(33) CN

(86) PCT/CN2021/098083

(87) WO 2021/244603 2021.12.09

(71) Заявитель:
АНТЕНДЖИН ДИСКАВЕРИ
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:

Шань Бо, Ван Цзянь, Хоу Бин, Ши
Чжунян, Чэнь Пэн, Юйвэнь Хуэй, Ма
Синцюань, Ду Чжу, Мэй Джей (CN)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к новым соединениям, полезным в качестве ингибиторов белка KRAS, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения посредством введения этих соединений или фармацевтических композиций.

A1

202292642

202292642

A1

PCT/CN2021/098083

МПК: C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ИНГИБИТОРЫ БЕЛКА KRAS G12C И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Область изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к новым соединениям, полезным в качестве ингибиторов белка KRAS, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам лечения посредством введения этих соединений или фармацевтических композиций.

Предшествующий уровень техники

Онкопротеин KRAS представляет собой GTPазу (гуанозинтрифосфатазу) и является важным медиатором внутриклеточных сигнальных путей, которые участвуют в росте и выживании опухолевых клеток. В нормальных клетках KRAS действует как молекулярный переключатель, чередуя неактивное состояние при связывании с GDP (гуанозиндифосфат) и активное состояние при связывании с GTP (гуанозинтрифосфат). Переходу между этими состояниями способствуют факторы обмена гуаниновых нуклеотидов, которые способствуют присоединению GTP и активируют KRAS, а также гидролиз GTP, который катализируется GTPаза-активирующими белками для инактивации KRAS. Связывание GTP с KRAS способствует связыванию эффекторов для запуска путей передачи сигнала, включая путь RAF-MEK-ERK (MAPK (путь, содержащий митоген-активируемую протеинкиназу)).

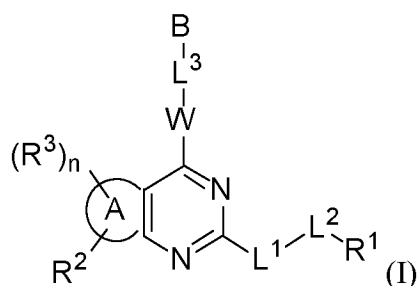
Активирующие мутации в KRAS являются дифференциальным признаком рака и предотвращают ассоциацию GTPаза-активирующих белков, тем самым стабилизируя связывание эффекторов и усиливая передачу сигналов KRAS. KRAS G12C присутствует примерно в 13% случаев аденокарциномы легкого, 3% случаев колоректального рака и 2% случаев других солидных опухолей. Таким образом, KRAS, в частности KRAS G12C, является общепризнанной онкологической мишенью исключительной важности.

Несмотря на то, что был достигнут прогресс в нацеливании на KRAS G12C, нацеливание на этот ген с помощью малых молекул все еще остается серьезной проблемой. Соответственно, в данной области техники существует потребность в разработке улучшенных низкомолекулярных соединений, которые ингибируют KRAS, в частности KRAS G12C.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены соединения, включая их стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и пролекарства, которые способны модулировать белки KRAS G12C. Также предложены способы применения таких соединений для лечения различных заболеваний или состояний, таких как рак.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо A выбрано из группы, состоящей из насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила и гетероарила;

L¹ представляет собой связь, O, S или N(R^a);

L² выбран из группы, состоящей из связи, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

R¹ выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^b;

R² выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^c;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, гидроксила, -NR^dR^e, -C(O)NR^dR^e, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного

или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^f ; или R^4 и R^5 , R^4 и R^6 , R^4 и R^7 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^cR^d$, карбоксигруппой, карбамоилом, арилом или гетероарилом;

W представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен одним или более чем одним R^g ;

L^3 представляет собой связь, алкил или $-NR^d$;

B представляет собой электрофильную группировку, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина в положении 12 мутантного белка K-Ras G12C;

R^a независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксигруппы, ацила, $-NR^dR^e$, карбамоила, карбоксигруппы, алкила, алкенила, алкинила, алкоксигруппы, алкоксиалкила, циклоалкилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, гидроксигруппы, $-NR^dR^e$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^d)(R^e)$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, алкоксигруппы, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила и гетероарила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой или амином;

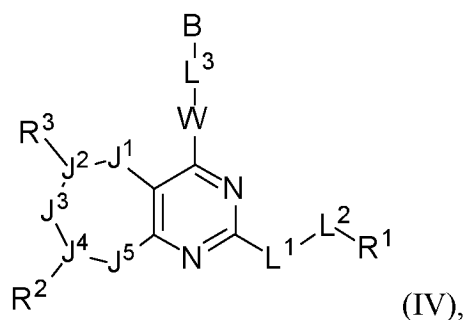
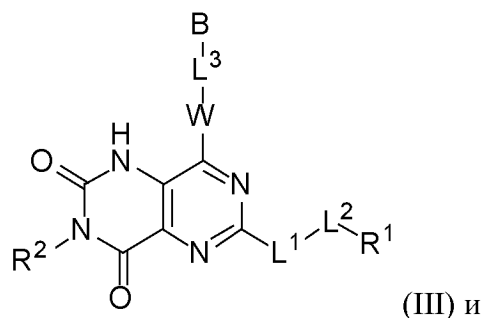
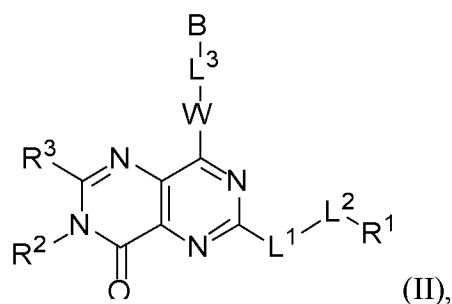
каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, гидроксигруппы, $-NR^cR^d$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксигруппы, $-NR^dR^e$, карбамоила, карбоксигруппы, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила и насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, где каждый из алкила,

алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^dR^e$, карбокси, карбамоилом, галогеналкилом, арилом или гетероарилом;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы, выбранной из группы, состоящей из:



или их фармацевтически приемлемые соли,

где

J^1 отсутствует или представляет собой $CH(R^4)$, NR^4 , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^2 отсутствует или представляет собой CR^5 , N , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^3 отсутствует или представляет собой $CH(R^6)$, NR^6 , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^4 отсутствует или представляет собой CR^7 , N , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^5 отсутствует или представляет собой $CH(R^8)$, NR^8 , SO_2 или $P(O)CH_3$;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, гидроксигруппы, $-NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила,

насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^f ; или

R^2 и любой из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^cR^d$, карбоксигруппой, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

R^3 и любой из R^4 , R^5 , R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^cR^d$, карбоксигруппой, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

R^4 и любой из R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^cR^d$, карбоксигруппой, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^cR^d$, карбоксигруппой, карбамоилом, арилом или гетероарилом.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

определение того, что рак связан с мутацией KRAS G12C; и

введение субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования метастазирования опухоли, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ регулирования активности мутантного белка KRAS G12C, включающий взаимодействие мутантного белка KRAS G12C с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью или с фармацевтической композицией по настоящему изобретению.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ получения меченого мутантного белка KRAS G12C, включающий взаимодействие мутантного белка KRAS G12C с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, с получением в результате меченого мутантного белка KRAS G12C.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для ингибирования метастазирования опухоли.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для лечения рака.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для ингибирования метастазирования опухоли.

Подробное описание изобретения

Далее будет сделана подробная ссылка на некоторые воплощения настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы в сопровождающих структурах и формулах. Хотя настоящее изобретение будет описано в соответствии с приведенными воплощениями, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения этими воплощениями. Напротив, настоящее изобретение предназначено для охвата всех вариантов, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения. Специалист в данной области техники сможет определить множество способов и материалов, подобных или эквивалентных описанным здесь, которые могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если одна или более чем одна из включенных ссылок и аналогичных материалов отличается или противоречит настоящей заявке, включая определенные термины, использование терминов, описанные методы и тому подобное, но не ограничиваясь ими, настоящее изобретение имеет преимущественную силу. Все ссылки, патенты, заявки на патенты, цитируемые в настоящем изобретении, включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Следует принимать во внимание, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для лучшего понимания описаны в контексте отдельных воплощений, также могут быть представлены в комбинации в одном воплощении. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного воплощения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Следует отметить, что используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа тех же понятий, если в контексте четко не оговорено иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество соединений.

Определения

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версией CAS (Химическая реферативная служба), Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренний переплет, и конкретные функциональные группы обычно определяют, как описано там. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группировки и реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 2nd Edition, University Science Books, Sausalito, 2006; Smith and March March's

Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 3rd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, 2018; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004; полное содержание каждого из которых включено в данное описание посредством ссылки.

В различных местах настоящего изобретения описаны связывающие заместители. В частности, предполагается, что каждый связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, $-NR(CR'R'')$ - включает как $-NR(CR'R'')$ -, так и $-(CR'R'')NR$ -. Там, где в структуре определено требуется связывающая группа, переменные Маркуша, перечисленные для такой группы считаются связывающими группами. Например, если в структуре требуется связывающая группа, и определение группы Маркуша для такой переменной включает «алкил», тогда очевидно, что «алкил» представляет собой связывающую алкиленовую группу.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приведен без указания атома, посредством которого такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан посредством любого атома в такой формуле. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда какая-либо переменная (например R^i) встречается более одного раза в любой части или формуле соединения, ее определение в каждом конкретном случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 группировками R^i , тогда группа может быть возможно замещена группировками R^i в количестве до двух, и R^i в каждом случае выбран независимо от определения R^i . Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый здесь термин « C_{i-j} » указывает диапазон количества атомов углерода, где i и j представляют собой целые числа, и диапазон количества атомов углерода включает конечные значения (то есть i и j) и каждое целое значение между ними, и где j больше i . Например, C_{1-6} обозначает диапазон от одного до шести атомов углерода, включая один атом углерода, два атома углерода, три атома углерода, четыре атома углерода, пять атомов углерода и шесть атомов углерода. В некоторых воплощениях термин « C_{1-12} » означает от 1 до 12, в частности от 1 до 10, в частности от 1 до 8, в частности от 1 до 6, в частности от 1 до 5, в частности от 1 до 4, в частности от 1 до 3 или, в частности, от 1 до 2 атомов углерода.

Используемый здесь термин «ацил» относится к $\text{C}(=\text{O})\text{-R}$, где R представляет собой заместитель, такой как водород, алкил, циклоалкил, арил или гетероциклил, где алкил, циклоалкил, арил и гетероциклил являются такими, как определено здесь.

Используемый здесь термин «алкил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным ниже. Термин « C_{i-j} алкил» относится к алкилу, имеющему от i до j атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 10 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 9 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкильные группы содержат от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры « C_{1-10} алкила» включают метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил. Примеры « C_{1-6} алкила» представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «алкенил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным ниже, и включает радикалы, имеющие «*цис*» и «*транс*» ориентацию или, альтернативно, «E» и «Z» ориентацию. В некоторых воплощениях алкенильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкенильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкенильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 9 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 7 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, от 2 до 5 атомов углерода, 2 до 4 атомов углерода, от 2 до 3 атомов углерода, а в некоторых воплощениях алкенильные группы содержат 2 атома углерода. Примеры алкенильной группы включают этиленил (или винил), пропенил (аллил), бутенил, пентенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, 5-гексенил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «алкинил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к углеводородному радикалу с прямой или

разветвленной цепью, имеющему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, который возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем, описанным здесь. В некоторых воплощениях алкинильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкинильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкинильные группы содержат от 2 до 11 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 9 атомов углерода, от 2 до 8 атомов углерода, от 2 до 7 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода, от 2 до 5 атомов углерода, 2 до 4 атомов углерода, от 2 до 3 атомов углерода, а в некоторых воплощениях алкинильные группы содержат 2 атома углерода. Примеры алкинильной группы включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «алкоксил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к исходной молекуле через атом кислорода. Термин «C_{i-j}алкокси» означает, что алкильная группировка алкоксигруппы имеет от *i* до *j* атомов углерода. В некоторых воплощениях алкоксигруппы содержат от 1 до 10 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкоксигруппы содержат от 1 до 9 атомов углерода. В некоторых воплощениях алкоксигруппы содержат от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры «C₁₋₆алкоксила» включают метокси, этокси, пропокси (например *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси, неопентокси, *n*-гексокси и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «алкоксиалкил» относится к радикалу формулы -R''OR', где R' и R'' независимо представляют собой алкил, как определено выше.

Используемый здесь термин «амино» относится к группе -NH₂. Аминогруппы также могут быть замещены одной или более чем одной группой, такой как алкильная, арильная, карбонильная или другая аминогруппа.

Используемый здесь термин «арил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к моноциклическим и полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от 5 до 20 членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 12 членов кольца. Примеры «арила» включают фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобные, которые могут иметь один или более чем один заместитель, но не ограничиваются ими. Также в объем термина «арил», используемого здесь, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более чем одним дополнительным

кольцом. В случае полициклической кольцевой системы нужно, чтобы лишь одно из колец было ароматическим (например 2,3-дигидроиндол), хотя все кольца могут быть ароматическими (например хинолин). Второе кольцо также может быть конденсировано или присоединено мостиковой связью. Примеры полициклического арила включают бензофуранил, инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Арильные группы могут быть замещены в одном или более чем одном положении кольца заместителями, как описано выше.

Используемый здесь термин «карбамоил» относится к $-C(O)NH_2$.

Используемый здесь термин «карбокси» относится к $-COOH$.

Используемый здесь термин «циклоалкил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к одновалентной неароматической, насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической и полициклической кольцевой системе, в которой все кольцевые атомы представляют собой углерод и которая содержит по меньшей мере три атома углерода, образующих кольцо. В некоторых воплощениях циклоалкил может содержать от 3 до 12 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 9 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 8 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 7 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, от 3 до 5 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 12 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 10 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 9 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 8 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 7 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 6 атомов углерода, образующих кольцо, от 4 до 5 атомов углерода, образующих кольцо. Циклоалкильные группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкильные группы могут быть замещены. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может представлять собой насыщенную циклическую алкильную группу. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может представлять собой частично ненасыщенную циклическую алкильную группу, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь или тройную связь в кольцевой системе. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа может быть моноциклической или полициклической. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил, но не ограничиваются ими. Примеры полициклической циклоалкильной группы включают адамантил, норборнил,

флуоренил, спиропентадиенил, спиро[3,6]-деканил, бицикло[1,1,1]пентенил, бицикло[2,2,1]гептенил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы - $R'R''$, где R' представляет собой алкил, как определено выше, а R'' представляет собой циклоалкил, как определено выше.

Используемый здесь термин «циано» относится к -CN.

Используемый здесь термин «галоген» относится к атому, выбранному из фтора (или фтора), хлора (или хлора), брома (или брома) и йода (или йода).

Используемый здесь термин «галогеналкил» относится к алкилу, как определено выше, который замещен одним или более чем одним галогеном, как определено выше. Примеры галогеналкила включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота (включая N-оксиды).

Используемый здесь термин «гетероарил», и как часть другого термина, и как независимо используемый, относится к арильной группе, имеющей помимо атомов углерода один или более чем один гетероатом. Гетероарильная группа может являться моноциклической. Примеры моноциклического гетероарила включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил, бензофуранил и птеридинил, но не ограничиваются ими. Гетероарильная группа также включает полициклические группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более чем одним арильным, циклоалифатическим или гетероциклическим кольцом, где радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Примеры полициклического гетероарила включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, бензо[1,3]диоксолил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазазолил, хинолил, изохинолил, дигидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гетероцикл» относится к насыщенной или частично ненасыщенной карбоциклической группе, в которой один или более чем один атом кольца представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота, фосфора и тому подобного, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, где один или более чем один кольцевой атом возможно может быть независимо замещен одним или более чем одним заместителем. В некоторых воплощениях гетероцикл представляет собой насыщенный гетероцикл. В некоторых воплощениях гетероцикл представляет собой частично ненасыщенный гетероцикл, имеющий одну или более чем одну двойную связь в кольцевой системе. В некоторых воплощениях гетероцикл может содержать любую окисленную форму углерода, азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. «Гетероцикл» также включает радикалы, в которых гетероциклические радикалы конденсированы с насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (то есть ароматическим) карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Гетероциклический радикал может быть связан с углеродом или азотом, где это возможно. В некоторых воплощениях гетероцикл связан углеродом. В некоторых воплощениях гетероцикл связан азотом. Например, группа, полученная из пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (связанный азотом) или пиррол-3-ил (связанный углеродом). Кроме того, группа, полученная из имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (связанный азотом) или имидазол-3-ил (связанный углеродом).

В некоторых воплощениях термин «3-12-членный гетероцикл» относится к 3-12-членной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической гетероциклической кольцевой системе, имеющей от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Конденсированные, спиро- и мостиковые кольцевые системы также включены в объем этого определения. Примеры моноциклического гетероцикла включают оксетанил, 1,1-диоксотетрагидропирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротииенил, пирролил, фуранил, тиенил, пирозолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, тиазолил, пиперидил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, придазинил, триазинил, пиридонил, пиримидонил, пиазинонил, пиримидонил, придазонил, пирролидинил, триазинонил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры конденсированного гетероцикла включают фенильное конденсированное кольцо или пиридиновое конденсированное кольцо, такое как хинолинильная, изохинолинильная, тетрагидрохинолинильная, тетрагидроизохинолинильная, хиноксалинильная, хинолизилинильная, хиназолинильная, азаиндолизилинильная, птеридинилильная, хроменилильная, изохроменилильная, индолилильная,

изоиндолильная, индолизинильная, индазолильная, пуринильная, бензофуранильная, изобензофуранильная, бензимидазолильная, бензотиенильная, бензотиазолильная, карбазолильная, феназинильная, фенотиазинильная, фенантридинильная, имидазо[1,2-а]пиридилильная, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридилильная, [1,2,3]триазоло[4,3-а]пиридилильная группы и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры спирогетероцикла включают спиропиранил, спирооксазинил и тому подобные, но не ограничиваются ими. Примеры мостикового гетероцикла включают морфанил, гексаметилентетраминил, 3-аза-бицикло[3.1.0]гексан, 8-аза-бицикло[3.2.1]октан, 1-аза-бицикло[2.2.2]октан, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) и тому подобные, но не ограничиваются ими.

Используемый здесь термин «гидроксил» относится к -ОН.

Используемый здесь термин «оксо» относится к заместителю =О.

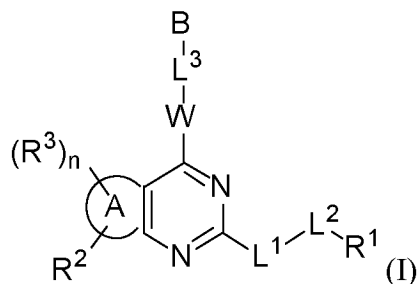
Используемый здесь термин «частично ненасыщенный» относится к радикалу, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для включения колец, имеющих несколько участков ненасыщенности, но не предназначен для включения ароматических (то есть полностью ненасыщенных) группировок.

Используемый здесь термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «возможно» или нет, означает, что один или более чем один атом водорода в указанной группировке заменен подходящим заместителем. Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает косвенное условие, что такое замещение соответствует возможной валентности замещенного атома и что замещение приводит к получению стабильного или химически возможного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и так далее. Если не оговорено особо, «возможно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждом положении. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители могут быть замещены сами по себе, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», понятно, что ссылки на химические группировки здесь включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или группировку косвенно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Соединения

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, способы синтеза соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, и различные варианты применения раскрытых соединений.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо А выбрано из группы, состоящей из насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила и гетероарила;

L^1 представляет собой связь, O, S или $N(R^a)$;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

R^1 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^b ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, гидроксила, $-NR^dR^e$, $-C(O)NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила,

гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^f ; или

R^4 и R^5 , R^4 и R^6 , R^4 и R^7 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксидом, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом;

W представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен одним или более чем одним R^g ;

L^3 представляет собой связь, алкил или $-NR^d$;

B представляет собой электрофильную группировку, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина в положении 12 мутантного белка K-Ras G12C;

R^a независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксидом, ацила, $-NR^dR^e$, карбамоила, карбоксила, алкила, алкенила, алкинила, алкоксила, алкоксиалкила, циклоалкилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, гидроксидом, $-NR^dR^e$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^d)(R^e)$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, алкоксила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила и гетероарила возможно замещен циано, галогеном, гидроксидом или амином;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, гидроксидом, $-NR^cR^d$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксидом, $-NR^dR^e$, карбамоила, карбокси, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила

и насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^dR^e$, карбоксигруппой, карбамоилом, галогеналкилом, арилом или гетероарилом;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл.

В некоторых воплощениях кольцо А представляет собой гетероарил.

В некоторых воплощениях L^1 представляет собой О.

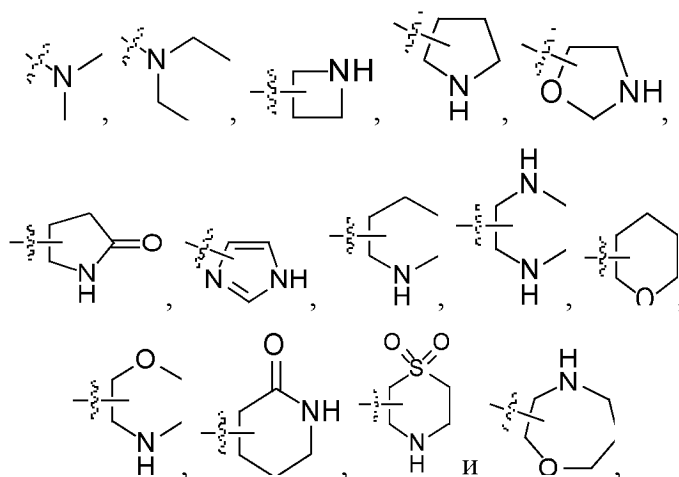
В некоторых воплощениях L^2 представляет собой связь.

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой алкил.

В некоторых воплощениях L^2 представляет собой метил, этил или пропил.

В некоторых воплощениях R^1 представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый циклоалкил и гетероцикл возможно замещен одним или более чем одним R^b . В некоторых воплощениях каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксигруппы, ацила, $-NR^dR^e$, алкила, алкоксила, алкоксиалкила и циклоалкилалкила.

В некоторых воплощениях, R^1 представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:

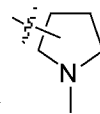


каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^b .

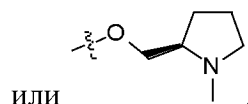
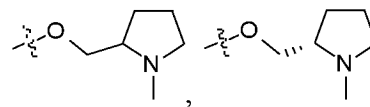
В некоторых воплощениях каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, ацила, $-NR^dR^e$, алкила, алкоксила, алкоксиалкила и циклоалкилалкила. В

некоторых воплощениях каждый R^b представляет собой галоген или алкил. В некоторых воплощениях каждый R^b представляет собой фтор, хлор или метил.

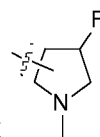
В некоторых воплощениях R^1 представляет собой



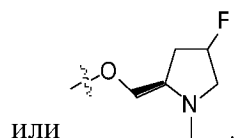
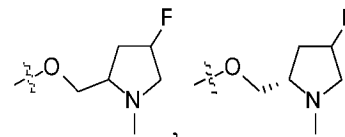
В некоторых воплощениях $-L^1-L^2-R^1$ представляет собой



В некоторых воплощениях R^1 представляет собой

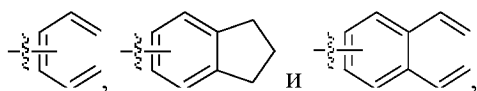


В некоторых воплощениях $-L^1-L^2-R^1$ представляет собой



В некоторых воплощениях R^2 представляет собой арил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c . В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила.

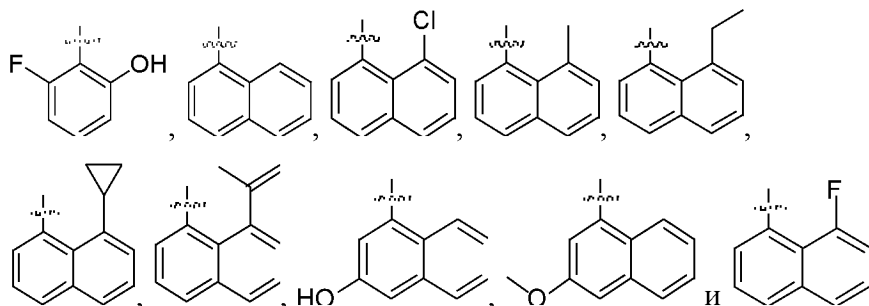
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из:



каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^c .

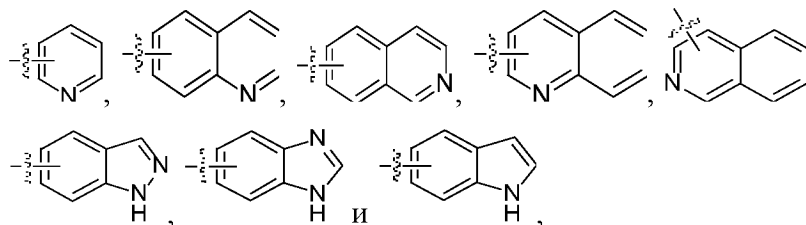
В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила. В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного циклоалкила. В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, гидроксила, метила, этила, 2-метилпропенила, метоксила и циклопропила.

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых воплощениях R^2 представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c . В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $-NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила.

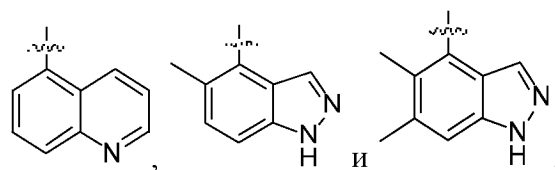
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^c .

В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $-NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила. В некоторых воплощениях каждый R^c представляет собой галоген или алкил. В некоторых воплощениях каждый R^c выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и этила.

В некоторых воплощениях R^2 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из оксо, алкила и арила, где алкил и арил возможно замещены одним или более чем одним R^c . В некоторых воплощениях R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, $-NR^dR^e$, алкила.

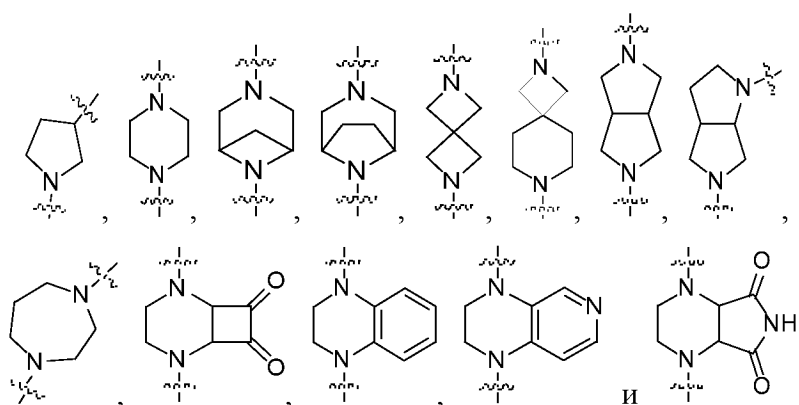
В некоторых воплощениях R^3 выбран из группы, состоящей из оксо, метила, этила, трифторметила и фенила.

В некоторых воплощениях два R^3 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, возможно

замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид и $-NR^cR^d$.

В некоторых воплощениях W представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более чем одним R^g . В некоторых воплощениях R^g представляет собой алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циано, галогена и гидроксид.

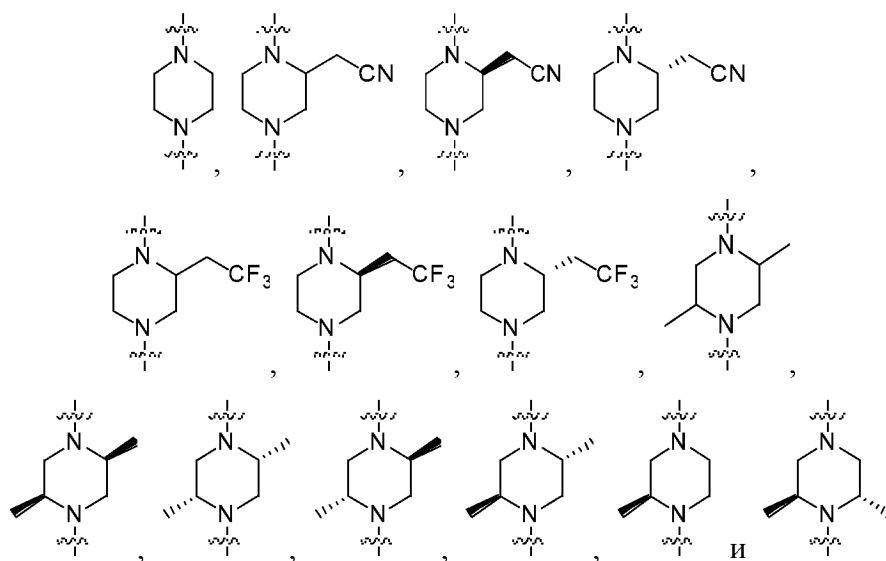
В некоторых воплощениях W представляет собой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^g .

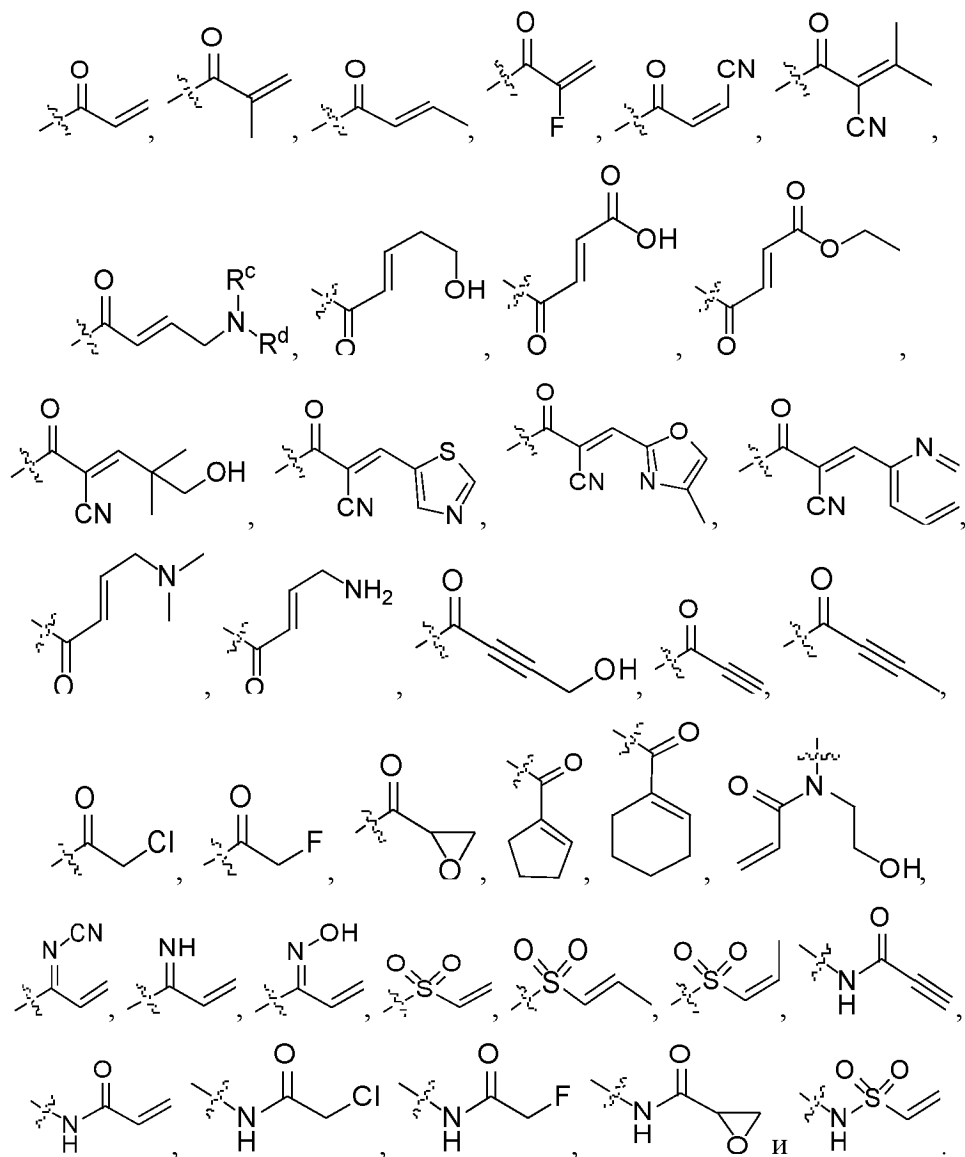
В некоторых воплощениях каждый R^g представляет собой алкил, возможно замещенный циано. В некоторых воплощениях каждый R^g представляет собой метил, возможно замещенный циано.

В некоторых воплощениях W выбран из группы, состоящей из:

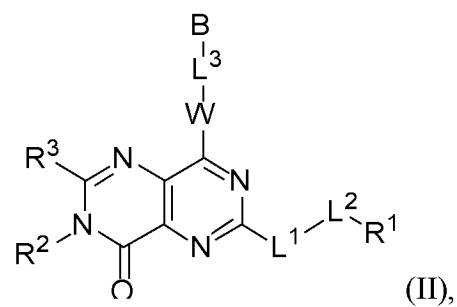


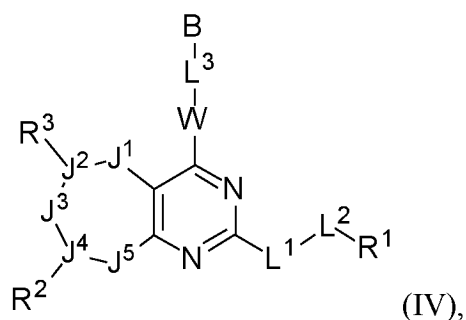
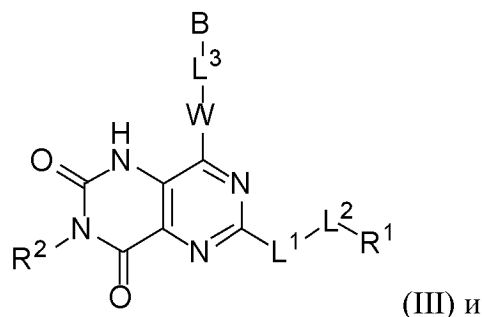
В некоторых воплощениях L^3 представляет собой связь или $-NR^d$.

В некоторых воплощениях В выбран из группы, состоящей из:



В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль,

где

J^1 отсутствует или представляет собой $\text{CH}(\text{R}^4)$, NR^4 , SO_2 или $\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$;

J^2 отсутствует или представляет собой CR^5 , N , SO_2 или $\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$;

J^3 отсутствует или представляет собой $\text{CH}(\text{R}^6)$, NR^6 , SO_2 или $\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$;

J^4 отсутствует или представляет собой CR^7 , N , SO_2 или $\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$;

J^5 отсутствует или представляет собой $\text{CH}(\text{R}^8)$, NR^8 , SO_2 или $\text{P}(\text{O})\text{CH}_3$;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, гидроксила, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^f ; или

R^2 и любой из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксидом, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

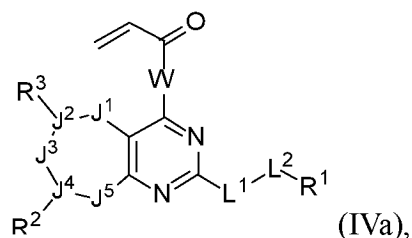
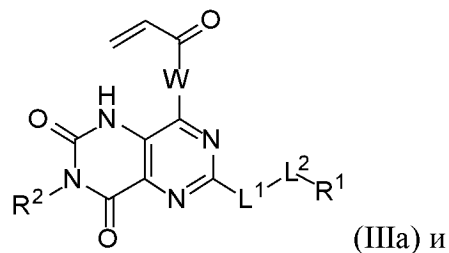
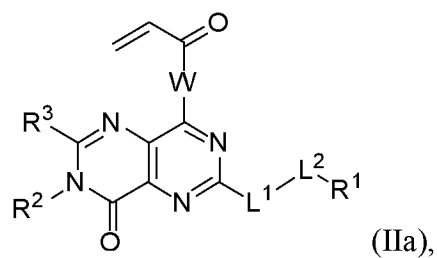
R^3 и любой из R^4 , R^5 , R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и

гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксидом, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

R^4 и любой из R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксидом, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

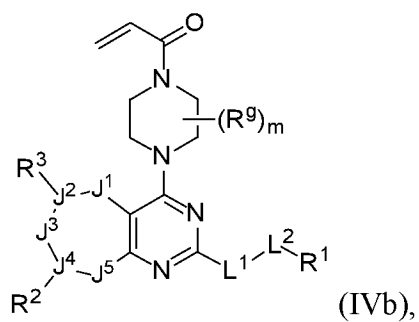
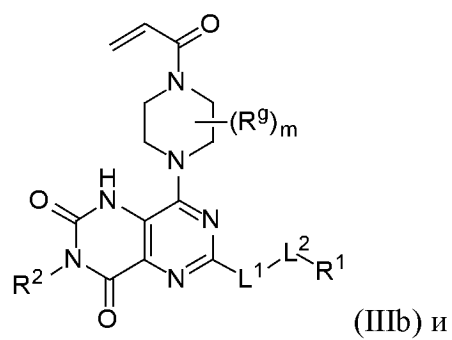
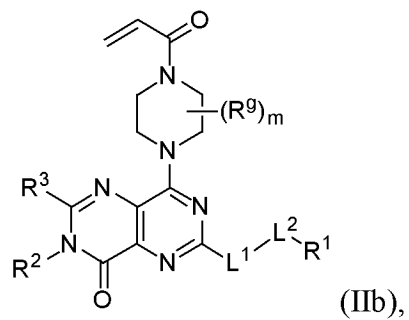
R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, где каждый из циклоалкила и гетероциклила возможно замещен циано, галогеном, гидроксидом, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



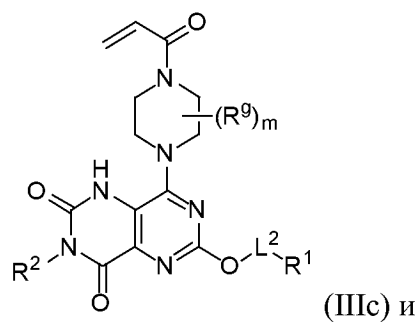
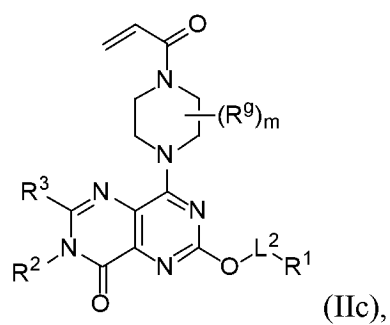
или его фармацевтически приемлемая соль.

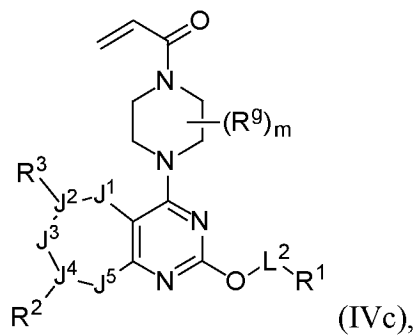
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

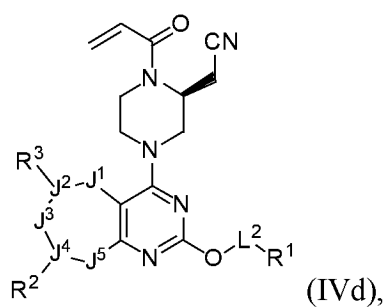
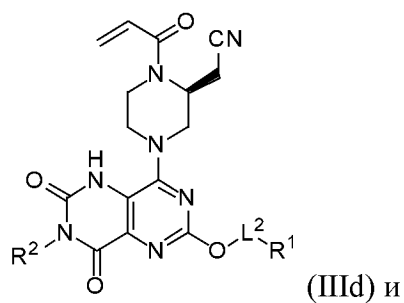
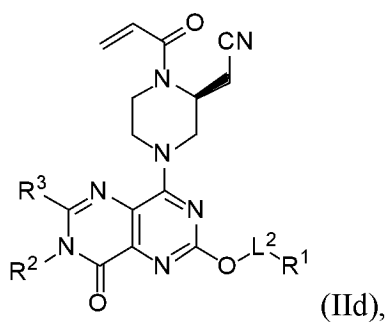
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:





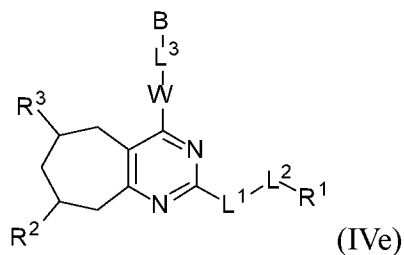
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



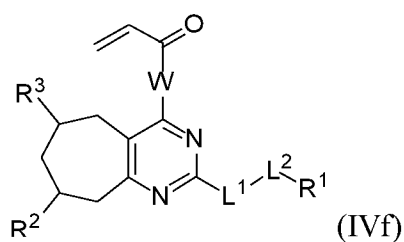
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы:



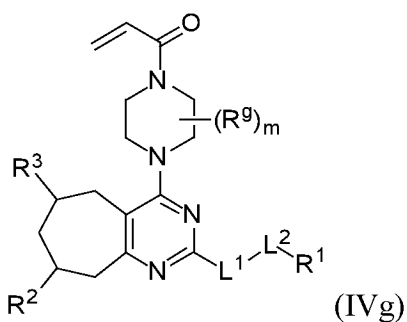
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы:



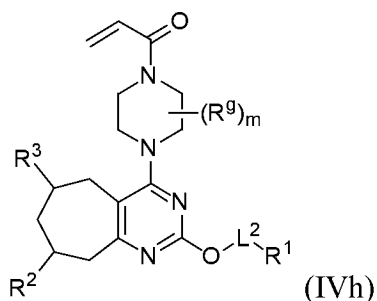
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы:



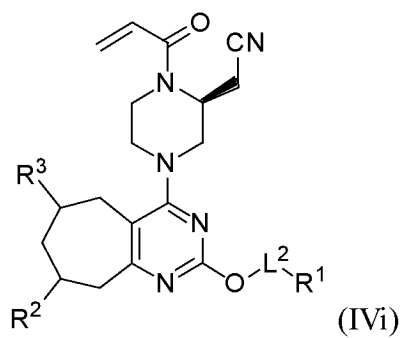
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы:



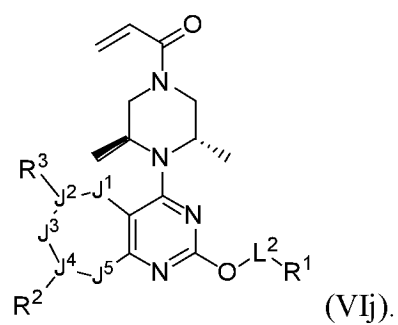
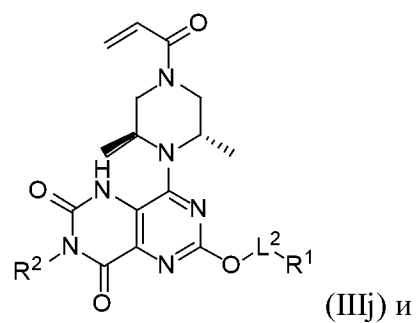
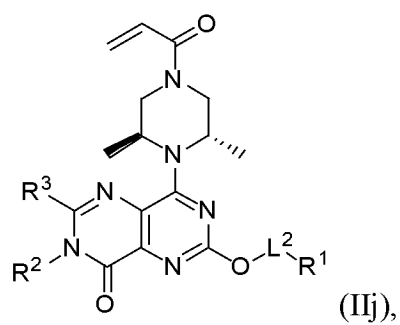
или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы:

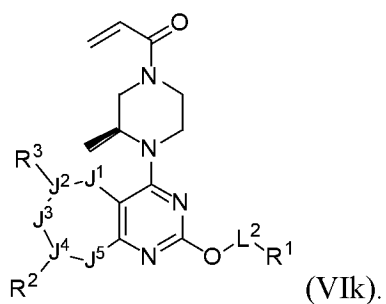
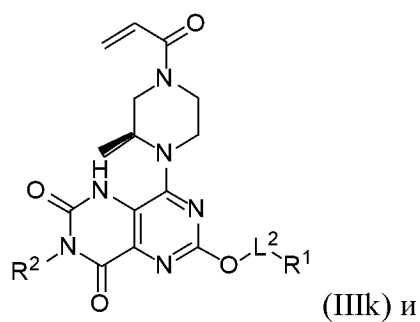
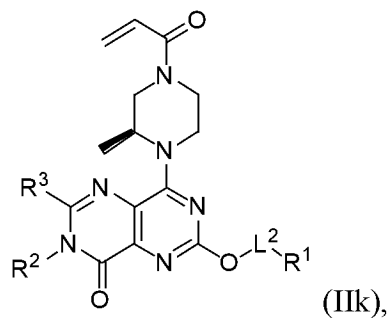


или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

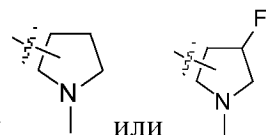


В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



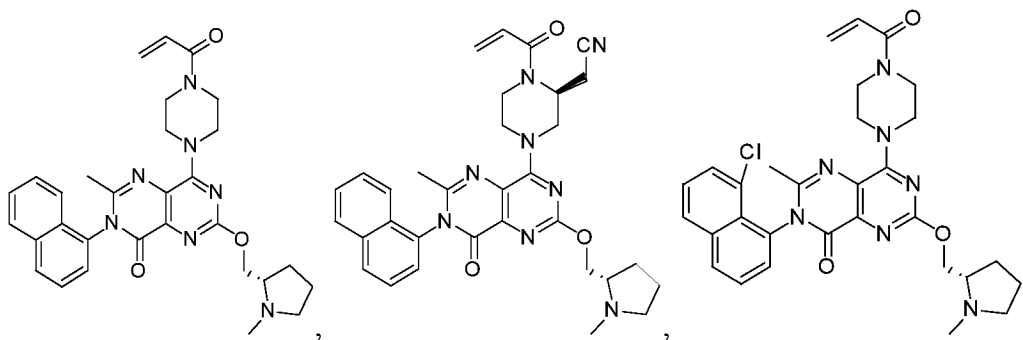
В некоторых воплощениях L^2 представляет собой алкил.

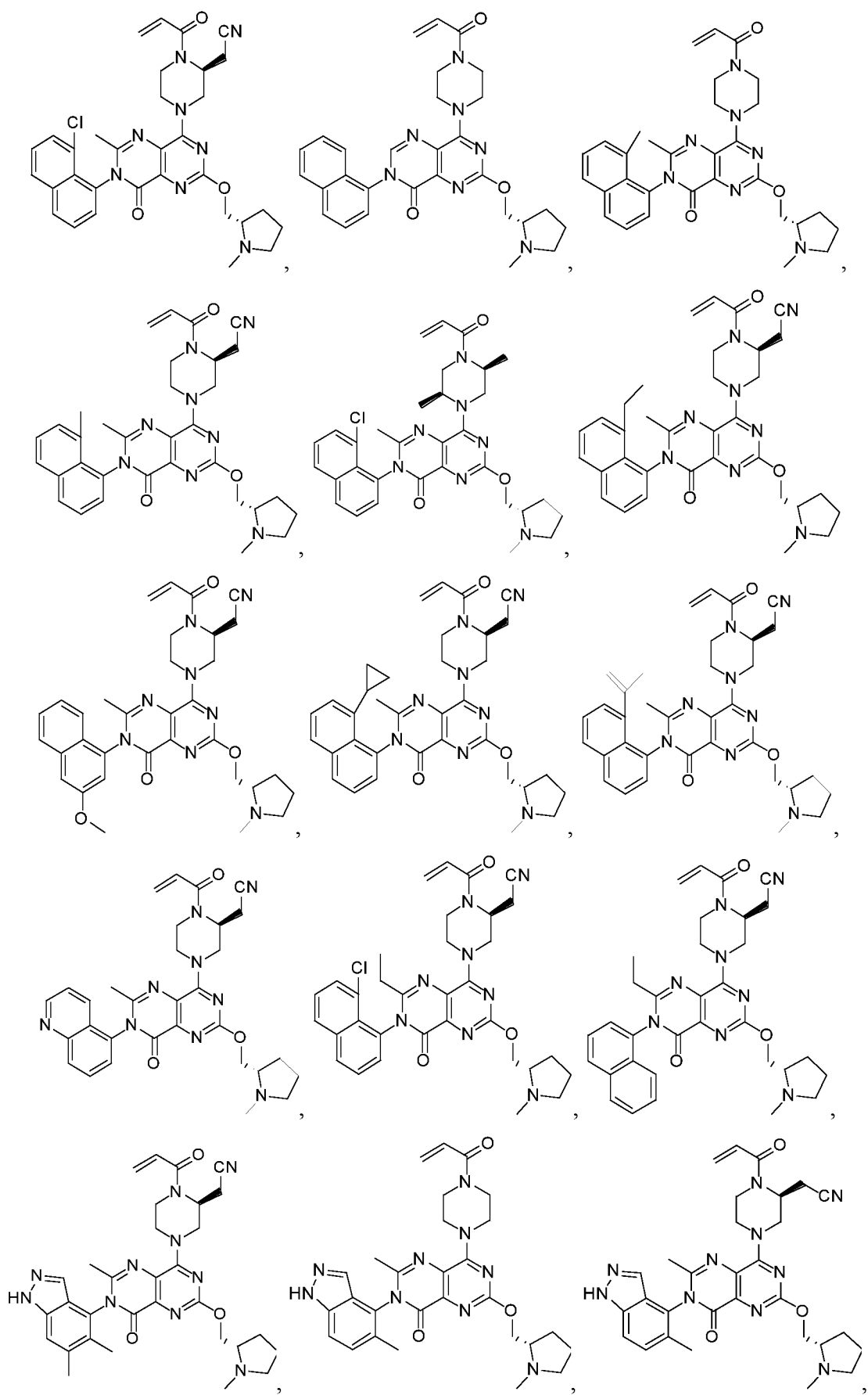
В некоторых воплощениях R^1 представляет собой

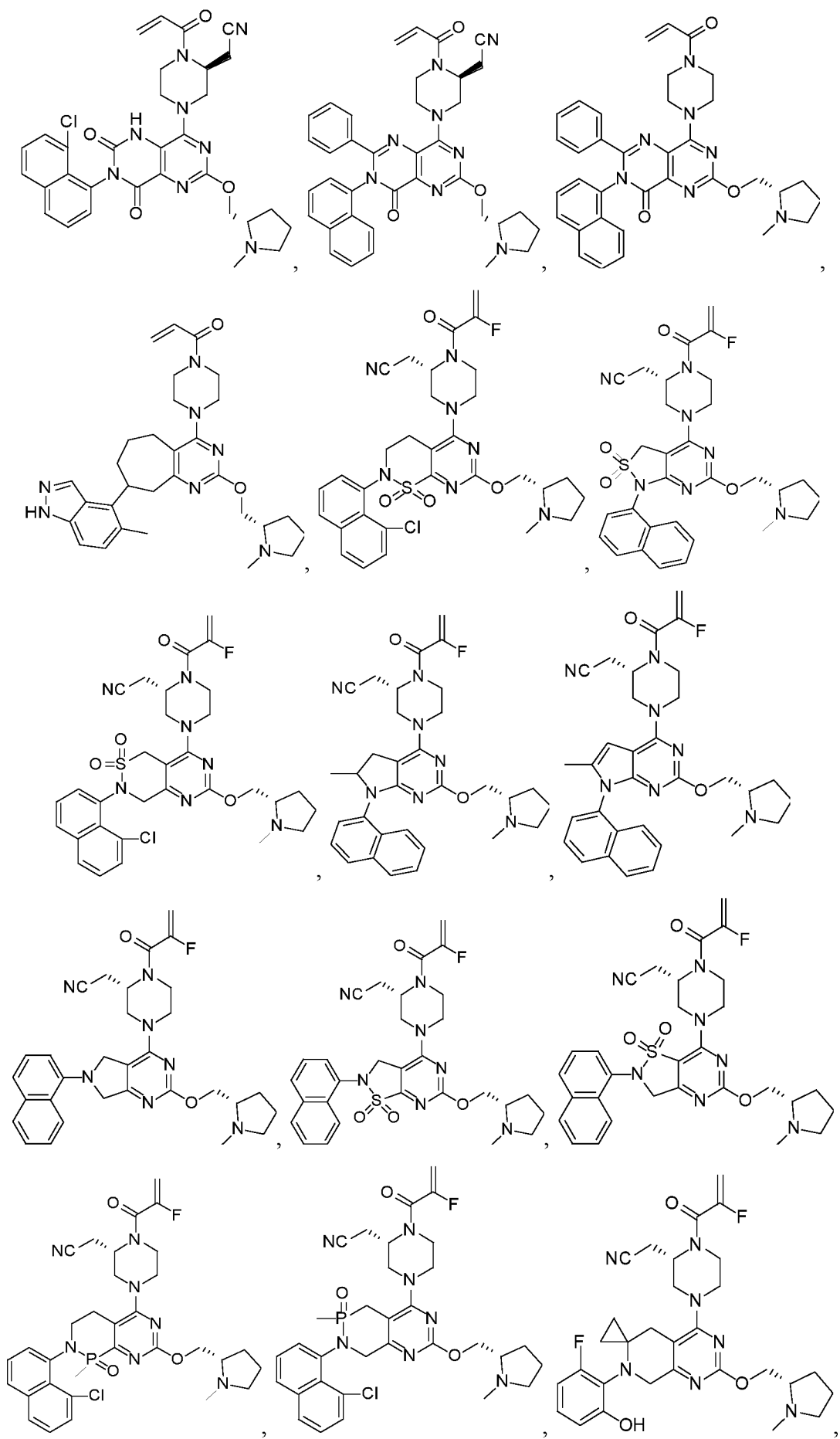


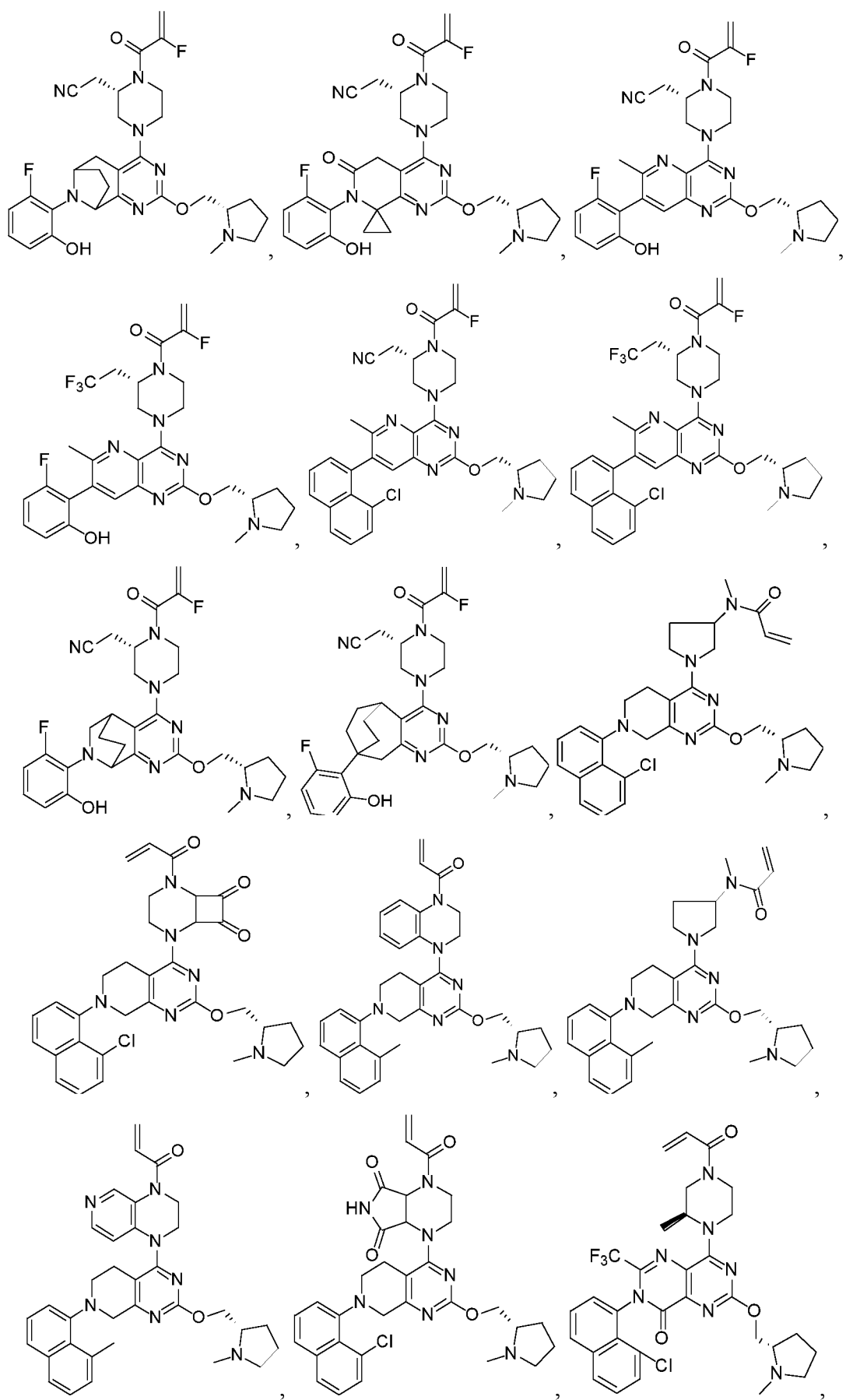
В некоторых воплощениях R^3 выбран из метила, этила или трифторметила.

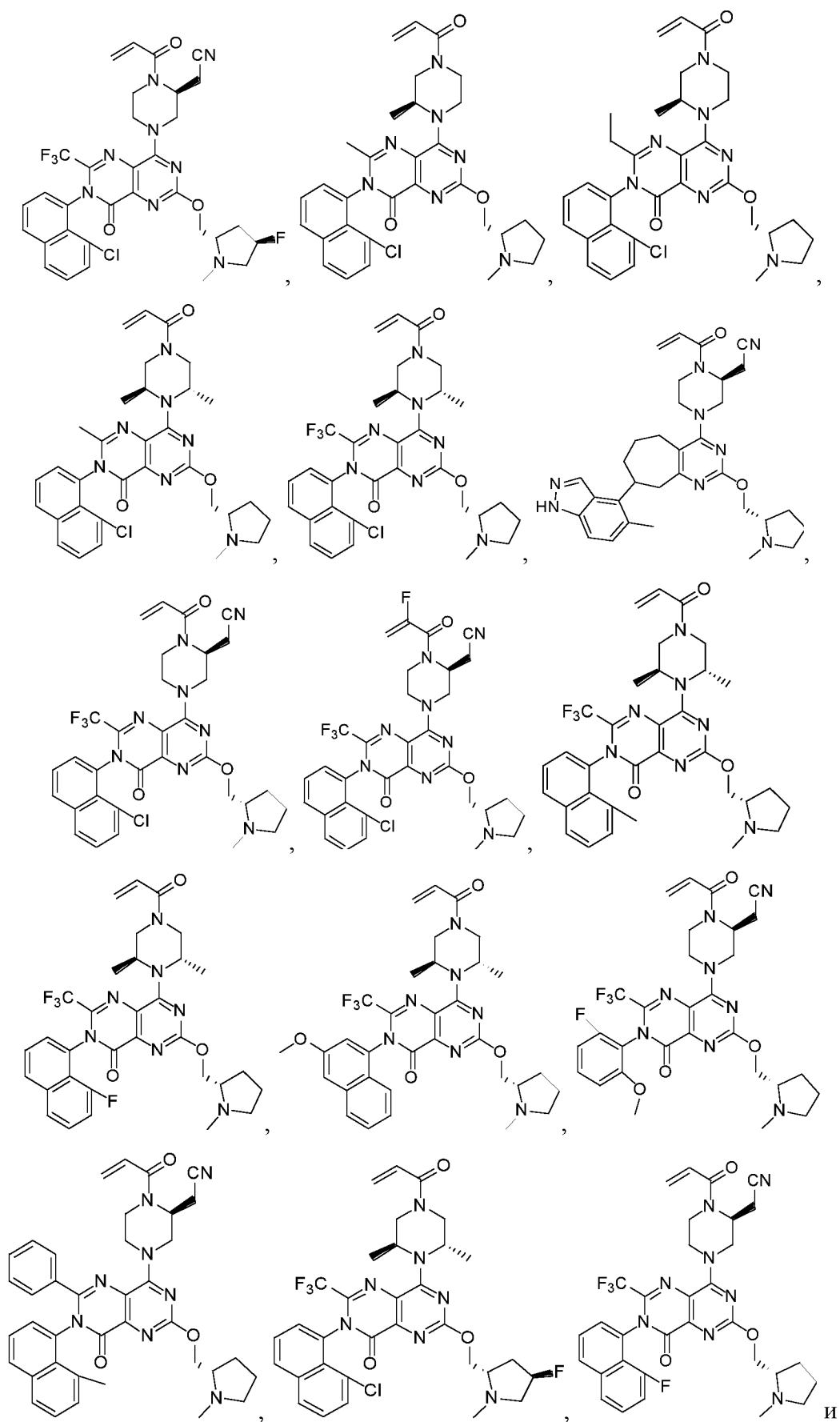
В некоторых воплощениях согласно настоящему изобретению предложено соединение, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

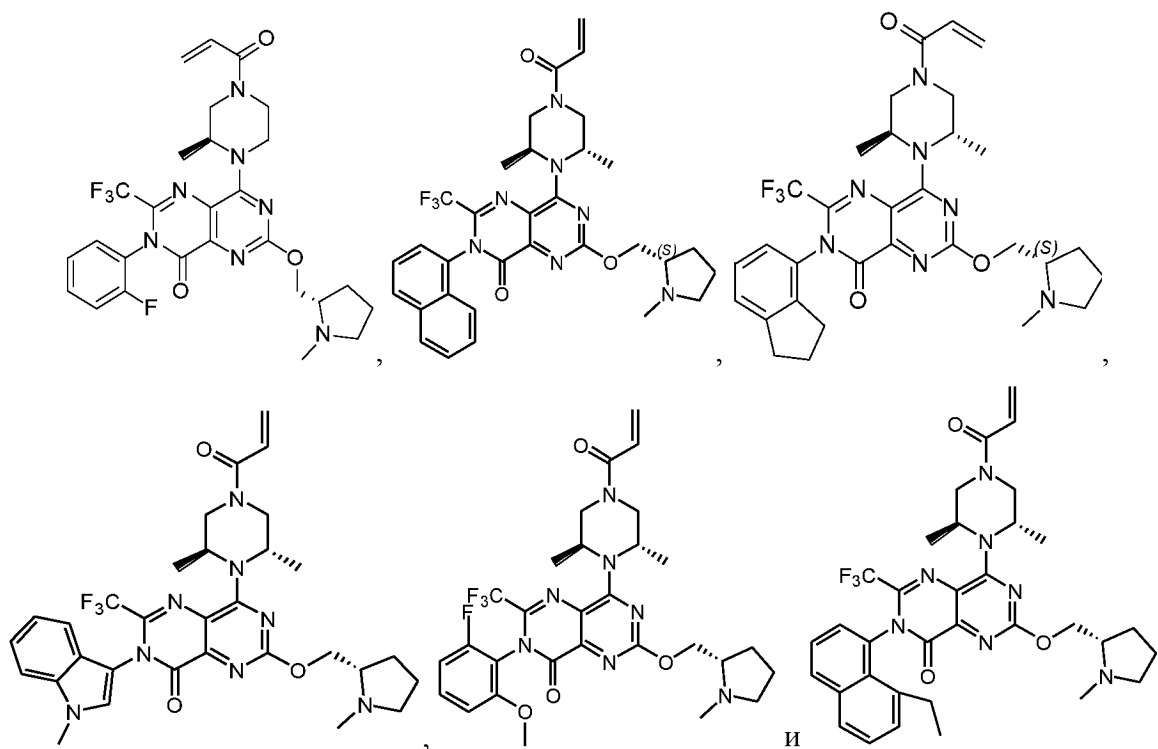












или его фармацевтически приемлемая соль.

Представленные здесь соединения описаны со ссылкой как на общие формулы, так и на конкретные соединения. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в ряде различных форм или производных, включая пролекарства, легкие лекарственные средства, активные метаболитические производные (активные метаболиты) и их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничиваясь ими, все они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «пролекарства» относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые при метаболизме в физиологических условиях или при превращении посредством сольволиза дают требуемое активное соединение. Пролекарства включают, без ограничения, сложные эфиры, амиды, карбаматы, карбонаты, уреиды, сольваты или гидраты активного соединения. Обычно пролекарство неактивно или менее активно, чем активное соединение, но может проявлять одно или более чем одно полезное свойство при его обработке, введении и/или метаболизме. Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения; во время метаболизма эфирная группа отщепляется с образованием активного лекарственного средства. Также некоторые пролекарства активируются ферментативно с получением активного соединения или соединения, которое при дальнейшем химическом взаимодействии дает активное соединение. Пролекарства могут переходить из пролекарственной формы в активную форму за одну стадию или могут иметь одну или

более чем одну промежуточную форму, которая сама может обладать активностью или может быть неактивна. Приготовление и применение пролекарств рассмотрено в T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; in Prodrugs: Challenges and Rewards, ed. V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. Tilley, Springer-Verlag New York, 2007, все из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Используемый здесь термин «легкое лекарственное средство» относится к соединениям, которые оказывают фармакологический эффект, но расщепляются до неактивных метаболитов, продуктов разложения, так что их активность ограничена во времени. См., например, "Soft drugs: Principles and methods for the design of safe drugs", Nicholas Bodor, Medicinal Research Reviews, Vol. 4, No. 4, 449-469, 1984, который включен в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый здесь термин «метаболит», например активный метаболит, совпадает с пролекарством, как описано выше. Таким образом, такие метаболиты представляют собой фармакологически активные соединения или соединения, которые впоследствии метаболизируются до фармакологически активных соединений, которые являются производными, образующимися в результате метаболического процесса в организме субъекта. Например, такие метаболиты могут образовываться в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, дезамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментативного расщепления и тому подобного вводимого соединения, или соли, или пролекарства. Эти активные метаболиты являются такими фармакологически активными производными соединениями. Для пролекарств пролекарственное соединение обычно неактивно или имеет более низкую активность, чем продукт метаболизма. Для активных метаболитов исходное соединение может быть либо активным соединением, либо неактивным пролекарством.

Пролекарства и активные метаболиты могут быть идентифицированы с использованием обычных методов, известных в данной области техники. См., например, Bertolini et al, 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci 86:756-757; Bagshawe, 1995, DrugDev Res 34:220-230; Wermuth, см. выше.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» указывает, что вещество или композиция химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с субъектами, подвергаемыми лечению с их помощью.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль», если не оговорено особо, включает соли, которые сохраняют биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного соединения и которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми. Предполагаемые формы фармацевтически приемлемых солей включают моно, бис, трис, тетракис и так далее, но не ограничиваются ими. Фармацевтически приемлемые соли нетоксичны в количествах и концентрациях, в которых их вводят. Получение таких солей может облегчить фармакологическое применение за счет изменения физических характеристик соединения без ограничения его физиологического действия. Полезные изменения физических свойств включают снижение точки плавления для облегчения трансмукозального введения и повышение растворимости для облегчения введения более высоких концентраций лекарственного средства.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, такие как соли, включающие сульфат, хлорид, гидрохлорид, фумарат, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *пара*-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и хинат. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из кислот, таких как соляная кислота, малеиновая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфаминовая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминовая кислота, фумаровая кислота и хинная кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, такие как соли, содержащие бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этаноламин, *трет*-бутиламин, этилендиамин, меглумин, прокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, аммоний, алкиламин и цинк, когда присутствуют функциональные группы кислот, таких как карбоновая кислота или фенол. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19thed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl и Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002. Такие соли могут быть получены с использованием соответствующих подходящих оснований.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены стандартными способами. Например, соединение в форме свободного основания может быть растворено в подходящем растворителе, таком как водный или водно-спиртовой раствор, содержащий соответствующую кислоту, а затем выделено посредством упаривания раствора. Таким образом, если конкретное соединение представляет собой основание, требуемая

фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, посредством обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и тому подобной, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидил-содержащая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, *альфа*-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как *пара*-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, и тому подобной.

Подобным образом, если конкретное соединение представляет собой кислоту, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла и тому подобным. Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как L-глицин, L-лизин и L-аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как гидроксиэтилпирролидин, пиперидин, морфолин или пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Также следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, сольватированных формах (например гидратированных формах) и твердых формах (например кристаллических или полиморфных формах), и предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие формы.

Используемый здесь термин «сольват» или «сольватированная форма» относится к формам присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию удерживать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя, таким образом, сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; а если растворителем

является спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются посредством комбинации одной или более чем одной молекулы воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O . Примеры растворителей, образующих сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO (диметилсульфоксид), этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин, но не ограничиваются ими.

Используемые здесь термины «форма кристалла», «кристаллическая форма», «полиморфные формы» и «полиморфы» могут быть использованы взаимозаменяемо и означать кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль или сольват) может кристаллизоваться с различным расположением упаковки в кристаллах, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные кристаллические формы обычно имеют разные картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасный спектр, точки плавления, плотность, твердость, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений могут быть получены посредством кристаллизации в различных условиях.

Настоящее изобретение также предназначено включать все изотопы атомов в соединениях. Изотопы атома включают атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. Например, если не оговорено особо, подразумевают, что водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бромид или йод в соединениях по настоящему изобретению также включают их изотопы, такие как ^1H , ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{124}I , ^{127}I и ^{131}I , но не ограничиваются ими. В некоторых воплощениях водород включает протий, дейтерий и тритий. В некоторых воплощениях углерод включает ^{12}C и ^{13}C .

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различной энергией, которые взаимопревращаются при переходе через низкий энергетический барьер. Присутствие и концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут различаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения посредством

миграции протона, такие как кето-енольная, амид-имидокислотная, лактам-лактимная и имин-енаминовая изомеризации и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов. Таутомеры могут находиться в равновесии или быть стерически замкнутыми в одной форме за счет соответствующего замещения. Предполагается, что соединения по настоящему изобретению, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не оговорено особо.

Синтез соединений

Синтез предложенных здесь соединений, включая их фармацевтически приемлемые соли, проиллюстрирован схемами синтеза в примерах. Предложенные здесь соединения могут быть получены с использованием любых известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза, и, таким образом, эти схемы являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения других возможных способов, которые могут быть использованы для получения предложенных здесь соединений. Кроме того, стадии в схемах предназначены для лучшей иллюстрации и могут быть изменены, как целесообразно. Воплощения соединений в примерах были синтезированы для целей исследования и, возможно, для предоставления в регулирующие органы.

Взаимодействия для получения соединений по настоящему изобретению могут быть проведены в подходящих растворителях, которые легко может выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу химически неактивными по отношению к исходным веществам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят взаимодействия, например при температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данное взаимодействие может быть проведено в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии взаимодействия специалист в данной области техники может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии взаимодействия.

Получение соединений по настоящему изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например в T. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York

(1999), в Р. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 2003, и в Peter G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley, 2014, все из которых включены в данное описание посредством ссылки во всей их полноте.

Ход взаимодействий можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью методов спектроскопии, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например в УФ (ультрафиолетовой) и видимой областях спектра), масс-спектрометрия, или с помощью методов хроматографии, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистом в данной области техники различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) («Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization» Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте) и нормально-фазовую хроматографию на диоксиде кремния.

Структуры соединений в примерах охарактеризованы с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Спектры ЯМР получали на спектрометре ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE III HD 400 с рабочей частотой 400 МГц для ^1H и 101 МГц для ^{13}C соответственно. Спектры ^1H -ЯМР регистрировали при 400 МГц в CHCl_3-d , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}-d_6$ и $(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, используя остаточный CHCl_3 (7.26 м.д.), DMSO (2.50 м.д.) и $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (2.05 м.д.) в качестве внутреннего стандарта. Спектры ^{13}C -ЯМР регистрировали при 101 МГц в CHCl_3-d , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}-d_6$ и $(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6$, используя остаточный CHCl_3 (77.16 м.д.), DMSO (39.52 м.д.) и $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (29.84 м.д. и 206.26 м.д.) в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектрометрию проводили в центре масс-спектрометрии Школы фармацевтических наук университета Цинхуа на масс-спектрометре Thermo Scientific Q Exactive (ЭРИ (электрораспылительная ионизация)).

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Kieselgel 60 Å F254 фирмы Merck, элюируя указанным растворителем, визуализировали с помощью УФ-лампы при длине волны 254 нм и окрашивали этанольным раствором 12-молибдофосфорной кислоты. Соединения очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 60Å, 230-400 меш, Silicycle Inc.).

Известные исходные вещества по настоящему изобретению могут быть синтезированы при использовании или в соответствии с известными в данной области техники способами, либо могут быть приобретены у коммерческих поставщиков. Если не оговорено особо, растворители аналитической степени чистоты и имеющиеся в продаже реагенты использовали без дополнительной очистки.

Если не оговорено особо, все взаимодействия по настоящему изобретению проводили под избыточным давлением азота или аргона или с использованием осушительной трубки в безводных растворителях, а реакционные колбы обычно были снабжены резиновыми септами для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклопосуду сушили в печи и/или при нагревании.

В иллюстративных целях в приведенном ниже разделе «Примеры» показан способ синтеза для получения соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Специалистам в данной области техники будет понятно, что для синтеза соединений по изобретению могут быть использованы другие способы синтеза. Хотя описаны конкретные исходные вещества и реагенты, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко взяты на замену для получения различных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете этого изобретения с использованием обычной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

Применение соединений

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, которые способны ингибировать белок KRAS, в частности белок KRAS G12C.

Используемый здесь термин «терапия» имеет свое обычное значение борьбы с заболеванием с целью полного или частичного облегчения одного, некоторых или всех его симптомов, либо для коррекции или компенсации лежащей в его основе патологии, тем самым достигая благоприятных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное ослабление болезненного состояния и ремиссию (либо частичную, либо полную), как диагностируемые, так и недиагностируемые, но не ограничиваются ими. «Терапия» также может означать увеличение продолжительности

жизни по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения терапии. Нуждающиеся в терапии включают тех, кто уже имеет состояние или расстройство, а также тех, кто предрасположен к состоянию или расстройству, или тех, у кого состояние или расстройство необходимо предотвратить. Термин «терапия» также включает профилактику, если нет конкретных указаний на обратное. Термины «терапевтический» и «терапевтически» следует интерпретировать соответствующим образом.

Используемый здесь термин «профилактика» имеет свое обычное значение и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось, и пациент временно или постоянно защищен от обострения или ухудшения заболевания или развития новых симптомов, связанных с заболеванием.

Термин «лечение» используют как синоним «терапии». Подобным образом термин «лечить» можно рассматривать как «применение терапии», где «терапия» имеет значение, как оно определено здесь.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в терапии, например для применения в терапии, связанной с белком KRAS.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В некоторых воплощениях рак опосредован белком KRAS. В некоторых воплощениях рак опосредован мутантным белком KRAS-G12C.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для ингибирования метастазирования опухоли.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для лечения рака.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или

фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для ингибирования метастазирования опухоли.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Используемый здесь термин «фармацевтическая композиция» относится к составу, содержащему молекулы или соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который используют при приготовлении фармацевтической композиции, который в целом безопасен, нетоксичен и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает эксципиент, приемлемый для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения человеком. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает как один, так и более чем один такой эксципиент. Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» также включает «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый разбавитель».

Конкретный используемый эксципиент будет зависеть от способов и цели, для которой применяют соединения по настоящему изобретению. Растворители обычно выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающим, включая человека. Как правило, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, растворимые или смешивающиеся с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например PEG 400, PEG 300) и так далее и их смеси.

В некоторых воплощениях подходящие эксципиенты могут включать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехин, резорцин,

циклогексанол, 3-пентанол и *мета*-крезол); низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например комплексы Zn-белок); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONIC™ или полиэтиленгликоль (PEG).

В некоторых воплощениях подходящие эксципиенты могут включать один или более чем один стабилизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, смазывающий агент, эмульгатор, суспендирующий агент, консервант, антиоксидант, придающий непрозрачность агент, скользящий агент, вспомогательное вещество для обработки, краситель, подсластитель, ароматизатор, корригент и другое известное вспомогательное вещество для обеспечения лучшего внешнего вида лекарственного препарата (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в изготовлении фармацевтического продукта (то есть лекарственного средства). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, методами коацервации или посредством межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно, в коллоидных системах доставки лекарственных средств (например, липосомах, альбуминовых микросферах, микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980). «Липосома» представляет собой небольшую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которую используют для доставки лекарственного средства (такого как соединения, раскрытые здесь, и, возможно, химиотерапевтический агент) млекопитающему, включая человека. Компоненты липосомы обычно располагаются в виде двух слоев, подобно расположению липидов в биологических мембранах.

Фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в любой форме, которая позволяет вводить композицию субъекту, включая человека, но не

ограничиваясь им, и могут быть приготовлены в виде препарата таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения.

Для фармацевтических композиций, предложенных здесь, предусмотрены различные пути введения, и, соответственно, фармацевтическая композиция, предложенная здесь, может поставляться в нерасфасованном виде или в стандартной лекарственной форме в зависимости от предполагаемого пути введения. Например, для перорального, трансбуккального и сублингвального введения в качестве твердых лекарственных форм могут быть приемлемы порошки, суспензии, гранулы, таблетки, пилюли, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, а в качестве жидких лекарственных форм могут быть приемлемы эмульсии, сиропы, эликсиры, суспензии и растворы. Для инъекционного введения могут быть приемлемы эмульсии и суспензии в качестве жидких лекарственных форм и порошок, подходящий для восстановления соответствующим раствором, в качестве твердых лекарственных форм. Для ингаляционного введения приемлемой лекарственной формой могут являться растворы, спреи, сухие порошки и аэрозоли. Для местного (включая трансбуккальное и сублингвальное) или трансдермального введения приемлемой лекарственной формой могут являться порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы и пластыри. Для вагинального введения приемлемой лекарственной формой могут являться pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены и спреи.

Количество активного ингредиента в стандартной лекарственной форме композиции представляет собой терапевтически эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного применяемого лечения. Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству молекулы, соединения или композиции, содержащей молекулу или соединение, для лечения, облегчения или предупреждения идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Это действие может быть обнаружено любым аналитическим способом, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; природы и степени состояния; скорости введения; терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения; и усмотрения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены с помощью обычных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждений лечащего врача.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для перорального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в лекарственной форме в виде таблеток. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты для таблетированных препаратов включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал; смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-*пара*-гидроксibenзоат, и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Таблетированные препараты могут быть непокрытыми или покрытыми либо для модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае с использованием обычных покрывающих агентов и способов, хорошо известных в данной области техники.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде водных суспензий, которые обычно содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме вместе с одним или более чем одним суспендирующим агентом, таким как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующим или смачивающим агентом, таким как лецитин или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более чем один консервант (такой как этил- или пропил-*пара*-гидроксibenзоат), антиоксидант

(такой как аскорбиновая кислота), краситель, ароматизатор и/или подсластитель (такой как сахароза, сахарин или аспартам).

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде масляных суспензий, которые обычно содержат суспендированный активный ингредиент в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Масляные суспензии могут также содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или смесь любого из них. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой, например натуральные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, фосфолипиды природного происхождения, такие как соевые бобы, лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры жирных кислот и ангидридов гексита (например сорбитан моноолеат) и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в виде сиропов и эликсиров, которые могут содержать подсластители, такие как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и/или краситель.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для инъекционного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена в виде препарата в соответствии с известным уровнем техники с использованием таких подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для

инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или может быть приготовлен в виде лиофилизированного порошка. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно могут быть использованы стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нелетучее масло с мягким вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы в приготовлении препаратов для инъекций.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для ингаляционного введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме водных и неводных (например во фторуглеродном пропелленте) аэрозолей, содержащих любые соответствующие растворители и возможно другие соединения, такие как стабилизаторы, противомикробные агенты, антиоксиданты, модификаторы pH, поверхностно-активные вещества, модификаторы биодоступности и их комбинации, но не ограничивающихся ими. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретного соединения, но обычно включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), безопасные белки, такие как сывороточный альбумин, эфиры сорбитана, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут находиться в виде препарата для местного или трансдермального введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут находиться в виде кремов, мазей, гелей и водных или масляных растворов или суспензий, которые обычно могут быть получены путем включения в состав препарата активного ингредиента с обычными, приемлемыми для местного применения наполнителями, такими как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции, предложенные здесь, могут быть приготовлены в виде трансдермальных пластырей, наносимых на кожу, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Помимо этих представленных лекарственных форм, описанных выше, специалистам в данной области техники обычно известны фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители, и поэтому они включены в настоящее изобретение. Такие эксципиенты и носители описаны, например, в “Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991), в “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Ed. University of the Sciences in Philadelphia, 21st Edition, LWW (2005), которые включены в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде единичной лекарственной формы. Количество соединений, предложенных здесь, в единичной лекарственной форме будет варьироваться в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, и конкретного способа введения.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препарата таким образом, чтобы могла быть введена дозировка от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела/сутки, например 0,01-800 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-700 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-600 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-500 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-400 мг/кг массы тела/сутки, 0,01-300 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-200 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-150 мг/кг массы тела/сутки, 0,1-100 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-100 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-80 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-60 мг/кг массы тела/сутки, 0,5-50 мг/кг массы тела/сутки, 1-50 мг/кг массы тела/сутки, 1-45 мг/кг массы тела/сутки, 1-40 мг/кг массы тела/сутки, 1-35 мг/кг массы тела/сутки, 1-30 мг/кг массы тела/сутки, 1-25 мг/кг массы тела/сутки соединений, предложенных здесь, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях могут быть использованы еще большие дозы, не вызывая каких-либо неблагоприятных побочных эффектов, при условии, что такие большие дозы сначала разделяют на несколько малых доз для введения в течение суток. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования см. главу 25.3 в 5 томе Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, которая специально включена в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов короткого действия, быстрого высвобождения, длительного действия и продолжительного высвобождения. Соответственно, фармацевтические препараты по настоящему изобретению также могут быть приготовлены для контролируемого высвобождения или медленного высвобождения.

В другом аспекте также предложены ветеринарные композиции, содержащие одну или более чем одну молекулу или соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и носитель, применяемый в ветеринарии. Носители, применяемые в ветеринарии, представляют собой вещества, используемые для введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые в остальном являются инертными или приемлемыми в области ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или посредством любого другого требуемого пути.

Фармацевтические композиции или ветеринарные композиции могут быть упакованы различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Например, изделие для раздачи может включать контейнер, в котором размещены композиции в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и тому подобное. Контейнер может также включать систему с индикацией вскрытия для предотвращения неосторожного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие указания. Композиции также могут быть упакованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например, запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды, для инъекций непосредственно перед применением. Экстемпоральные растворы и суспензии для инъекций готовят из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных выше.

В другом аспекте также предложены фармацевтические композиции, содержащие одно или более чем одно соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве первого активного ингредиента и второй активный ингредиент.

В некоторых воплощениях второй активный ингредиент обладает активностью, дополняющей активность предложенного здесь соединения, так что они не оказывают

негативного воздействия друг на друга. Такие ингредиенты подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для намеченной цели.

Способ лечения заболевания

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной здесь, субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых воплощениях указанный способ относится к лечению рака, такого как рак легкого, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожная или внутриглазная меланома, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анального канала, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, гемобластоз, колоректальный рак, рак фаллопиевых труб, карцинома эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркома мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичная лимфома ЦНС, опухоли позвоночника, глиома ствола головного мозга, МҮН-ассоциированный полипоз или аденома гипофиза.

В некоторых воплощениях рак связан с мутацией KRAS G12C. В некоторых воплощениях рак представляет собой гемобластоз, рак поджелудочной железы, МҮН-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

- (а) определение того, что рак связан с мутацией KRAS G12C; и
- (б) введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ ингибирования метастазирования опухоли, включающий введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ регулирования активности мутантного белка KRAS G12C, включающий взаимодействие

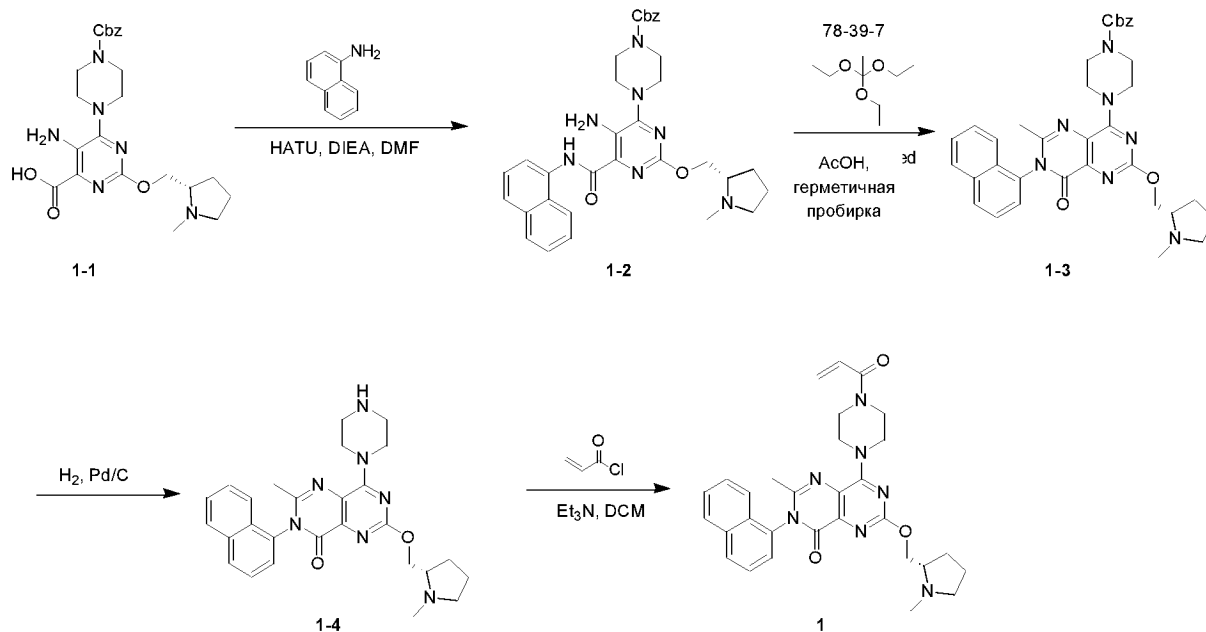
мутантного белка KRAS G12C с соединением или его фармацевтически приемлемой солью или с фармацевтической композицией по настоящему изобретению.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ получения меченого мутантного белка KRAS G12C, включающий взаимодействие мутантного белка KRAS G12C с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, предложенными здесь, с получением в результате меченого мутантного белка KRAS G12C.

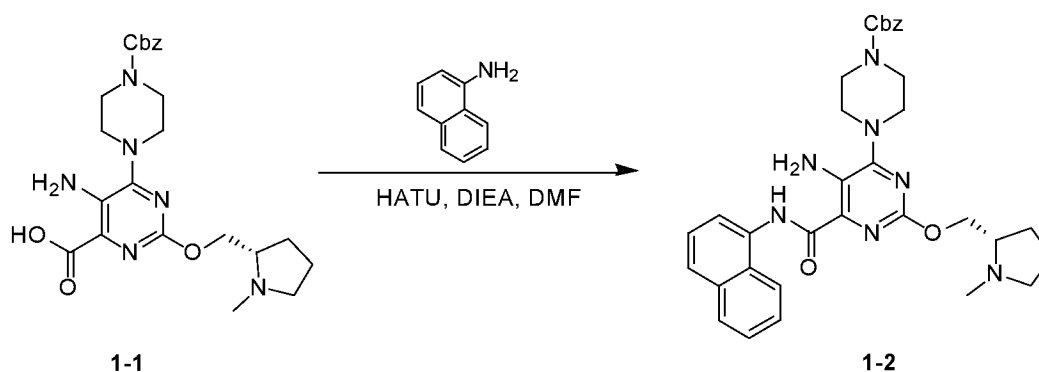
ПРИМЕРЫ

Следующие примеры включены с целью иллюстрации. Однако следует понимать, что эти примеры не ограничивают настоящее изобретение и предназначены только для того, чтобы предложить способ практического применения настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные химические взаимодействия могут быть легко адаптированы для получения ряда других соединений по настоящему изобретению, и предусмотрено, что альтернативные способы получения соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Например, синтез соединений по настоящему изобретению, не приведенных в качестве примеров, может быть успешно осуществлен посредством модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например путем соответствующей защиты создающих препятствия групп, путем использования других подходящих реагентов и строительных блоков, известных в данной области техники, отличных от тех, которые описаны, и/или путем проведения обычных модификаций условий реакции. Альтернативно, другие взаимодействия, описанные здесь или известные в данной области техники, будут признаны применимыми для получения других соединений по настоящему изобретению.

Пример 1



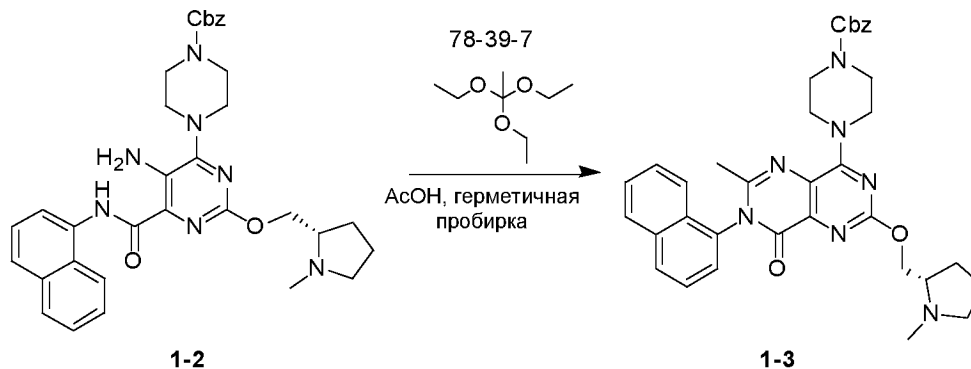
Стадия 1: синтез соединения 1-2



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (270 мг; 0,574 ммоль; 1,0 экв.) и нафталин-1-амин (82 мг; 0,574 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (диметилформамид) (3,0 мл) добавляли DIEA (диизопропилэтиламин) (0,28 мл; 1,722 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (гексафторфосфат (O-7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия) (435 мг; 1,144 ммоль; 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM (дихлорметан)/MeOH (1/0-10/1, об./об.) с получением бензил-(S)-4-(5-амино-2-((1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг; 17%).

ЖХМС: Rt (время удерживания): 0,941 мин; МС m/z (ЭРИ): 596,3 [M+H]⁺.

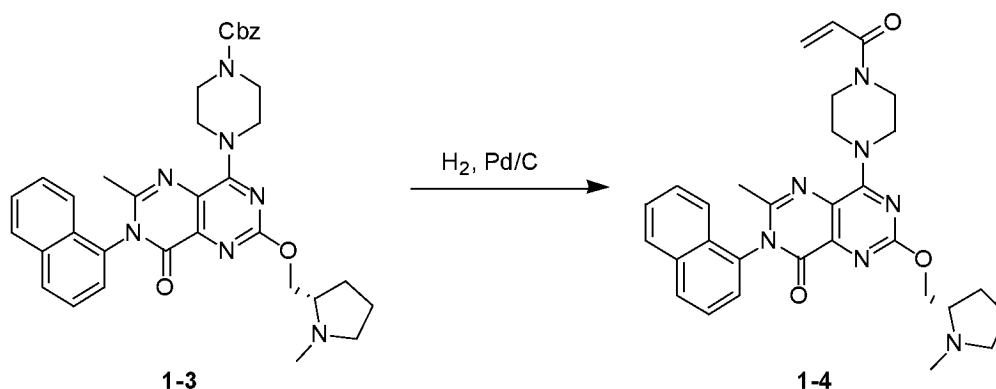
Стадия 2: синтез соединения 1-3



К смеси бензил-(S)-4-(5-амино-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг; 0,0504 ммоль; 1,0 экв.) в EtOH (1 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксигетан (1 мл) и AcOH (6 капель). Смесь перемешивали при 145°C в герметичной пробирке в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь доводили до значений pH 8-9 водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1, об./об.), с получением бензил-(S)-4-(6-метил-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (15 мг; 18%).

ЖХМС: Rt: 0,966 мин; МС m/z (ЭРИ): 620,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез соединения 1-4

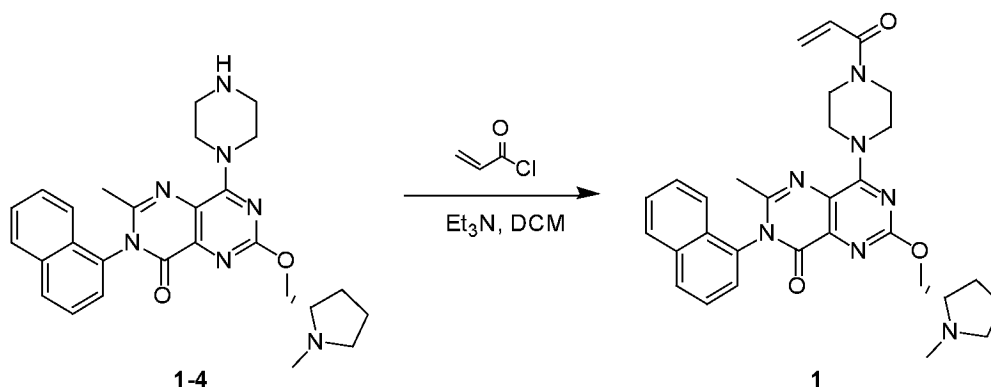


К смеси бензил-(S)-4-(6-метил-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (15 мг; 0,024 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (10 мг; 20% масс.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере H₂ (50 ф/кв дюйм (345 кПа)). Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и

образование требуемого продукта. Полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (12 мг; 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,557 мин; МС m/z (ЭРИ): 486,2 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез соединения 1

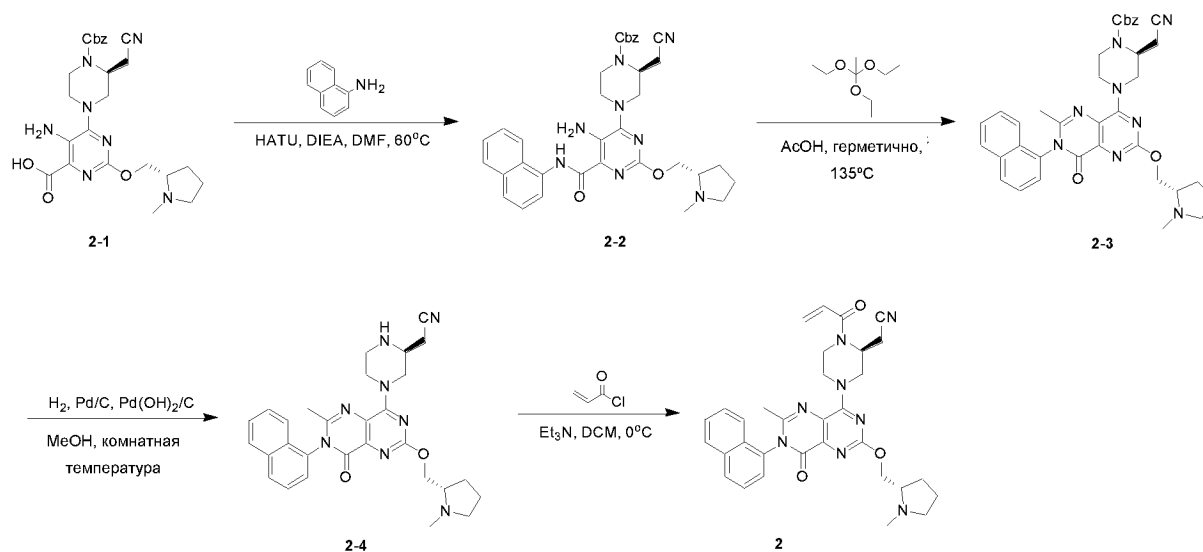


К смеси (S)-2-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (12 мг; 0,024 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (7 мг; 0,72 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (1 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (2,2 мг; 0,024 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) при -20°C. После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством основного препаративного ВЭЖХ разделения с получением (S)-8-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-метил-6-((1-метил-пирролидин-2-ил)метокс5и)-3-(нафталин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (3,5 мг; 27%, **соединение 1**).

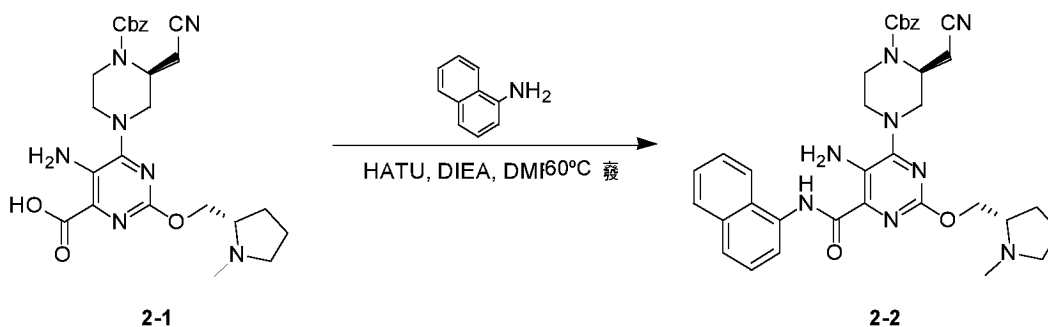
ЖХМС: Rt: 0,839 мин; МС m/z (ЭРИ): 540,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 2H), 6.68-6.58 (m, 1H), 6.42-6.34 (m, 1H), 5.83-5.73 (m, 1H), 5.12-4.75 (m, 1H), 4.70-4.22 (m, 4H), 3.95-3.70 m, 6H), 3.17-2.82 (m, 4H), 2.42-2.13 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.41-1.22 (m, 2H).

Пример 2



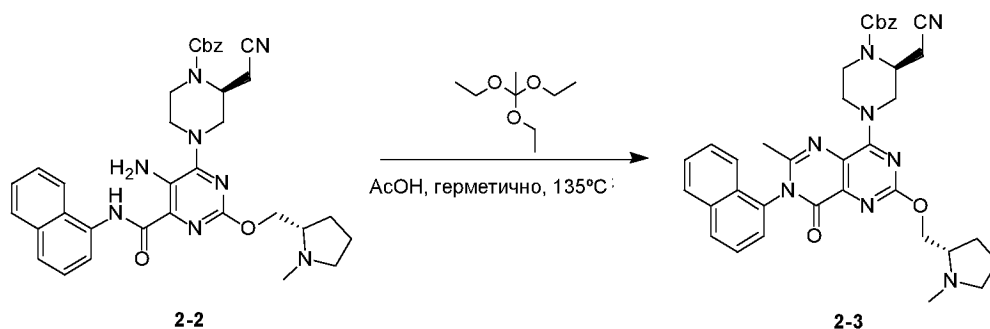
Стадия 1: синтез соединения 2-2



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.) и нафталин-1-амин (59 мг; 0,412 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (4,0 мл) добавляли DIEA (0,29 мл; 1,77 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (224 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (20:1, об./об.) с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (223 мг; 60%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 635; Rt: 1,242 мин.

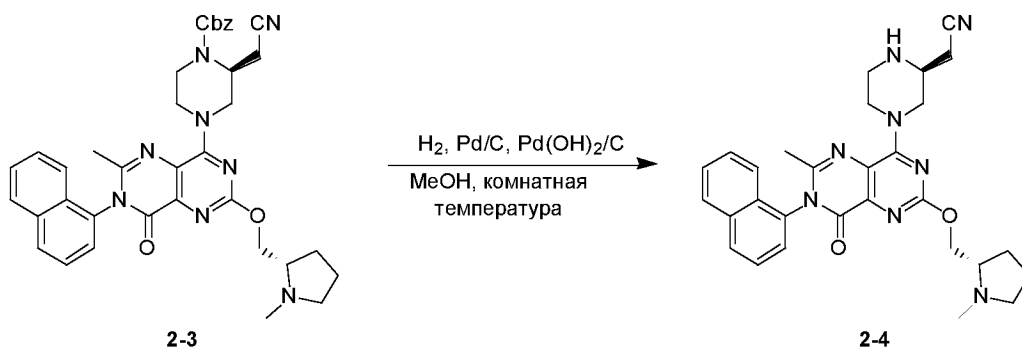
Стадия 2: синтез соединения 2-3



К смеси (*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг; 0,071 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (1,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (346 мг; 1,06 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 7 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 60 мл) для доведения значения pH до 7-8 и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1, об./об.) с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (43 мг; 46%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 659; Rt: 1,194 мин.

Стадия 3: синтез соединения 2-4

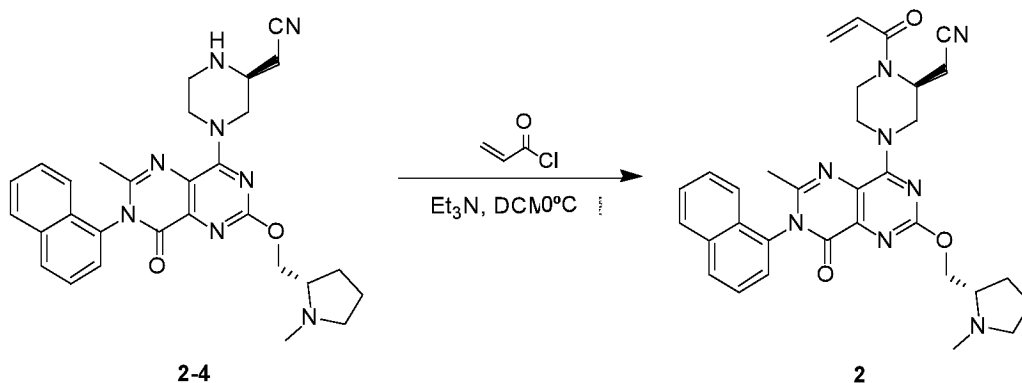


К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (43 мг; 0,065 ммоль; 1,0 экв.) в *i*-PrOH (1,5 мл) и THF (тетрагидрофуран)(1,5 мл) добавляли Pd/C (10% масс./масс.; 7 мг; 0,0065 ммоль; 0,1 экв.) и Pd(OH)₂/C (10% масс./масс.; 9 мг; 0,0065 ммоль; 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (баллон) в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного

вещества и образование требуемого продукта. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((*S*)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (18 мг; 53%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 525; Rt: 0,381 мин и 0,565 мин.

Стадия 4: синтез соединения 2

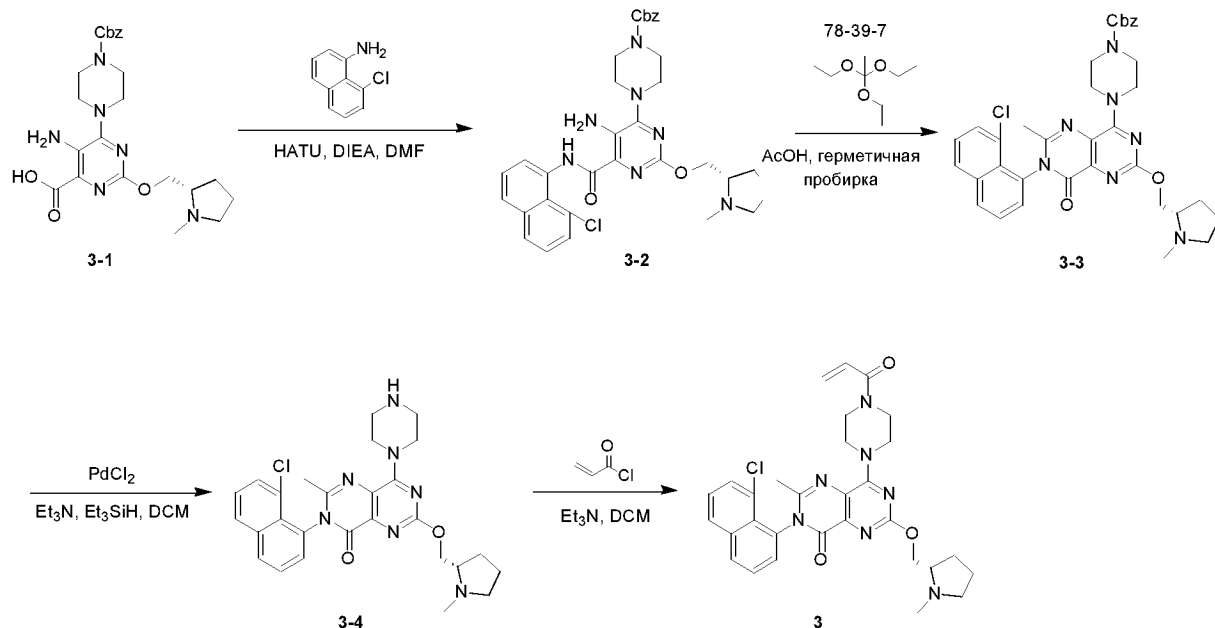


К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (18 мг; 0,034 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (10,4 мг; 0,103 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (1,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (3,1 мг; 0,034 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,3 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл), и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (HCOOH соль; 2,1 мг; 9,9 %; **соединение 2**·0,63HCOOH) (C₃₂H₃₄N₈O₃·0,63HCOOH).

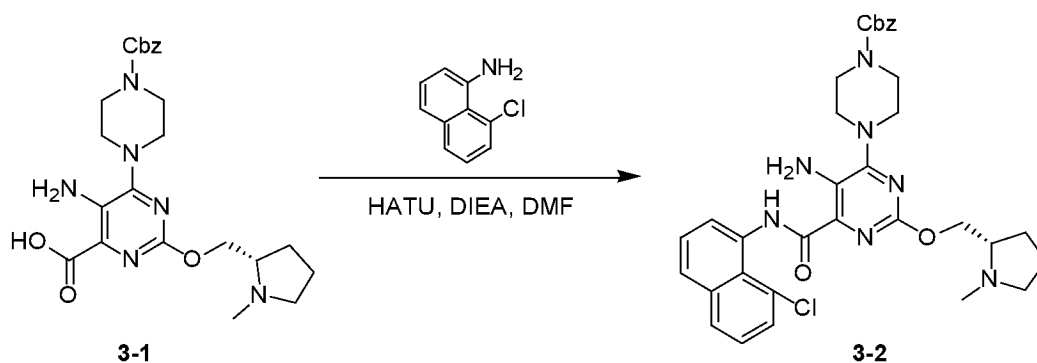
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 579; Rt: 0,994 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 0,63H), 8.13 (dd, *J*=13,4, 8,2 Гц, 2H), 7.76-7.50 (m, 4H), 6.95-6.81 (m, 1H), 6.20 (dd, *J*=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5.79 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 5.59-5.36 (m, 1H), 5.10-4.77 (m, 2H), 4.49 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 4H), 2.18 (dd, *J*=17,0, 8,6 Гц, 1H), 2.06-1.84 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 3H).

Пример 3



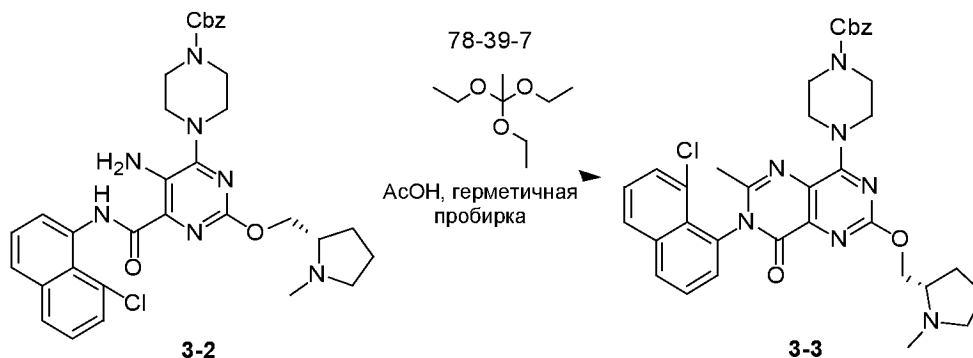
Стадия 1: синтез соединения 3-2



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (120 мг; 0,255 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (68 мг; 0,383 ммоль; 1,5 экв.) в безводном DMF (3,0 мл) добавляли DIEA (99 мг; 0,765 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (194 мг; 0,51 ммоль; 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ смесью DCM/MeOH (10:1, об./об.) с получением бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг; 50%).

ЖХМС: Rt: 0,951 мин; MC m/z (ЭРИ): 630,2 [M+H]⁺.

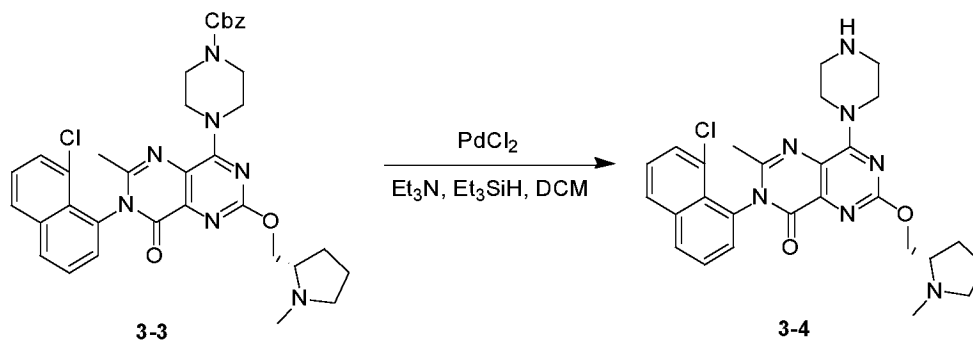
Стадия 2: синтез соединения 3-3



К смеси бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг; 0,0477 ммоль; 1,0 экв.) в AcOH (0,5 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (116 мг; 0,715 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 15 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь доводили до значений pH 8-9 водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1, об./об.) с получением бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (32 мг; 100%).

ЖХМС: Rt: 0,969 мин; MC m/z (ЭРИ): 654,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез соединения 3-4

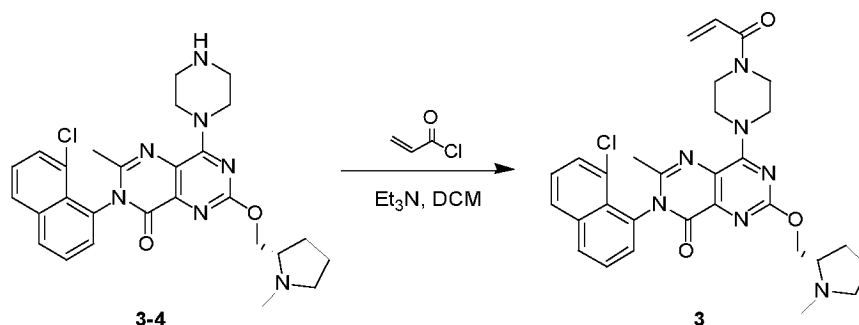


К смеси бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (63 мг; 0,0965 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли Et₃SiH (45 мг; 0,386 ммоль) и Et₃N (39 мг; 0,386 ммоль) с последующим добавлением PdCl₂ (2 мг; 0,00964 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что исходное вещество не было израсходовано. В смесь добавляли Et₃SiH (45 мг; 0,386 ммоль), и Et₃N (39 мг; 0,386 ммоль), и PdCl₂ (8 мг; 0,0386

ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь гасили H_2O (15 мл) и экстрагировали DCM/MeOH (10/1, 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (50 мг; 100%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,549 мин; MC m/z (ЭРИ): 520,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: синтез соединения 3

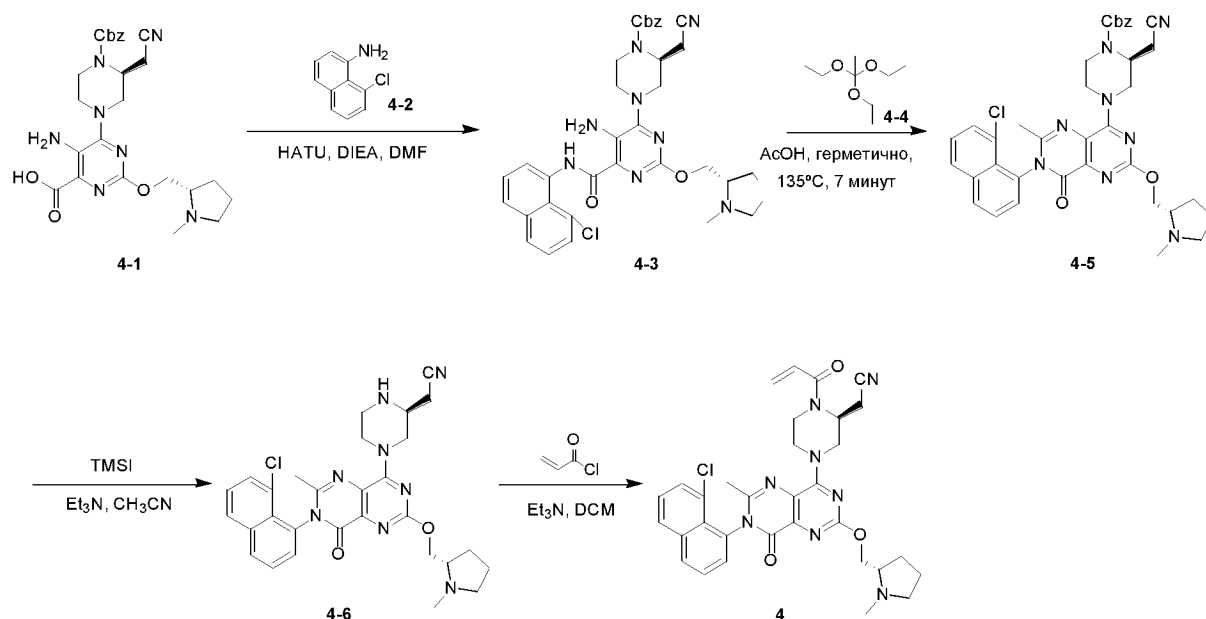


К смеси (S)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (50 мг; 0,0965 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (29 мг; 0,2895 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (8,8 мг; 0,0965 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) при $-20^\circ C$. После добавления смесь перемешивали при $-20^\circ C$ в течение 30 минут в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративного ВЭЖХ разделения с помощью $HCOOH$ с получением (S)-8-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (6 мг; 10,9%, **соединение 3**).

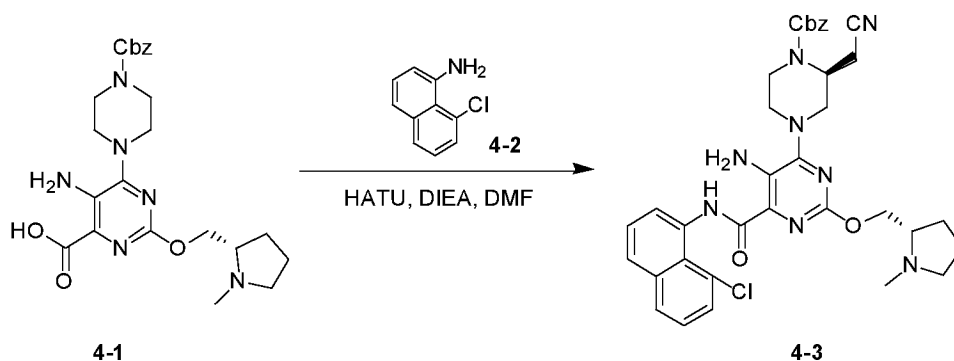
ЖХМС: Rt: 0,825 мин; MC m/z (ЭРИ): 574,3 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.27 (s, 0.89H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.82-7.55 (m, 4H), 6.85 (dd, $J=16,6, 10,4$ Гц, 1H), 6.17 (dd, $J=16,7, 2,1$ Гц, 1H), 5.73 (dd, $J=10,4, 2,2$ Гц, 1H), 4.47-4.17 (m, 5H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 4H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H).

Пример 4



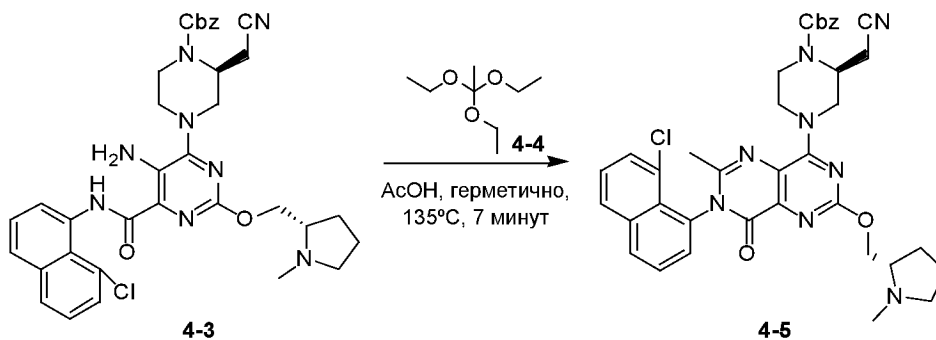
Стадия 1: синтез соединения 4-3



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (200 мг; 0,393 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (49 мг; 0,275 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (152 мг; 1,179 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (149 мг; 0,393 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (1/0-10:1, об./об.) с получением бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 51%).

ЖХМС: Rt: 0,955 мин; MC m/z (ЭРИ): 669,3 [M+H]⁺.

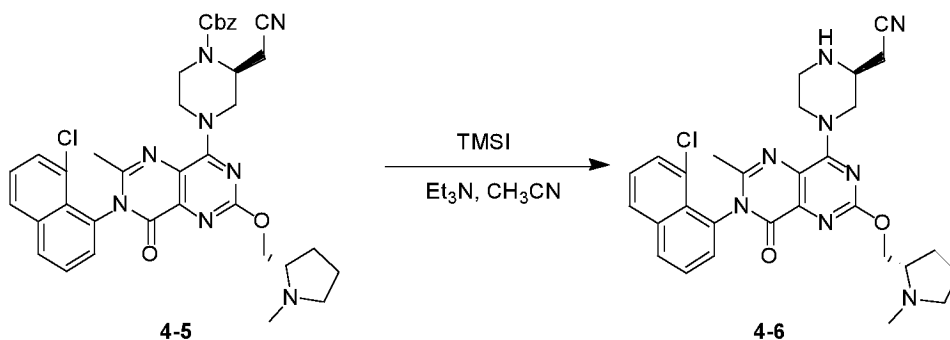
Стадия 2: синтез соединения 4-5



К смеси (S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг; 0,1348 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (0,8 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (332 мг; 2,020 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 8 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь доводили до значений pH 8-9 водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1, об./об.), с получением бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (64 мг; 62%).

ЖХМС: Rt: 0,929 мин; MC m/z (ЭРИ): 693,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез соединения 4-6

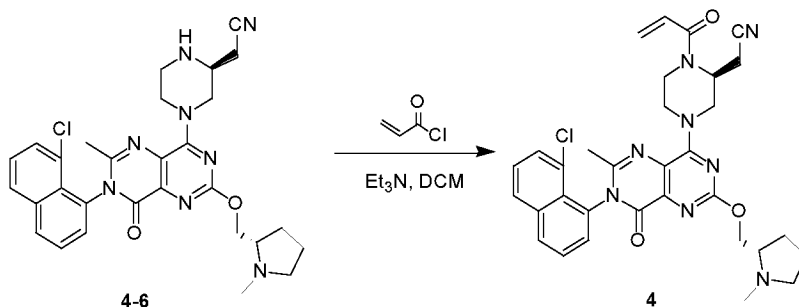


К смеси бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (64 мг; 0,0925 ммоль; 1 экв.) в CH₃CN (5,0 мл) добавляли TMSI (триметилсилилийодид) (148 мг; 0,740 ммоль; 8 экв.) и смесь перемешивали при 35°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества. В полученную смесь добавляли Et₃N (149 мг; 1,48 ммоль; 16 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь

концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (15 мл) и экстрагировали DCM/MeOH (10/1, 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (8:1, об./об.), с получением 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-пиперазин-2-ил)ацетонитрила (50 мг; 96%).

ЖХМС: Rt: 0,379 мин; МС m/z (ЭРИ): 559,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: синтез соединения 4

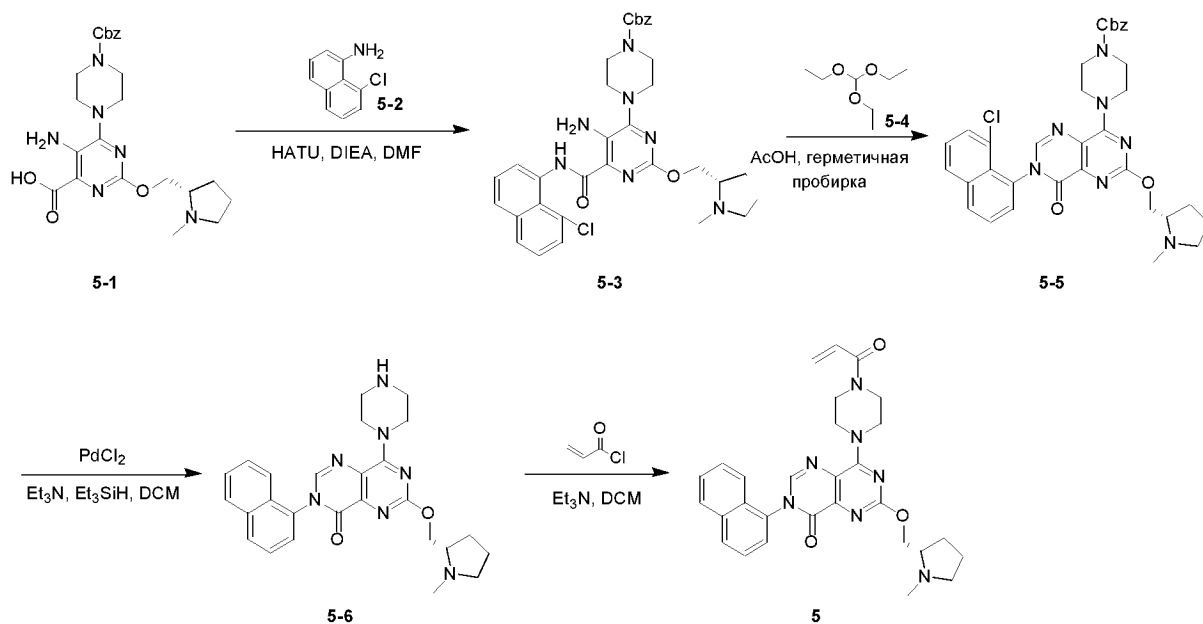


К смеси 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (50 мг; 0,085 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (26 мг; 0,255 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (7,7 мг; 0,085 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) при -20°C . После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративного ВЭЖХ разделения с помощью HCOOH с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (20 мг; 38%, **соединение 4**).

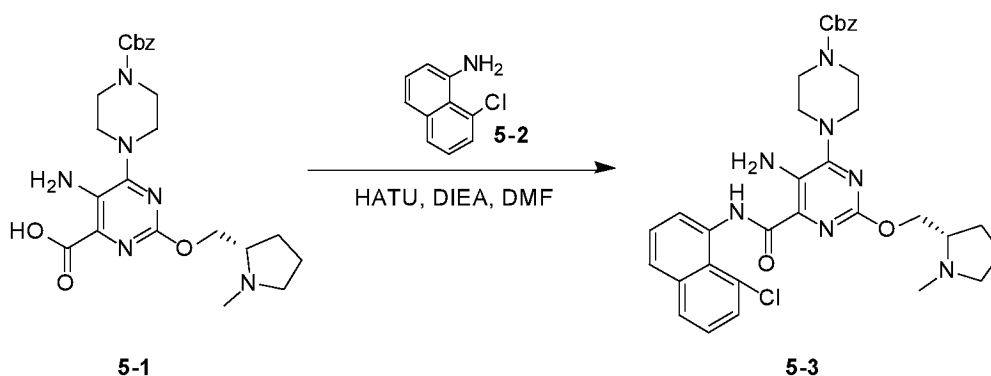
ЖХМС: Rt: 0,996 мин; МС m/z (ЭРИ): 580,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.27 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8.20 (s, 0.64H), 8.16 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7.86-7.67 (m, 3H), 7.60 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 5.79 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5.65-4.70 (m, 3H), 4.53-4.31 (m, 1.5H), 4.22-4.12 (m, 1.5H), 3.76-3.41 (m, 2H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 1,3$ Гц, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 3H).

Пример 5



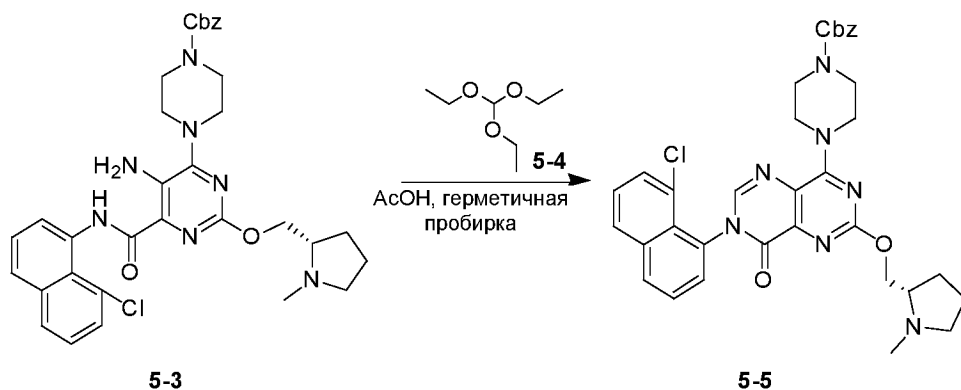
Стадия 1: синтез соединения 5-3



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (120 мг; 0,255 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (68 мг; 0,383 ммоль; 1,5 экв.) в безводном DMF (3,0 мл) добавляли DIEA (99 мг; 0,765 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (194 мг; 0,51 ммоль; 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ смесью DCM/MeOH (10:1, об./об.) с получением бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг; 50%).

ЖХМС: Rt: 0,951 мин; MC m/z (ЭРИ): 630,2 [M+H]⁺.

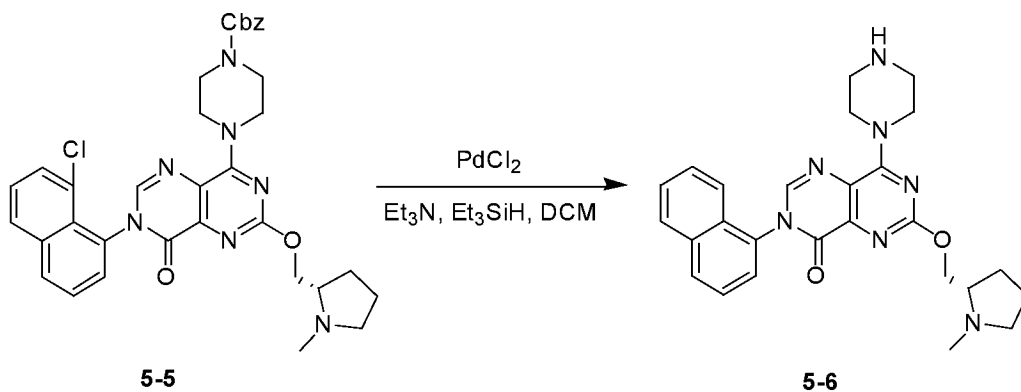
Стадия 2: синтез соединения 5-5



К смеси бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг; 0,143 ммоль; 1,0 экв.) в AcOH (0,8 мл) добавляли триэтоксиметан (317 мг; 2,145 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 8 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь доводили до значений pH 8-9 водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1, об./об.), с получением бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг; 55%).

ЖХМС: Rt: 0,951 мин; MC m/z (ЭРИ): 640,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез соединения 5-6

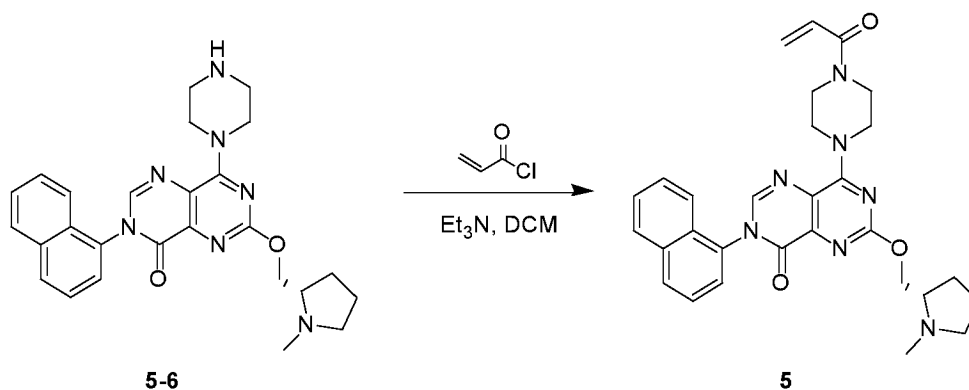


К смеси бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг; 0,078 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли Et₃SiH (73 мг; 0,626 ммоль) и Et₃N (63 мг; 0,626 ммоль) с последующим добавлением PdCl₂ (4,1 мг; 0,0235 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что наблюдалось 30% желаемого МС. К смеси добавляли Et_3SiH (73 мг; 0,626 ммоль), Et_3N (63 мг; 0,626 ммоль) и $PdCl_2$ (8 мг; 0,047 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что наблюдался продукт без Cl . Реакционную смесь гасили H_2O (15 мл) и экстрагировали DCM/MeOH (10/1, 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (36,7 мг; 100%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,385 мин; МС m/z (ЭРИ): 472,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: синтез соединения 5



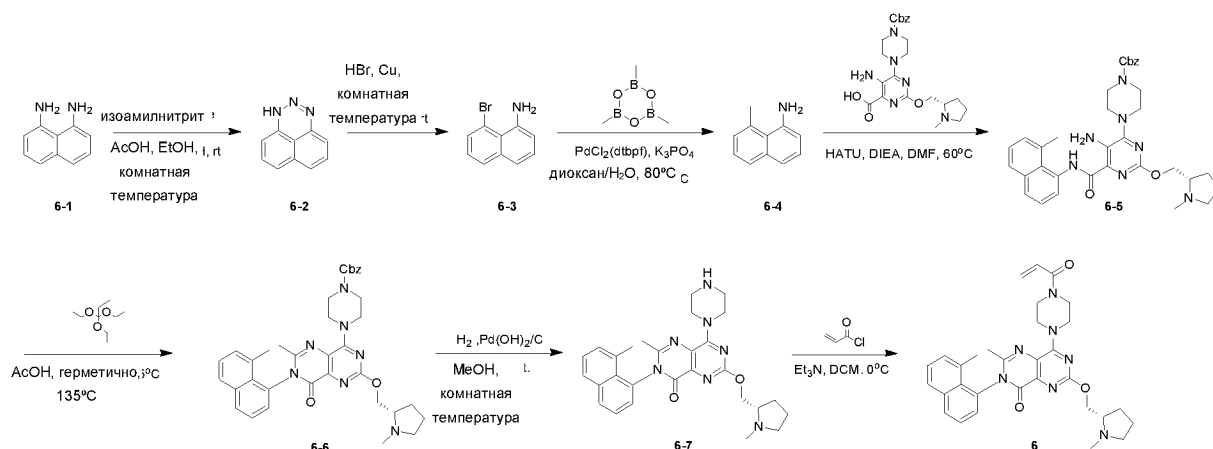
К смеси (S)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (36,7 мг; 0,078 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (24 мг; 0,234 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (5,7 мг; 0,0624 ммоль; 0,8 экв.) в DCM (0,2 мл) при $-20^\circ C$. После добавления смесь перемешивали при $-20^\circ C$ в течение 30 минут в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративного ВЭЖХ разделения с помощью $HCOOH$ с получением (S)-8-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (7 мг; 17%, **соединение 5**).

ЖХМС: Rt: 0,819 мин; МС m/z (ЭРИ): 526,2 $[M+H]^+$;

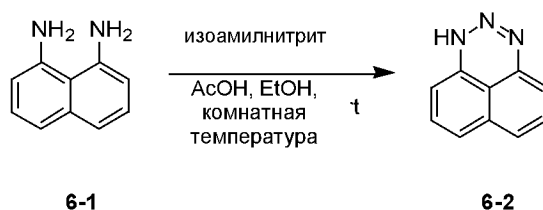
1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.29 (s, 0.93H), 8.27 (s, 1H), 8.19-8.06 (m, 2H), 7.74-7.54 (m, 5H), 6.87 (dd, $J=16,7, 10,4$ Гц, 1H), 6.18 (dd, $J=16,7, 2,3$ Гц, 1H), 5.74 (dd, $J=10,4, 2,3$ Гц,

1H), 4.38-4.25 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 5H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (q, J=8,6 Гц, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H).

Пример 6



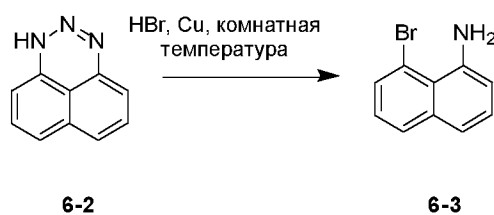
Стадия 1: синтез соединения 6-2



К охлажденному (0°C) раствору нафталин-1,8-диамина (20 г; 126,58 ммоль; 1,0 экв.) в EtOH (400 мл) и AcOH (40 мл) по каплям добавляли изоамилнитрит (16,6 мл; 124,05 ммоль; 0,98 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали EtOH (200 мл) и сушили под вакуумом с получением 1H-нафто[1,8-de][1,2,3]триазина (18 г; 86%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺:170; Rt: 1,219 мин.

Стадия 2: синтез соединения 6-3

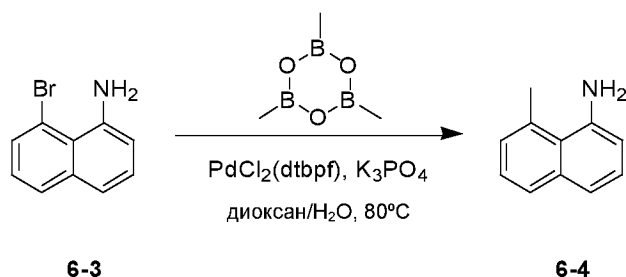


К охлажденной (0°C) смеси медной стружки (0,5 г; 7,81 ммоль; 0,07 экв.) в водн. HBr (48%; 200 мл) медленно добавляли 1H-нафто[1,8-de][1,2,3]триазин (18 г; 106,51 ммоль; 1,0 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) с последующим добавлением водн. KOH (45%; масс./масс.) для доведения pH до значения 11-12. Органический слой фильтрата отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 8-бромнафталин-1-амин (15,8 г; 67%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 222; Rt: 1,575 мин.

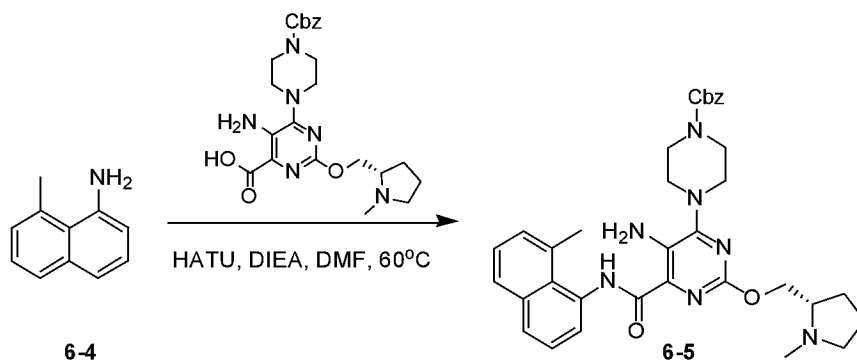
Стадия 3: синтез соединения 6-4



К раствору 8-бромнафталин-1-амин (6 г; 27,15 ммоль; 1,0 экв.) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (10,22 г; 81,45 ммоль; 3,0 экв.) в диоксане (40 мл) и H₂O (10 мл) добавляли PdCl₂(dtbpf) ([1,1'-бис(ди-*т*рет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II)) (0,89 г; 1,36 ммоль; 0,05 экв.) и K₃PO₄ (17,27 г; 81,45 ммоль; 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (10%; об./об.), с получением 8-метилнафталин-1-амин (1,2 г; 29%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 158; Rt: 1,253 мин.

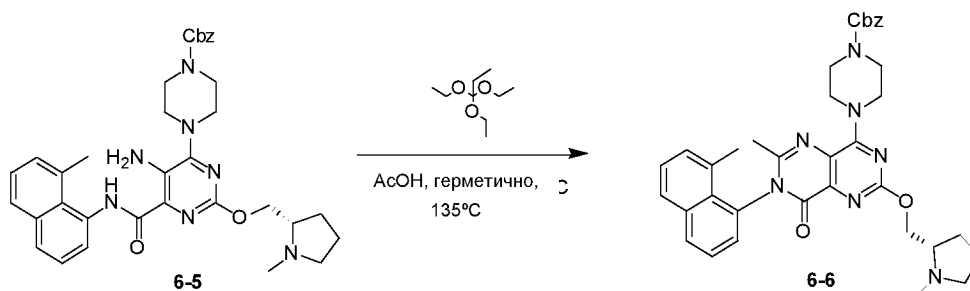
Стадия 4: синтез соединения 6-5



К смеси 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (150 мг; 0,319 ммоль; 1,0 экв.) и 8-метилнафталин-1-амин HCl (62 мг; 0,319 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (123 мл; 0,957 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (121 мг; 0,319 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ смесью DCM/MeOH (1/0-10:1; об./об.) с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-метилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг; 29%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 610; Rt: 0,943 мин.

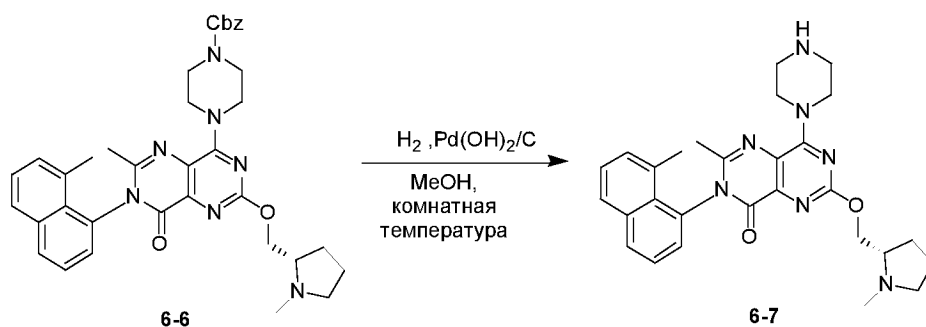
Стадия 5: синтез соединения 6-6



К раствору бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-метилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг; 0,033 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (0,2 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (78 мг; 0,493 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 20 мл) и экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (13 мг; 64%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 634; Rt: 1,230 мин.

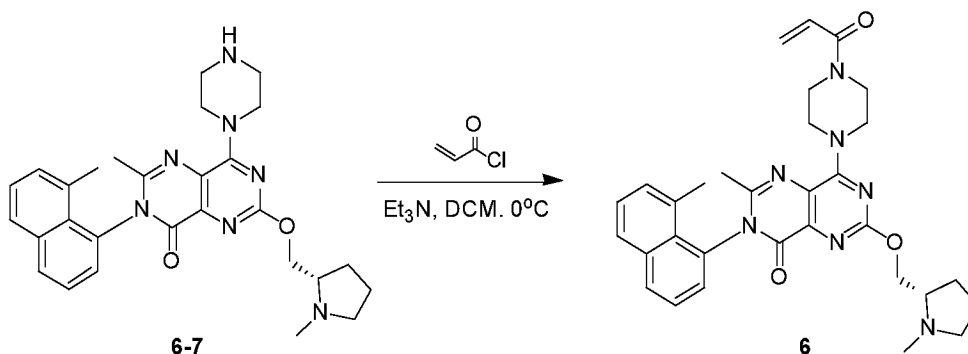
Стадия 6: синтез соединения 6-7



К раствору бензил-(*S*)-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (43 мг; 0,118 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (0,2 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20% на угле, смоченный водой примерно на 50%; 8,4 мг; 0,012 ммоль; 0,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением (*S*)-2-метил-3-(8-метилнафталин-1-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (33 мг; 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 500; Rt: 0,664 мин.

Стадия 7: синтез соединения 6



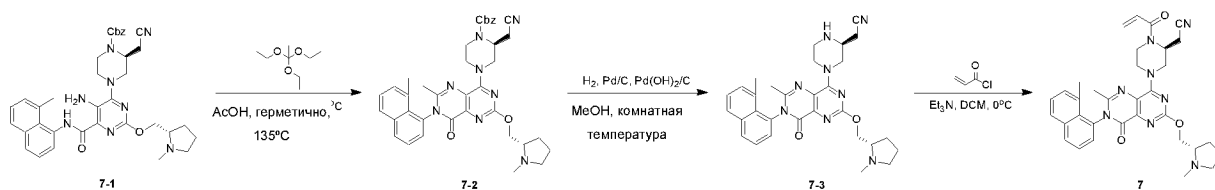
К охлажденному (0°C) раствору (*S*)-2-метил-3-(8-метилнафталин-1-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (33 мг; 0,067 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (20,2 мг; 0,200 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (60 мг; 0,067 ммоль; 1 экв.) в DCM (5,0 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN-H}_2\text{O}$ плюс 0,1% HCOOH) с получением (*S*)-8-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-метил-3-(8-метилнафталин-1-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (соль HCOOH ; 5,6 мг; 15%; **соединение 6**· HCOOH) ($\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3\cdot\text{HCOOH}$).

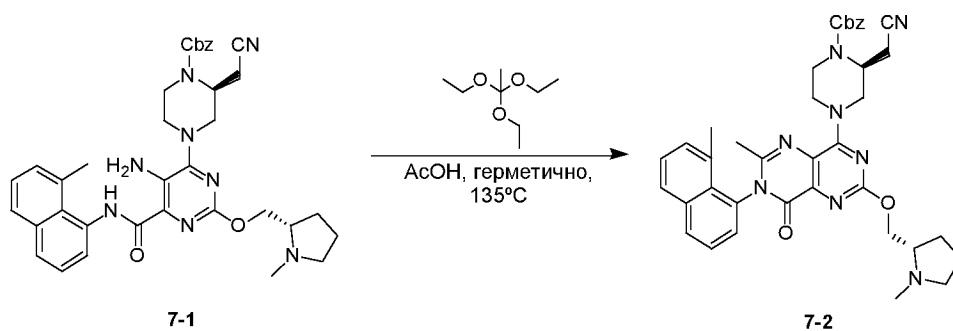
ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 554; Rt: 1,014 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8.14 (dd, $J=8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7.98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.39 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6.85 (dd, $J=16,8$, 10,8 Гц, 1H), 6.17 (dd, $J=16,8$, 2,8 Гц, 1H), 5.73 (dd, $J=10,4$, 2,4 Гц, 1H), 4.32 (dd, $J=10,4$, 4,8 Гц, 4H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.85-3.64 (m, 5H), 2.96 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 2.56 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (d, $J=5,6$ Гц, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 3H).

Пример 7



Стадия 1: синтез соединения 7-2

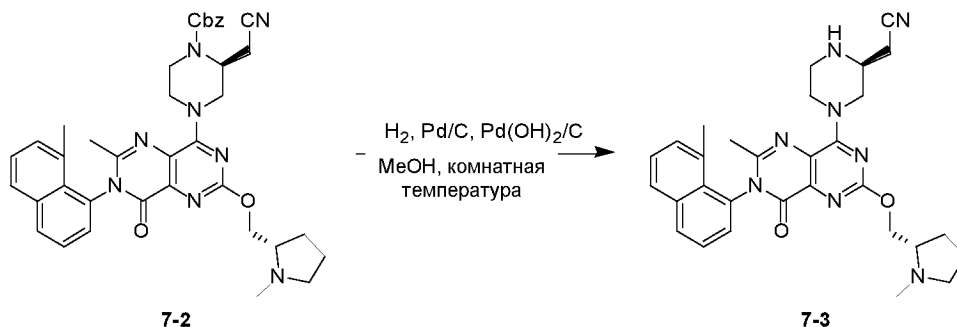


К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-метилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 7-1) (230 мг; 0,354 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (2,5 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксизтан (863 мг; 5,32 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 4,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO_3 (насыщ.; 90 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×2). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с

получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (52 мг; 22%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 673; Rt: 1,233 мин.

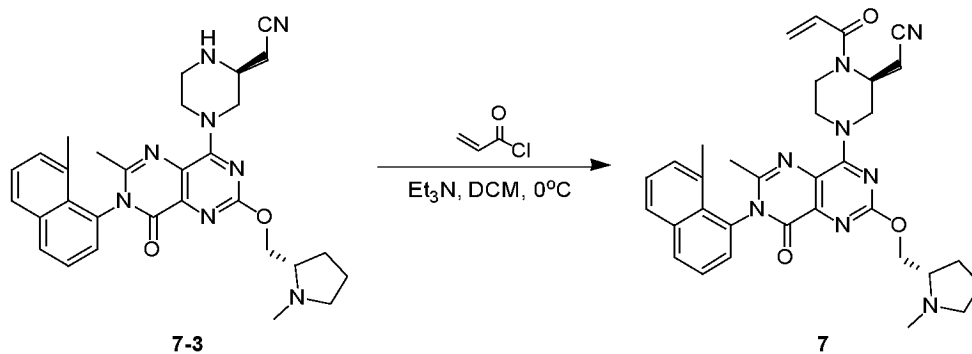
Стадия 2: синтез соединения 7-3



К раствору бензил-*(S)*-2-(цианометил)-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 7-2) (52 мг; 0,077 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10% масс./масс.; 8,2 мг; 0,0077 ммоль; 0,1 экв.) и Pd(OH)₂/C (10% масс./масс.; 11 мг; 0,0077 ммоль; 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (баллон) в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((*S*)-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (39 мг; 94%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 539; Rt: 0,809 мин.

Стадия 3: синтез соединения 7



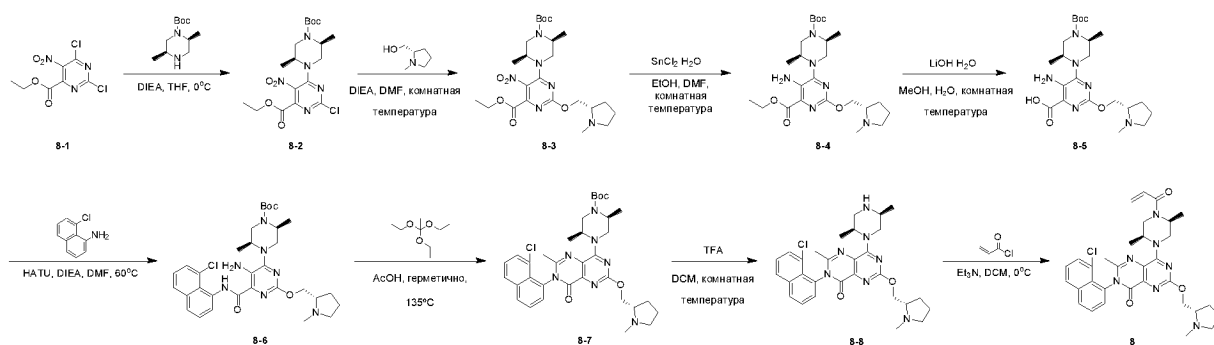
К охлажденному (0°C) раствору 2-(((S)-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соединение 7-3) (39 мг; 0,072 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (36

мг; 0,360 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (3,0 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (8 мг; 0,086 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (1,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл) и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-(((S)-1-акрилоил-4-(6-метил-7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 5,94 мг; 13%; **соединение 7**·0,6HCOOH) (C₃₃H₃₆N₈O₃·0,6HCOOH).

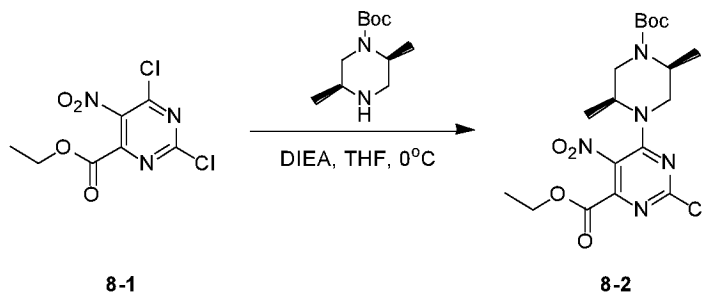
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 593; Rt: 1,575 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 0.6H), 8.14 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.50 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7.40 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.93-6.81 (m, 1H), 6.20 (dd, *J*=16,6, 2,2 Гц, 1H), 5.79 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 5.14-4.74 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (dd, *J*=10,8, 4,8 Гц, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.23-3.06 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 3H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 3H).

Пример 8



Стадия 1: синтез соединения 8-2

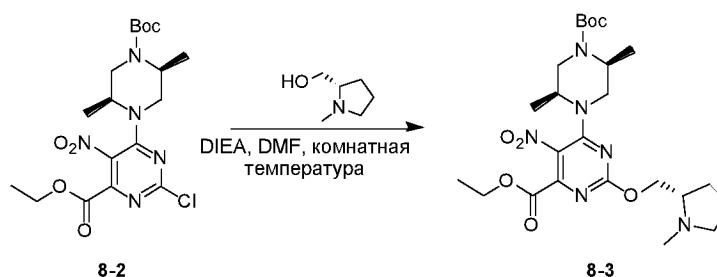


К охлажденному (0°C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (1,00 г; 3,76 ммоль; 1,0 экв.) (**соединение 8-1**) в безводном THF (15 мл) по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (805 мг; 3,76 ммоль; 1,0

экв.) и DIEA (0,93 мл; 5,64 ммоль; 1,5 экв.) в безводном THF (15 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 минут. Анализ посредством ТСХ показал исчерпание исходного вещества, и требуемый продукт определяли посредством ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (от 10:1 до 4:1; об./об.) с получением этил-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (1,51 г; 90%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 444; *Rt*: 2,029 мин.

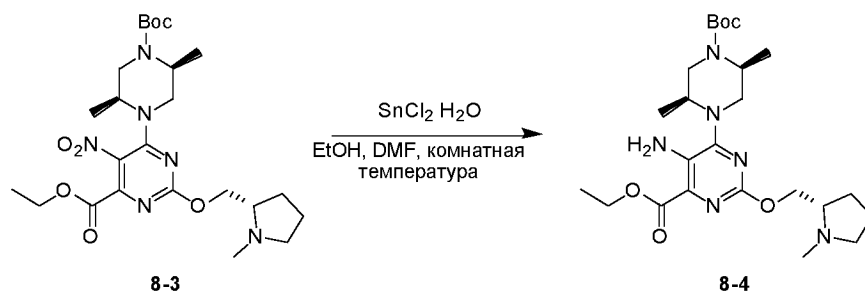
Стадия 2: синтез соединения 8-3



К перемешиваемой смеси этил-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (1,51 г; 3,40 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (1,1 мл; 6,80 ммоль; 2,0 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (588 мг; 5,10 ммоль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (20:1; об./об.), с получением этил-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (1,51 г; 85%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 523; *Rt*: 1,168 мин.

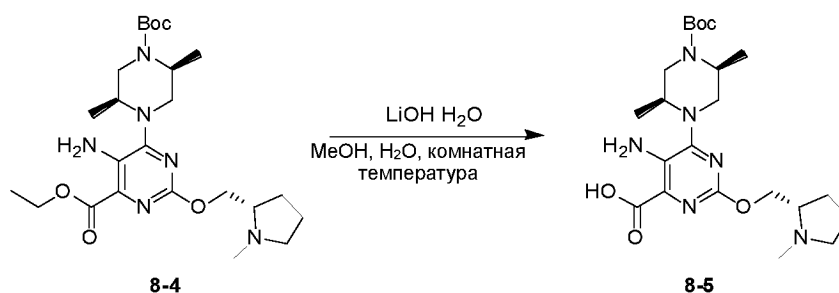
Стадия 3: синтез соединения 8-4



К раствору этил-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (1,51 г; 2,89 ммоль; 1,0 экв.) в безводном EtOH (48 мл)/DMF (16 мл) добавляли SnCl₂·2H₂O (3,26 г; 14,1 ммоль; 5,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 15 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (80 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO₃ (насыщ.; 120 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (60 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (664 мг; 47%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 493; Rt: 1,090 мин.

Стадия 4: синтез соединения 8-5

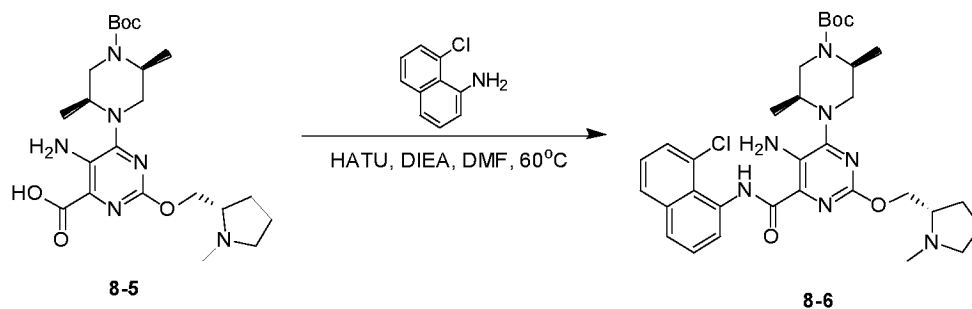


К раствору этил-5-амино-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (664 мг; 1,35 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (6,0 мл)/H₂O (1,0 мл) добавляли LiOH·H₂O (283 мг; 6,74 ммоль; 5,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь подкисляли с помощью водн. HCl (1M) до значения pH 2-3 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((2*S*,5*S*)-

4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (918 мг), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 465; Rt: 0,930 мин.

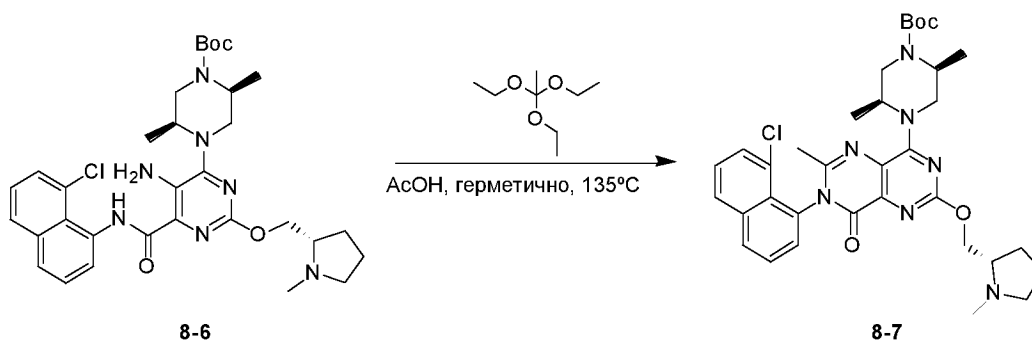
Стадия 5: синтез соединения 8-6



К раствору 5-амино-6-((2*S*,5*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-диметил-пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (400 мг; 0,861 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амина (92 мг; 0,517 ммоль; 0,6 экв.) в безводном DMF (4,0 мл) добавляли DIEA (0,43 мл; 2,58 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (328 мг; 0,861 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (110 мг; 20%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 624; Rt: 1,293 мин.

Стадия 6: синтез соединения 8-7

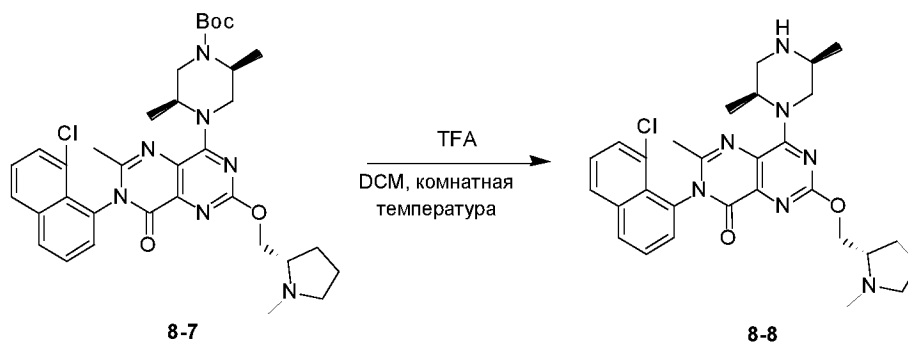


К смеси *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-

карбоксилата (110 мг; 0,176 ммоль; 1,0 экв.) и АсОН (1,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (428 мг; 2,64 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (35 мг; 31%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 648; Rt: 1,286 мин.

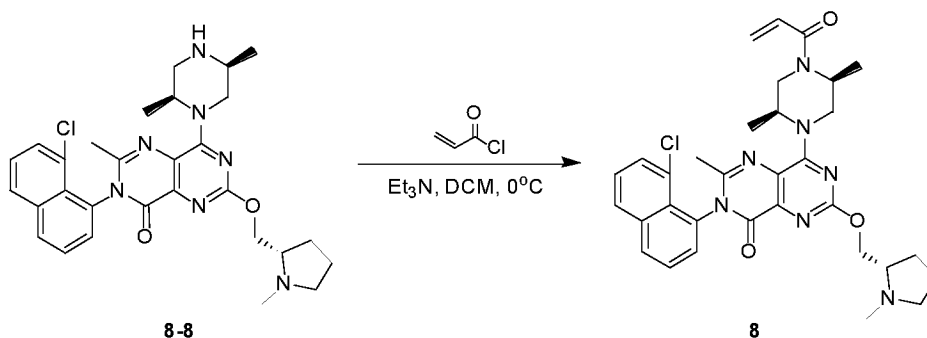
Стадия 7: синтез соединения 8-8



К раствору *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (35 мг; 0,054 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (трифторуксусная кислота) (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2*S*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо-[5,4-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-она (соль TFA; 32 мг; 91%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 548; Rt: 0,709 мин.

Стадия 8: синтез соединения 8

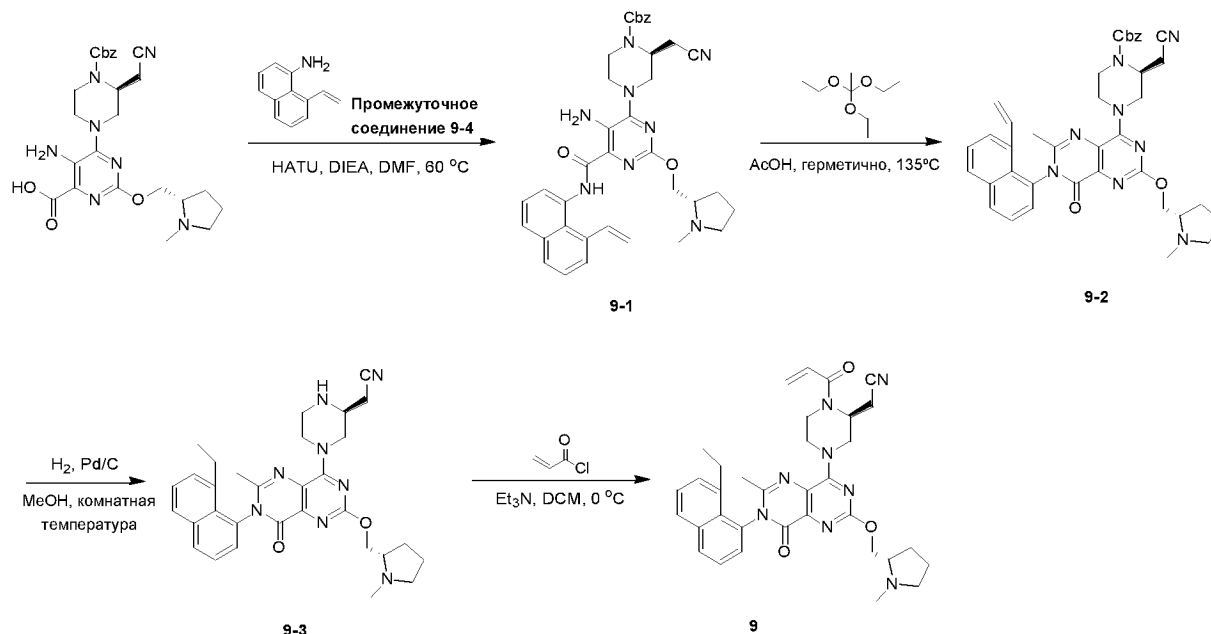


К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2*S*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо-[5,4-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-она (соль TFA; 32 мг; 0,048 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (24 мг; 0,242 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (5,2 мг; 0,058 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 8-((2*S*,5*S*)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо-[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (соль HCOOH; 2,37 мг; 7,6%; **соединение 8**·HCOOH) (C₃₂H₃₆ClN₇O₃·HCOOH).

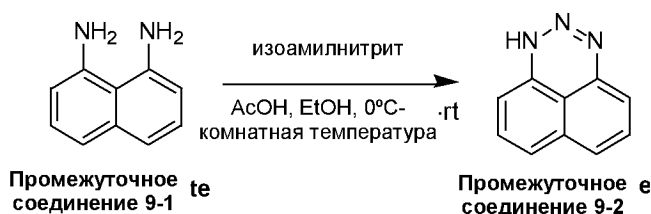
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 602; Rt: 1,709 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.90-7.65 (m, 3H), 7.60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6.95-6.61 (m, 1H), 6.13 (d, J=15,6 Гц, 1H), 5.69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.57-4.05 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.35 (d, J=1,2 Гц, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.12-1.87 (m, 4H), 1.76-1.53 (m, 3H), 1.48-1.27 (m, 3H), 1.18 (s, 3H).

Пример 9



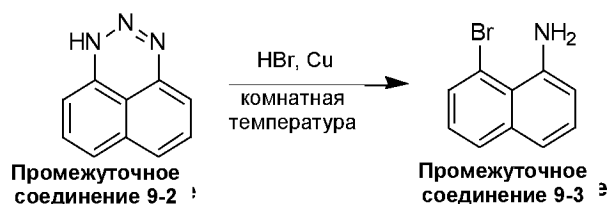
Стадия 1: синтез промежуточного соединения 9-2



К охлажденному (0°C) раствору нафталин-1,8-диамина (20 г; 126,58 ммоль; 1,0 экв.) в EtOH (400 мл) и AcOH (40 мл) по каплям добавляли изоамилнитрит (16,6 мл; 124,05 ммоль; 0,98 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали EtOH (200 мл) и сушили под вакуумом с получением 1*H*-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазина (18 г; 86%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 170; Rt: 1,219 мин.

Синтез промежуточного соединения 9-3

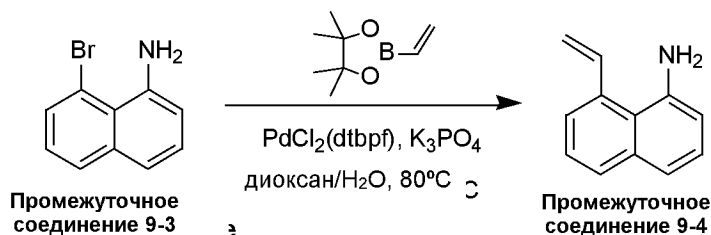


К охлажденной (0°C) смеси медной стружки (0,5 г; 7,81 ммоль; 0,07 экв.) в водн. HBr (48%; 200 мл) медленно добавляли 1*H*-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазин (18 г; 106,51 ммоль; 1,0 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и

образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) с последующим добавлением водн. KOH (45 масс. %) для доведения pH до значения 11-12. Органический слой фильтрата отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 8-бромнафталин-1-амин (15,8 г; 67%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 222; Rt: 1,575 мин.

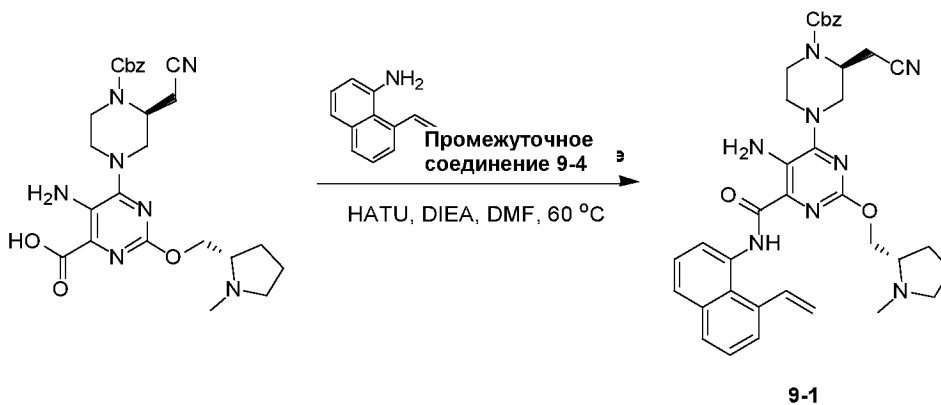
Стадия 3: синтез промежуточного соединения 9-4



К раствору 8-бромнафталин-1-амин (1 г; 4,52 ммоль; 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,39 г; 9,04 ммоль; 2,0 экв.) в диоксане (20 мл) и H₂O (5 мл) добавляли PdCl₂(dtbpf) (0,296 г; 0,45 ммоль; 0,1 экв.) и K₃PO₄ (2,88 г; 13,38 ммоль; 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (10%; об./об.), с получением 8-винилнафталин-1-амин (500 мг; 65%, **промежуточное соединение 9-4**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 170; Rt: 1,790 мин.

Стадия 4: синтез соединения 9-1

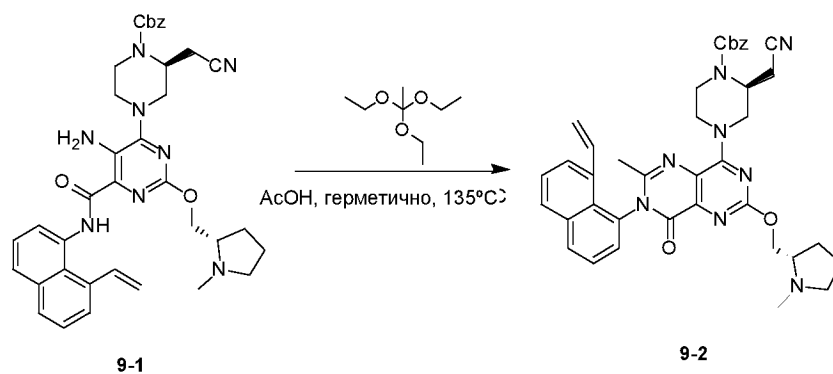


К раствору 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.) и 8-винилнафталин-1-амин (99 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF

(4,0 мл) добавляли DIEA (0,29 мл; 1,768 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (223 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-((8-винилнафталин-1-ил)карбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг; 54%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 661; Rt: 1,213 мин.

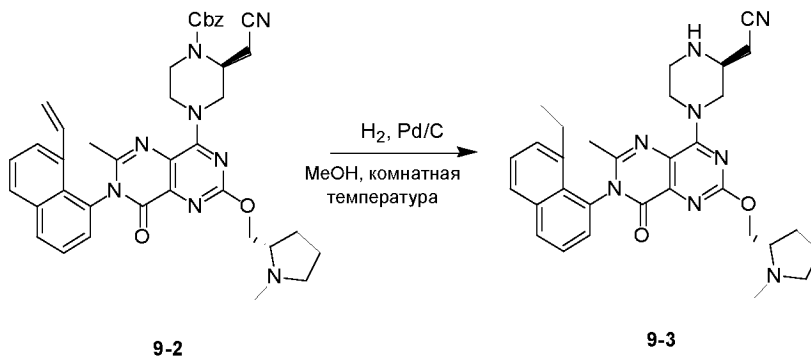
Стадия 5: синтез соединения 9-2



К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-((8-винилнафталин-1-ил)карбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 0,303 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (1,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (736 мг; 4,54 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(8-винилнафталин-1-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d'*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг; 53%).

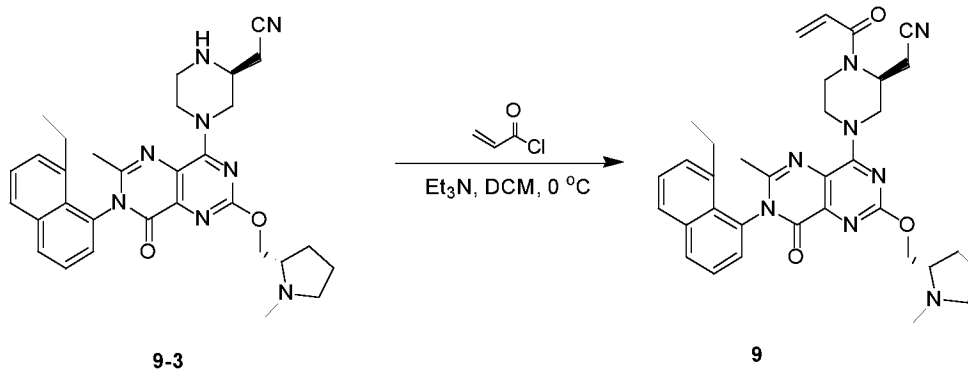
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 685; Rt: 1,190 мин.

Стадия 6: синтез соединения 9-3



К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(8-винилнафталин-1-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг; 0,161 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd/C (50 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата концентрировали с получением 2-((*S*)-4-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (73 мг; 82%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: синтез соединения 9



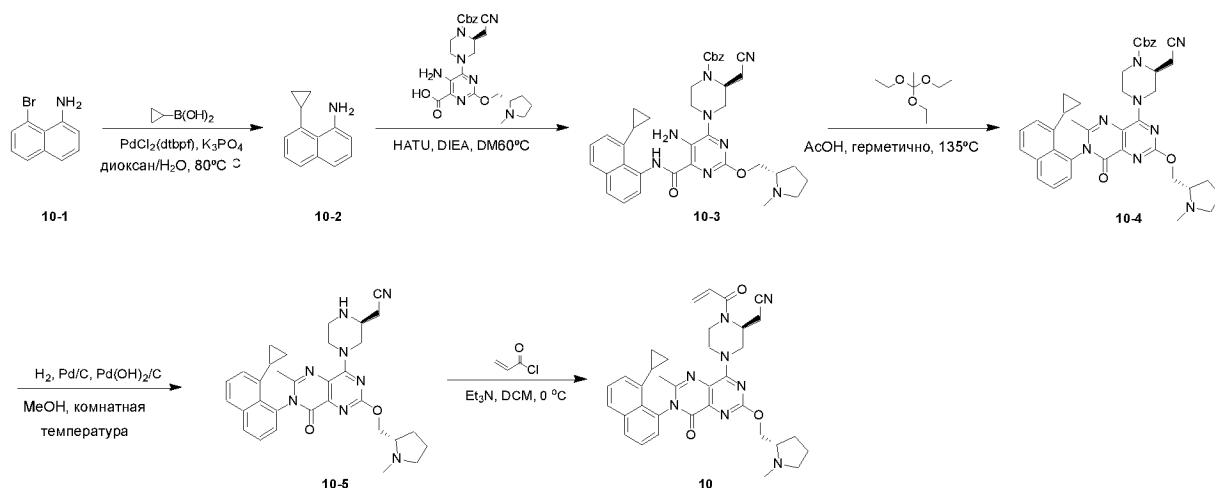
К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (73 мг; 0,13 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (40 мг; 0,39 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (12 мг; 0,13 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной

ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (соль HCOOH, 20,5 мг; 25,6%; **соединение 9**·HCOOH) (C₃₄H₃₈N₈O₃·HCOOH).

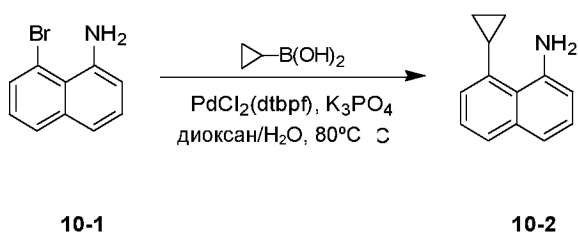
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 607; Rt: 1,020 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.66 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.20 (d, *J*=16,5 Гц, 1H), 5.78 (d, *J*=10,5 Гц, 1H), 4.35-4.13 (m, 6H), 3.44-2.82 (m, 6H), 2.63-2.51 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.06 (t, *J*=4 Гц, 3H).

Пример 10



Стадия 1: синтез соединения 10-2

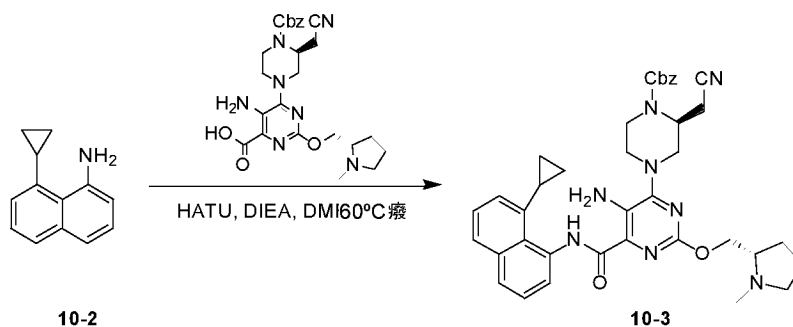


К раствору 8-бромнафталин-1-амина (**соединение 10-1**) (1,00 г; 4,50 ммоль; 1,0 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (773 мг; 9,00 ммоль; 2,0 экв.) в диоксане (40 мл) и H₂O (10 мл) добавляли PdCl₂(dtbpf) (293 мг; 0,45 ммоль; 0,1 экв.) и K₃PO₄ (2,87 г; 13,5 ммоль; 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение 15 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния,

элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (10%; об./об.), с получением 8-циклопропилнафталин-1-амин (380 мг; 46%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 184; Rt: 1,785 мин.

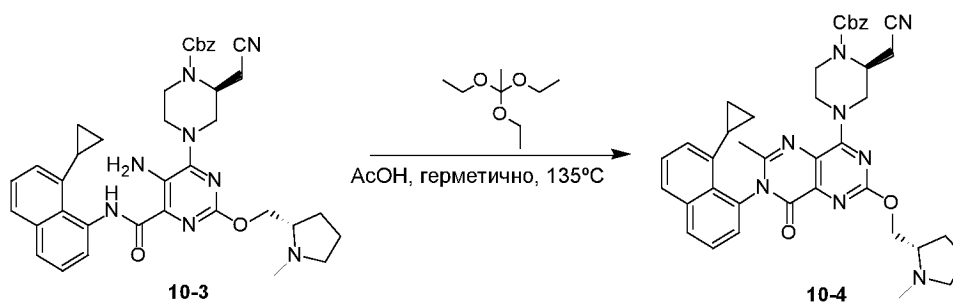
Стадия 2: синтез соединения 10-3



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.) и 8-циклопропилнафталин-1-амин (76 мг; 0,412 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (4,0 мл) добавляли DIEA (0,29 мл; 1,77 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (224 мг; 0,589 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-циклопропилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (94 мг; 24%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 675; Rt: 1,254 мин.

Стадия 3: синтез соединения 10-4

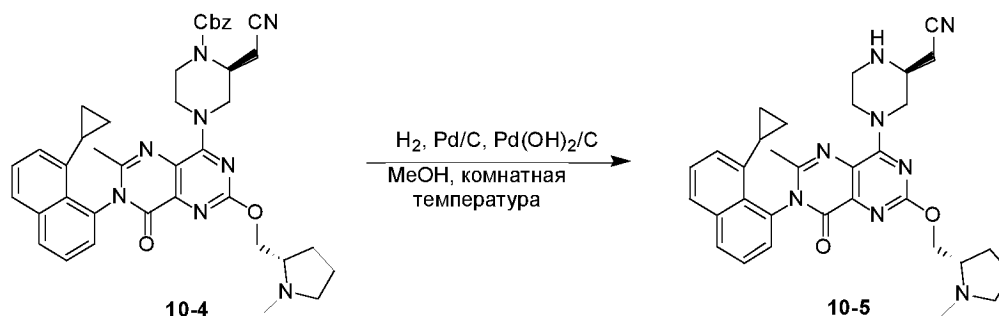


К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-циклопропилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-

карбоксилата (94 мг; 0,139 ммоль; 1,0 экв.) и АсОН (1,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (372 мг; 2,09 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 7 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг; 57%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 699; Rt: 1,303 мин.

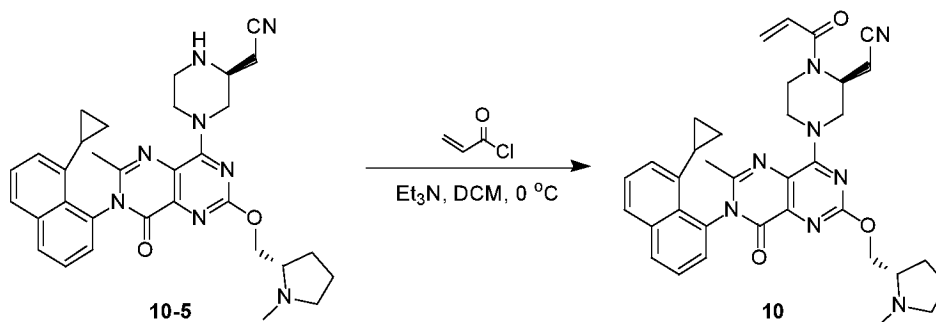
Стадия 4: синтез соединения 10-5



К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг; 0,080 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd/C (10% масс./масс.; 8,5 мг; 0,0080 ммоль; 0,1 экв.) и Pd(OH)₂/C (10% масс./масс.; 11 мг; 0,0080 ммоль; 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (баллон) в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((*S*)-4-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (40 мг; 89%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 565; Rt: 0,409 мин и 0,757 мин.

Стадия 5: синтез соединения 10

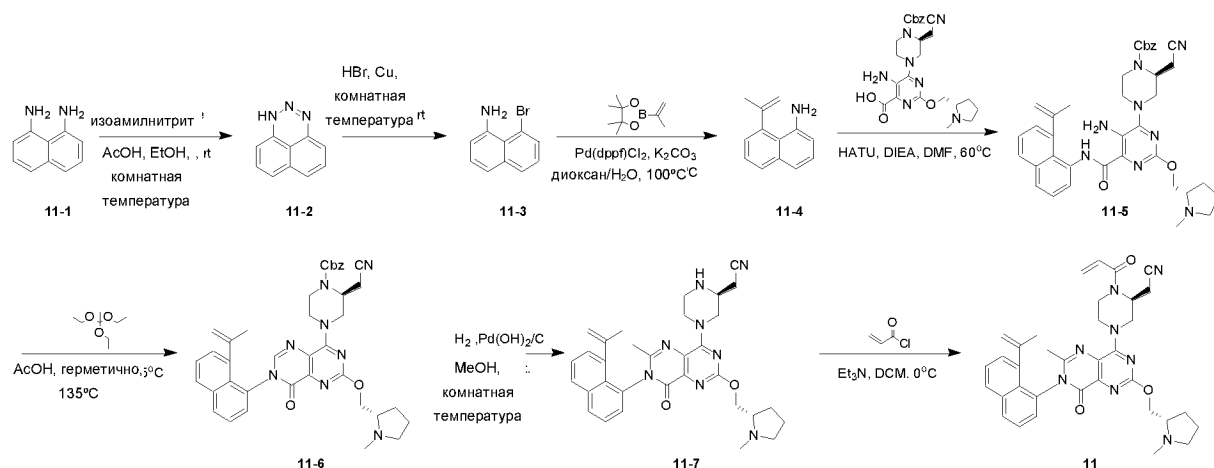


К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (40 мг; 0,071 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (36 мг; 0,354 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (3,0 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (7,7 мг; 0,085 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл) и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо-[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 18,64 мг; 39%; **соединение 10**·HCOOH) (C₃₅H₃₈N₈O₃·HCOOH).

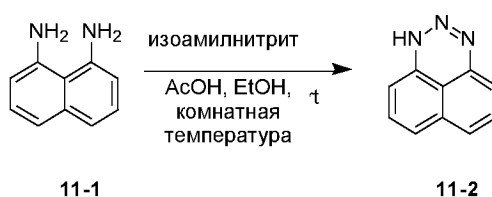
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 619; Rt: 1,623 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.68 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7.57 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 7.51 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7.42 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.20 (dd, *J*=16,6, 2,2 Гц, 1H), 5.78 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 5.04-4.81 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.20-3.09 (s, 4H), 3.02-2.90 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.35 (d, *J*=2,0 Гц, 3H), 2.18 (dd, *J*=17,0, 8,6 Гц, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 4H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.63-0.56 (m, 1H), 0.47 (t, *J*=7,8 Гц, 2H).

Пример 11



Стадия 1: синтез соединения 11-2



К охлажденному (0°C) раствору нафталин-1,8-диамина (20 г; 126,58 ммоль; 1,0 экв.) в EtOH (400 мл) и AcOH (40 мл) по каплям добавляли изоамилнитрит (16,6 мл; 124,05 ммоль; 0,98 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали EtOH (200 мл) и сушили под вакуумом с получением 1H-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазина (18 г; 86%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 170; Rt: 1,219 мин.

Стадия 2: синтез соединения 11-3

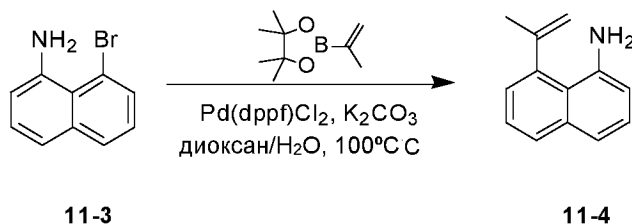


К охлажденной (0°C) смеси медной стружки (0,5 г; 7,81 ммоль; 0,07 экв.) в водн. HBr (48%; 200 мл) медленно добавляли 1H-нафто[1,8-*de*][1,2,3]триазин (18 г; 106,51 ммоль; 1,0 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) с последующим добавлением водн. KOH (45%; масс./масс.) для доведения pH до значения 11-

12. Органический слой фильтрата отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 8-бромнафталин-1-амин (15,8 г; 67%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 222; Rt: 1,575 мин.

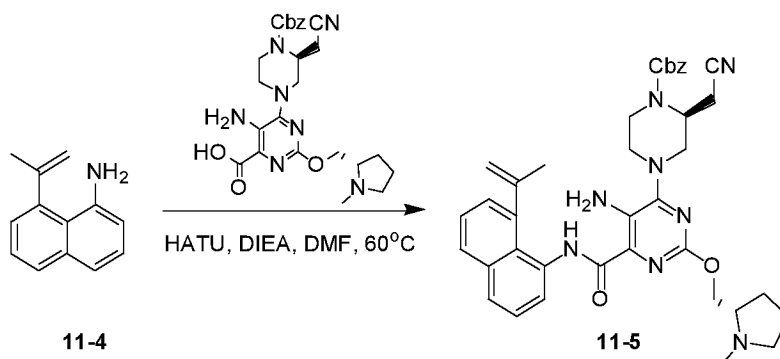
Стадия 3: синтез соединения 11-4



К раствору 8-бромнафталин-1-амин (1 г; 4,52 ммоль; 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,14 г; 6,79 ммоль; 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,33 г; 0,45 ммоль; 0,1 экв.) и K₂CO₃ (1,88 г; 13,56 ммоль; 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (10%; об./об.), с получением 8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-амин (592 мг; 69%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 184; Rt: 1,726 мин.

Стадия 4: синтез соединения 11-5

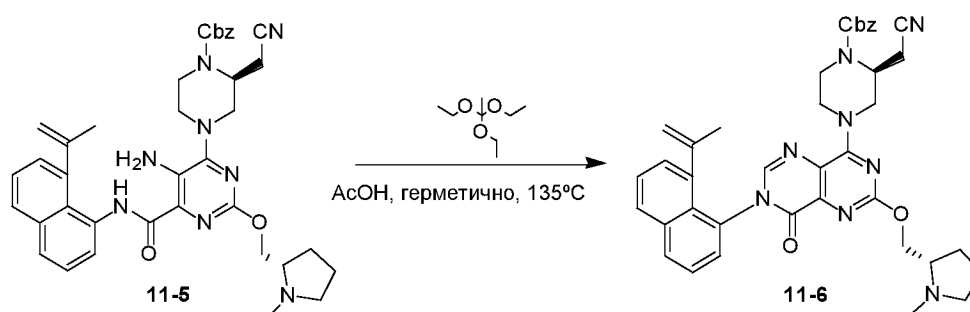


К раствору 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (200 мг; 0,392 ммоль; 1,0 экв.) и 8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-амин (71,9 мг; 0,392 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (4 мл) добавляли DIEA (0,37 мл; 1,18 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (149 мг; 0,392 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание

исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-((8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)карбамоил)-пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (251 мг; 95%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 675; Rt: 1,265 мин.

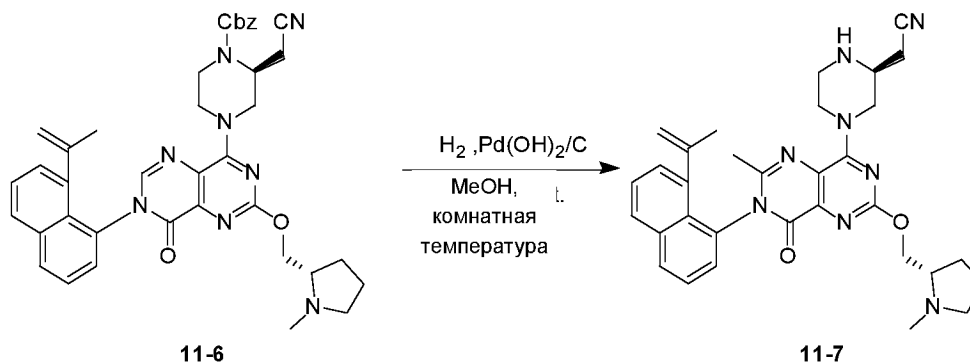
Стадия 5: синтез соединения 11-6



К смеси (*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-((8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)карбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (299,3 мг; 0,44 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (3,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (1,08 г; 6,66 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (91 мг; 29,6%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 699; Rt: 1,248 мин.

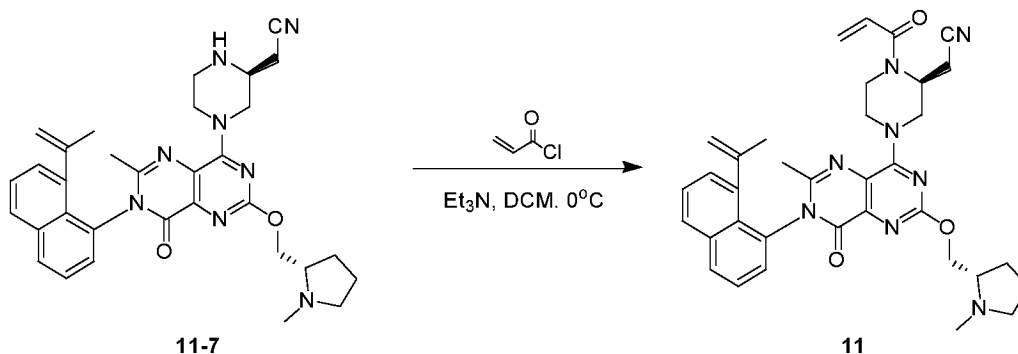
Стадия 6: синтез соединения 11-7



К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг; 0,064 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (3,0 мл) добавляли $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (20% на углероде; смоченный водой примерно на 50%; 4,23 мг; 0,006 ммоль; 0,1 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H_2 . Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((*S*)-4-(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (36 мг; 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 565; Rt: 0,728 мин;

Стадия 7: синтез соединения 11



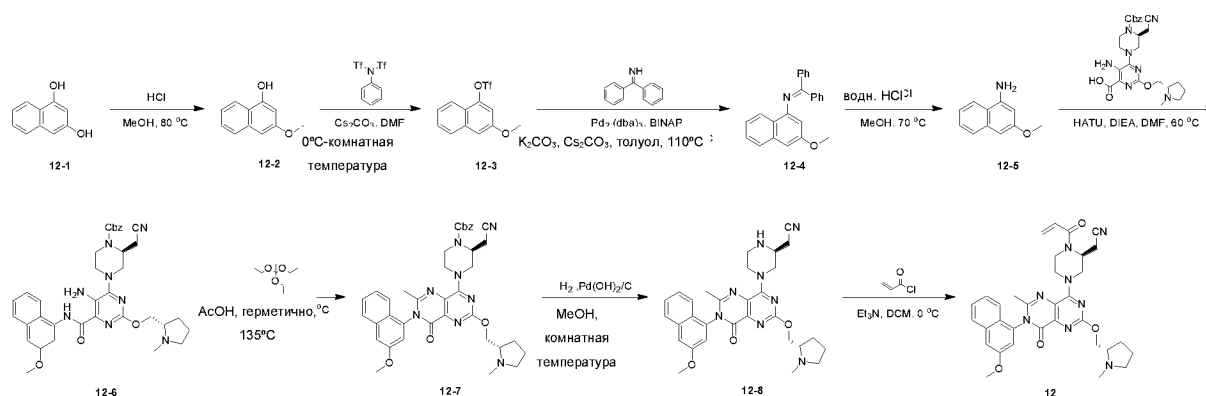
К охлажденному (0°C) раствору (36,4 мг; 0,065 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (19,6 мг; 0,194 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (3,0 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (758 мг; 0,095 ммоль; 1 экв.) в DCM (3 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл), и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN-H}_2\text{O}$ плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-

(6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(8-(проп-1-ен-2-ил)нафталин-1-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 2,21 мг; 5,5%; **соединение 11**·HCOOH) (C₃₅H₃₈N₈O₃·HCOOH).

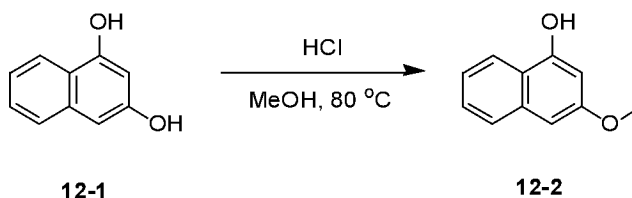
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 619; Rt: 1,603 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.89 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 6.60 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 6.41 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 5.83 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.83-4.63 (m, 3H), 4.18-3.07 (m, 5H), 2.96 (s, 5H), 2.76 (d, *J*=15,6 Гц, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.80 (d, *J*=2,8 Гц, 3H).

Пример 12

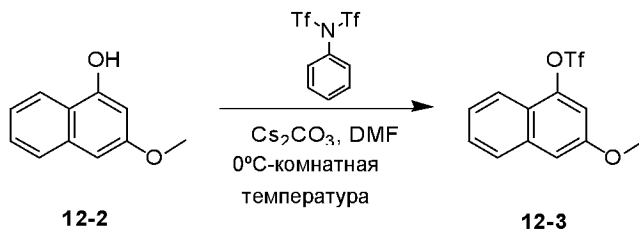


Стадия 1: синтез соединения 12-2



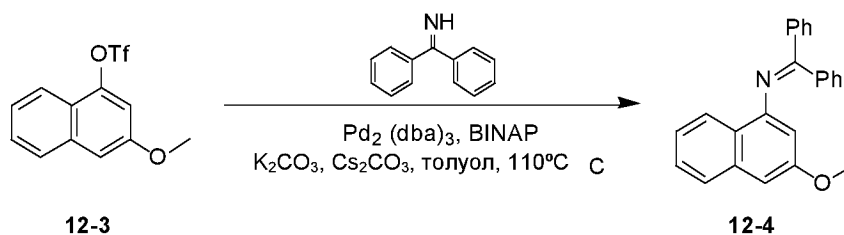
К раствору нафталин-1,3-диола (10,0 г; 62,5 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (120 мл) добавляли конц. HCl (4,0 мл; 62,5 ммоль; 0,76 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ТСХ показал исчерпание исходного вещества и образование нового продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли NaHCO₃ (60 мл) и экстрагировали DCM (60 мл×3). Объединенные органические фракции объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (4:1; об./об.), с получением 3-метоксинафталин-1-ола (7,2 г; 66,7%).

Стадия 2: синтез соединения 12-3



К раствору 3-метоксинафталин-1-ола (500 мг; 2,87 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли CsCO_3 (1,87 г; 5,74 ммоль; 2,0 экв.) и 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (1,34 г; 3,74 ммоль; 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере Ar в течение 6 часов. Анализ посредством ТСХ показал исчерпание исходного вещества и образование нового продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (25 мл $\times$ 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (4:1; об./об.), с получением 3-метоксинафталин-1-ил-трифторметансульфоната (689 мг; 78,4%).

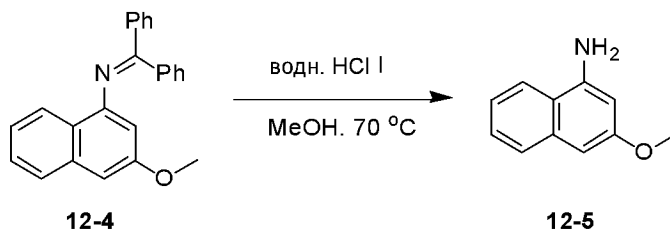
Стадия 3: синтез соединения 12-4



К раствору 3-метоксинафталин-1-илтрифторметансульфоната (389 мг; 1,27 ммоль; 1,0 экв.) и бензофенонимин (299,1 мг; 1,65 ммоль; 1,3 экв.) в толуоле (4,0 мл) добавляли K_2CO_3 (228,1 мг; 1,65 ммоль; 1,3 экв.), Cs_2CO_3 (538,7 мг; 1,65 ммоль; 1,3 экв.) и BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) (102,6 мг; 0,165 ммоль; 0,1 экв.) с последующим добавлением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75,6 мг; 0,083 ммоль; 0,05 экв.), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере Ar. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1; об./об.), с получением *N*-(3-метоксинафталин-1-ил)-1,1-дифенилметанимина (396 мг; 92%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 338; Rt: 2,321 мин.

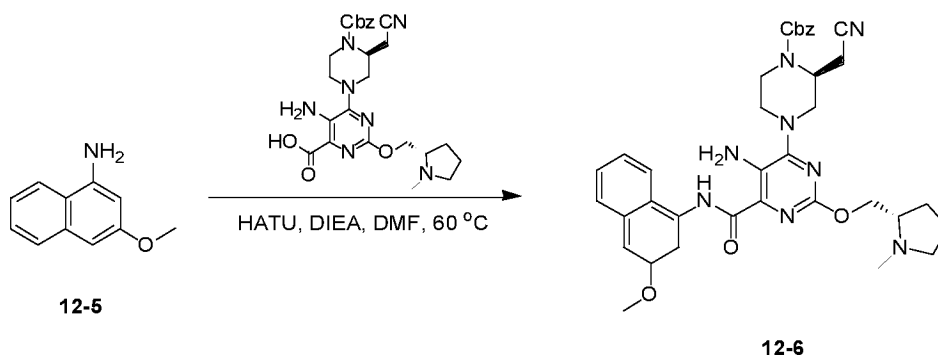
Стадия 4: синтез соединения 12-5



К смеси *N*-(3-метоксинафталин-1-ил)-1,1-дифенилметанимина (396 мг; 1,17 ммоль) и MeOH (4,0 мл) и H₂O (4,0 мл) по каплям добавляли HCl (1,5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1; об./об.), с получением 3-метоксинафталин-1-амина (193 мг; 95,5%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 174; Rt: 1,428 мин.

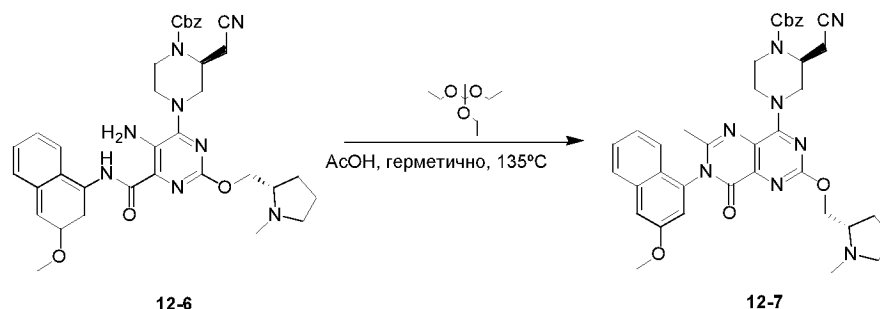
Стадия 5: синтез соединения 12-6



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (310 мг; 0,609 ммоль; 1,0 экв.) и 3-метоксинафталин-1-амина (73,7 мг; 1,27 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (0,30 мл; 1,827 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (232 мг; 0,609 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((3-метоксинафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг; 37,1%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 665; Rt: 1,218 мин.

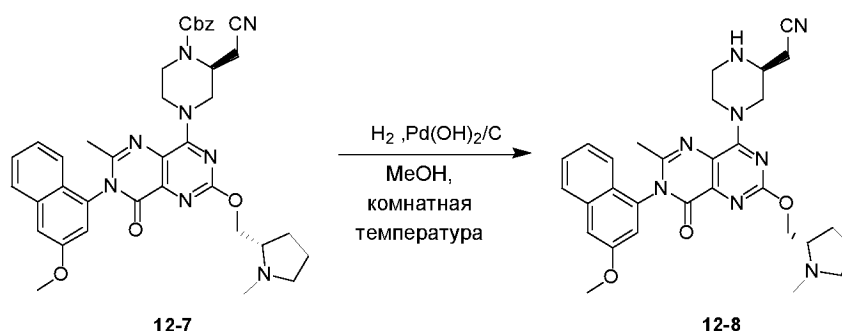
Стадия 6: синтез соединения 12-7



К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((3-метоксинафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (153 мг; 0,23 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (1,2 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (559 мг; 3,45 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (126 мг; 79,7%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 689; Rt: 1,195 мин.

Стадия 7: синтез соединения 12-8

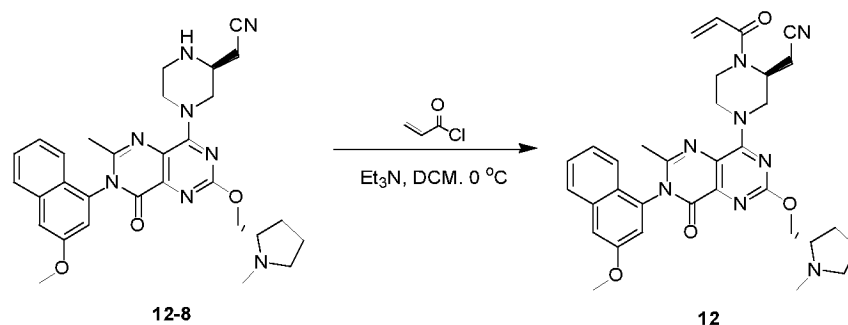


К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (126 мг; 0,183 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (8,0 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20% на углеводе; смоченный водой примерно на 50%; 12,6 мг; 0,018 ммоль; 0,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества

и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((S)-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (53 мг; 53%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 555; *Rt*: 0,349 мин.

Стадия 8: синтез соединения 12

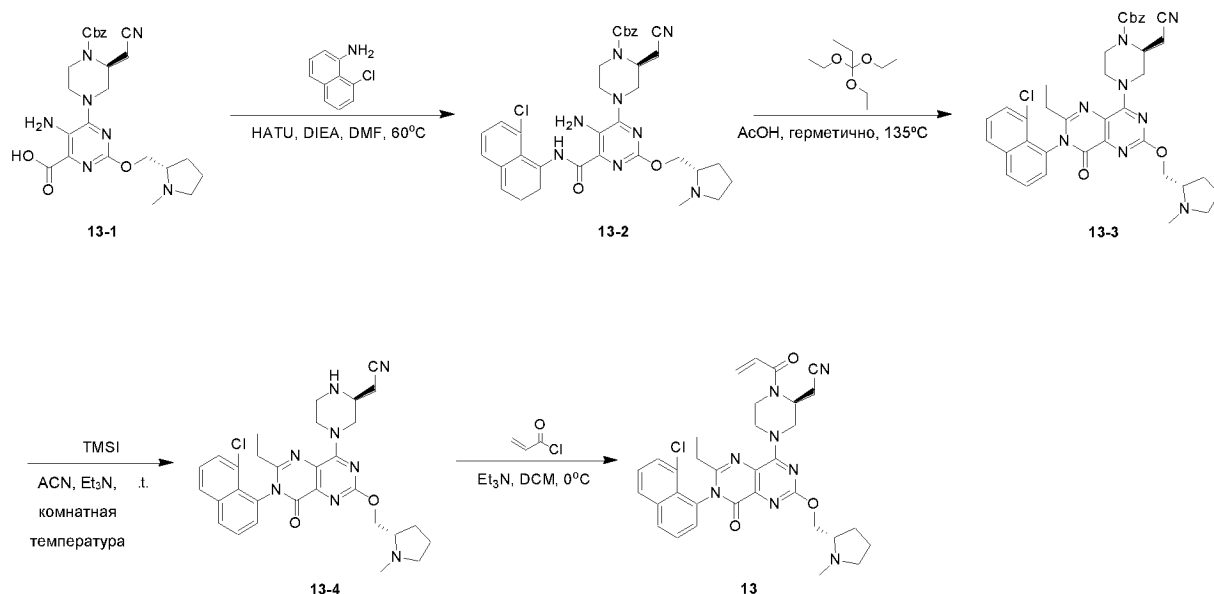


К охлажденному (0°C) раствору 2-((S)-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (53 мг; 0,095 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (29 мг; 0,287 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (8,6 мг; 0,095 ммоль; 1 экв.) в DCM (5,0 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 20,3 мг; 35,2%, **соединение 12**·HCOOH) (C₃₃H₃₆N₈O₄·HCOOH).

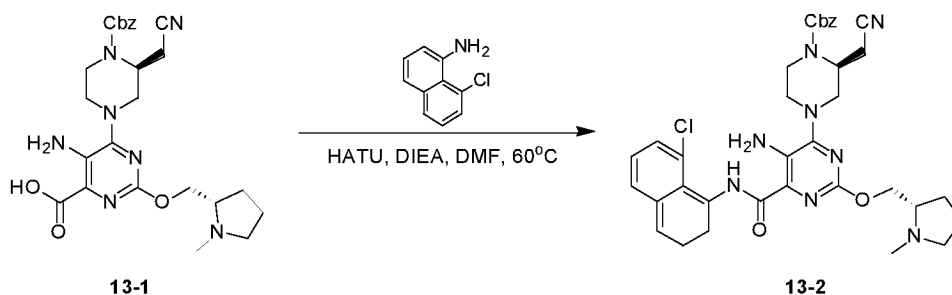
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 609; *Rt*: 0,985 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.56 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7.46-7.30 (m, 3H), 6.96-6.78 (m, 1H), 6.28-6.13 (m, 1H), 5.84-5.72 (m, 1H), 5.53-4.42 (m, 4H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.14 (dd, *J*=10,8, 5,6 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.36-2.32 (m, 3H), 2.17 (dd, *J*=17,2, 8,6 Гц, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 3H).

Пример 13



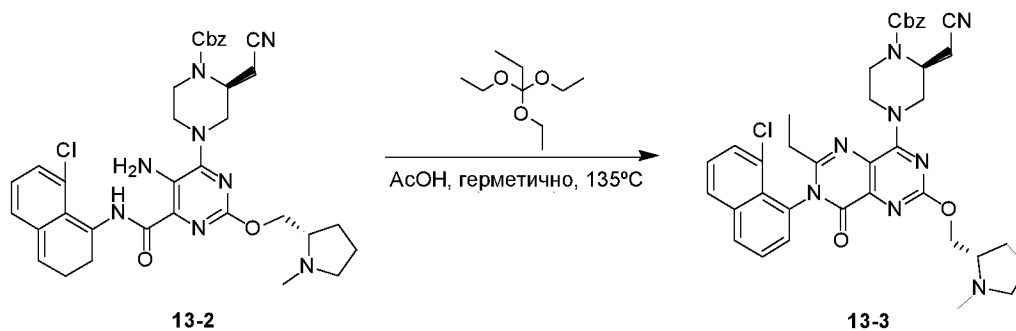
Стадия 1: синтез соединения 13-2



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (500 мг; 0,981 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (122 мг; 0,687 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (0,81 мл; 4,91 ммоль; 5,0 экв.) с последующим добавлением HATU (373 мг; 0,981 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (446 мг; 68%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 669; Rt: 1,226 мин.

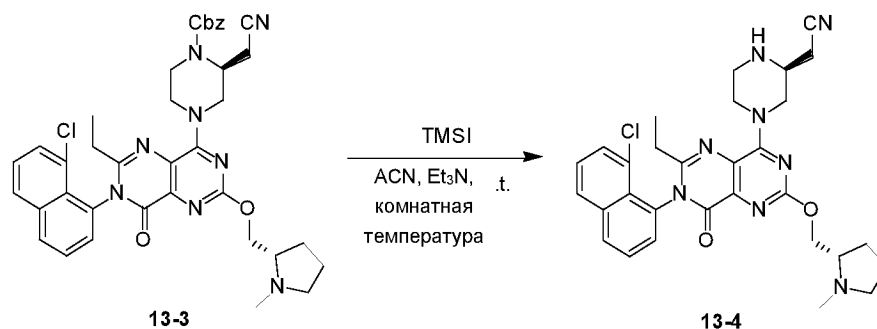
Стадия 2: синтез соединения 13-3



К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг; 0,314 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (2,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксипропан (830 мг; 4,71 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 7 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 90 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг; 29%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 707; Rt: 1,303 мин.

Стадия 3: синтез соединения 13-4

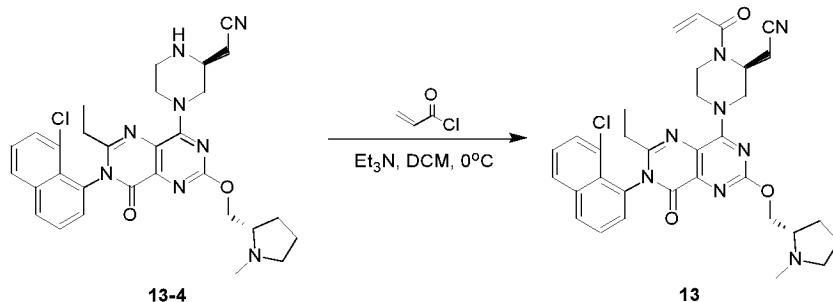


К раствору бензил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг; 0,092 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (5,0 мл) добавляли TMSI (184 мг; 0,920 ммоль; 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли Et₃N (0,5 мл; 3,60 ммоль; 39,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем смесь концентрировали, и остаток очищали

посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (8:1; об./об.), с получением 2-((*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (48 мг; 91%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 573; Rt: 0,708 мин.

Стадия 4: синтез соединения 13

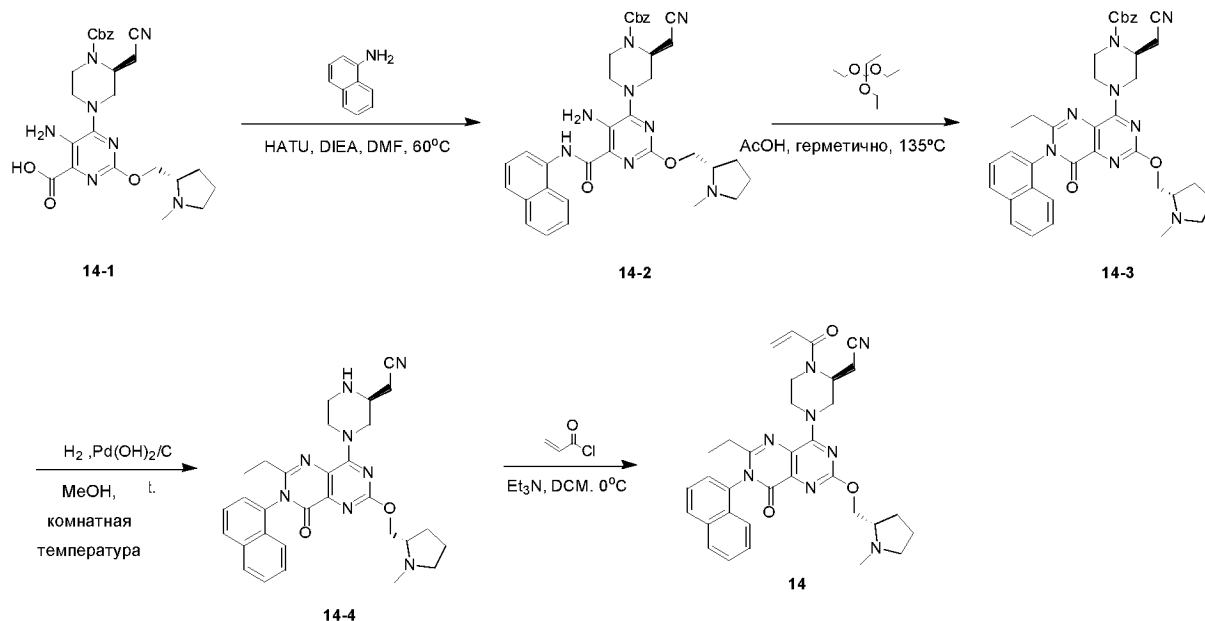


К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (48 мг; 0,084 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (42 мг; 0,419 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (3,0 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (9,1 мг; 0,100 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл) и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 16,0 мг; 30%; **соединение 13**·0,3HCOOH) (C₃₃H₃₅ClN₈O₃·0,3HCOOH).

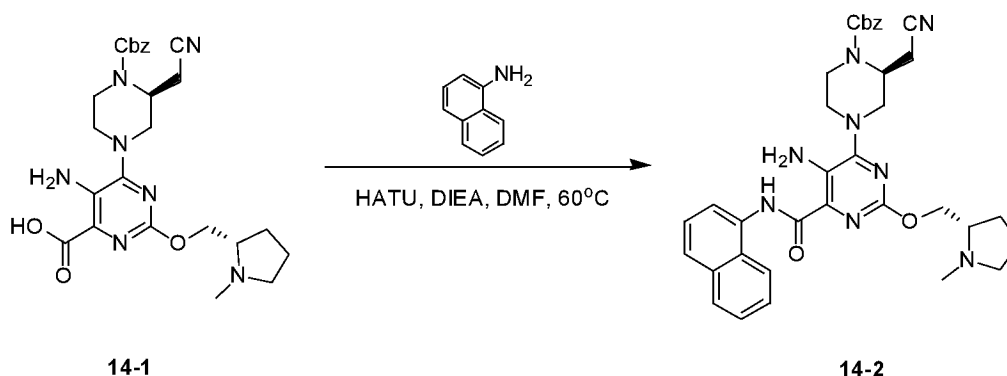
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 627; Rt: 1,050 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.31(s, 0.3H), 8.26 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8.15 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6.97-6.84 (m, 1H), 6.21 (d, *J*=18,4 Гц, 1H), 5.78 (d, *J*=11,2 Гц, 1H), 5.38-4.84 (m, 3H), 4.51-4.09 (m, 3H), 3.81-3.50 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.99-1.89 (m 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.20-1.03 (m, 3H).

Пример 14



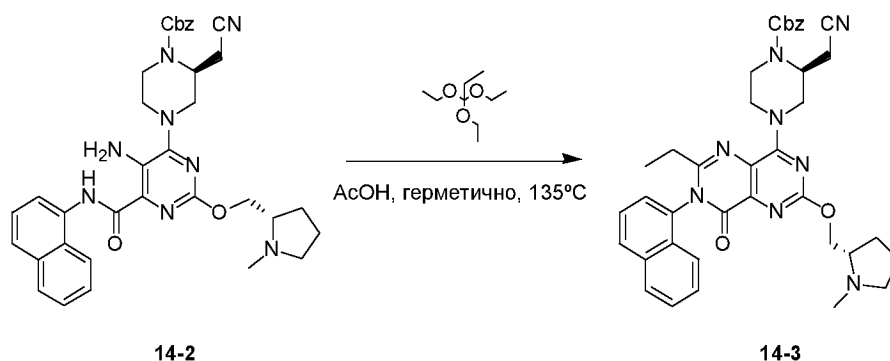
Стадия 1: синтез соединения 14-2



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (500 мг; 0,982 ммоль; 1,0 экв.) и нафталин-1-амин (98,3 мг; 0,688 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (10,0 мл) добавляли DIEA (0,49 мл; 2,58 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (373 мг; 0,982 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (424 мг; 68,2%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 635; Rt: 1,189 мин.

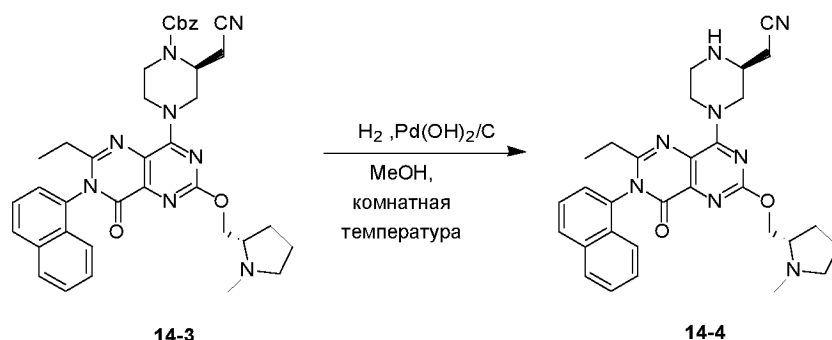
Стадия 2: синтез соединения 14-3



К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг; 0,220 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (1,4 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксипропан (582,9 мг; 3,312 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 25 мл) и экстрагировали DCM (12 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (93 мг; 62,9%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 673; Rt: 1,271 мин.

Стадия 3: синтез соединения 14-4

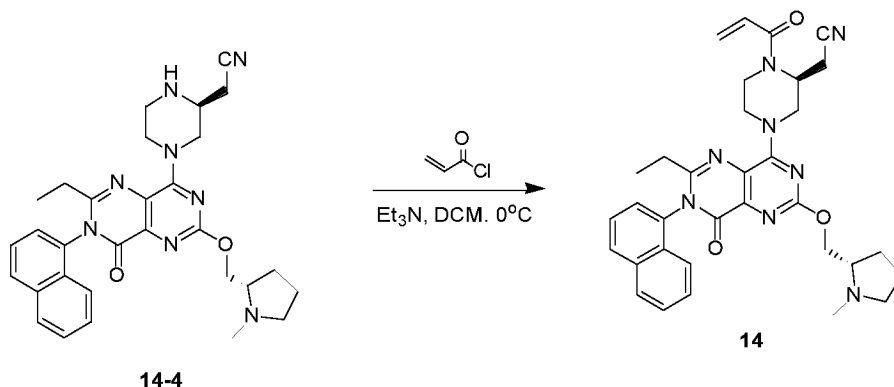


К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (93 мг; 0,138 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (8,0 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20% на углеродероде; смоченный водой примерно на 50%; 9,8 мг; 0,014 ммоль; 0,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества

и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((*S*)-4-(6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (36 мг; 48,6%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [*M*+1]⁺: 539; *Rt*: 0,355 мин.

1. Стадия 4: синтез соединения 14

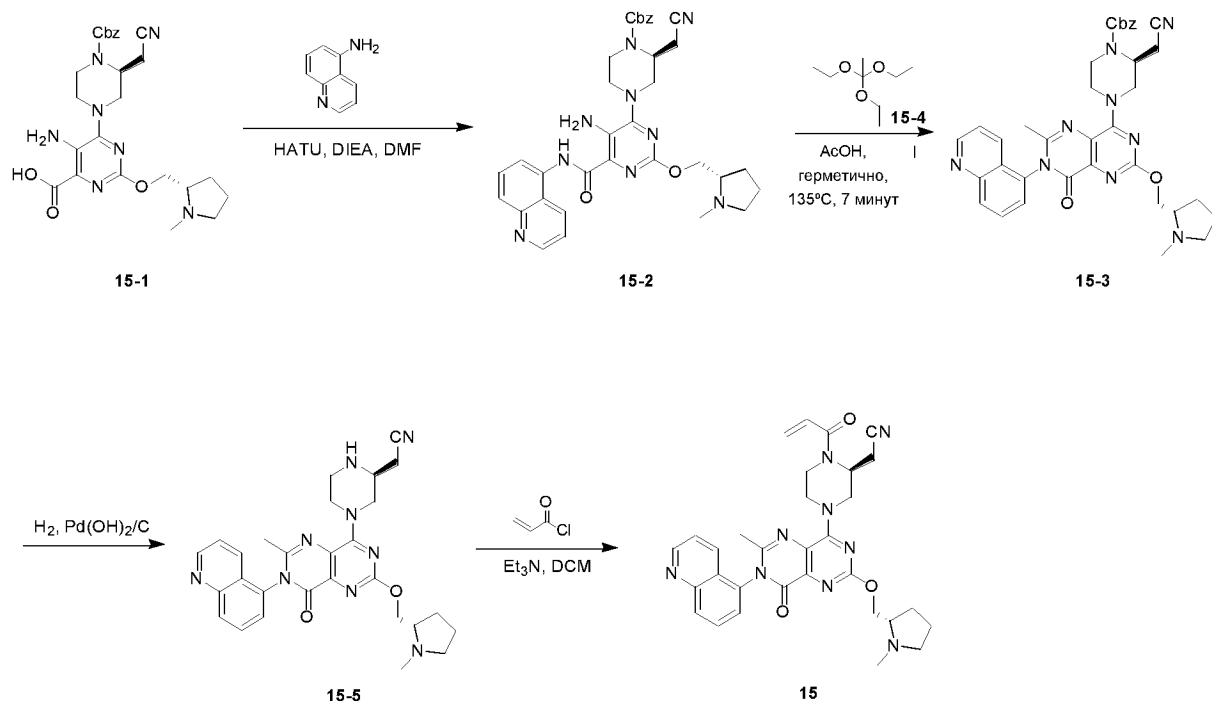


К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (36 мг; 0,067 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (25 мг; 0,20 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (7,8 мг; 0,86 ммоль; 1,3 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(6-этил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 6,6 мг; 16,7%; **соединение 14·HCOOH**) (C₃₃H₃₆N₈O₃·HCOOH).

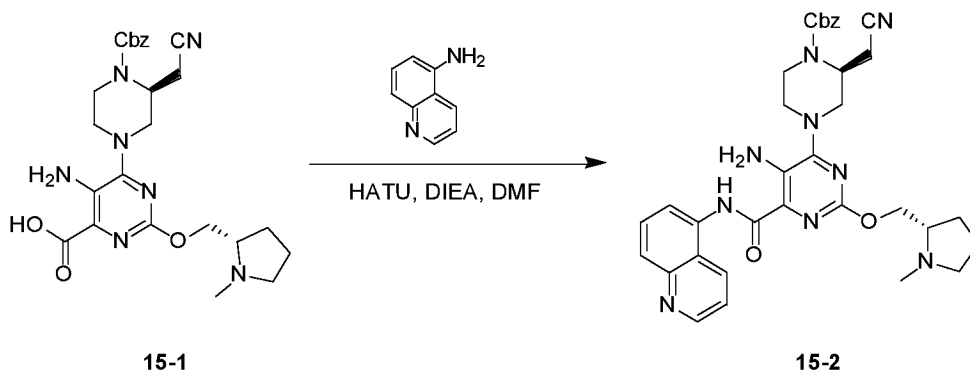
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [*M*+1]⁺: 593; *Rt*: 1,008 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (dd, *J*=14,0, 8,0 Гц, 2H), 7.75-7.47 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.21 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.62-4.74 (m, 3H), 4.55-4.11 (m, 3H), 3.03-2.77 (m, 4H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 5H), 2.17 (dd, *J*=16,8, 8,8 Гц, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.06 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 15



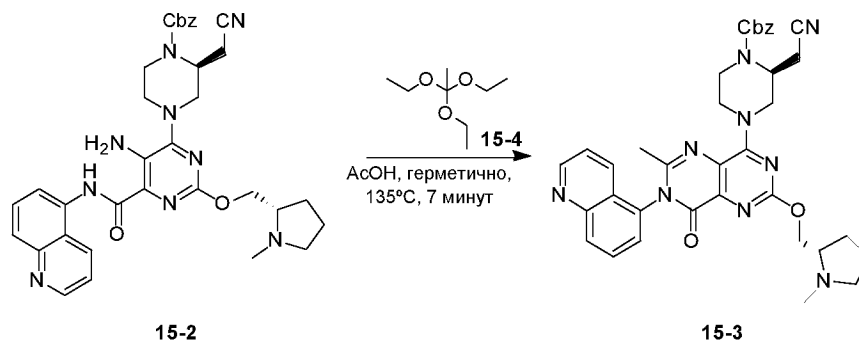
Стадия 1: синтез соединения 15-2



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (250 мг; 0,491 ммоль; 1,0 экв.) и хинолин-5-амина (71 мг; 0,491 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (190 мг; 1,473 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (187 мг; 0,491 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (1/0-15:1; об./об.), с получением бензил-(S)-4-(5-амино-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(хинолин-5-илкарбамоил)-пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг; 45%).

ЖХМС: Rt: 0,851 мин; МС m/z (ЭРИ): 636,3 [M+H]⁺.

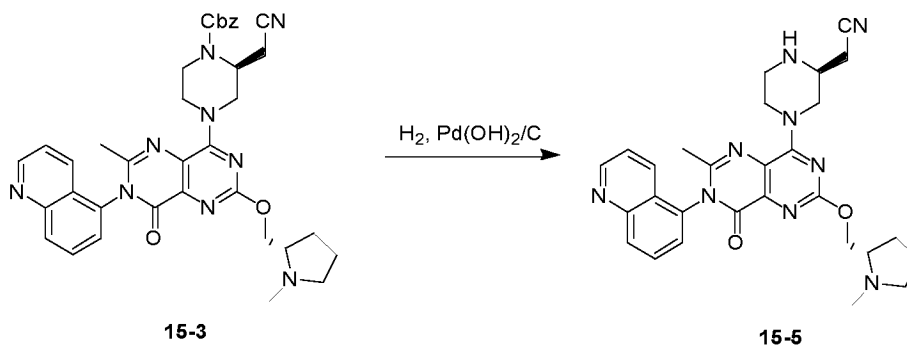
Стадия 2: синтез соединения 15-3



К смеси бензил-(S)-4-(5-амино-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(хинолин-5-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг; 0,2046 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (0,8 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (506 мг; 3,0694 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь доводили до значений pH 8-9 водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(S)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(хинолин-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (110 мг; 82%).

ЖХМС: Rt: 0,879 мин; МС m/z (ЭРИ): 660,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез соединения 15-5

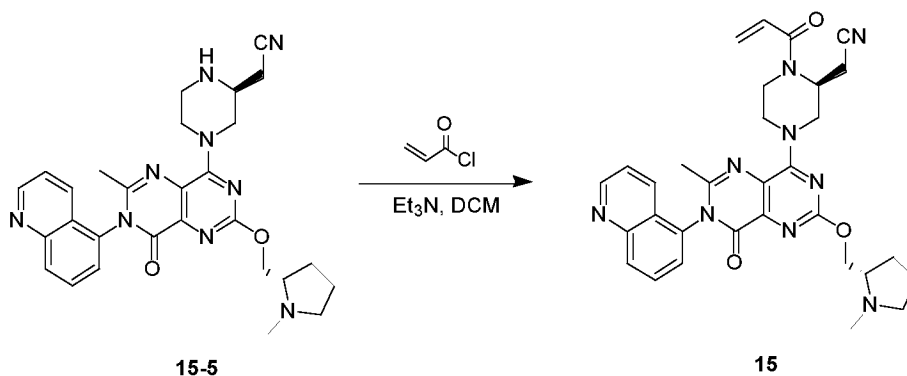


К смеси бензил-(S)-2-(цианометил)-4-(6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(хинолин-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (110 мг; 0,167 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (50 мг; 20% масс.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере H₂ (50 фунт./кв.дюйм (345 кПа)). Анализ посредством ЖХМС показал

исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((S)-4-(6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(хинолин-5-ил)-7,8-дигидропиримидо-[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (84 мг; 95%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,352 мин; МС m/z (ЭРИ): 526,3 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез соединения 15

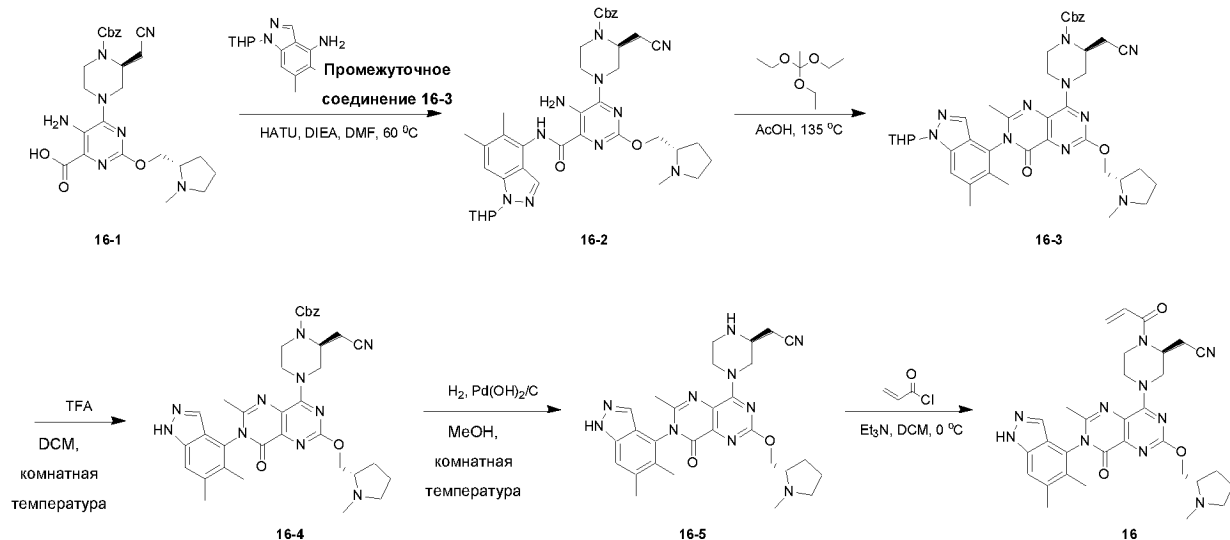


К смеси 2-((S)-4-(6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(хинолин-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (84 мг; 0,16 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (48 мг; 0,48 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (14,4 мг; 0,16 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) при -20°C. После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством основного препаративного ВЭЖХ разделения с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7-(хинолин-5-ил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (20 мг; 21 %; **соединение 15**).

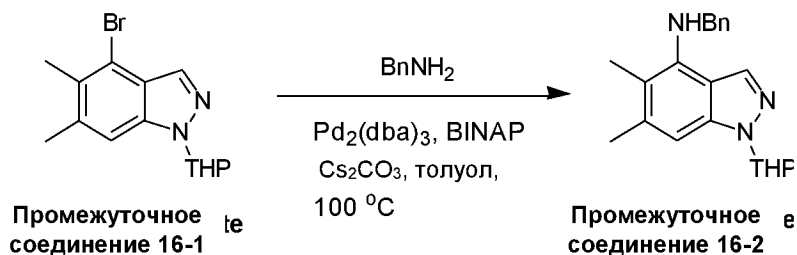
ЖХМС: Rt: 0,996 мин; МС m/z (ЭРИ): 580,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.02 (dd, J=4,1, 1,4 Гц, 1H), 8.24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8.16-8.04 (m, 1H), 7.97 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 6.96-6.80 (m, 1H), 6.21 (dd, J=16,7, 1,8 Гц, 1H), 5.79 (d, J=10,6 Гц, 1H), 5.64-4.70 (m, 3H), 4.58-4.08 (m, 3H), 3.84-3.35 (m, 2H), 3.24-2.88 (m, 4H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.35 (d, J=1,5 Гц, 3H), 2.17 (q, J=8,7 Гц, 1H), 2.03 (d, J=10,7 Гц, 3H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.76-1.48 (m, 3H).

Пример 16



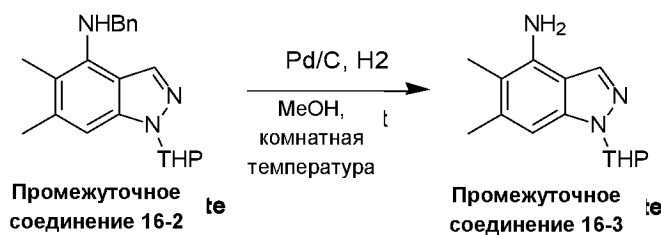
Стадия 1: синтез промежуточного соединения 16-2



К раствору *N*-бензил-5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-амина (2,00 г; 6,50 ммоль; 1,0 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли фенилметанамин (2,08 г; 19,5 ммоль; 3,0 экв.), карбонат цезия (6,35 г; 19,5 ммоль; 3,0 экв.), 1,1'-бинафтил-2,2'-дифенилфосфин (404 мг; 0,65 ммоль; 0,1 экв.) и Pd₂(dba)₃ (594 мг; 0,65 ммоль; 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (10%; об./об.), с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г; выход 87%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 336; Rt: 2,047 мин.

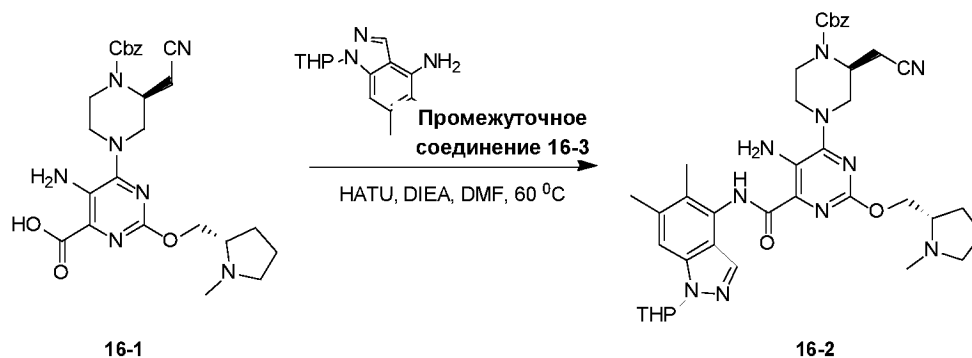
Стадия 2: синтез промежуточного соединения 16-3



К раствору *N*-бензил-5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-амин (1,9 г) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (20 %; масс./масс.) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г; выход 86%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС: $[M+1]^+$: 246; Rt: 1,493 мин.

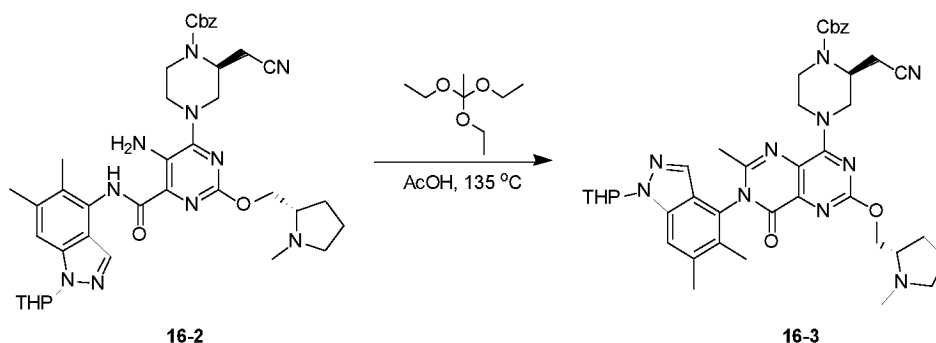
Стадия 3: синтез соединения 16-2



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (400 мг; 0,786 ммоль; 1,0 экв.) и 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-амин (135 мг; 0,550 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (4 мл) добавляли DIEA (304 мг; 2,358 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (298 мг; 0,786 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью MeOH/DCM (10%; об./об.), с получением бензил-(2*S*)-4-(5-амино-6-((5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (291 мг; 50%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 637; Rt: 0,915 мин.

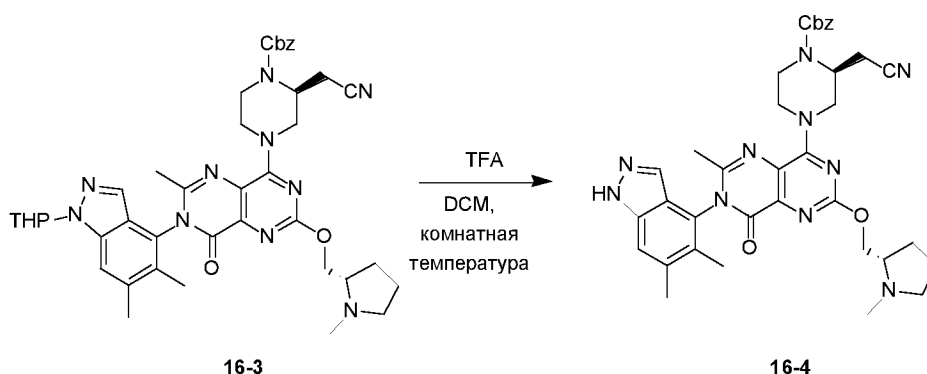
Стадия 4: синтез соединения 16-3



К смеси (2*S*)-4-(5-амино-6-((5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (291 мг; 0,396 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (1 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксигетан (962 мг; 5,940 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 4 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением бензил-(2*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (331 мг; 110%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 761; Rt: 0,915 мин.

Стадия 5: синтез соединения 16-4

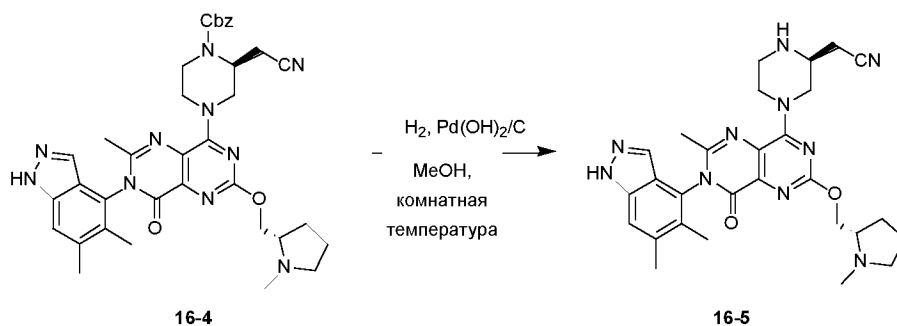


К раствору бензил-(2*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (331 мг; 0,436 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8

реакционную смесь гасили водн. NaHCO_3 (насыщ.; 10 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью MeOH/DCM (10%; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (127 мг; 43%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 677; Rt: 0,898 мин.

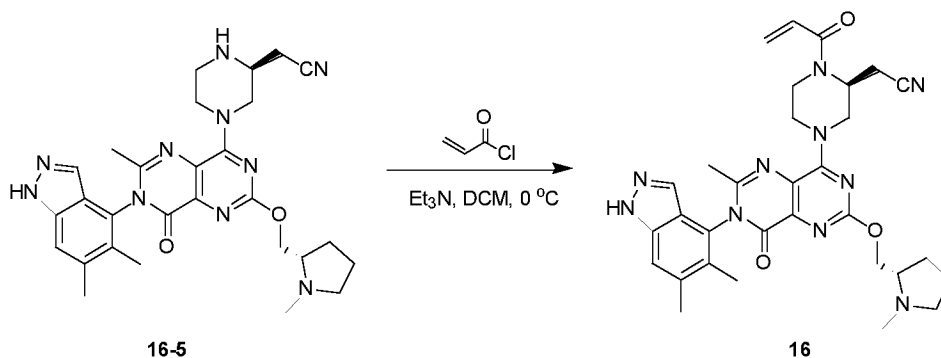
Стадия 6: синтез соединения 16-5



К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (127 мг; 0,189 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (10% на углероде; смоченный водой примерно на 50%; 12 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали досуха с получением 2-(((*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо-[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (92 мг; 90%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 543; Rt: 0,332 мин.

Стадия 7: синтез соединения 16

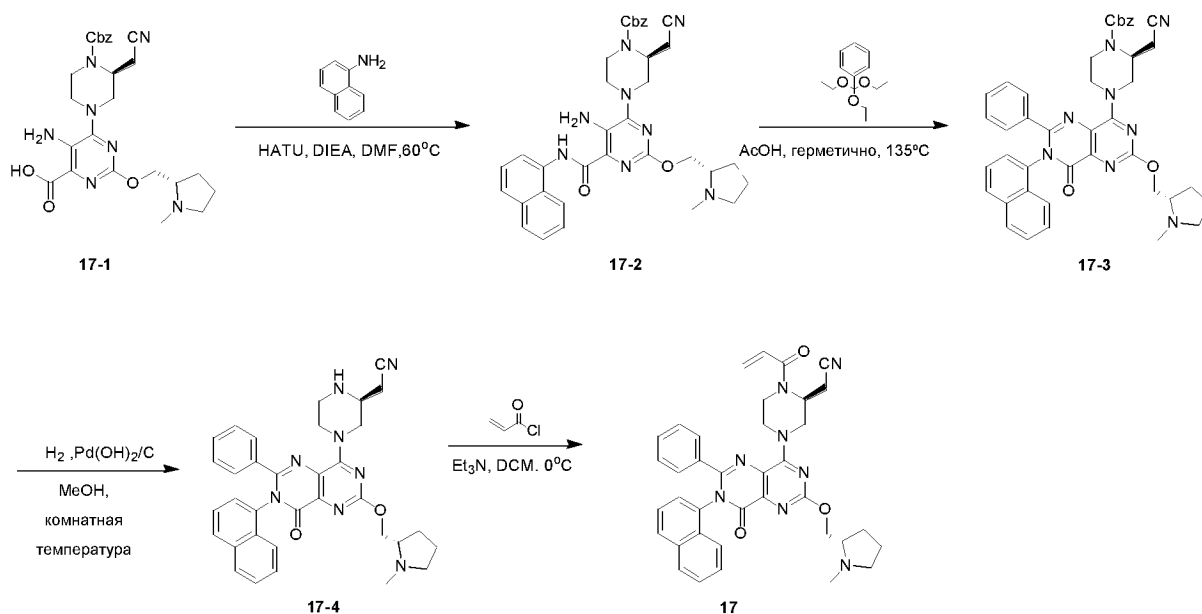


К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (92 мг; 0,170 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (51 мг; 0,510 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (12 мг; 0,136 ммоль; 0,8 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (3 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% NH₄HCO₃) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (5,82 мг; 5,8 %; **соединение 16**) (C₃₁H₃₆N₁₀O₃).

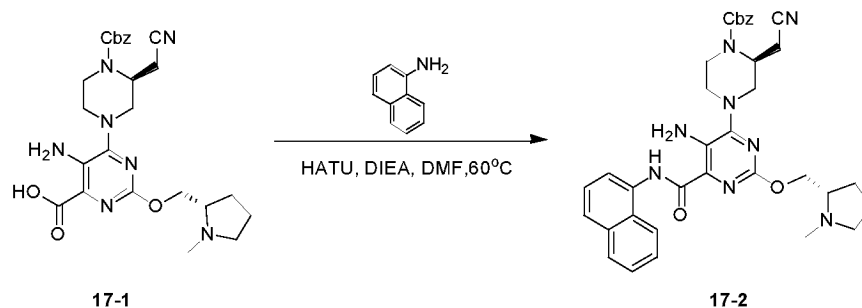
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 597; Rt: 1,061 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.87-4.57 (m, 3H), 4.06-3.83 (m, 1H), 3.66-3.34 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.47-1.23 (m, 1H), 0.91 (t, *J*=7,3 Гц, 1H).

Пример 17



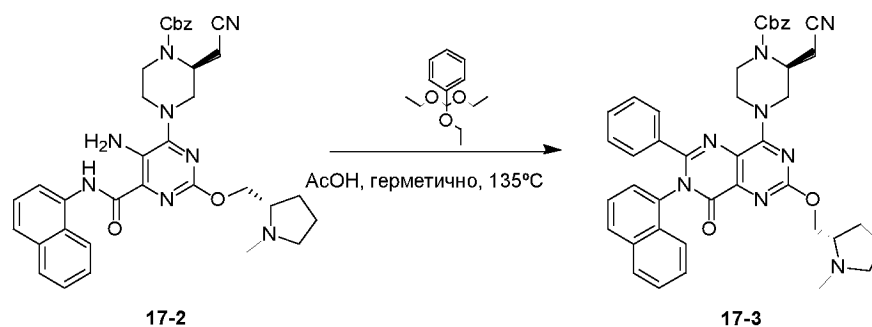
Стадия 1: синтез соединения 17-1



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (500 мг; 0,982 ммоль; 1,0 экв.) и нафталин-1-амин (98,3 мг; 0,688 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (10,0 мл) добавляли DIEA (0,49 мл; 2,58 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (373 мг; 0,982 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (424 мг; 68,2%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 635; Rt: 1,189 мин.

2. Стадия 2: синтез соединения 17-3

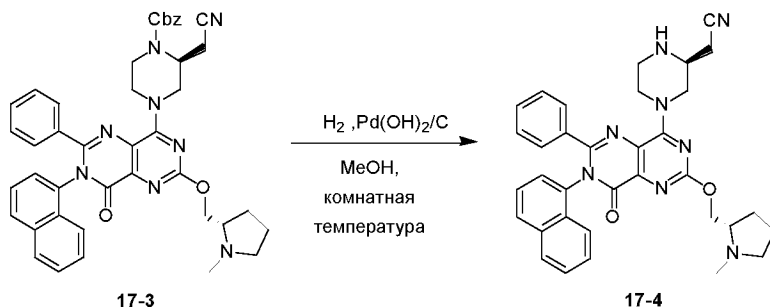


К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 0,315 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (2,0 мл) добавляли (триэтоксиметил)бензол (1,0 г; 4,725 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 50 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные

органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (85 мг; 37,5%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 721; Rt: 1,265 мин.

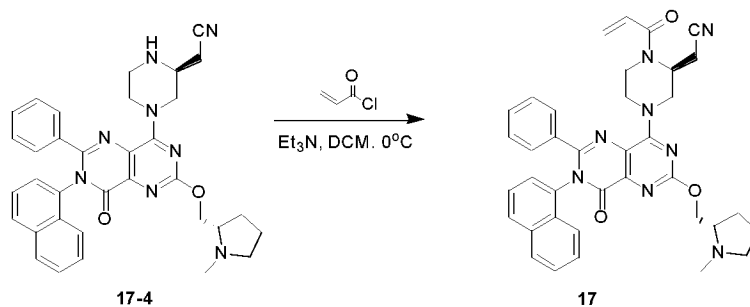
Стадия 3: синтез соединения 17-4



К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (85 мг; 0,118 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (20% на угле; смоченный водой примерно на 50%; 8,46 мг; 0,012 ммоль; 0,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H_2 . Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-(((*S*)-4-(2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (69 мг; 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 587; Rt: 0,763 мин;

Стадия 4: синтез соединения 17



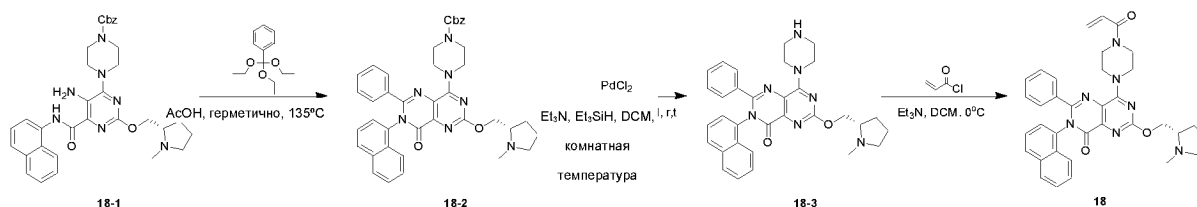
К охлажденному (0°C) раствору 2-(((*S*)-4-(2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (69 мг; 0,118 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (45,6 мг; 0,354 ммоль;

3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (10,6 мг; 0,118 ммоль; 1 экв.) в DCM (5,0 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 2,37 мг; 3,2%; **соединение 17**·HCOOH) (C₃₇H₃₆N₈O₃·HCOOH).

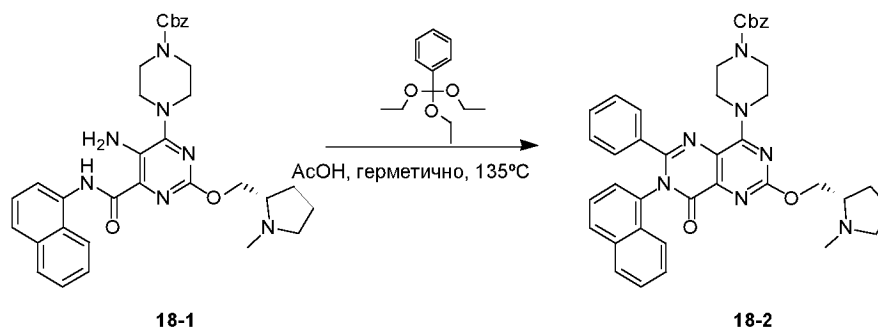
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 641; Rt: 1,061 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.61-7.4 (m, 3H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.19-6.99 (m, 3H), 6.96-6.78 (m, 2H), 6.19 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 5.76 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 5.15-4.84 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.19 (dd, *J*=16,4, 9,0 Гц, 1H), 3.22-3.09 (m, 4H), 2.95 (dd, *J*=9,2, 3,6 Гц, 2H), 2.61 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (dd, *J*=16,8, 8,4 Гц, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 3H).

Пример 18



Стадия 1: синтез соединения 18-2

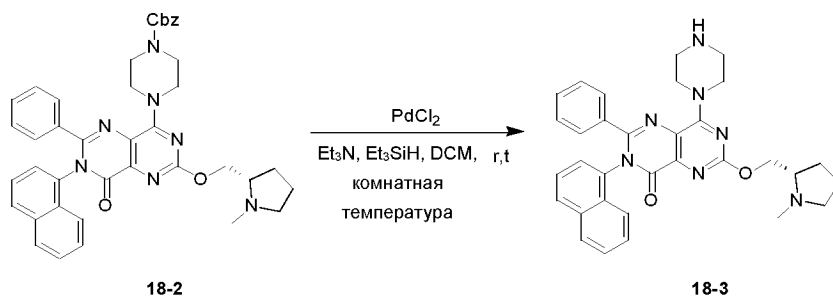


К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-(нафталин-1-илкарбамоил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (65,6 мг; 0,11 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (0,4 мл) добавляли (триэтоксиметил)бензол (371 мг; 1,65 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 2,5 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь

гасили водн. NaHCO_3 (насыщ.; 25 мл) и экстрагировали DCM (15 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (27,3 мг; 36,4%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 682; Rt: 1,277 мин.

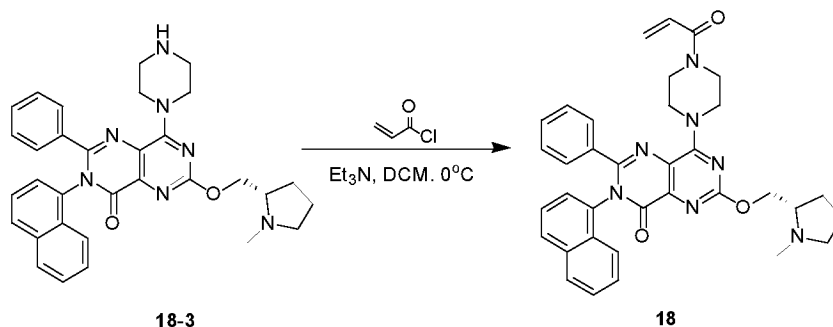
Стадия 2: синтез соединения 18-3



К раствору бензил-(*S*)-4-(2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг; 0,095 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (4,0 мл) добавляли Et_3N (65 мг; 0,095 ммоль; 10,0 экв.) и Et_3SiH (110,5 мг; 0,095 ммоль; 1,0 экв.) с последующим добавлением PdCl_2 (16 мг; 0,951 ммоль; 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением (*S*)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-2-фенил-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3H)-она (51 мг; 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 548; Rt: 0,868 мин.

Стадия 3: синтез соединения 18



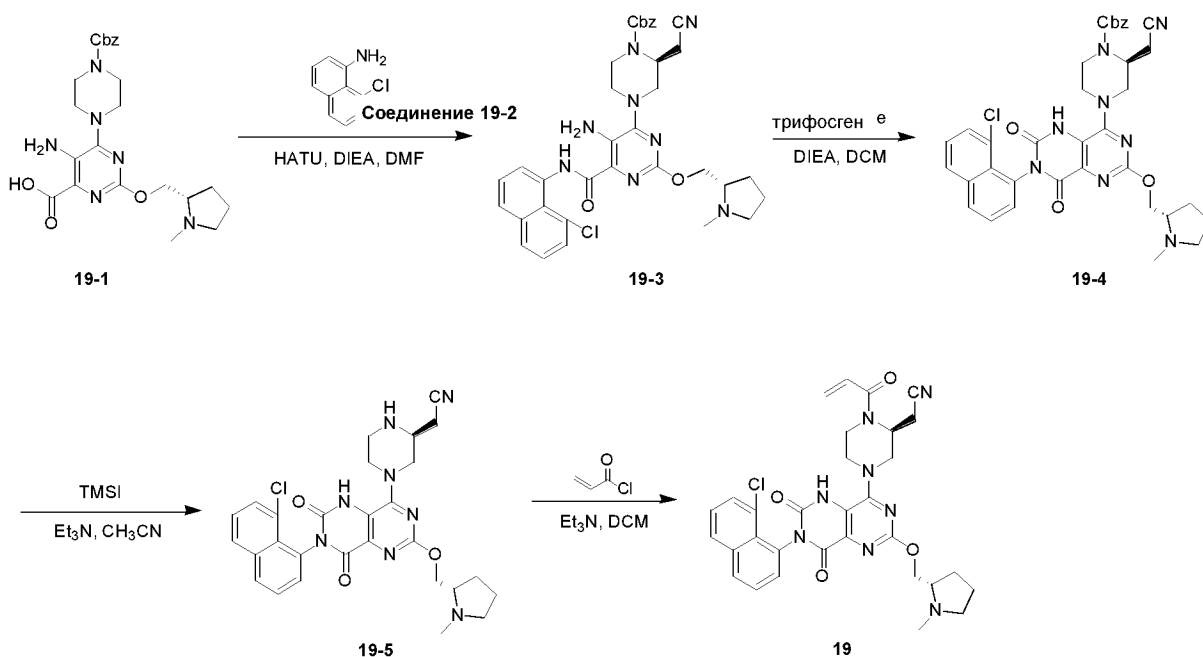
К охлажденному (0°C) раствору (*S*)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-2-фенил-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3H)-она (52,2

мг; 0,095 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (19,3 мг; 0,285 ммоль; 0,7 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (6,02 мг; 0,095 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением (S)-8-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-3-(нафталин-1-ил)-2-фенилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (соль HCOOH; 3,0 мг; 5,2%; **соединение 18**·HCOOH) (C₃₅H₃₅N₇O₃·HCOOH).

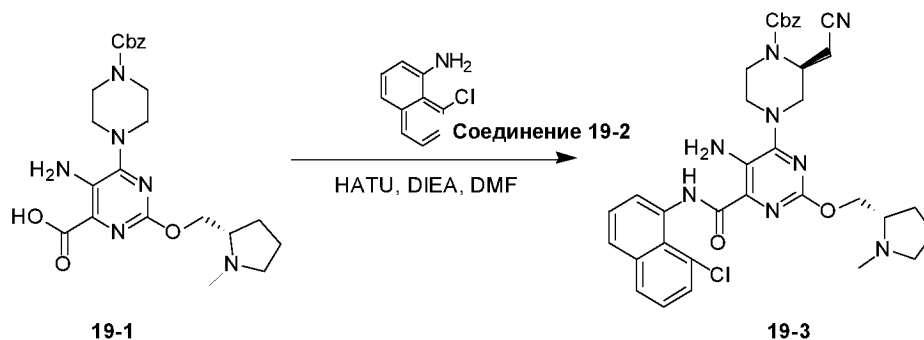
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 602; Rt: 1,055 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.06-7.86 (m, 2H), 7.77 (dd, J=6,4, 3,6 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 3H), 7.46 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.14 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7.05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 6.85 (dd, J=16,4, 10,4 Гц, 1H), 6.15 (dd, J=16,6, 2,4 Гц, 1H), 5.71 (dd, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 4.59-4.01 (m, 6H), 3.75 (d, J=22,8 Гц, 5H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.35 (d, J=15,6 Гц, 3H), 2.29-2.10 (m, 1H), 1.96 (dd, J=11,6, 7,6 Гц, 1H), 1.80-1.54 (m, 3H).

Пример 19



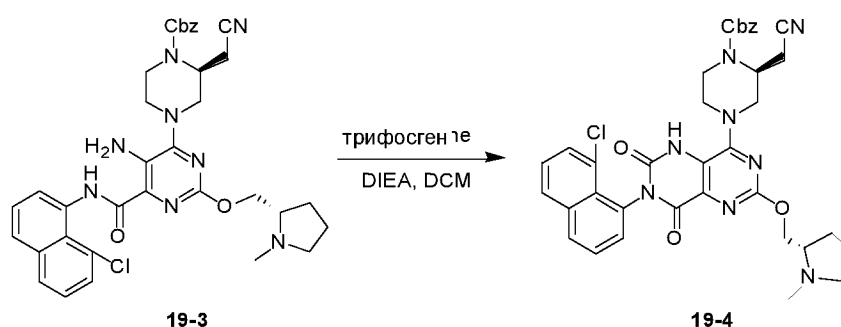
Стадия 1: синтез соединения 19-3



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (200 мг; 0,393 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (49 мг; 0,275 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (152 мг; 1,179 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (149 мг; 0,393 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (1/0-10:1; об./об.), с получением бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 51%).

ЖХМС: Rt: 0,955 мин; MC m/z (ЭРИ): 669,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез соединения 19-4

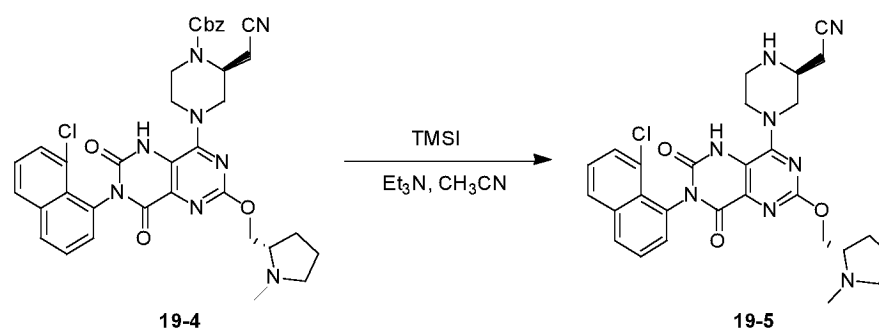


К смеси бензил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг; 0,120 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (46 мг; 0,360 ммоль) с последующим добавлением трифосгена (35 мг; 0,120 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Анализ посредством ТСХ (DCM/MeOH; 10/1) показал исчерпание исходного вещества. Реакционную смесь гасили

водой (15 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (58 мг; 70%).

ЖХМС: Rt: 0,875 мин; МС m/z (ЭРИ): 695,2 [M+H]⁺.

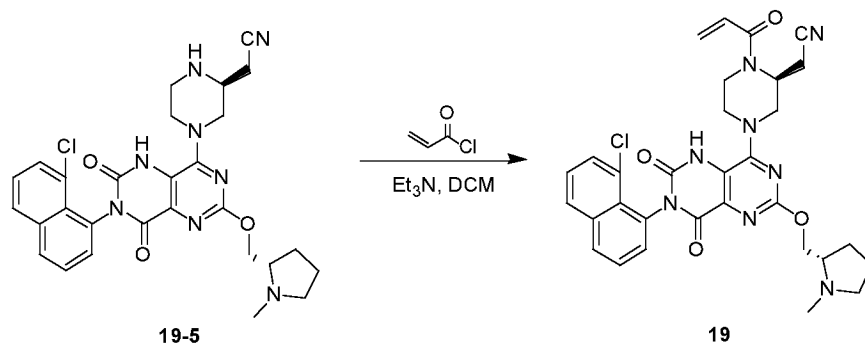
Стадия 3: синтез соединения 19-5



К смеси бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (58 мг; 0,0836 ммоль; 1 экв.) в CH₃CN (2,0 мл) добавляли TMSI (134 мг; 0,6686 ммоль; 8 экв.) и смесь перемешивали при 35°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Анализ посредством ТСХ (DCM/MeOH; 10/1) показал исчерпание исходного вещества. В полученную смесь добавляли Et₃N (135 мг; 1,3376 ммоль; 16 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (15 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10/1; 3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (8:1; об./об.), с получением 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (46 мг; 100%).

ЖХМС: Rt: 0,379 мин; МС m/z (ЭРИ): 561,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез соединения 19

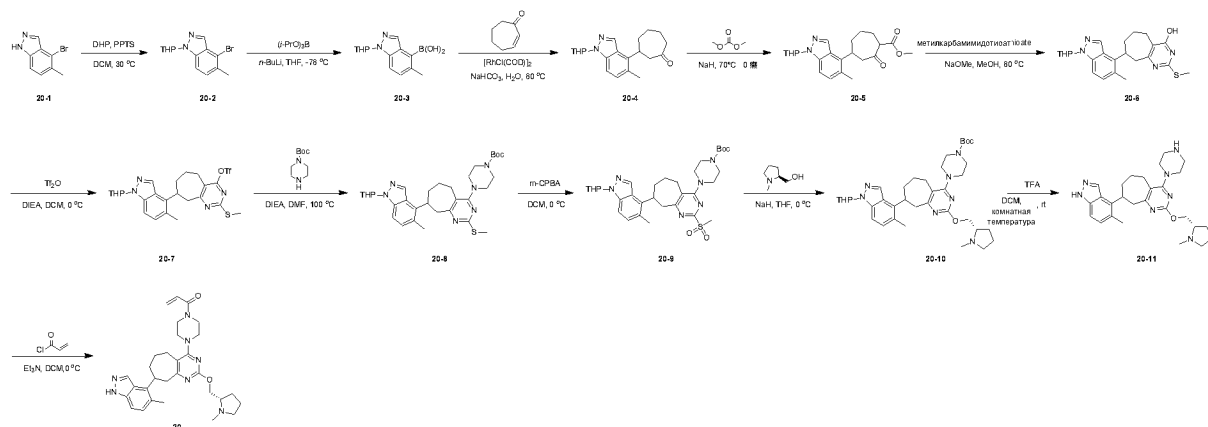


К смеси 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (46 мг; 0,0821 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (25 мг; 0,2463 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2 мл) и CH₃CN (2 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (7,4 мг; 0,0821 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) при -20°C. После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративного ВЭЖХ разделения с помощью HCOOH с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидропиримидо-[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 8 мг; 16%; **соединение 19·HCOOH**).

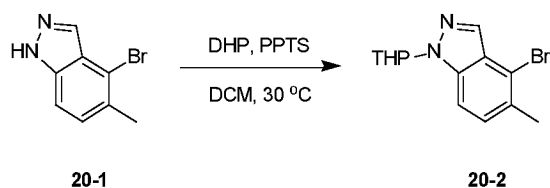
ЖХМС: Rt: 0,737 мин; MC m/z (ЭРИ): 615,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.27 (s, 1.42H, HCOOH), 8.10-7.97 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.00-6.80 (m, 1H), 6.20 (d, J=16,5 Гц, 1H), 5.77 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5.42-4.60 (m, 1H), 4.50-3.91 (m, 4H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.08-2.86 (m, 4H), 2.82-2.61 (m, 2H), 2.43 (d, J=11,8 Гц, 3H), 2.35-2.25 (s, 1H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.81-1.49 (m, 3H).

Пример 20



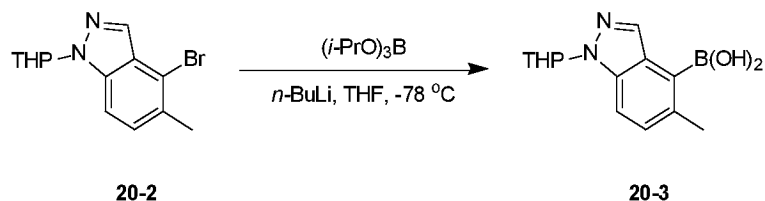
3. Стадия 1: синтез соединения 20-2



К раствору 4-бром-5-метил-1*H*-индазола (14,0 г; 66,67 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (30 мл) добавляли PPTS (*para*-толуолсульфонат пиридиния) (1,68 г; 6,68 ммоль; 0,1 экв.) при комнатной температуре. Затем добавляли DHP (3,4-дигидропиран) (16,83 г; 200,02 ммоль; 3 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Реакцию останавливали посредством добавления H₂O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (15%; об./об.), с получением 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазола (10,8 г; 55%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 295; Rt: 2,158 мин.

Стадия 2: синтез соединения 20-3

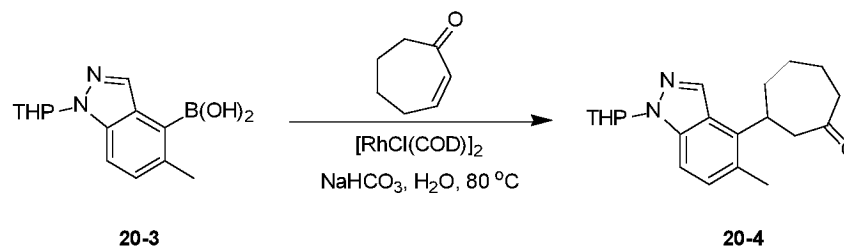


К охлажденному (-78°C) раствору 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазола (5,0 г; 17,00 ммоль; 1,0 экв.) в безводном THF (30 мл) добавляли B(O-*i*Pr)₃ (6,4 г; 34,00 ммоль; 2,0 экв.). Затем по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 моль/л в THF; 13,0 мл; 31,46 ммоль; 1,85 экв.) в вышеуказанный раствор в течение 30 минут, поддерживая температуру взаимодействия от -70°C до -65°C. После добавления реакционную смесь перемешивали

при -78°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (20 мл) и разбавляли МТВЕ (метил-*трет*-бутиловый эфир) (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали МТВЕ (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в МТВЕ (10 мл). Петролейный эфир по каплям добавляли к раствору при 0°C . Белое твердое вещество осаждалось во время добавления петролейного эфира. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (30 мл). Осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением (5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (4,2 г; 95%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 261; Rt: 1,242 мин.

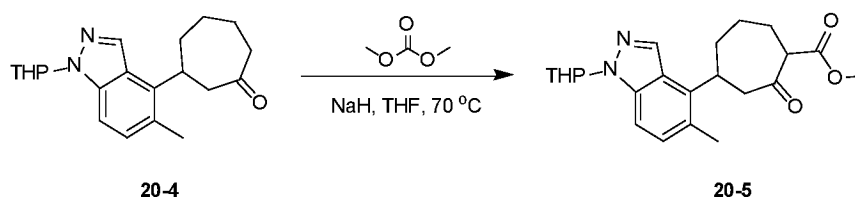
Стадия 3: синтез соединения 20-4



К раствору (5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (3,0 г; 11,54 ммоль; 1,0 экв.) и циклогепт-2-ен-1-она (3,8 г; 34,62 ммоль; 3,0 экв.) в H_2O (20 мл) добавляли NaHCO_3 (1,94 г; 23,08 ммоль; 2,0 экв.) и $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (0,28 г; 0,58 ммоль; 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH /петролейный эфир (20%; об./об.) с получением 3-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)циклогептан-1-она (1,3 г; 35%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 327; Rt: 1,662 мин.

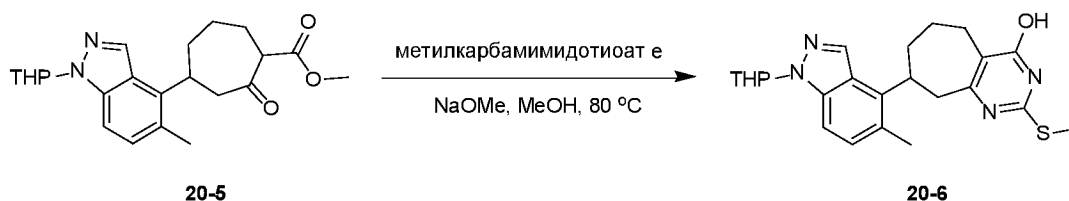
Стадия 4: синтез соединения 20-5



К раствору 3-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-циклогептан-1-она (763 мг; 2,34 ммоль; 1,0 экв.) и диметилкарбоната (4,0 мл; 46,81 ммоль; 20,0 экв.) в THF (5,0 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле; 140 мг; 5,85 ммоль; 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (20%; об./об.), с получением метил-4-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-оксоциклогептан-1-карбоксилата (684 мг; 76%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 385; Rt: 1,918 мин и 2,315 мин.

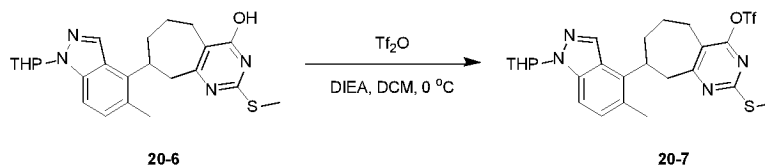
Стадия 5: синтез соединения 20-6



К раствору метил-4-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-оксоциклогептан-1-карбоксилата (684 мг; 1,78 ммоль; 1,0 экв.) и метилкарбамимидотиоата (1238 мг; 8,90 ммоль; 5,0 экв.) в безводном MeOH (4,0 мл) добавляли NaOMe (962 мг; 17,8 ммоль; 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (60%; об./об.), с получением 8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилтио)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]-пиримидин-4-ола (40 мг; 5%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 425; Rt: 1,557 мин.

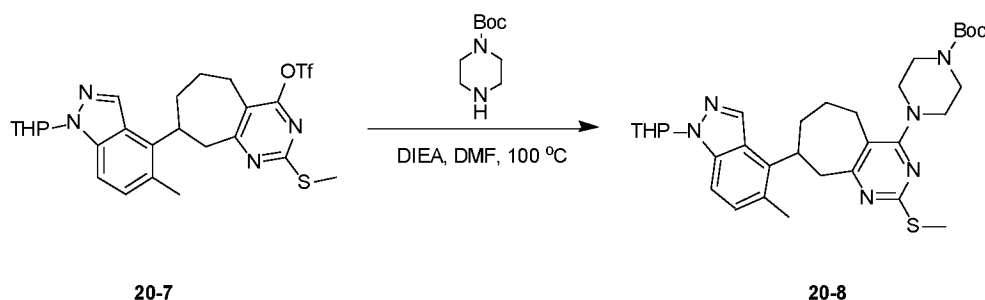
Стадия 6: синтез соединения 20-7



К охлажденному (0°C) раствору 8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилтио)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ола (40 мг; 0,094 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (37 мг; 0,282 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор Tf₂O (32 мг; 0,113 ммоль; 1,2 экв.) в безводном DCM (1 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (2 мл) и экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилтио)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (50 мг; 96%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 557; Rt: 1,988 мин.

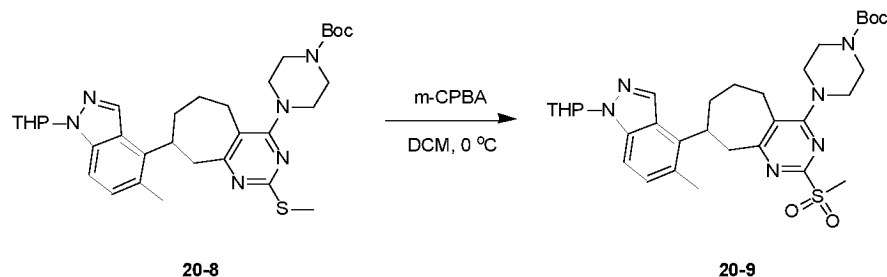
Стадия 7: синтез соединения 20-8



К перемешиваемой смеси 8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилтио)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (50 мг; 0,090 ммоль; 1,0 экв.) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (33 мг; 0,180 ммоль; 2,0 экв.) в безводном DMF (3 мл) добавляли DIEA (34 мг; 0,270 ммоль; 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (60%; об./об.), с получением *трет*-бутил-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилтио)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (48 мг; 91%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 593; Rt: 1,580 мин.

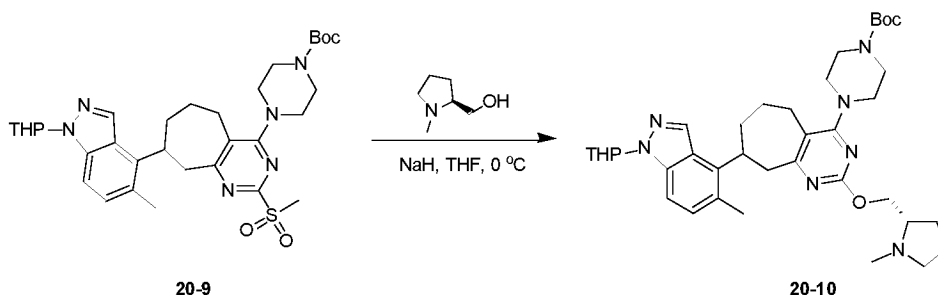
Стадия 8: синтез соединения 20-9



К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилтио)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (48 мг; 0,082 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (3 мл) добавляли *m*-CPBA (*мета*-хлорпероксибензойная кислота) (33,47 мг; 0,165 ммоль; 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (2 мл) и экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (77 мг; 150%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 625; Rt: 2,018 мин.

Стадия 9: синтез соединения 20-10

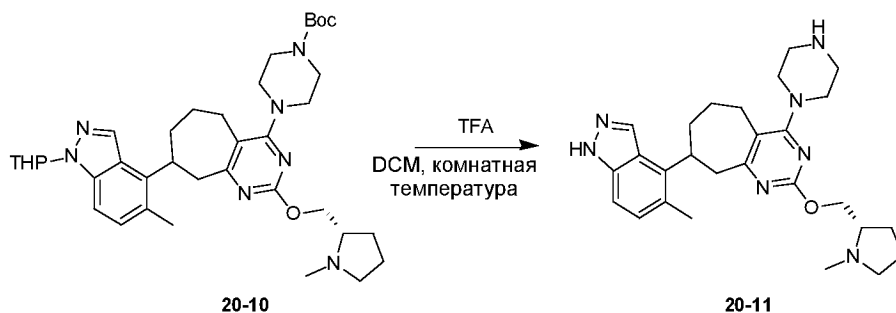


К охлажденному (0°C) раствору ((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (28 мг; 0,248 ммоль; 2,0 экв.) в безводном THF (5 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле; 24 мг; 0,620 ммоль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем добавляли *трет*-бутил-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(метилсульфонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (77 мг; 0,24 ммоль; 1,0 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (2 мл) и экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-

1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг; 85%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 660; Rt: 0,962 мин.

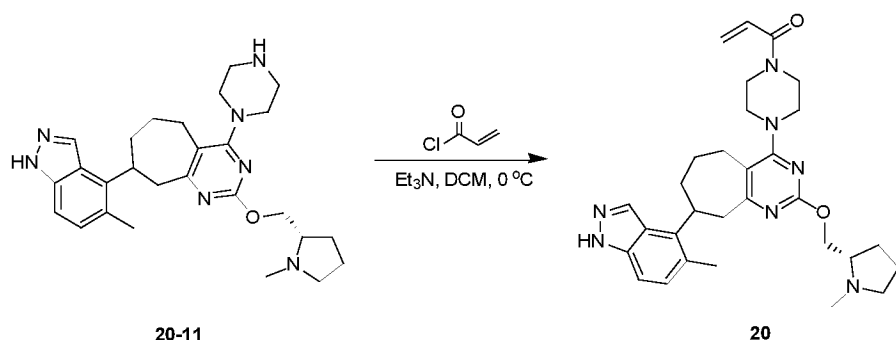
Стадия 10: синтез соединения 20-11



К раствору *трет*-бутил-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг; 0,106 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидина (75 мг; 150%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 476; Rt: 0,588 мин.

Стадия 11: синтез соединения 20



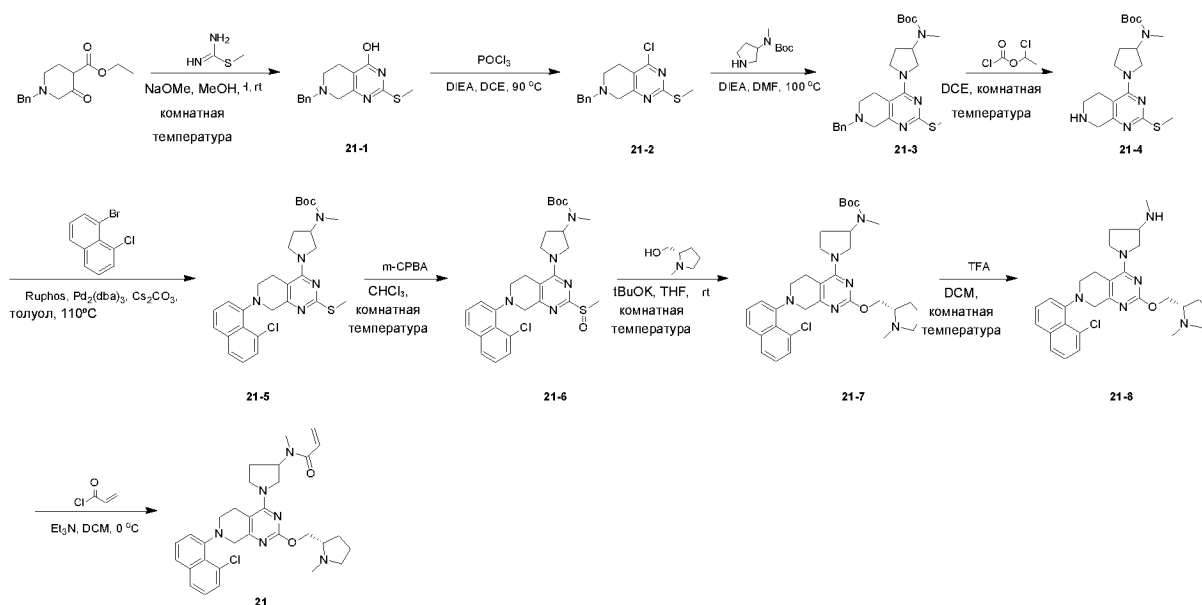
К охлажденному (0 °C) раствору 8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-(пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидина (75 мг; 0,158 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (48 мг; 0,474 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (14,29 мг; 0,158 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (1 мл). После добавления смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и

образование требуемого продукта. Добавляли воду (5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% NH₄HCO₃) с получением 1-(4-(8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (2,42 мг; 2,9%; **соединение 20**) (C₃₀H₃₉N₇O₂).

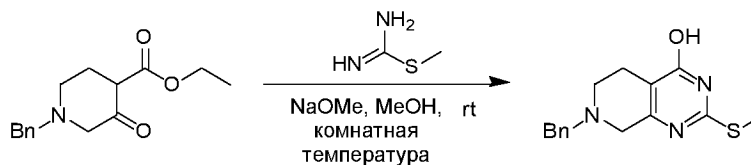
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 530; Rt: 1,493 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22-7.07 (m, 1H), 6.70-6.52 (m, 1H), 6.43-6.25 (m, 1H), 5.84-5.66 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.97-3.67 (m, 4H), 3.60-3.19 (m, 5H), 3.16-2.59 (m, 6H), 2.48-1.96 (m, 8H), 1.65 (s, 3H), 1.59-1.05 (m, 5H).

Пример 21



4. Стадия 1: синтез соединения 21-1



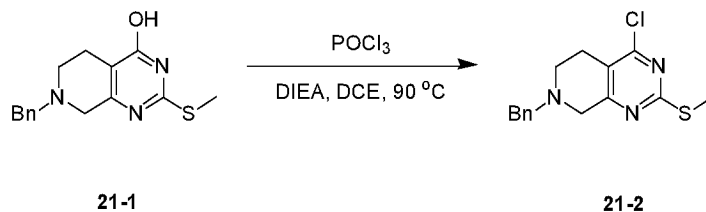
21-1

К раствору этил-1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата (2,00 г; 7,66 ммоль; 1,0 экв.) в безводном MeOH (25 мл) добавляли метилкарбамимидотиоат (0,7 г; 7,66 ммоль; 1,0 экв.) и NaOMe (2,1 г; 38,31 ммоль; 5,0 экв.). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ТСХ показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта.

Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (100 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали с получением 7-бензил-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ола (1,2 г; 54%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 288; Rt: 0,798 мин.

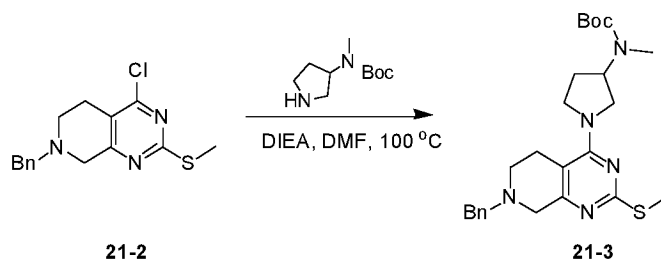
Стадия 2: синтез соединения 21-2



К перемешиваемой смеси 7-бензил-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ола (1,0 г; 3,48 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (0,6 мл; 3,48 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCE (10 мл) добавляли POCl_3 (5 мл; 28 ммоль; 8,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 7-бензил-4-хлор-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина (0,8 г; 75%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 306; Rt: 2,023 мин.

Стадия 3: синтез соединения 21-3

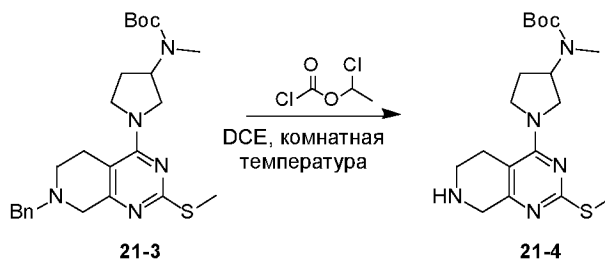


К перемешиваемой смеси 7-бензил-4-хлор-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина (500 мг; 1,64 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (634 мг; 4,92 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли *tert*-бутилметил(пирролидин-3-ил)карбамат (328 мг; 1,64 ммоль; 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью PE/EA (петролейный

эфир/этилацетат) (1:1; об./об.) с получением *трет*-бутил-(1-(7-бензил-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (520 мг; 68%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 470; Rt: 2,064 мин.

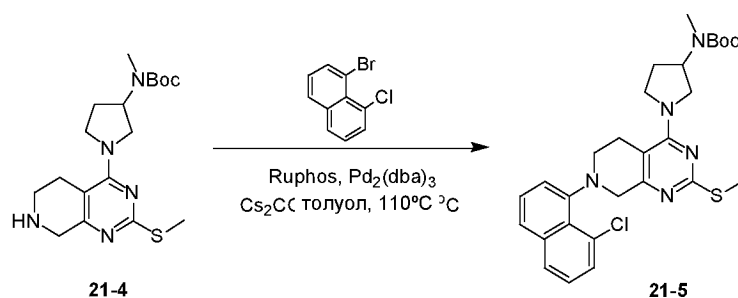
Стадия 4: синтез соединения 21-4



К раствору *трет*-бутил-(1-(7-бензил-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (500 мг; 1,1 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCE (16 мл) добавляли 1-хлорэтилхлорформиат (305 мг; 2,1 ммоль; 2,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 15 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутилметил-(1-(2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-карбамата (180 мг; 45%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 380; Rt: 0,668 мин.

Стадия 5: синтез соединения 21-5

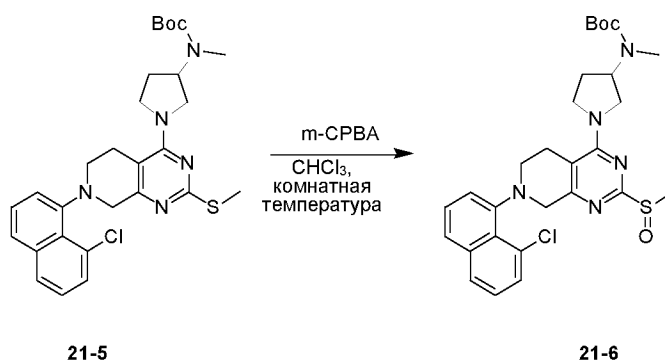


К раствору *трет*-бутилметил-(1-(2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (100 мг; 0,26 ммоль; 1,0 экв.) и 1-бром-8-хлорнафталина (190 мг; 0,79 моль; 3,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли CS_2CO_3 (258 мг; 0,26 ммоль; 3,0 экв.), Ruphos (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил) (24 мг; 0,05 ммоль; 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (36 мг; 0,04 ммоль; 0,15 экв.), смесь перемешивали при 110°C в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь

разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью PE/EA (3:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (48 мг; 33%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 540; Rt: 2,100 мин.

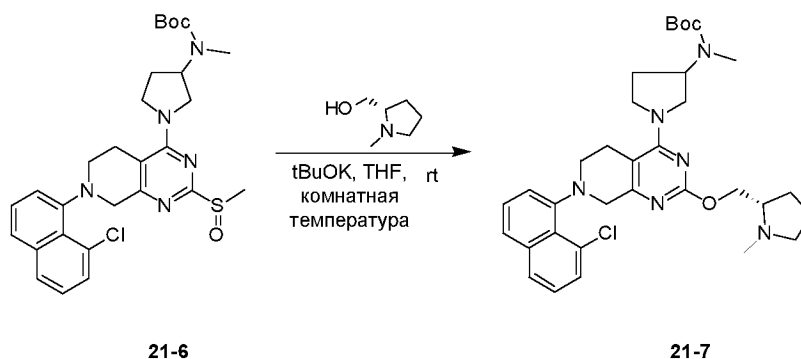
Стадия 6: синтез соединения 21-6



К раствору *трет*-бутил-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(метилтио)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (45 мг; 0,08 ммоль; 1,0 экв.) в CHCl₃ (4,0 мл) добавляли *m*-CPBA (16 мг; 0,09 ммоль; 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (23 мг; 50%).

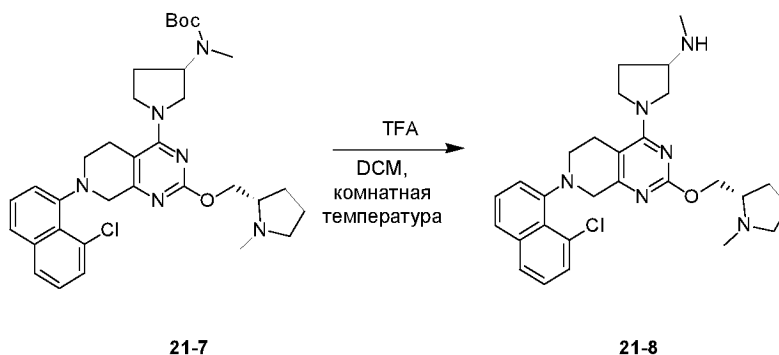
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 556; Rt: 1,913 мин.

Стадия 7: синтез соединения 21-7



К смеси *трет*-бутил-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(метилсульфинил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (20 мг; 0,03 ммоль; 1,0 экв.) в THF (5,0 мл), добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)-метанол (8,3 мг; 0,06 ммоль; 2,0 экв.) и *t*-BuOK (4,4 мг; 0,04 ммоль; 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-(метил)карбамата (16 мг; 72%).

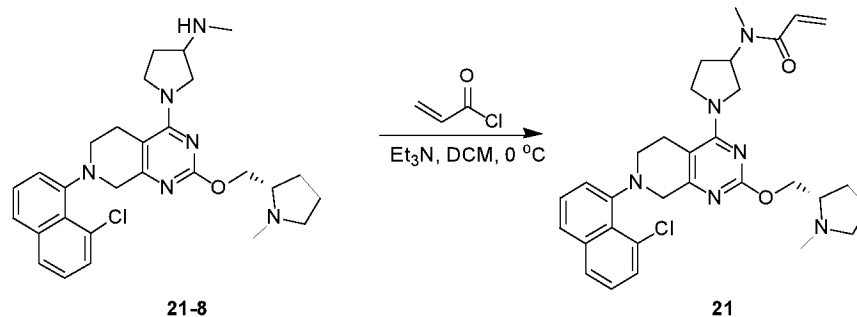
Стадия 8: синтез соединения 21-8



К раствору *трет*-бутил-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-(метил)карбамата (16 мг; 0,02 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-N-

метилпирролидин-3-амин (соль TFA; 12 мг; 90%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 9: синтез соединения 21

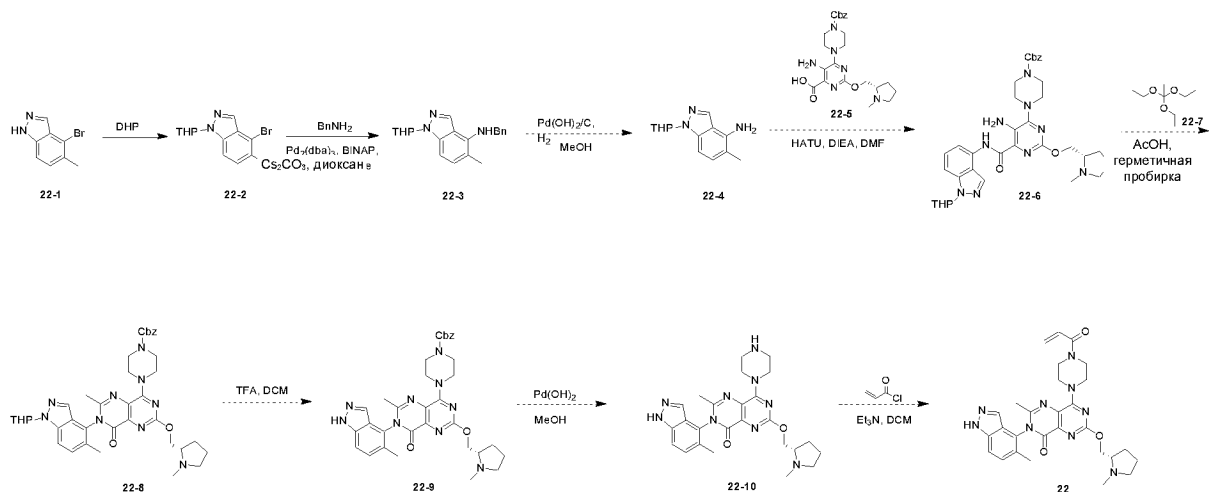


К охлажденному (0°C) раствору 1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-метилпирролидин-3-амин (соль TFA; 12 мг; 0,02 ммоль) и Et₃N (12 мг; 0,12 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (2,6 мг; 0,028 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением *N*-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида (соль HCOOH; 2,02 мг; 12 %; **соединение 21**·HCOOH) (C₃₁H₃₇ClN₆O₂·HCOOH).

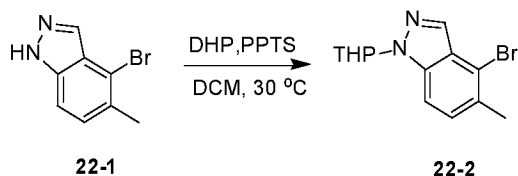
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 561; Rt: 0,991 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 3H), 7.92 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.73 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 5.73 (d, *J*=23,2 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.08 (d, *J*=17,4 Гц, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.04-2.84 (m, 7H), 2.32 (d, *J*=3,7 Гц, 6H), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.92 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 1.62 (m, 3H).

Пример 22



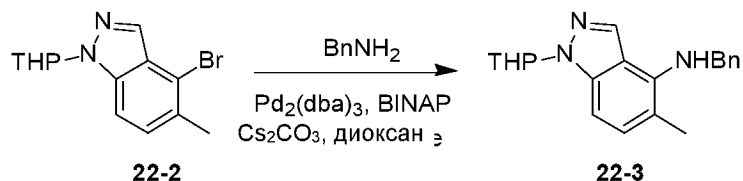
Стадия 1: синтез соединения 22-2



К раствору 4-бром-5-метил-1H-индазола (14,0 г; 66,67 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (30 мл) добавляли PPTS (1,68 г; 6,68 ммоль; 0,1 экв.) при комнатной температуре. Затем добавляли DHP (16,83 г; 200,02 ммоль; 3 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Реакцию останавливали посредством добавления H₂O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (15%; об./об.), с получением 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (10,8 г; 55%).

ЖХМС: Rt: 2,158 мин; MC m/z (ЭРИ): 297,1 [M+3]⁺.

Стадия 2: синтез соединения 22-3

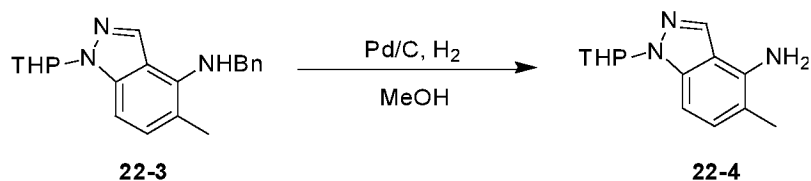


К смеси 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (2 г; 6,80 ммоль; 1,0 экв.) в безводном диоксане (50 мл) добавляли BnNH₂ (2,18 г; 20,4 ммоль; 3 экв.), BINAP (423 мг; 0,68 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,63 г; 20,4 ммоль) с последующим добавлением Pd₂(dba)₃ (622 мг; 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16

часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5/1-2/1; об./об.), с получением N-бензил-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амина (1,9 г; 87%).

ЖХМС: Rt: 1,813 мин; МС m/z (ЭРИ): 322,1 $[M+H]^+$.

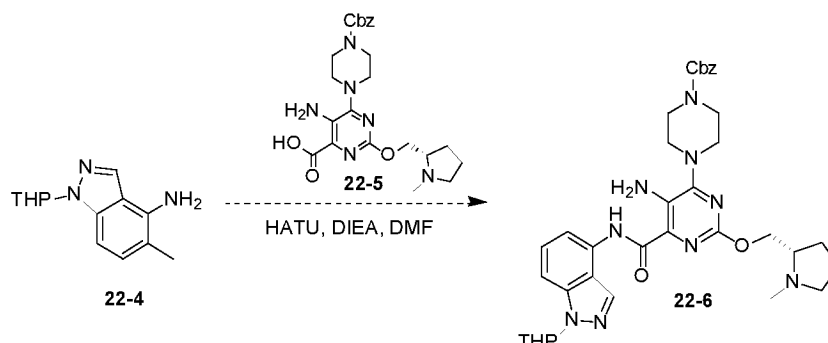
Стадия 3: синтез соединения 22-4



К смеси N-бензил-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амина (1,95 г; 6,07 ммоль; 1,0 экв.) в безводном MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (600 мг; 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (30 фунт./кв.дюйм (0,2 МПа)). Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амина (1,28 г; 91%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 1,249 мин; МС m/z (ЭРИ): 232,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: синтез соединения 22-6

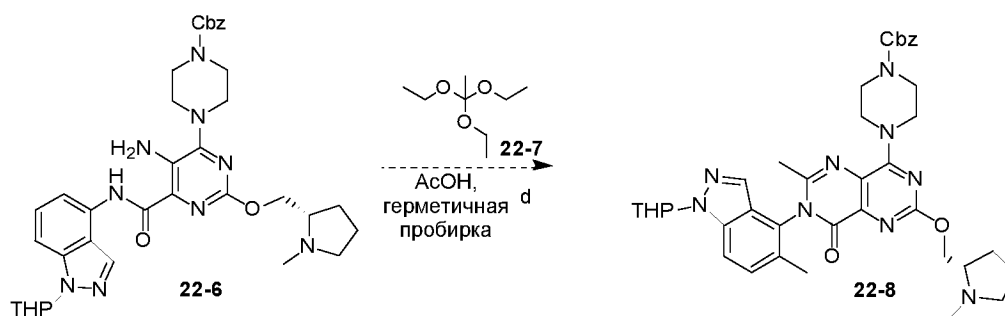


К смеси (S)-5-амино-6-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (160 мг; 0,34 ммоль; 1,0 экв.) и 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амина (79 мг; 0,34 ммоль; 1 экв.) в безводном DMF (3,0 мл) добавляли DIEA (155 мг; 1,02 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (155 мг; 0,408 ммоль; 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что взаимодействие завершено. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали рассолом (3×80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (1/0-10:1; об./об.), с получением бензил-4-(5-амино-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)карбамоил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг; 26%).

ЖХМС: Rt: 0,946 мин; МС m/z (ЭРИ): 684,4 [M+H]⁺.

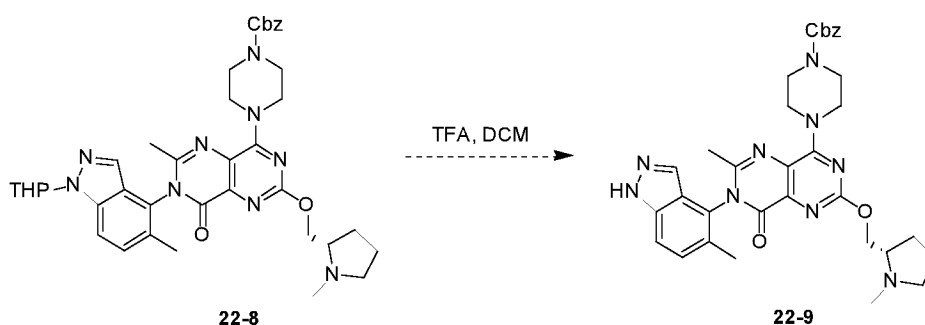
Стадия 5: синтез соединения 22-8



К смеси бензил-4-(5-амино-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)карбамоил)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (45 мг; 0,0659 ммоль; 1,0 экв.) в AcOH (0,5 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (160 мг; 0,988 ммоль). Смесь перемешивали при 135°C в течение 8 минут в герметичной пробирке. Анализ посредством ЖХМС показал протекание реакции. Для доведения значения pH до 8-9 реакционную смесь гасили водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил-4-(6-метил-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг; более 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,946 мин; МС m/z (ЭРИ): 708,4 [M+H]⁺.

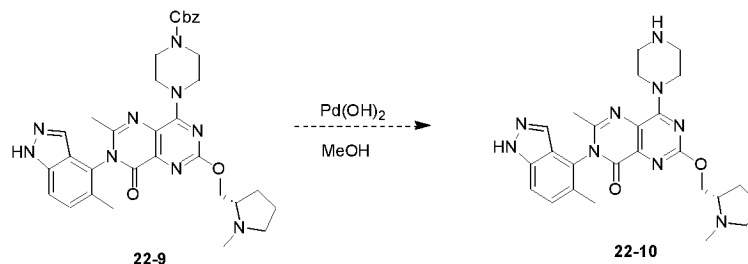
Стадия 6: синтез соединения 22-9



К смеси бензил-4-(6-метил-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг; 0,1415 ммоль; 1 экв.) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Значение pH остатка доводили до значения 8-9 водн. раствором NaHCO_3 и остаток экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(S)-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (69 мг; 78%).

ЖХМС: Rt: 0,887 мин; MS m/z (ЭРИ): 624,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

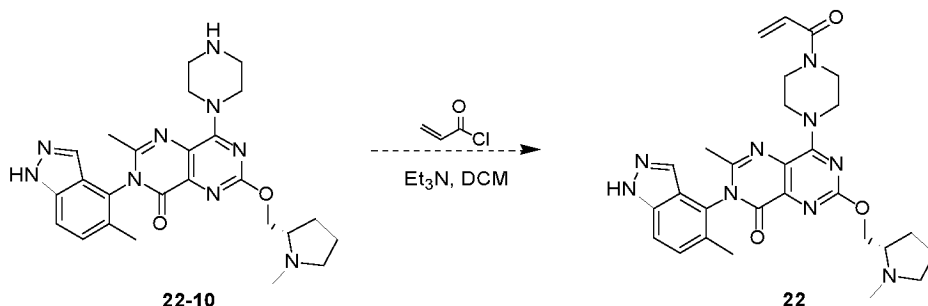
Стадия 7: синтез соединения 22-10



К смеси бензил-(S)-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (69 мг; 0,1107 ммоль) в $i\text{PrOH}$ (1 мл) и THF (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (15 мг; 20% масс.) и смесь перемешивали при 30°C в течение 41 часа в атмосфере H_2 (30 фунт./кв.дюйм (0,2 МПа)). Анализ посредством ЖХМС показал, что наблюдался требуемый MS. Полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (50 мг; 92%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,311 мин; MS m/z (ЭРИ): 490,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: синтез соединения 22

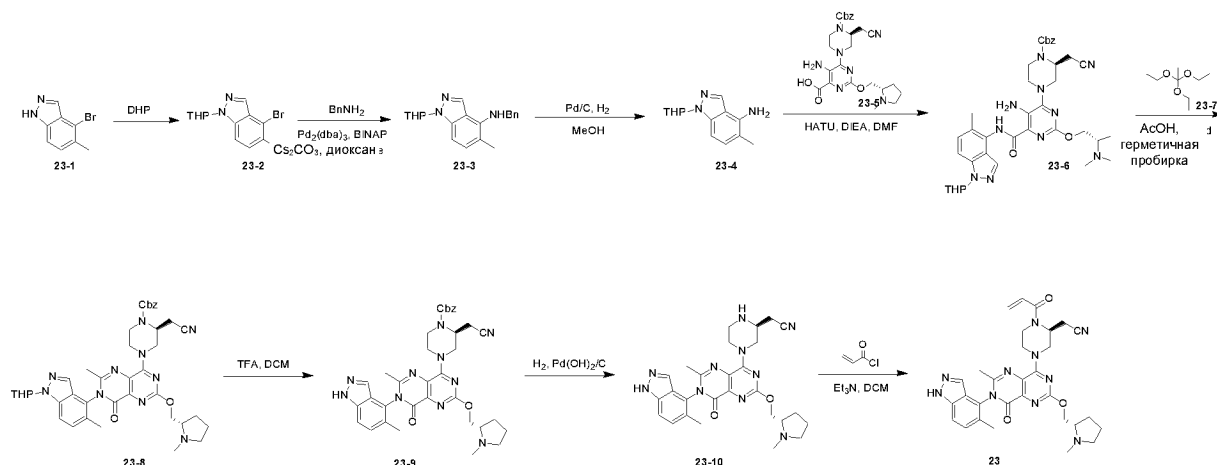


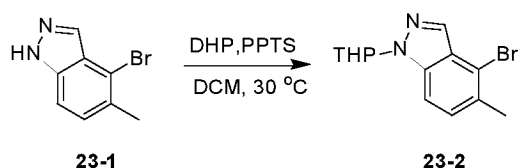
К смеси (S)-2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (50 мг; 0,1022 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (31 мг; 0,3066 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (1 мл) и THF (1 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (7,5 мг; 0,0818 ммоль; 0,8 экв.) в DCM (0,2 мл) при -20°C. После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал, что наблюдался требуемый МС. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративного ВЭЖХ разделения с помощью HCOOH с получением (S)-8-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-метил-3-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (соль HCOOH; 2,5 мг; 4,5%; **соединение 22**).

ЖХМС: Rt: 0,768 мин; МС m/z (ЭРИ): 544,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1.85H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6.86 (dd, J=16,7, 10,4 Гц, 1H), 6.17 (dd, J=16,7, 2,2 Гц, 1H), 5.73 (dd, J=10,5, 2,2 Гц, 1H), 4.36-4.25 (m, 4H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 5H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H).

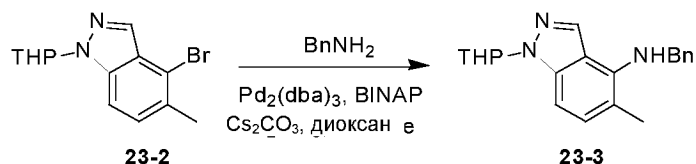
Пример 23



Стадия 1: синтез соединения 23-2

К раствору 4-бром-5-метил-1H-индазола (14,0 г; 66,67 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (30 мл) добавляли PPTS (1,68 г; 6,68 ммоль; 0,1 экв.) при комнатной температуре. Затем добавляли DHP (16,83 г; 200,02 ммоль; 3 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Реакцию останавливали посредством добавления H₂O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (15%; об./об.), с получением 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (10,8 г; 55%).

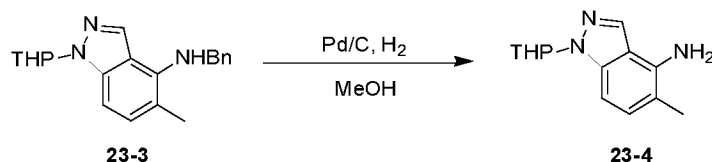
ЖХМС: Rt: 2,158 мин; MC m/z (ЭРИ): 297,1 [M+3]⁺.

Стадия 2: синтез соединения 23-3

К смеси 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (2 г; 6,80 ммоль; 1,0 экв.) в безводном диоксане (50 мл) добавляли BnNH₂ (2,18 г; 20,4 ммоль; 3 экв.), BINAP (423 мг; 0,68 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,63 г; 20,4 ммоль) с последующим добавлением Pd₂(dba)₃ (622 мг; 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (5/1-2/1; об./об.), с получением N-бензил-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амин (1,9 г; 87%).

ЖХМС: Rt: 1,813 мин; MC m/z (ЭРИ): 322,1 [M+H]⁺.

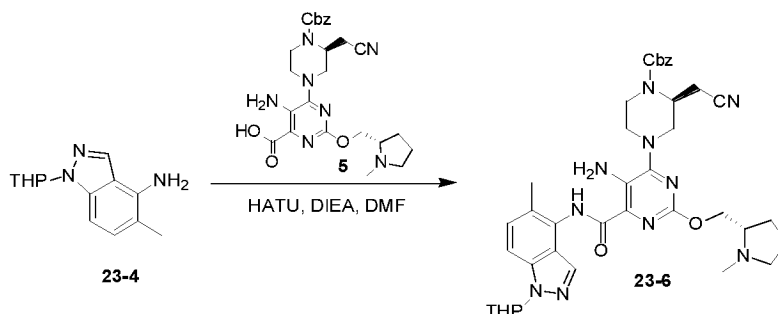
Стадия 3: синтез соединения 23-4



К смеси N-бензил-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амин (1,95 г; 6,07 ммоль; 1,0 экв.) в безводном MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (600 мг; 10% масс.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов в атмосфере H₂ (30 ф/кв дюйм (0,2 МПа)). Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и обнаружение требуемого продукта. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амин (1,28 г; 91%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 1,249 мин; MS m/z (ЭРИ): 232,1 [M+H]⁺.

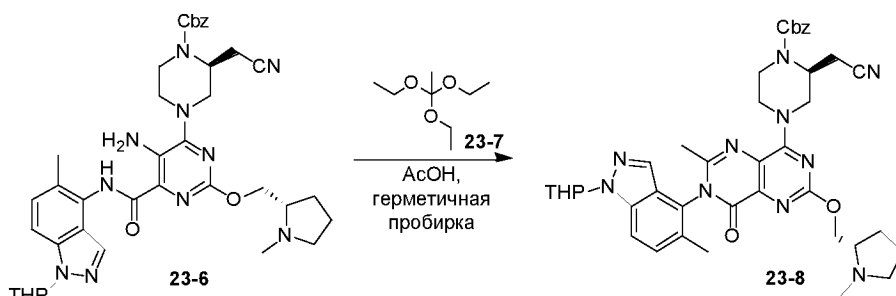
Стадия 4: синтез соединения 23-6



К смеси 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (250 мг; 0,491 ммоль; 1,0 экв.) и 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-амин (79 мг; 0,344 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (190 мг; 1,493 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (186 мг; 0,491 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали рассолом (3×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (1/0-10/1; об./об.), с получением бензил-(2S)-4-(5-амино-6-((5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг; 34%).

ЖХМС: Rt: 0,937 мин; MS m/z (ЭРИ): 723,3 [M+H]⁺.

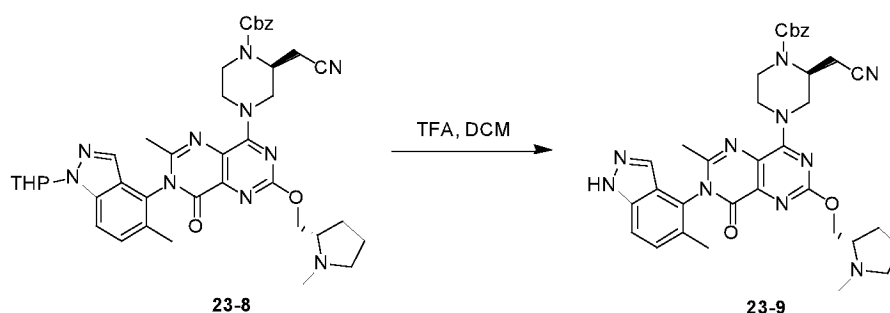
Стадия 5: синтез соединения 23-8



К смеси бензил-(2S)-4-(5-амино-6-((5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг; 0,138 ммоль; 1,0 экв.) в AcOH (0,75 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (342 мг; 2,077 ммоль). Смесь перемешивали при 135°C в течение 7 минут в герметичной пробирке. Анализ посредством ЖХМС показал протекание реакции. Для доведения значения pH до 8-9 реакционную смесь гасили водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного бензил-(2S)-2-(цианометил)-4-(6-метил-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (124 мг; 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,951 мин; MC m/z (ЭРИ): 747,4 [M+H]⁺.

Стадия 6: синтез соединения 23-9

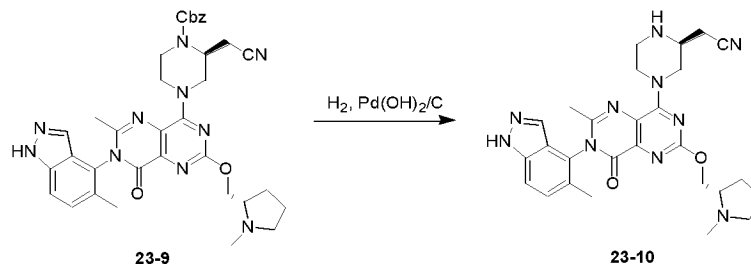


К смеси бензил-(2S)-2-(цианометил)-4-(6-метил-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (124 мг; 0,166 ммоль; 1 экв.) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Значение pH остатка доводили до значения 8-9 водн. раствором NaHCO₃ и остаток экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные

органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(S)-2-(цианометил)-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (73 мг; 66%).

ЖХМС: Rt: 0,864 мин; МС m/z (ЭРИ): 663,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

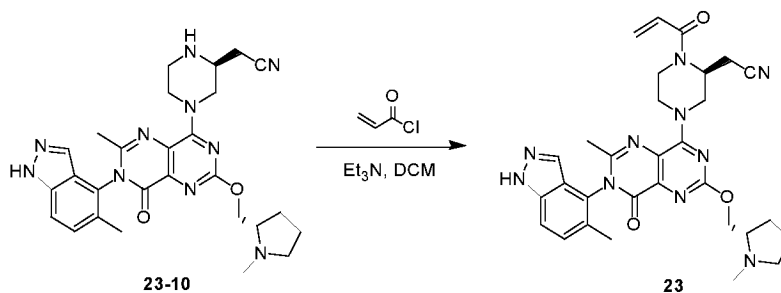
Стадия 7: синтез соединения 23-10



К смеси бензил-(S)-2-(цианометил)-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (73 мг; 0,110 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 мг; 20% масс.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H_2 (50 фунт./кв.дюйм (345 кПа)). Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(((S)-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (45 мг; 77%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Rt: 0,934 мин; МС m/z (ЭРИ): 529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: синтез соединения 23



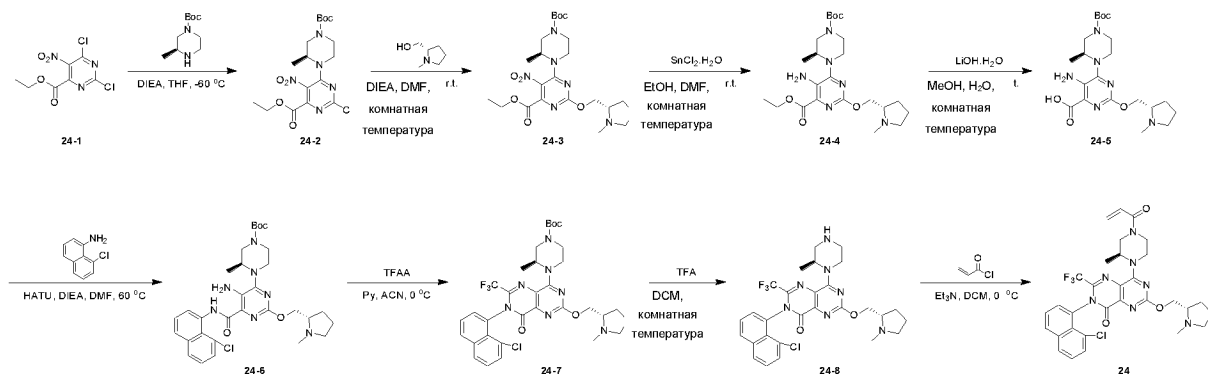
К смеси 2-(((S)-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-

пиперазин-2-ил)ацетонитрила (45 мг; 0,0852 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (26 мг; 0,2556 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (7,7 мг; 0,0852 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (0,2 мл) при -20°C. После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративного ВЭЖХ разделения с помощью HCOOH с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(6-метил-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо-[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 4,0 мг; 8%; **соединение 23**).

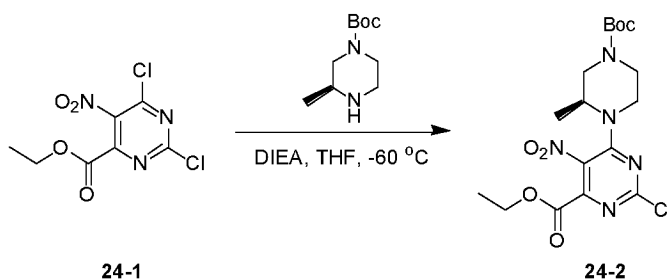
ЖХМС: Rt: 0,823 мин; MC m/z (ЭРИ): 583,3 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1.92H), 7.92 (d, J=12,4 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.02-6.76 (m, 1H), 6.20 (d, J=18,2 Гц, 1H), 5.79 (d, J=10,3 Гц, 1H), 5.63-4.73 (m, 3H), 4.49-4.30 (m, 1.5H), 4.17-4.11 (m, 1.5H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.14-2.93 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.36 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.12 (d, J=5,9 Гц, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H).

Пример 24



Стадия 1: синтез соединения 24-2

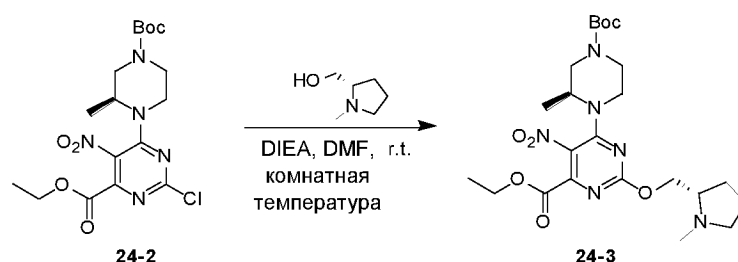


К охлажденному (-60°C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,0 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) в безводном THF (50 мл) по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,75 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) и

DIEA (4,6 мл; 0,028 моль; 1,5 экв.) в безводном THF (30 мл). Смесь перемешивали при -60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1; об./об.), с получением этил-(*S*)-6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,2 г; неочищенный).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 430; Rt: 2,141 мин.

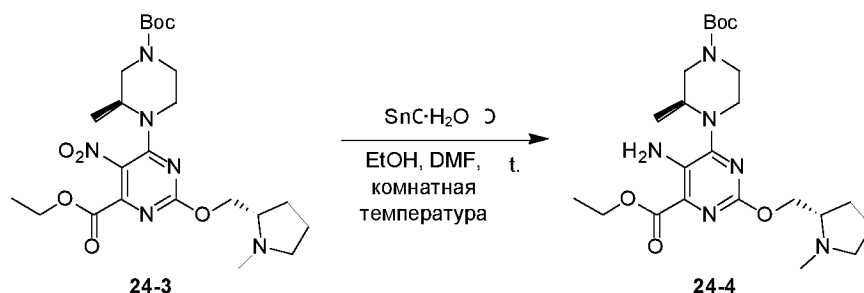
Стадия 2: синтез соединения 24-3



К раствору этил-(*S*)-6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,2 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) и DIEA (6,3 мл; 0,038 моль; 2,0 экв.) в безводном DMF (60,0 мл) добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)-метанол (3,3 г; 0,029 моль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,8 г; выход 91%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 509; Rt: 1,099 мин.

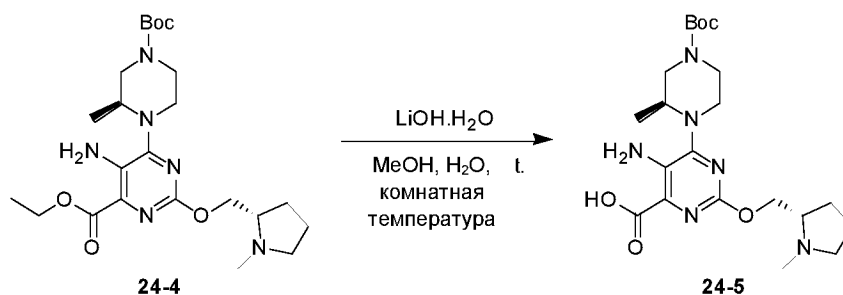
Стадия 3: синтез соединения 24-4



К раствору этил-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,8 г; 0,017 моль; 1,0 экв.) в смеси безводный DMF (20 мл)/EtOH (60 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (19,6 г; 0,087 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (120 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO_3 (насыщ.; 180 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (160 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)пиримидин-4-карбоксилата (3,3 г; выход 40%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 479; Rt: 0,867 мин.

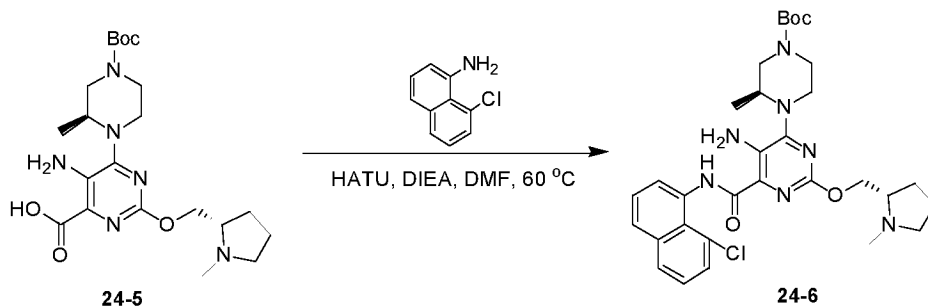
Стадия 4: синтез соединения 24-5



К смеси этил-5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)пиримидин-4-карбоксилата (3,3 г; 0,007 моль; 1,0 экв.) в MeOH (60 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,45 г; 0,034 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь подкисляли водн. HCl (0,5 М) до значения pH 6 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (5,06 г; неочищенный).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 451; Rt: 0,928 мин.

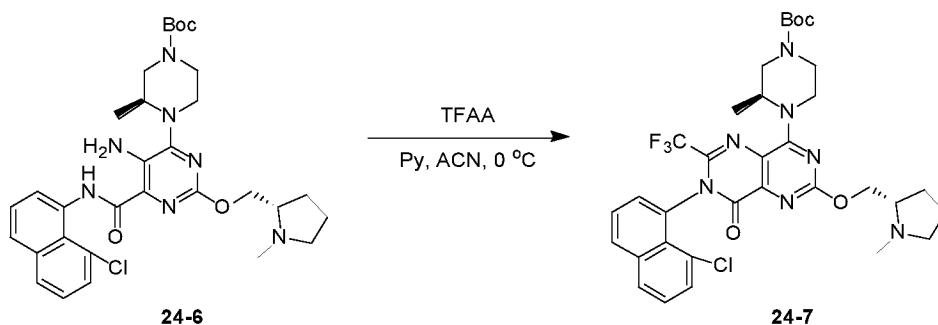
Стадия 5: синтез соединения 24-6



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (800 мг; 1,78 ммоль; 1,0 экв.) и 8-метилнафталин-1-амин (220 мг; 1,24 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (5,0 мл) добавляли DIEA (0,88 мл; 5,33 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (675 мг; 1,78 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (430 мг; выход 57%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 688,0; Rt: 1,406 мин.

Стадия 6: синтез соединения 24-7

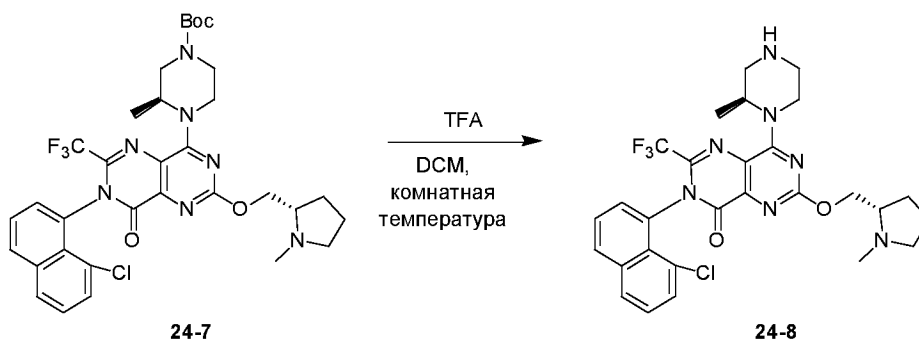


К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 0,33 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (3,0 мл) добавляли пиридин (259 мг; 3,28 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (ангидрид трифторуксусной кислоты) (414 мг; 1,97 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн.

NH_4Cl (насыщ.; 25 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (110 мг; выход 49%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 610; Rt: 1,227 мин.

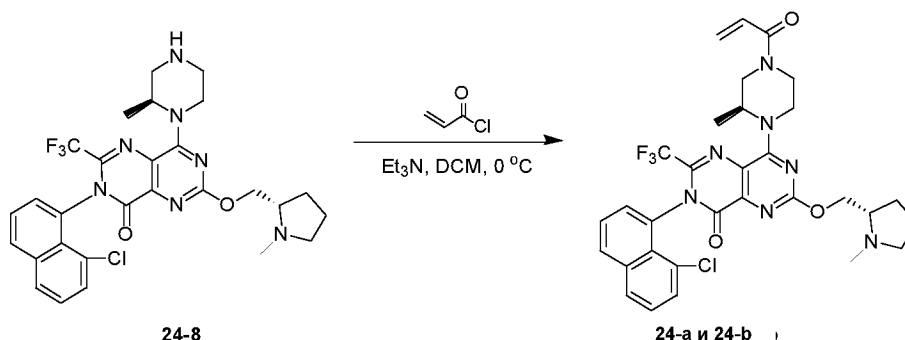
Стадия 7: синтез соединения 24-8



К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг; 0,15 ммоль) в безводном DCM (5,0 мл) добавляли TFA (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-(((*S*)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-2,3-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она (соль TFA ; 96 мг; выход 94%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 588; Rt: 0,791 мин.

Стадия 8: синтез соединений 24-а и 24-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-(((*S*)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-2,3-

дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(1*H*)-она (соль TFA; 96 мг; 0,14 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (71 мг; 0,70 ммоль; 5,0 экв.) в безводном DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (13 мг; 0,14 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) с получением 8-((*S*)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (6,4 мг; выход 15%; **соединение 24-а**) и 8-((*S*)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (7,4 мг; выход 18%; **соединение 24-б**).

Соединение 24-а:

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 642; Rt: 1,840 мин; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7.90 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=6,5 Гц, 2H), 6.71-6.53 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=16,8 Гц, 1H), 5.78 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 5.69-5.29 (m, 1H), 4.69-4.27 (m, 3H), 4.05-3.80 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 2H), 3.47-3.14 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 3H);

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -64.8.

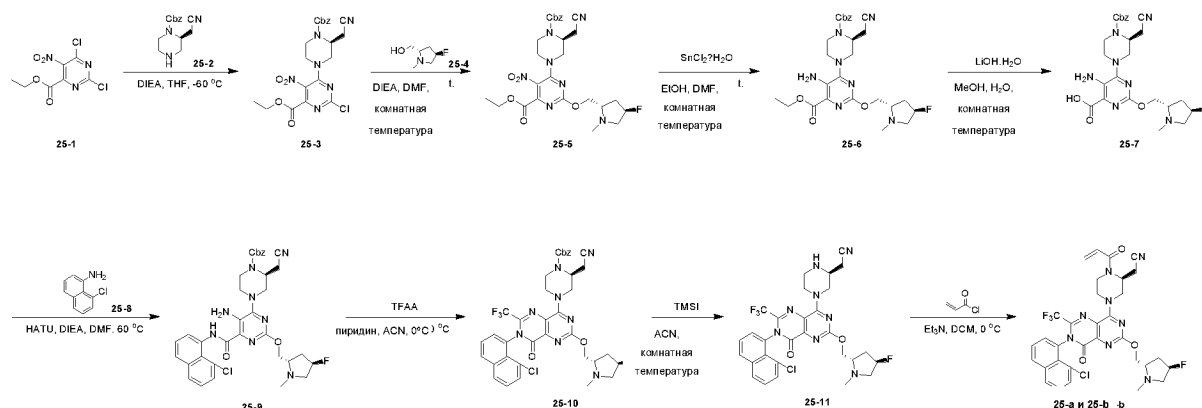
Соединение 24-б:

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 642; RT: 1,831 мин;

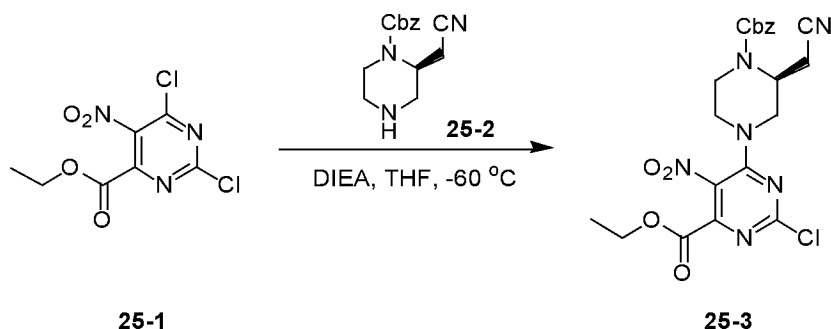
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.06 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7.89 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.49-7.37 (m, 2H), 6.68-6.51 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 5.78 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 5.69-5.28 (m, 1H), 4.74-4.29 (m, 3H), 4.07-3.79 (m, 1H), 3.69-3.49 (m, 2H), 3.44-3.15 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.28-1.97 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.48-1.37 (m, 3H);

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -64.9.

Пример 25



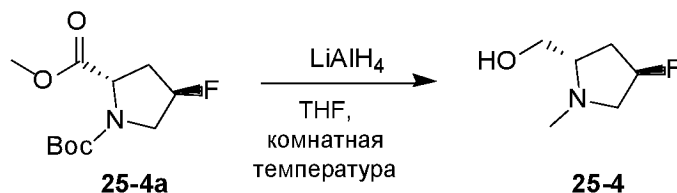
Стадия 1: синтез соединения 25-3



К охлажденному (-60°C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,0 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) в безводном THF (50 мл) добавляли раствор бензил-(*S*)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (4,9 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) и DIEA (3,6 г; 0,028 моль; 1,5 экв.) в безводном THF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1; об./об.), с получением этил-(*S*)-6-(4-(((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (6,3 г; выход 69%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 489; Rt: 1,948 мин.

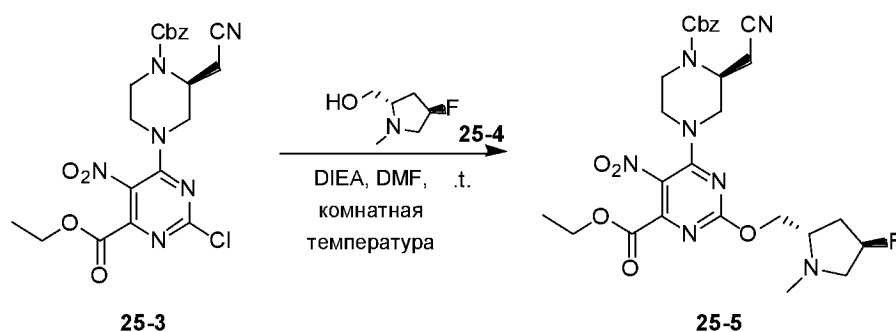
Стадия 2: синтез соединения 25-4



К смеси 1-(*tert*-бутил)-2-метил-(2*S*,4*R*)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г; 0,040 моль; 1,0 экв.) в безводном THF (100 мл) порциями добавляли LiAlH_4 (5,4 г; 0,142 моль; 3,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и затем гасили H₂O (54 мл), 15% водн. NaOH (54 мл) и H₂O (162 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и осадок отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл×3). Органические фильтраты объединяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением ((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (4,06 г; выход 75%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

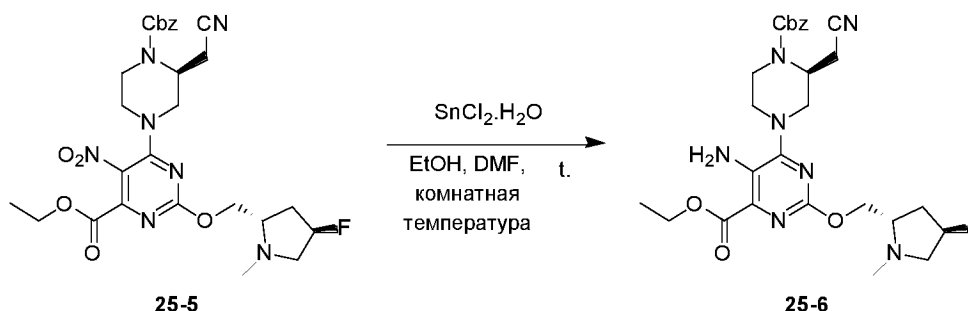
Стадия 3: синтез соединения 25-5



К раствору этил-(*S*)-6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (6,3 г; 0,013 моль; 1,0 экв.) и DIEA (3,3 г; 0,026 моль; 2,0 экв.) в безводном DMF (60 мл) добавляли ((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол (2,6 г; 0,019 ммоль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((*S*)-4-((бензилокси)-карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (4,4 г; выход 58%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 586; Rt: 1,092 мин.

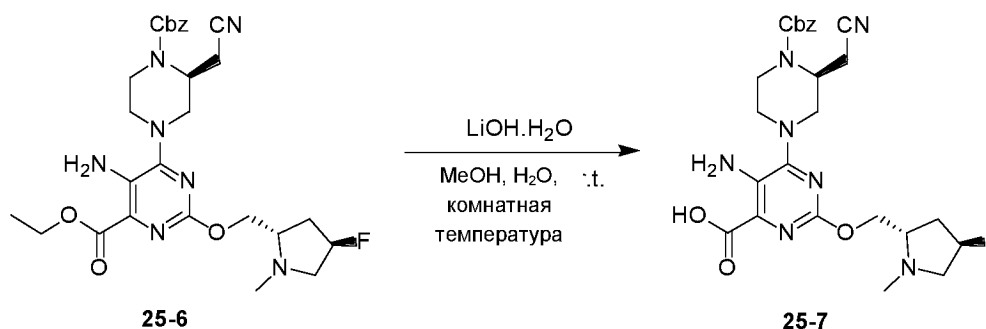
Стадия 4: синтез соединения 25-6



К раствору этил-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (4,0 г; 0,07 моль; 1,0 экв.) в смеси безводный DMF (20 мл)/EtOH (60 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,7 г; 0,34 моль; 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (120 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO_3 (насыщ.; 180 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (120 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)пиримидин-4-карбоксилата (2,4 г; выход 63%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 556; Rt: 1,025 мин.

Стадия 5: синтез соединения 25-7

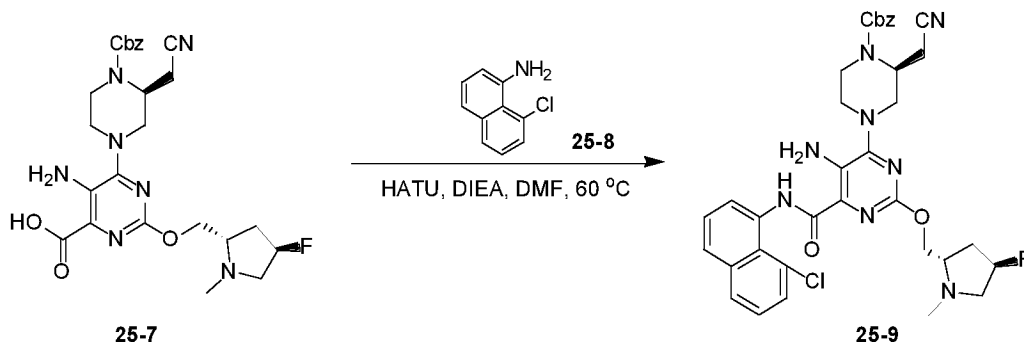


К раствору этил-5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)-пиперазин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (2,4 г; 0,004 моль; 1,0 экв.) в MeOH (60 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,91 г; 0,022 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование

требуемого продукта. Реакционную смесь подкисляли водн. HCl (1,0 М) для доведения pH до значения 6 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)-пиперазин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (3,9 г; неочищенная), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 528; Rt: 1,120 мин.

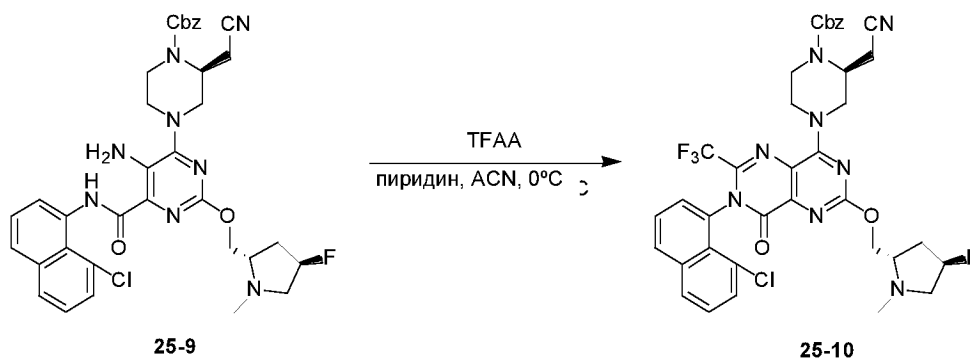
Стадия 6: синтез соединения 25-9



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (3,9 г; 7,0 ммоль; 1,0 экв.) и 8-метилнафталин-1-амин (0,9 г; 5,0 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли DIEA (2,9 г; 20 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (3,1 г; 8,0 ммоль; 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (2,0 г; выход 59%).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 687; Rt: 1,222 мин.

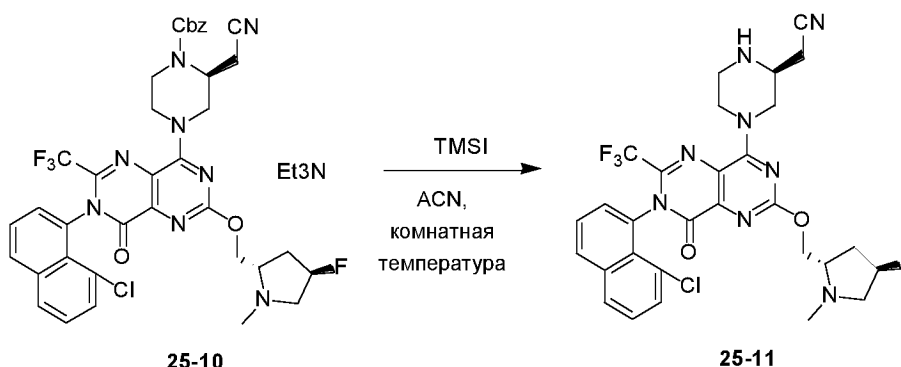
Стадия 7: синтез соединения 25-10



К охлажденному (0°C) раствору бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г; 1,46 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (3,0 мл) добавляли пиридин (1,15 г; 14,6 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (1,84 г; 8,75 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (120 мг; выход 11%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 764; Rt: 1,371 мин.

Стадия 8: синтез соединения 25-11

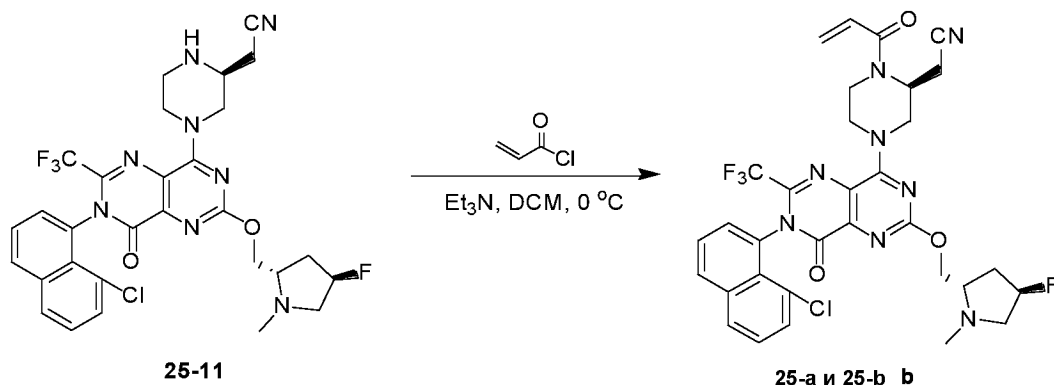


К раствору бензил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг; 0,131 ммоль) в безводном ACN (5,0 мл) добавляли TMSI (262 мг; 1,31 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание

исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь обрабатывали Et₃N (1,0 мл) и концентрировали и очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением 2-((*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (10 мг; выход 85%).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 631; Rt: 0,870 мин.

Стадия 9: синтез соединений 25-а и 25-б



К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (70 мг; 0,10 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (31 мг; 0,31 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (13,8 мг; 0,14 ммоль; 1,5 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×2). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением соединения 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил) (3,2 мг; выход 4%; **соединение 25-а**) и соединения 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2*S*,4*R*)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил) (3,5 мг; выход 4%; **соединение 25-б**).

Соединение 25-а:

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 685; Rt: 1,178 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7.91 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 6.72-6.53 (m, 1H), 6.41 (d, *J*=16,6 Гц, 1H), 5.84 (d, *J*=10,0 Гц, 1H),

5.70-4.77 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.86-3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41-2.09 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 2H);

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.79, -170.75.

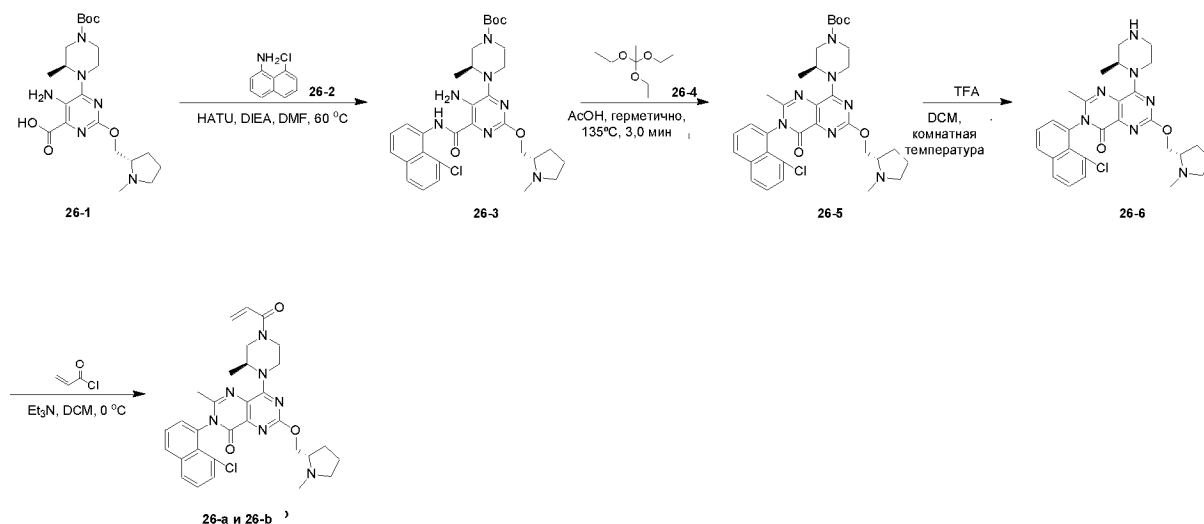
Соединение 25-b:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 685; Rt: 1,704 мин;

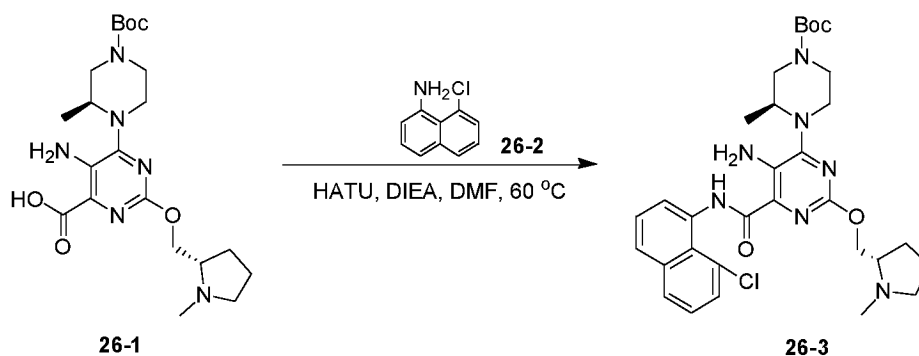
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 6.71-6.53 (m, 1H), 6.42 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 5.85 (d, $J=10,5$ Гц, 1H), 5.56-4.84 (m, 3H), 4.70-4.45 (m, 2H), 4.13-3.82 (m, 1H), 3.76-3.44 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.86-2.62 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40-2.11 (m, 3H), 1.39-1.26 (m, 2H);

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.83, -170.74.

Пример 26



Стадия 1: синтез соединения 26-3

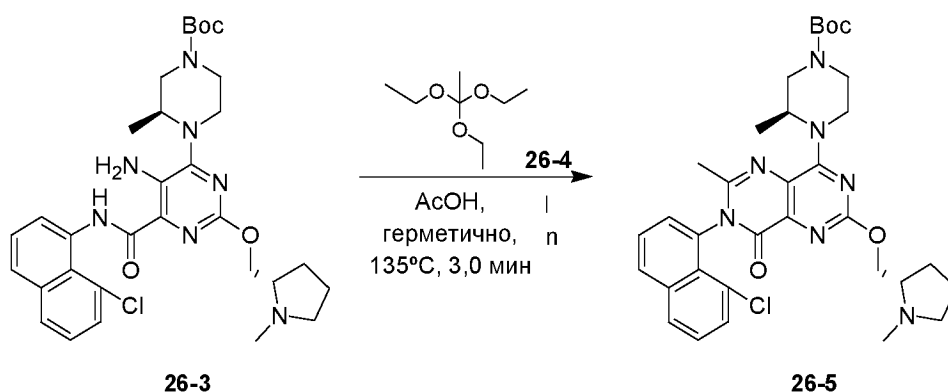


К раствору 5-амино-6-(((S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (1,80 г; 4,0 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (0,49 г; 3,0 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (20 мл) добавляли DIEA (1,55 г; 12,0 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (1,52 г; 4,0 ммоль; 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование

требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)-карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,06 г; выход 63%; **соединение 26-3**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 610; Rt: 1,259 мин.

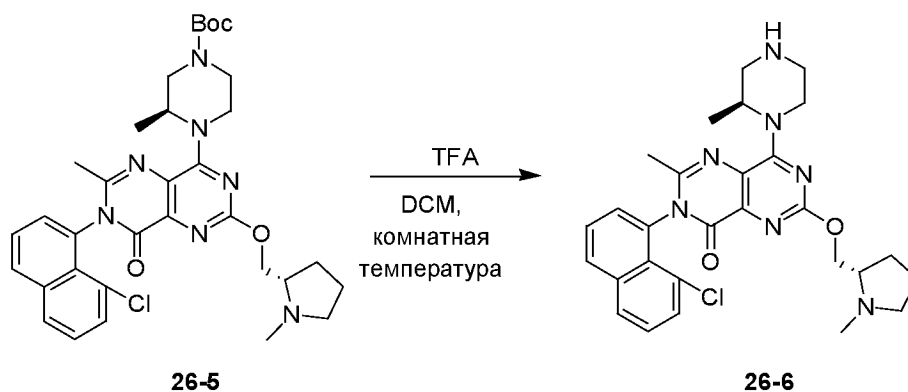
Стадия 2: синтез соединения 26-5



К смеси *трет*-бутил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг; 0,82 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (5,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксигетан (2,25 мл; 12,3 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 3 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали, гасили водн. NaHCO₃ (120 мл) и экстрагировали DCM (60 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг; выход 35%; **соединение 26-5**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 634; Rt: 1,174 мин.

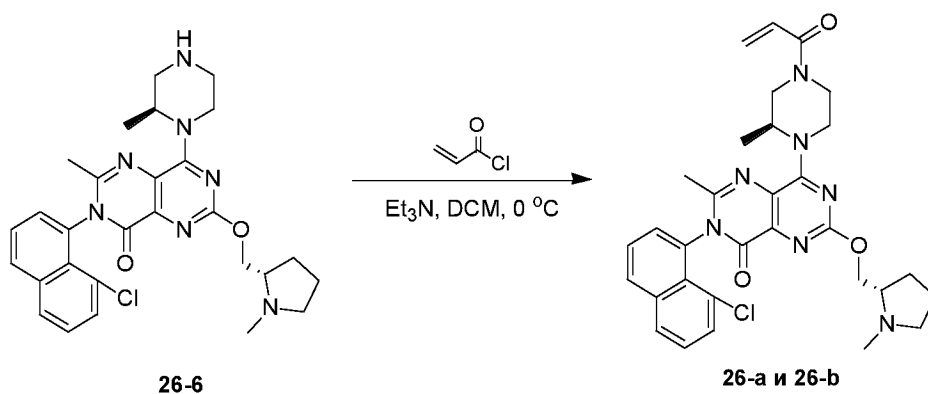
Стадия 3: синтез соединения 26-6



К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг; 0,28 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и остаток обрабатывали водн. NaHCO₃ (насыщ.; 20 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-8-(((*S*)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (136 мг; выход 89%; **соединение 26-6**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 534; Rt: 0,758 мин.

Стадия 4: синтез соединений 26-а и 26-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-8-(((*S*)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (130 мг; 0,24 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (74 мг; 0,73 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (28 мг; 0,43 ммоль; 1,3 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и

образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением 8-((*S*)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (22 мг; выход 15%; **соединение 26-а**) и 8-((*S*)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (20 мг; выход 15%; **соединение 26-б**).

Соединение 26-а:

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 588; Rt: 1,745 мин;

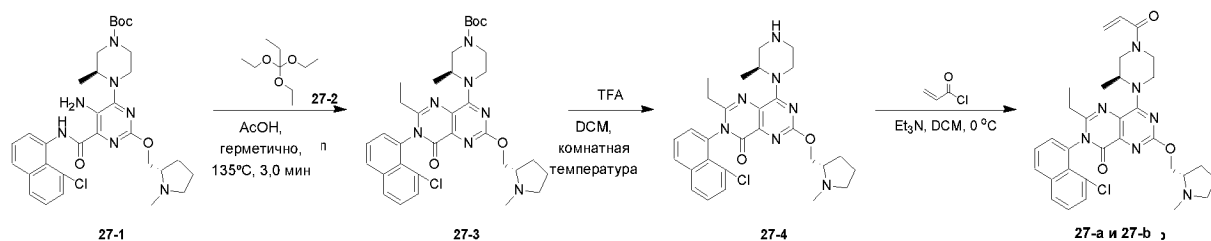
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7.91 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.58 (dd, *J*=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.39 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6.71-6.53 (m, 1H), 6.44-6.34 (m, 1H), 5.77 (d, *J*=10,7 Гц, 1H), 5.34-4.27 (m, 3H), 4.12-3.70 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.43-2.82 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.46-2.27 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.00-1.69 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 3H).

Соединение 26-б:

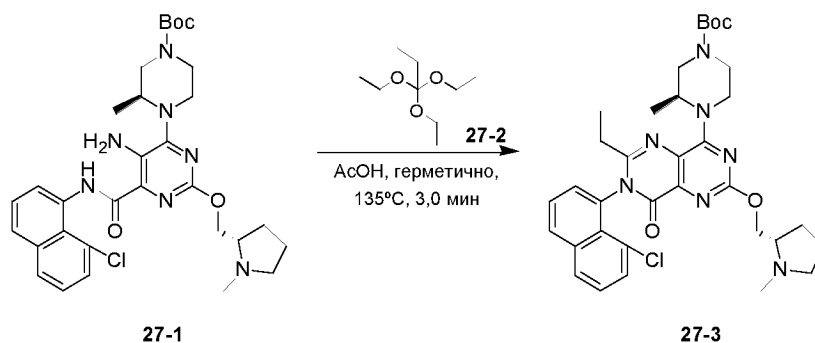
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 588; Rt: 1,752 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7.91 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7.64 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7.58 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7.45 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7.40 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.38 (d, *J*=16,7 Гц, 1H), 5.77 (d, *J*=10,2 Гц, 1H), 5.35-4.32 (m, 3H), 4.13-3.73 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 2H), 3.40-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.38 (d, *J*=8,0 Гц, 3H).

Пример 27



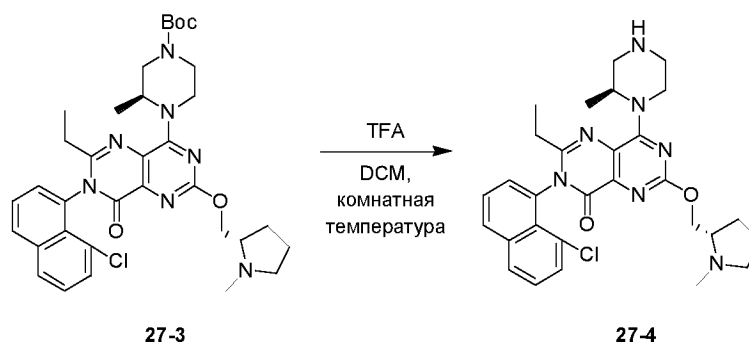
Стадия 1: синтез соединения 27-3



К смеси *трет*-бутил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг; 0,82 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (5,0 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксипропан (2,5 мл; 12,3 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 3 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали, гасили водн. NaHCO₃ (120 мл) и экстрагировали DCM (60 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (120 мг; выход 41%; **соединение 27-3**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 648; Rt: 1,218 мин.

Стадия 2: синтез соединения 27-4

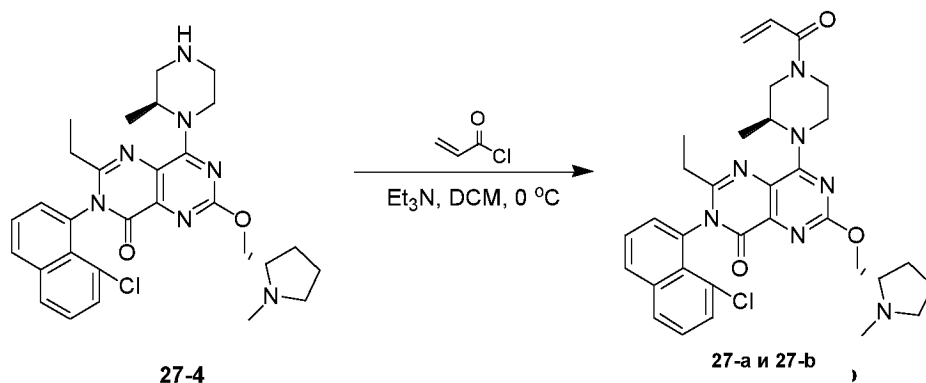


К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (220 мг; 0,34 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и остаток обрабатывали водн. NaHCO₃ (насыщ.; 20 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл×3).

Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-этил-8-(((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-она (170 мг; выход 90%; **соединение 27-4**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[\text{M}+1]^+$: 548; *Rt*: 0,720 мин.

Стадия 3: синтез соединений 27-а и 27-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-этил-8-(((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-*d*]-пиримидин-4(3*H*)-она (170 мг; 0,31 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (94 мг; 0,93 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (42 мг; 0,47 ммоль; 1,5 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN-H}_2\text{O}$ плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением 8-(((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-этил-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (32 мг; выход 17%; **соединение 27-а**) и 8-(((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-этил-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (25 мг; выход 13%; **соединение 27-б**).

Соединение 27-а:

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[\text{M}+1]^+$: 602; *Rt*: 1,840 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7.62 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7.55 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7.43 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 6.73-6.49 (m, 1H), 6.37 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 5.76 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 5.40-4.28 (m, 3H), 4.13-3.70 (m, 1H),

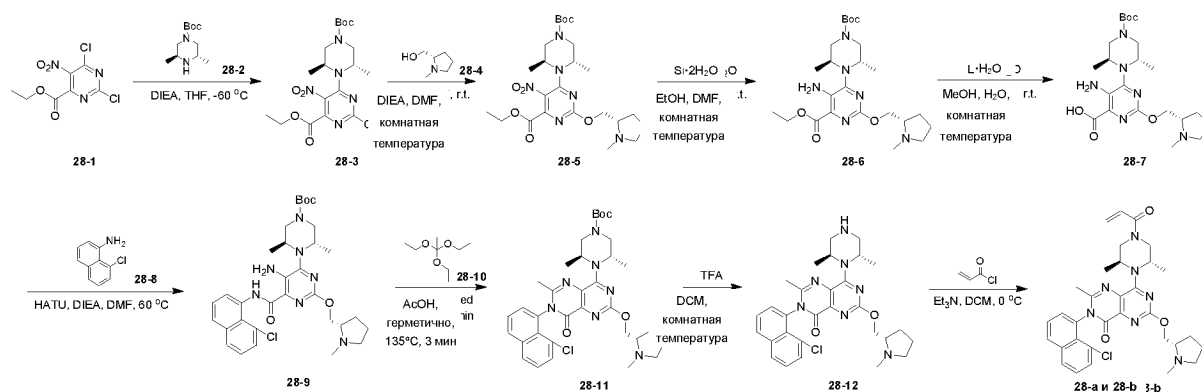
3.67-3.44 (m, 2H), 3.38-3.03 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44-2.16 (m, 5H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 3H), 1.16 (t, $J=6,9$ Гц, 3H).

Соединение 27-b:

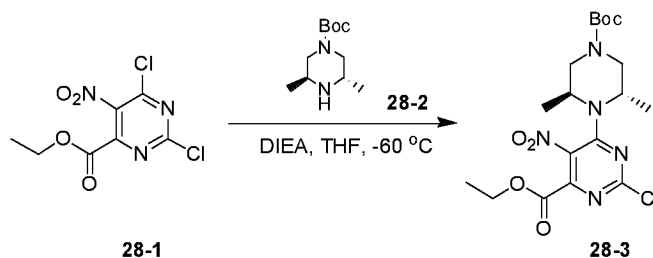
CMS (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 602; Rt: 1,847 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=7,4, 0,9$ Гц, 1H), 7.43 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6.73-6.50 (m, 1H), 6.37 (d, $J=16,7$ Гц, 1H), 5.76 (d, $J=10,3$ Гц, 1H), 5.51-4.34 (m, 3H), 4.09-3.77 (m, 1H), 3.68-3.42 (m, 2H), 3.37-3.05 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.13 (m, 5H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.38 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1.15 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 28

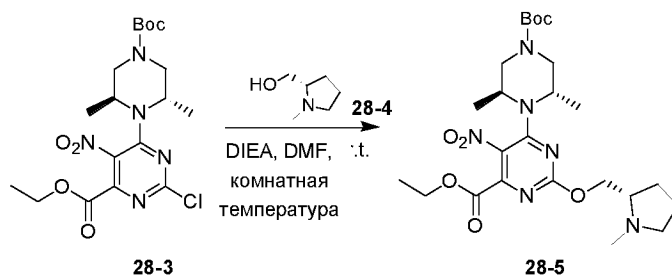


Стадия 1: синтез соединения 28-3



К охлажденному (-60°C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (621 г; 23,4 ммоль; 1,0 экв.) в безводном THF (40 мл) по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (5,00 г; 23,4 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (4,52 г; 35,0 ммоль; 1,5 экв.) в безводном THF (30 мл). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ТСХ показал завершение взаимодействия. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (2:1; об./об.), с получением этил-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,80 г; выход 85%; **соединение 28-3**).

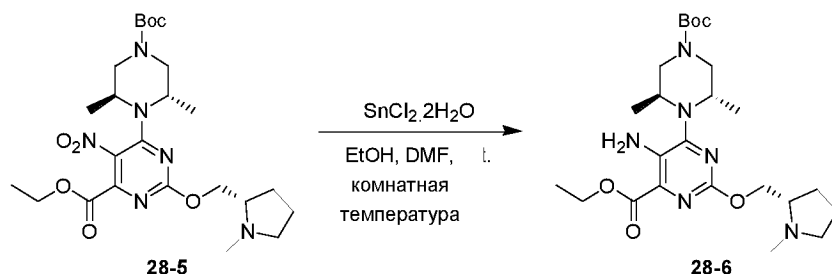
Стадия 2: синтез соединения 28-5



К раствору этил-6-((2S,6S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,80 г; 19,7 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (5,13 г; 39,7 ммоль; 2,0 экв.) в безводном DMF (30 мл) добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)-метанол (3,43 г; 29,8 ммоль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Раствор разбавляли рассолом (120 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((2S,6S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (10,00 г; выход 96%; **соединение 28-5**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 523; Rt: 1,125 мин.

Стадия 3: синтез соединения 28-6

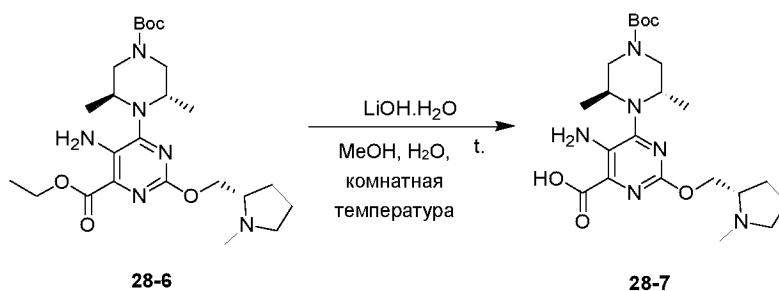


К раствору этил-6-((2S,6S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (10,00 г; 19,2 ммоль; 1,0 экв.) в смеси безводный EtOH (50 мл)/DMF (50 мл) добавляли SnCl₂·2H₂O (21,66 г; 96,0 ммоль; 5,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (150 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO₃ (насыщ.; 200 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (120 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток

очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((2S,6S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)пиримидин-4-карбоксилата (2,00 г; выход 21%; **соединение 28-6**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 451; Rt: 0,928 мин.

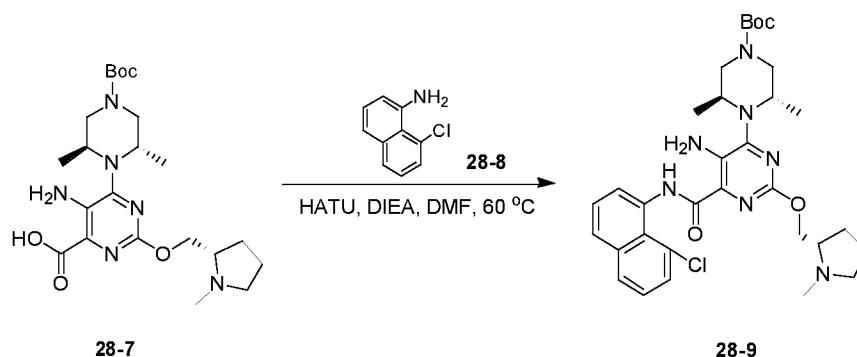
Стадия 4: синтез соединения 28-7



К раствору 5-амино-6-((2S,6S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметил-пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (2,00 г; 4,06 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (854 мг; 20,3 ммоль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь подкисляли водн. HCl (0,5 M) для доведения pH до значения 6 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((2S,6S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (3,38 г; неочищенная; **соединение 28-7**), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 465; Rt: 1,079 мин.

Стадия 5: синтез соединения 28-9

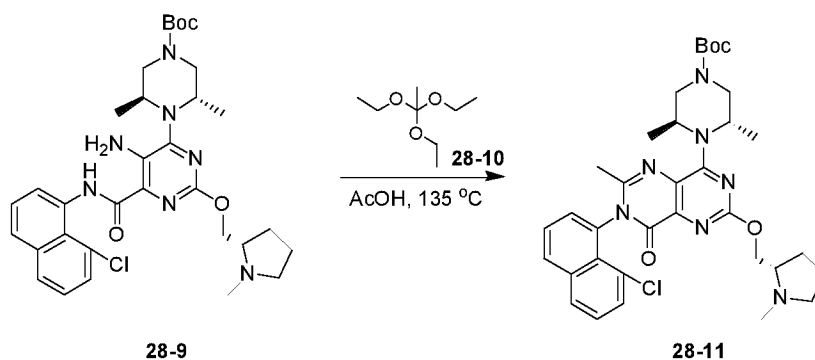


К раствору 6-амино-4-хлор-1-(2,6-диметилфенил)пиримидин-2(1H)-она (3,38 г; 7,3 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (1,03 г; 5,8 ммоль; 0,8 экв.) в безводном DMF (30 мл) добавляли DIEA (2,82 г; 21,8 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (3,32 г; 8,7 ммоль; 1,2 экв.). Раствор перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Анализ

посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли рассолом (120 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3S,5S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,30 г; выход 29%; **соединение 28-9**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 624; Rt: 1,340 мин.

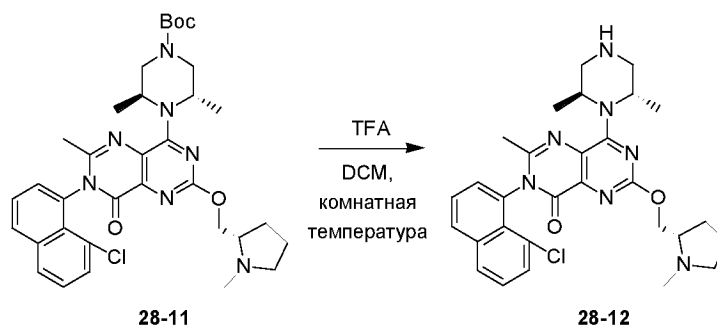
Стадия 6: синтез соединения 28-11



К смеси *трет*-бутил-(3S,5S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,30 г; 2,1 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (15 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксиэтан (5,11 г; 31,5 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в течение 3 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали, гасили водн. NaHCO₃ (120 мл) и экстрагировали DCM (60 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3S,5S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-метил-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-7,8-дигидропиримидо-[5,4-d]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (710 мг; выход 52%; **соединение 28-11**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 648; Rt: 1,306 мин.

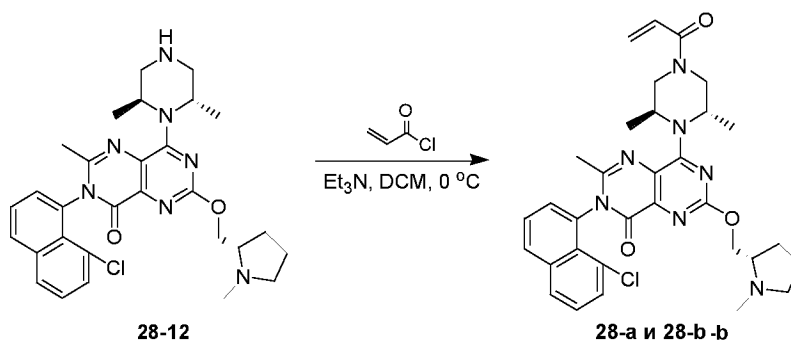
Стадия 7: синтез соединения 28-12



К раствору *трет*-бутил-4-(1-(2,6-диметилфенил)-6-(2-фторбензамидо)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (710 мг; 1,1 ммоль; 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и для доведения значения pH до 7-8 остаток обрабатывали водн. NaHCO_3 (насыщ.; 30 мл) и экстрагировали DCM (15 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2S,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (550 мг; выход 92%; **соединение 28-12**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 548; Rt: 0,697 мин.

Стадия 9: синтез соединений 28-а и 28-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2S,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (550 мг; 1,0 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (305 мг; 3,0 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (90,5 мг; 1,0 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (25 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ и затем СФХ с получением 8-((2S,6S)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (12,35 мг; выход 2%; **соединение 28-а**) и 8-((2S,6S)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-метил-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидо[5,4-d]-пиримидин-4(3H)-она (3,56 мг; выход 0,6%; **соединение 28-б**).

Соединение 28-а:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 602; Rt: 1,787 мин;

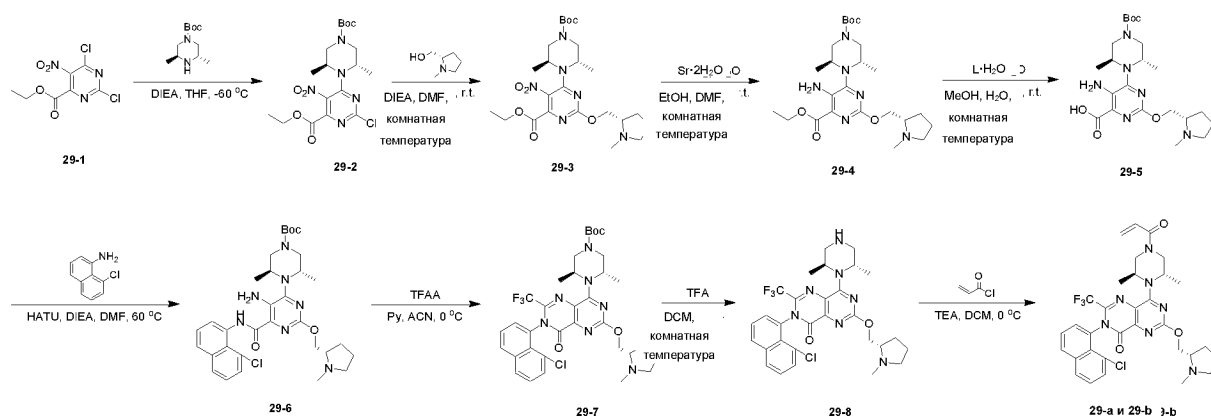
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.59 (dd, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 7.47 (dd, $J=16,2$, 8,2 Гц, 2H), 6.59 (dd, $J=16,8$, 10,3 Гц, 1H), 6.44 (dd, $J=16,8$, 2,0 Гц, 1H), 5.80 (dd, $J=10,3$, 2,0 Гц, 1H), 5.72-5.55 (m, 1H), 4.92-4.77 (m, 2H), 4.25-4.00 (m, 3H), 3.87-3.70 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.49 (t, $J=6,8$ Гц, 6H).

Соединение 28-б:

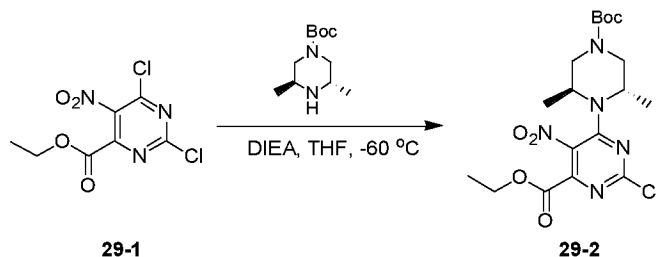
ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 602; Rt: 1,793 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7.91 (dd, $J=8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, $J=7,5$, 1,1 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.60 (dd, $J=16,8$, 10,4 Гц, 1H), 6.44 (dd, $J=16,8$, 2,0 Гц, 1H), 5.80 (dd, $J=10,3$, 2,0 Гц, 1H), 5.72-5.50 (m, 1H), 4.71-4.36 (m, 2H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.48-2.97 (m, 2H), 2.88-2.26 (m, 5H), 2.17 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (dd, $J=6,5$, 4,4 Гц, 6H).

Пример 29

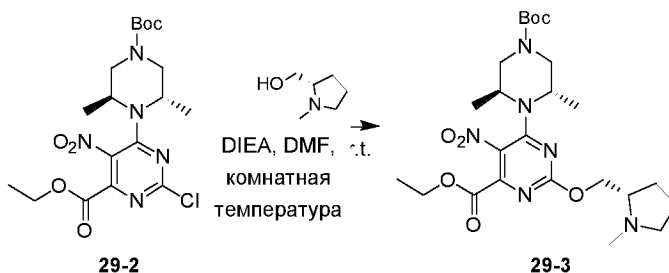


Стадия 1: синтез соединения 29-2



К охлажденному (-60°C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (6,21 г; 23,4 ммоль; 1,0 экв.) в безводном THF (40 мл) по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (5,00 г; 23,4 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (4,52 г; 35,0 ммоль; 1,5 экв.) в безводном THF (30 мл). Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ТСХ показал завершение взаимодействия. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (2:1; об./об.), с получением этил-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,80 г; выход 85%; **соединение 29-2**).

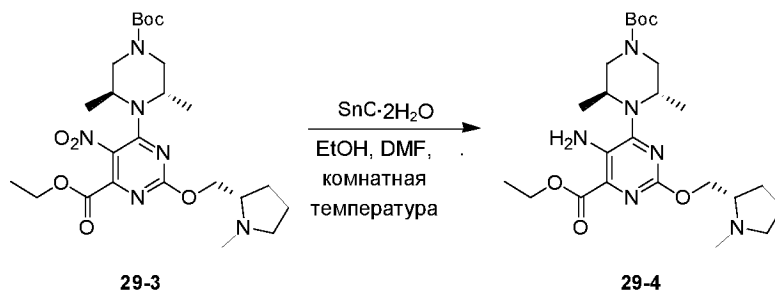
Стадия 2: синтез соединения 29-3



К раствору этил-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,80 г; 19,7 ммоль; 1,0 экв.) и DIEA (5,13 г; 39,7 ммоль; 2,0 экв.) в безводном DMF (30 мл) добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,43 г; 29,8 ммоль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Раствор разбавляли рассолом (120 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (10,00 г; выход 96%; **соединение 29-3**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 523; Rt: 1,125 мин.

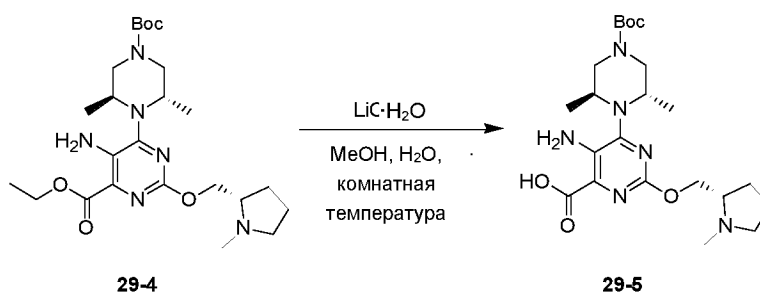
Стадия 3: синтез соединения 29-4



К раствору этил-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (10,00 г; 19,2 ммоль; 1,0 экв.) в смеси безводного EtOH (50 мл)/DMF (50 мл) добавляли SnCl₂·2H₂O (21,66 г; 96,0 ммоль; 5,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (150 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO₃ (насыщ.; 200 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (120 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидин-4-карбоксилата (2,00 г; выход 21%; **соединение 29-4**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 451; Rt: 0,928 мин.

Стадия 4: синтез соединения 29-5

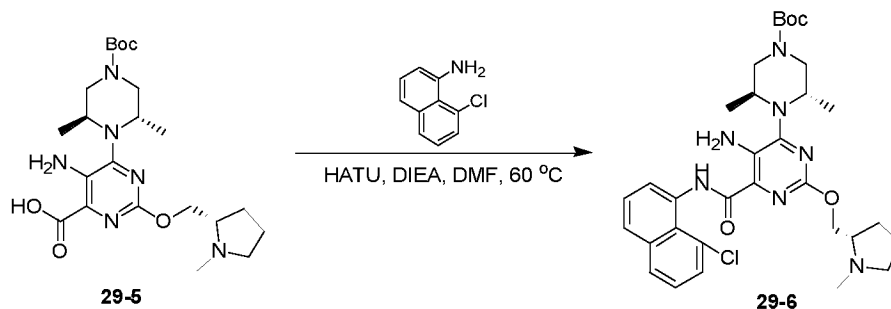


К раствору этил-5-амино-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (630 мг; 1,28 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (6,0 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (269 мг; 6,40 ммоль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь подкисляли водн. HCl (1,0 M) до значения pH 6 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-

бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (720 мг; неочищенная; **соединение 29-5**), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 465; Rt: 1,096 мин.

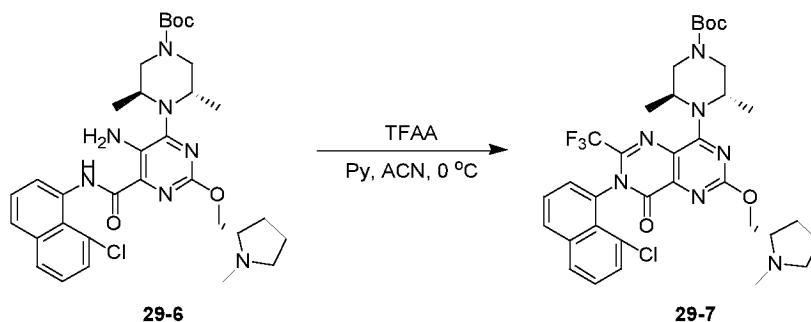
Стадия 5: синтез соединения 29-6



К смеси 5-амино-6-((2*S*,6*S*)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (720 мг; 1,55 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (192 мг; 1,09 ммоль; 0,7 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли DIEA (600 мг; 4,65 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (649 мг; 1,71 ммоль; 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *tert*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг; выход 44%; **соединение 29-6**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 624; Rt: 1,233 мин.

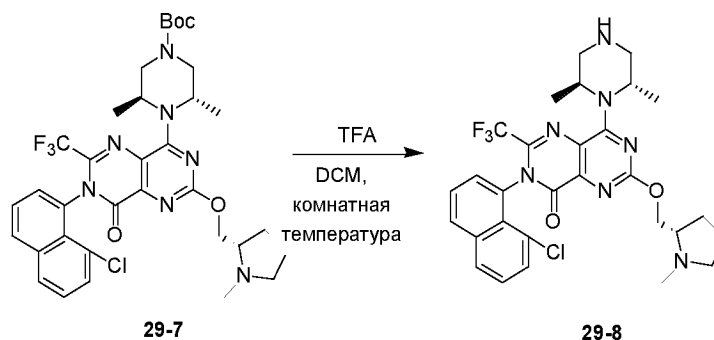
Стадия 6: синтез соединения 29-7



К раствору *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)-карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметил-пиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 0,32 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (10,0 мл) добавляли пиридин (254 мг; 3,20 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (202 мг; 1,92 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ.; 25 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (110 мг; выход 49%; **соединение 29-7**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 702; Rt: 1,189 мин.

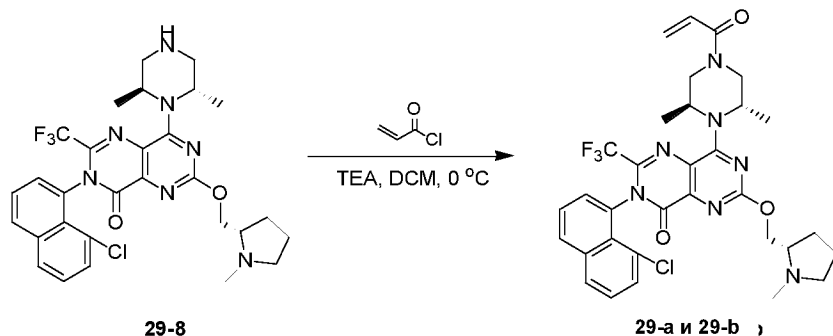
Стадия 7: синтез соединения 29-8



К раствору *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг; 0,14 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь концентрировали с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (соль TFA; 100 мг; неочищенный; **соединение 29-8**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 602,3; Rt: 0,955 мин.

Стадия 8: синтез соединений 29a и 29b



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (100 мг; 0,14 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (71 мг; 0,70 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (19 мг; 0,21 ммоль; 1,5 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением 8-((2*S*,6*S*)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (4,5 мг; выход 9%; **соединение 29-а**) и 8-((2*S*,6*S*)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (5,6 мг; выход 11%; **соединение 29-б**).

Соединение 29-а:

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 656; Rt: 2,107 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.91 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.64-6.54 (m, 1H), 6.50-6.41 (m, 1H), 5.84-5.77 (m, 1H), 5.46-4.57 (m, 3H), 4.23-4.05 (m, 2H), 3.87-3.71 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.34-1.92 (m, 5H), 1.49 (d, *J*=6,5 Гц, 6H), 1.28-1.21 (m, 3H);

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -64.7.

Соединение 29-б:

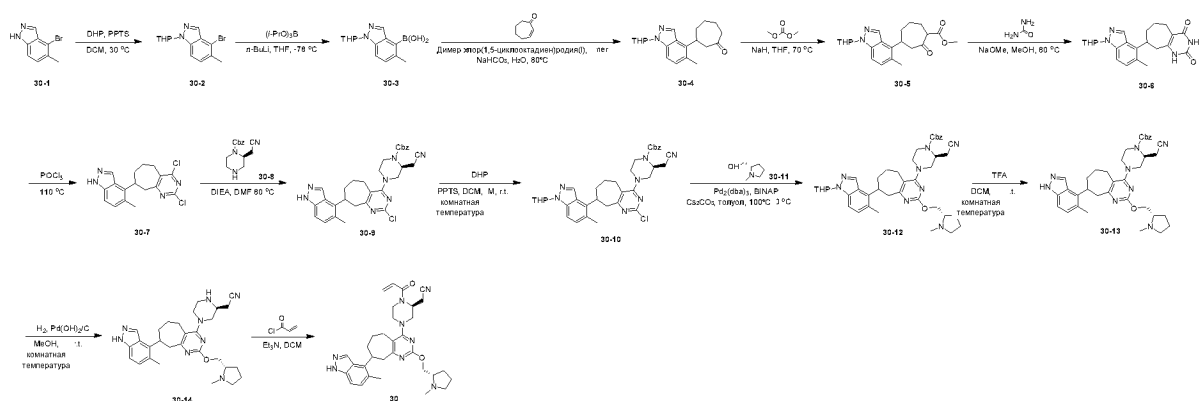
ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 656; Rt: 2,100 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7.90 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7.63 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7.58 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.51-6.41 (m, 1H),

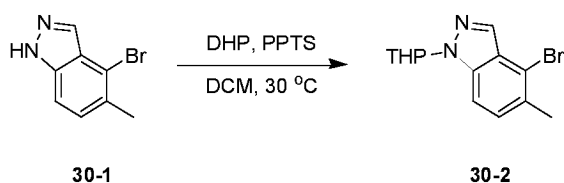
5.85-5.78 (m, 1H), 5.49-4.45 (m, 3H), 4.24-4.05 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.20-1.85 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 3H);

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.7.

Пример 30



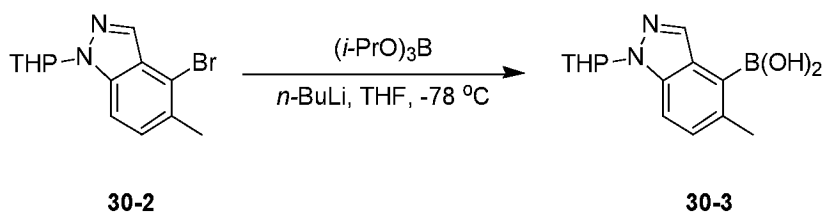
Стадия 1: синтез соединения 30-2



К раствору 4-бром-5-метил-1H-индазола (14,0 г; 66,67 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (30 мл) добавляли PPTS (1,68 г; 6,68 ммоль 0,1 экв.) при комнатной температуре (к.т.). Затем добавляли DHP (16,83 г; 200,02 ммоль; 3 экв.) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакцию останавливали посредством добавления H_2O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (30 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (15%; об./об.), с получением 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (10,8 г; выход 55%; **соединение 30-2**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 295; Rt: 2,158 мин.

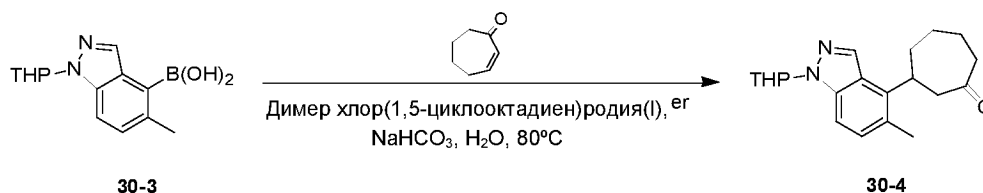
Стадия 2: синтез соединения 30-3



К охлажденному (-78°C) раствору 4-бром-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазола (5,0 г; 17,00 ммоль; 1,0 экв.) в безводном THF (30 мл) добавляли $(i\text{-PrO})_3\text{B}$ (6,4 г; 34,00 ммоль; 2,0 экв.). Затем к вышеуказанному раствору по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 моль/л в THF; 13,0 мл; 31,46 ммоль; 1,85 экв.) в течение 30 минут, поддерживая температуру реакции между -70°C и -65°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (насыщ.; 20 мл) и разбавляли МТВЕ (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали МТВЕ (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растворяли в МТВЕ (10 мл). Петролейный эфир по каплям добавляли к раствору при 0°C . Во время добавления петролейного эфира осаждалось белое твердое вещество. Полученную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (30 мл). Осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением (5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (4,2 г; выход 95%; **соединение 30-3**), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 261; Rt: 1,242 мин.

Стадия 3: синтез соединения 30-4

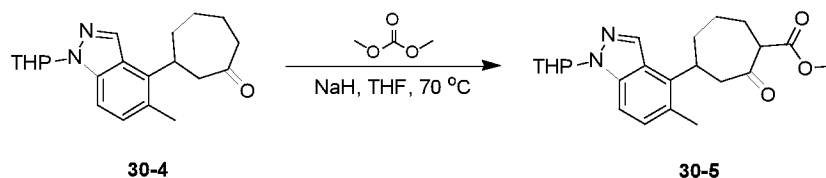


К смеси (5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (3,0 г; 11,54 ммоль; 1,0 экв.) и циклогепт-2-ен-1-она (3,8 г; 34,62 ммоль; 3,0 экв.) в H_2O (20 мл) добавляли NaHCO_3 (1,94 г; 23,08 ммоль; 2,0 экв.) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,28 г; 0,58 ммоль; 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (20%; об./об.), с получением 3-(5-метил-

1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)циклогептан-1-она (1,3 г; выход 35%; **соединение 30-4**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 327; *Rt*: 1,662 мин.

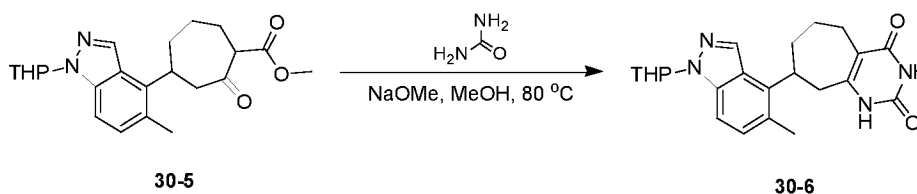
Стадия 4: синтез соединения 30-5



К раствору 3-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-циклогептан-1-она (763 мг; 2,34 ммоль; 1,0 экв.) и диметилкарбоната (4,0 мл; 46,81 ммоль; 20,0 экв.) в THF (5,0 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле; 140 мг; 5,85 ммоль; 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH/петролейный эфир (20%; об./об.), с получением метил-4-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-оксоциклогептан-1-карбоксилата (684 мг; 76%; **соединение 30-5**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 385; *Rt*: 1,918 мин и 2,315 мин.

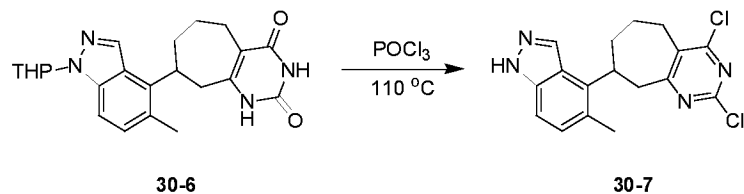
Стадия 5: синтез соединения 30-6



К раствору метил-4-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-оксоциклогептан-1-карбоксилата (1,74 г; 4,52 ммоль; 1,0 экв.) и мочевины (1,09 г; 18,1 ммоль; 4,0 экв.) в безводном MeOH (20 мл) добавляли NaOMe (1,0 М в MeOH; 13,6 мл; 13,6 ммоль; 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью MeOH/DCM (10%; об./об.), с получением 8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-1,5,6,7,8,9-гексагидро-2*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-диона (732 мг; 41%; **соединение 30-6**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 789; Rt: 1,507 мин.

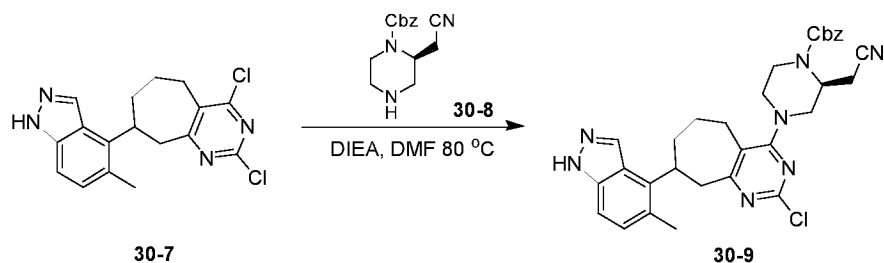
Стадия 6: синтез соединения 30-7



Смесь 8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-1,5,6,7,8,9-гексагидро-2*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-диона (732 мг; 1,86 ммоль) и POCl_3 (15 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (50 мл) и подщелачивали с помощью DIEA до значения pH 8-9. Органический слой промывали H_2O (15 мл×2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2,4-дихлор-8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидина (1,40 г; неочищенный; **соединение 30-7**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 347; Rt: 1,972 мин.

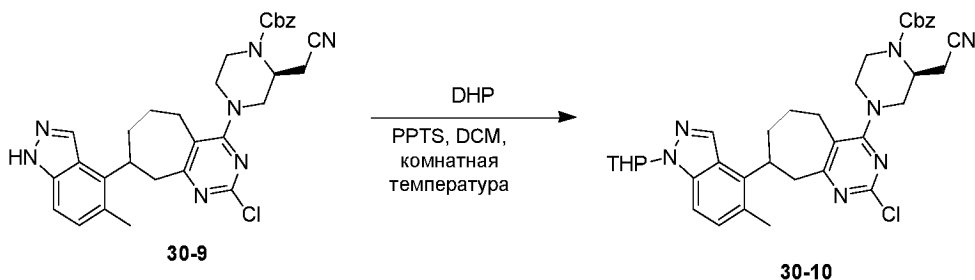
Стадия 7: синтез соединения 30-9



К раствору 2,4-дихлор-8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидина (1,40 г; 4,03 ммоль; 1,0 экв.) и бензил-(*S*)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (1,57 г; 6,05 ммоль; 1,5 экв.) в безводном DMF (14 мл) добавляли DIEA (3,4 мл; 20,57 ммоль; 5,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (25 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью EtOH /петролейный эфир (от 30% до 70%; об./об.), с получением бензил-(2*S*)-4-(2-хлор-8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (235 мг; 10%; **соединение 30-9**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 570; Rt: 1,957 мин и 2,185 мин.

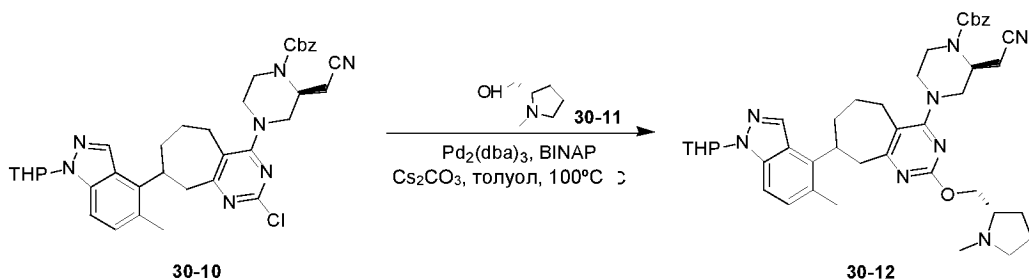
Стадия 8: синтез соединения 30-10



К раствору (2*S*)-4-(2-хлор-8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (235 мг; 0,412 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (5 мл) добавляли PPTS (16 мг; 0,064 ммоль; 0,15 экв.) с последующим добавлением DHP (139 мг; 1,65 ммоль; 4,0 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (2:1; об./об.), с получением (2*S*)-4-(2-хлор-8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (236 мг; выход 87%; **соединение 30-10**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 654; Rt: 1,940 мин и 2,107 мин.

Стадия 9: синтез соединения 30-12

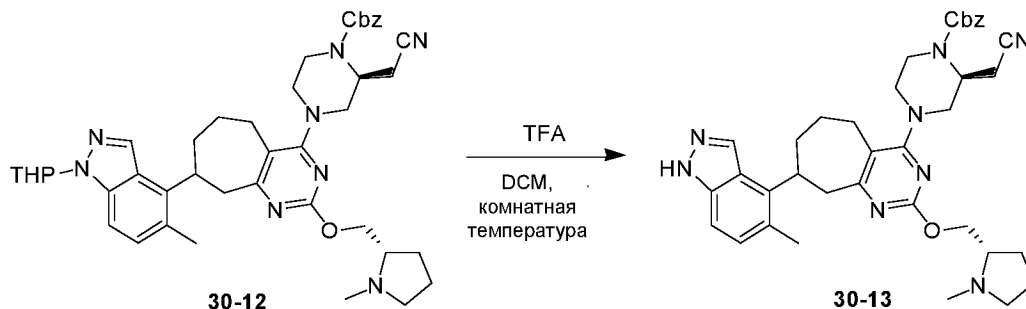


К смеси (2*S*)-4-(2-хлор-8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (236 мг; 0,361 ммоль; 1,0 экв.), (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (125 мг; 1,08 ммоль; 3,0 экв.) и Cs_2CO_3 (353 мг; 1,08 ммоль; 3,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 мг; 0,0361 ммоль; 0,1 экв.) и BINAP (22 мг; 0,0361 ммоль; 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в атмосфере Ar в течение 10 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит.

Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью MeOH/DCM (1:10; об./об.), с получением бензил-(2*S*)-2-(цианометил)-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (76 мг; выход 29%; **соединение 30-12**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 733; Rt: 1,162 мин.

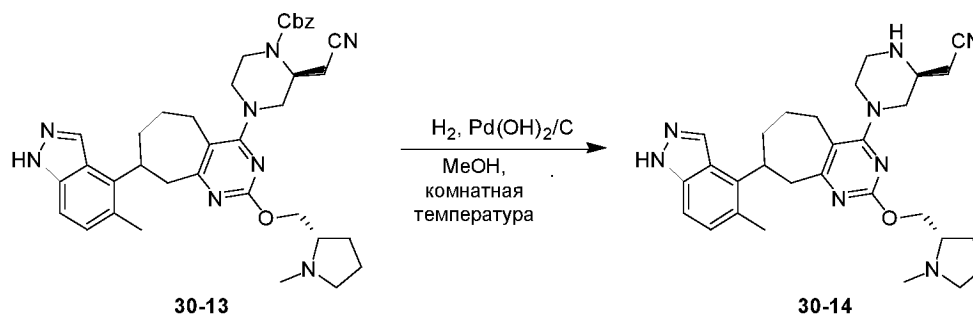
Стадия 10: синтез соединения 30-13



К раствору (2*S*)-2-(цианометил)-4-(8-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (76 мг; 0,104 ммоль) в безводном DCM (3,0 мл) добавляли TFA (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь подщелачивали водн. NaHCO₃ (насыщ.; 15 мл) до значения pH 7-8. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM (8 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью MeOH/DCM (1:10; об./об.), с получением бензил-(2*S*)-2-(цианометил)-4-(8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (51 мг; выход 75%; **соединение 30-13**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 649; Rt: 1,153 мин.

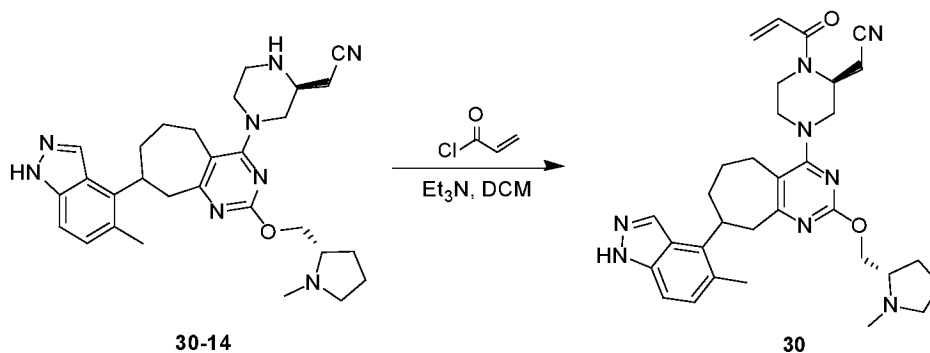
Стадия 11: синтез соединения 30-14



К раствору 2*S*-2-(цианометил)-4-(8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (50 мг; 0,077 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (10%; масс./масс.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (баллон) в течение 1,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((2*S*)-4-(8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (36 мг; выход 91%; **соединение 30-14**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 515; Rt: 0,449 мин и 0,573 мин.

Стадия 12: синтез соединения 30

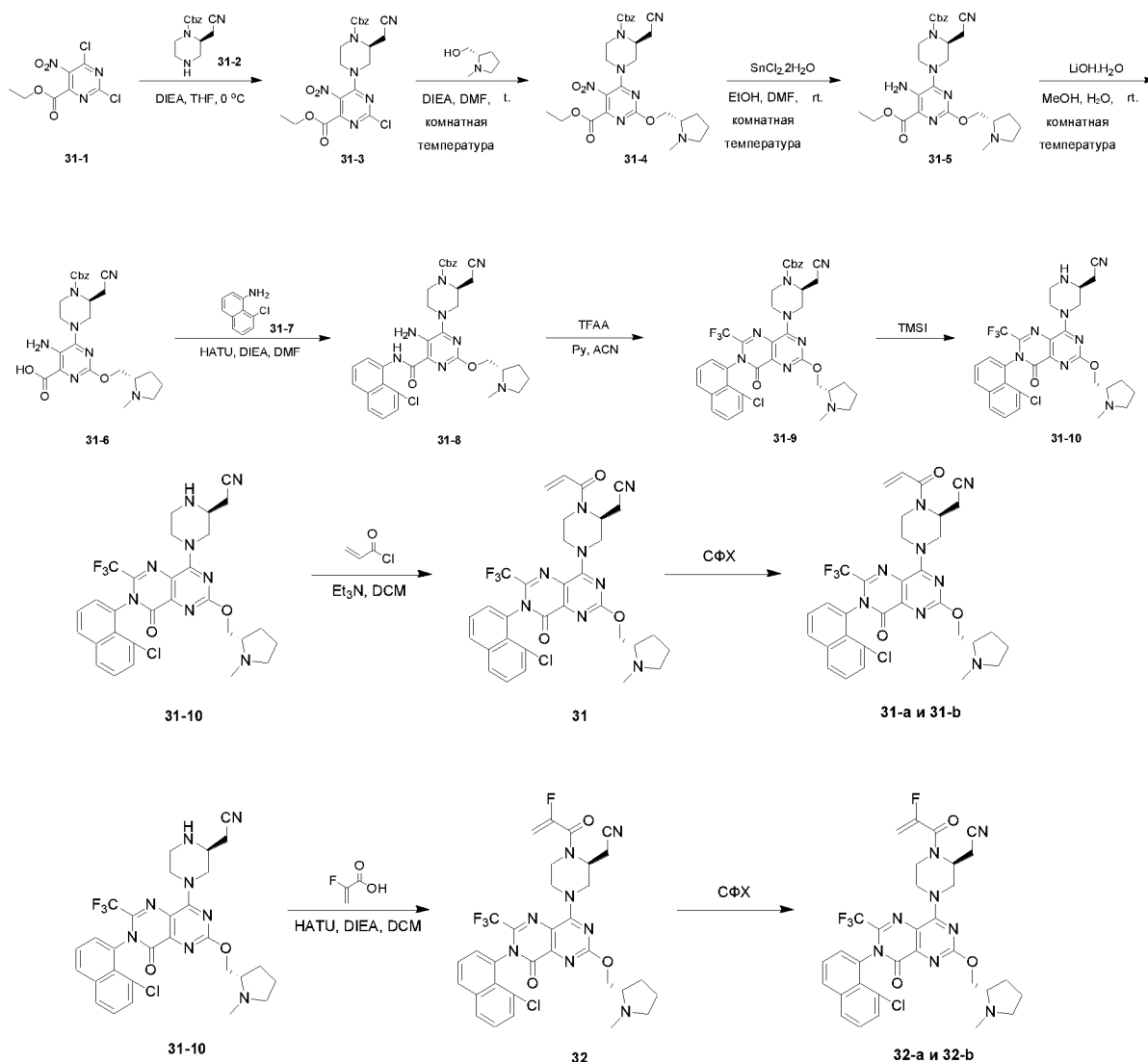


К охлажденному (-10°C) раствору 2-((2*S*)-4-(8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (36 мг; 0,070 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (35 мг; 0,350 ммоль; 5,0 экв.) в безводном DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (8,2 мг; 0,091 ммоль; 1,3 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при -10°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл) и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% NH₄HCO₃) с получением 2-((2*S*)-1-акрилоил-4-(8-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (2,30 мг; 5,7%; **соединение 30**).

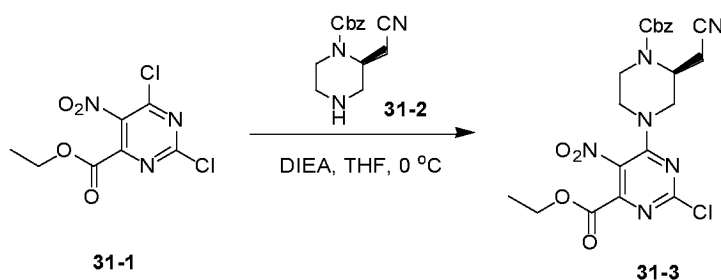
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 569; Rt: 1,506 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6.59 (brs, 1H), 6.39 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 5.83 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5.37-4.34 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.96 (brs, 0.5H), 3.80 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3.77-3.75 (m, 0.5H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.64 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.09 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3.05-2.88 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H).

Пример 31



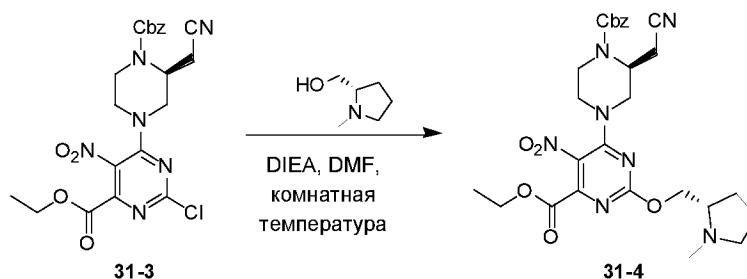
Стадия 1: синтез соединения 31-3



К раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (4,2 г; 0,016 моль; 1,0 экв.) и бензил-(*S*)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (4,1 г; 0,016 моль; 1,0 экв.) в безводном THF (90 мл) добавляли DIEA (3,9 мл; 0,023 моль; 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью PE/EA (3:1; об./об.), с получением этил-(*S*)-6-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,4 г; 75%; **соединение 31-3**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 489; Rt: 1,948 мин.

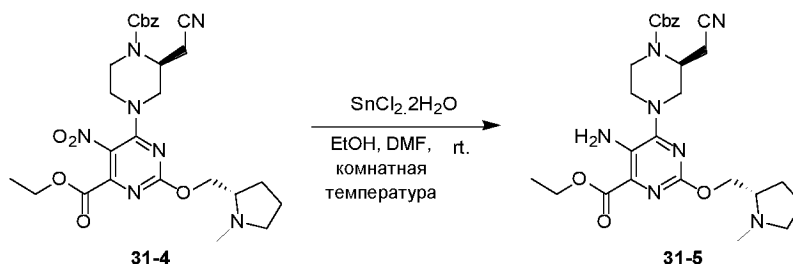
Стадия 2: синтез соединения 31-4



К смеси этил-(*S*)-6-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,4 г; 0,01 моль; 1,0 экв.) в безводном DMF (60,0 мл) добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (1,9 г; 0,02 ммоль; 1,5 экв.) и DIEA (3,6 мл; 0,02 моль; 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили H₂O (40 мл) и экстрагировали EA (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,4 г; 86%; **соединение 31-4**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 568; Rt: 1,097 мин.

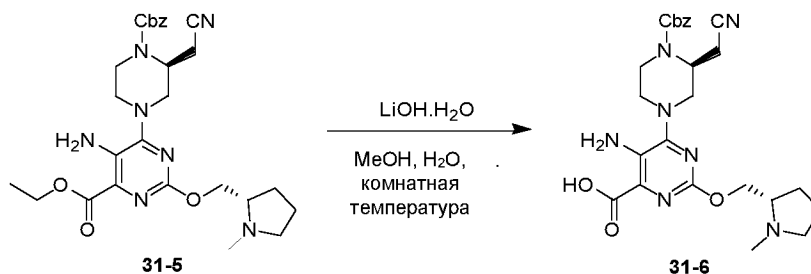
Стадия 3: синтез соединения 31-5



К раствору этил-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,4 г; 0,01 моль; 1,0 экв.) в смеси растворителей DMF (20 мл) и EtOH (60 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10,8 г; 0,05 моль; 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (120 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO_3 (насыщ.; 180 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (160 мл $\times$ 2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)-карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидин-4-карбоксилата (2,7 г; 53%; **соединение 31-5**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 538; Rt: 0,984 мин.

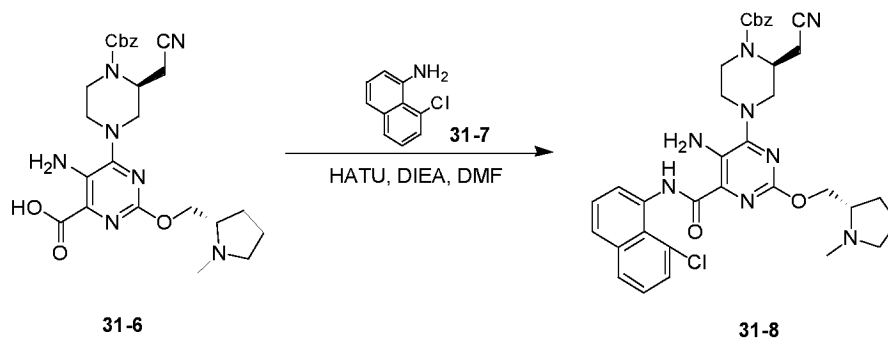
Стадия 4: синтез соединения 31-6



К смеси этил-5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)-пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (2,7 г; 0,005 моль; 1,0 экв.) в смеси растворителей MeOH (60 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,1 г; 0,025 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (3,7 г; неочищенная; **соединение 31-6**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 510; Rt: 0,973 мин.

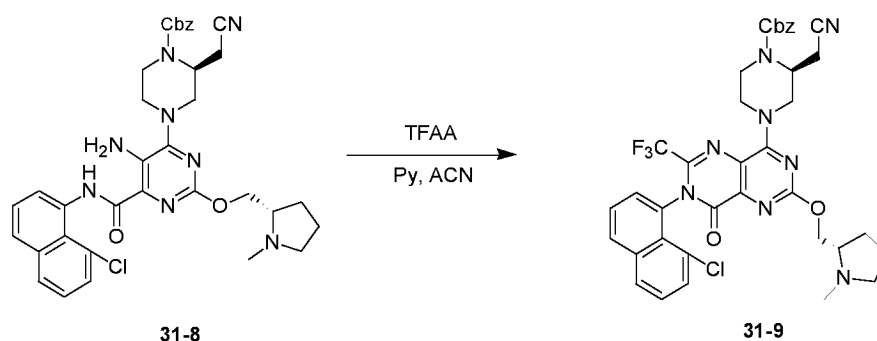
Стадия 5: синтез соединения 31-8



К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (400 мг; 0,79 ммоль; 1,0 экв.) и 8-хлорнафталин-1-амин (84 мг; 0,471 ммоль; 0,6 экв.) в безводном DMF (4,0 мл) добавляли DIEA (0,4 мл; 2,36 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (299 мг; 0,79 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (214 мг; 41%; **соединение 31-8**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 669,4; Rt: 1,255 мин.

Стадия 6: синтез соединения 31-9

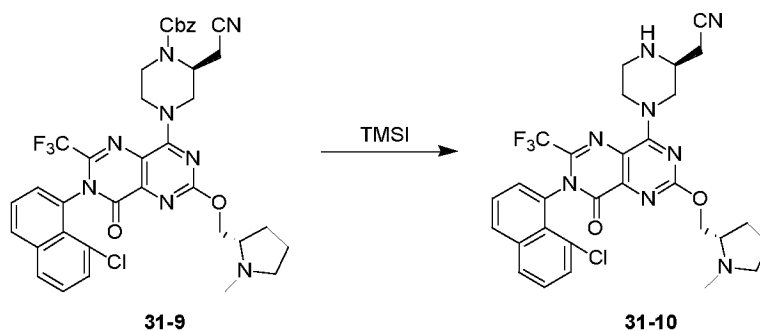


К охлажденному (0°C) раствору бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (189 мг; 0,282 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (2,0 мл) добавляли пиридин (112 мг; 1,41 ммоль; 5,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (178 мг; 0,847 ммоль; 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем нагревали до 40°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного

вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (49 мг; выход 23%; **соединение 31-9**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 747,1; Rt: 1,280 мин.

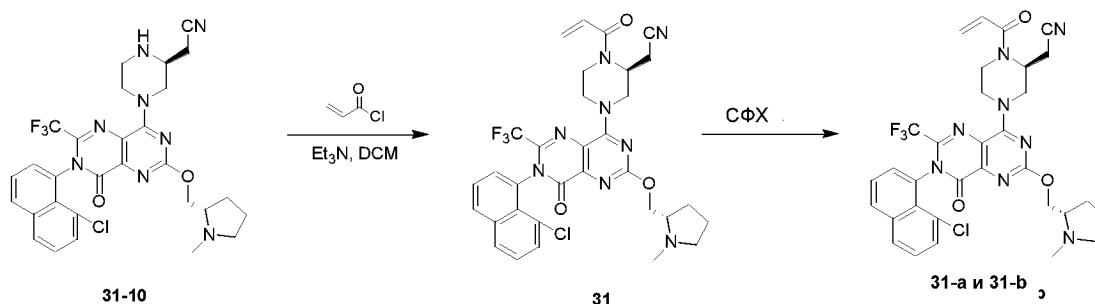
Стадия 7: синтез соединения 31-10



К раствору бензил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (49 мг; 0,066 ммоль) в безводном ACN (2,5 мл) добавляли TMSI (105 мг; 0,524 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь обрабатывали Et₃N (1,0 мл) и концентрировали и очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (28 мг; выход 70%; **соединение 31-10**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 613,2; Rt: 0,805 мин.

Стадия 8: синтез соединения 31-a и 31-b



К охлажденному (0°C) раствору 2-(((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-

d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (140 мг; 0,228 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (115 мг; 1,14 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (25 мг; 0,274 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% NH₄HCO₃) с получением 2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо-[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (40,45 мг; 26%; **соединение 31**).

Соединение 31:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 667,1; Rt: 1,669 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.45 (t, J=7,8 Гц, 2H), 6.71-6.55 (m, 1H), 6.42 (d, J=16,5 Гц, 1H), 5.85 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5.36 (d, J=49,2 Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.54 (t, J=11,6 Гц, 1H), 4.40 (dt, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 4.20-3.39 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.96-2.68 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 4H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -64.50, -64.78, -64.81.

Соединение 31 (23 мг) разделяли посредством СФХ с получением двух продуктов: **соединения 31-а** (1,76 мг) и **соединения 31-б** (2,86 мг).

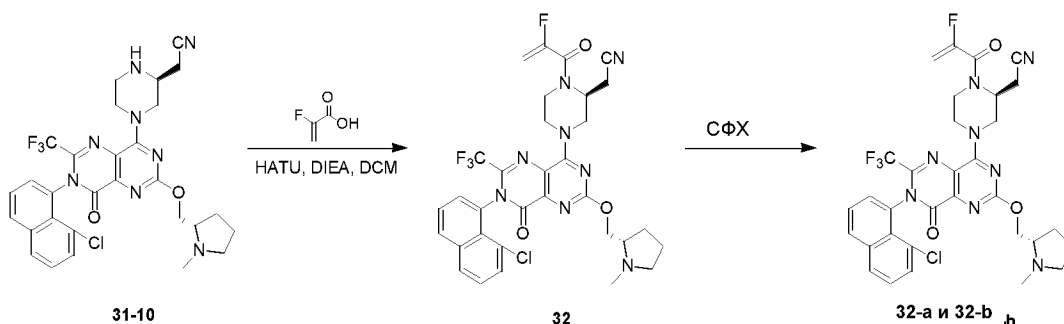
Соединение 31-а:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 667,2; Rt: 1,760 мин;

Соединение 31-б:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 667,2; Rt: 1,750 мин;

Стадия 9: синтез соединений 32-а и 32-б



К раствору 2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-пиперазин-2-ил)ацетонитрила (100 мг; 0,163 ммоль; 1,0 экв.) и 2-фторакриловой кислоты (29 мг; 0,327 ммоль; 2 экв.) в безводном DMF (4,0 мл) добавляли DIEA (63 мг; 0,49 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (124 мг; 0,327 ммоль; 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (22,30 мг; 20%; **соединение 32**). Продукт разделяли посредством СФХ с получением двух продуктов: **соединения 32-а** (4 мг) и **соединения 32-б** (5 мг).

Соединения 32-а:

LCMS (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 685,4; Rt: 1,030 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.09 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7.64 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.58 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.46 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5.44 (d, J=48,5 Гц, 2H), 5.27 (dd, J=16,8, 3,6 Гц, 1H), 4.86 (ddd, J=14,8, 11,6, 4,0 Гц, 3H), 3.81 (t, J=133,4 Гц, 5H), 3.02-2.82 (m, 6H), 2.30-2.09 (m, 6H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -64.83, -72.48, -74.38.

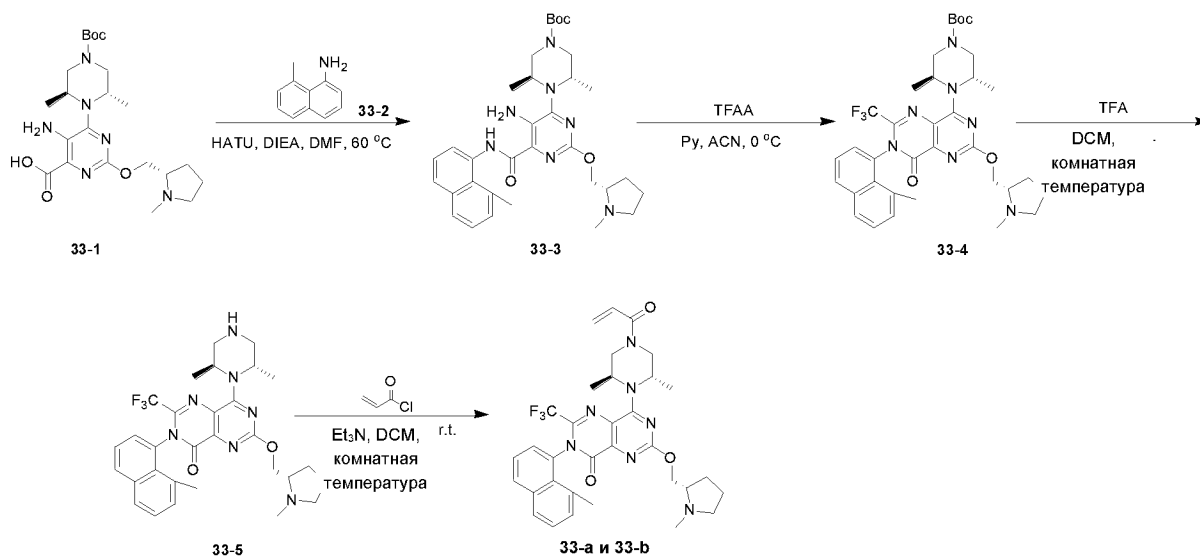
Соединения 32-б:

LCMS (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 685,3; Rt: 1,175 мин;

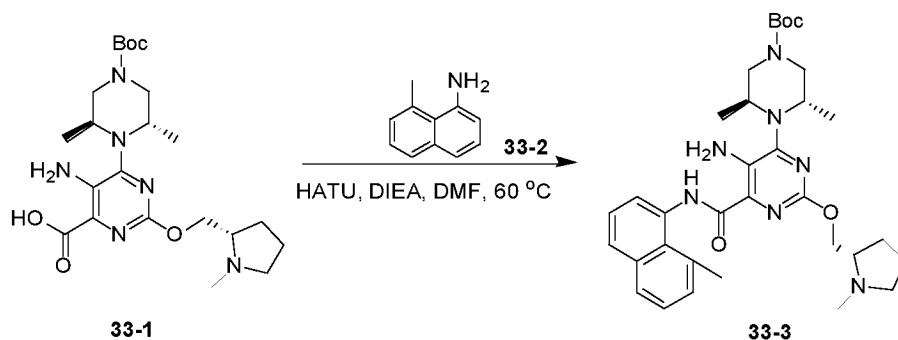
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 7.91 (dd, J=8,2, 0,9 Гц, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.58 (dd, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7.46 (dd, J=10,8, 4,8 Гц, 2H), 5.45 (d, J=47,8 Гц, 2H), 5.28 (dd, J=16,8, 3,7 Гц, 1H), 5.02-4.77 (m, 2H), 4.62 (dd, J=11,9, 4,4 Гц, 1H), 4.00 (d, J=155,7 Гц, 2H), 3.56 (dd, J=12,5, 5,7 Гц, 2H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.96 (dd, J=17,0, 7,1 Гц, 1H), 2.86 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (dd, J=18,2, 8,2 Гц, 1H), 2.02 (dddd, J=21,8, 17,6, 15,1, 9,6 Гц, 6H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -64.86, -72.23, -74.12.

Пример 32



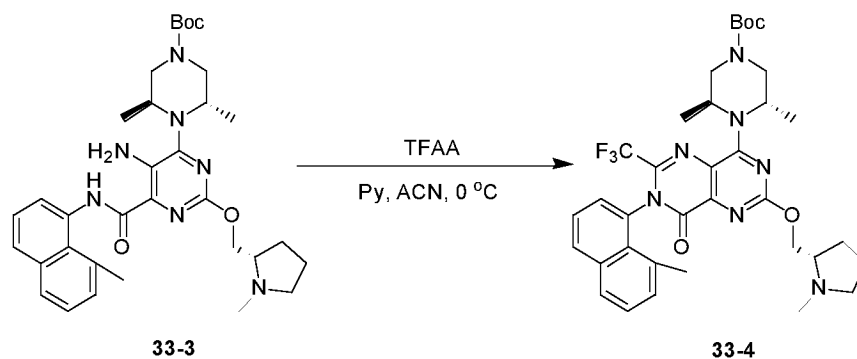
Стадия 1: синтез соединения 33-3



К раствору соединения 33-1 (600 мг; 1,29 ммоль; 1,0 экв.) и соединения 33-2 (274 мг; 1,55 ммоль; 1,2 экв.) в безводном DMF (8 мл) добавляли DIEA (416 мг; 3,23 ммоль; 2,5 экв.) с последующим добавлением HATU (590 мг; 1,55 ммоль; 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере аргона в течение 3 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил(3*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-метилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (550 мг; выход 68%; **соединение 33-3**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 624; Rt: 1,429 мин.

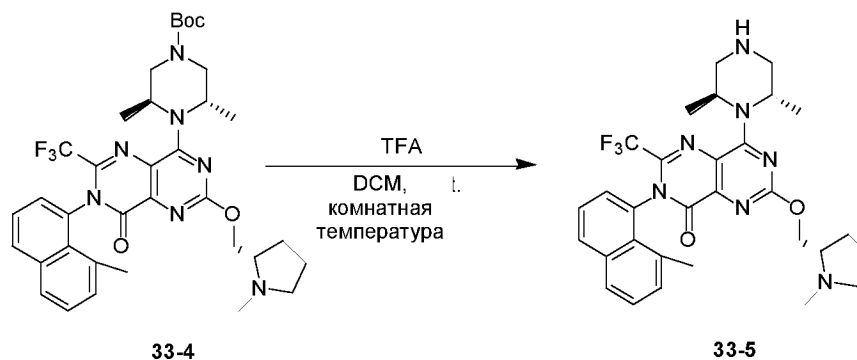
Стадия 2: синтез соединения 33-4



К смеси соединения 33-3 (170 мг; 0,28 ммоль; 1,0 экв.) и пиридина (220 мг; 2,80 ммоль; 10,0 экв.) в ACN (4 мл) на бане со смесью лед/MeOH в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор TFAA (294 мг; 1,40 ммоль; 5,0 экв.) в ACN (1 мл). Смесь перемешивали при приблизительно -5°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали, гасили водн. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EA (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-3,5-диметил-4-(7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата, (260 мг; выход 99%; **соединение 33-4**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[\text{M}+1]^+$: 682; Rt: 1,589 мин.

Стадия 3: синтез соединения 33-5

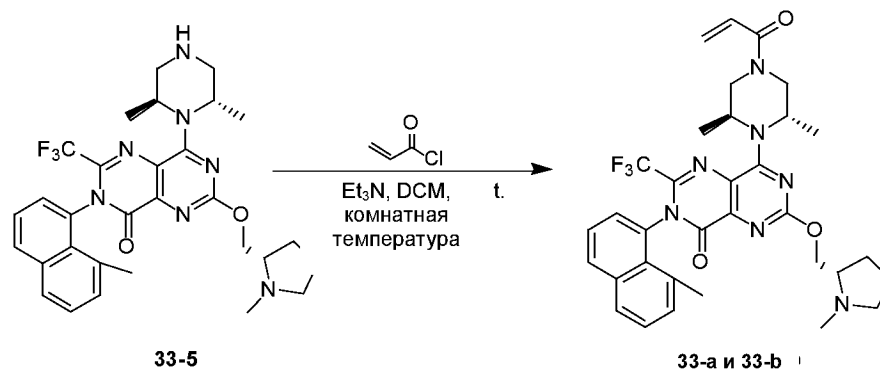


К раствору соединения 33-4 (260 мг; 0,38 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и остаток обрабатывали водн. NaHCO_3 (насыщ.; 20 мл). Полученную смесь экстрагировали DCM (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 8-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-метил-

нафталин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (180 мг; выход 81%; **соединение 33-5**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 582; Rt: 1,147 мин.

Стадия 4: синтез соединений **33-а** и **33-б**



К охлажденному (0°C) раствору соединения **33-5** (180 мг; 0,31 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (94 мг; 0,93 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DCM (4 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (41 мг; 0,46 ммоль; 1,5 экв.) в безводном DCM (2 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением **соединения 33-а** (2,4 мг; выход 1%) и **соединения 33-б** (18,5 мг; выход 9%).

Соединение **33-а**:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 636; Rt: 1,309 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.08 (d, J=76,6 Гц, 2H), 7.70 (d, J=33,6 Гц, 2H), 7.45 (d, J=37,3 Гц, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.23 (d, J=15,5 Гц, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.31 (d, J=65,3 Гц, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.66 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 4H), 1.96 (s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO) δ -63.57.

Соединение **33-б**:

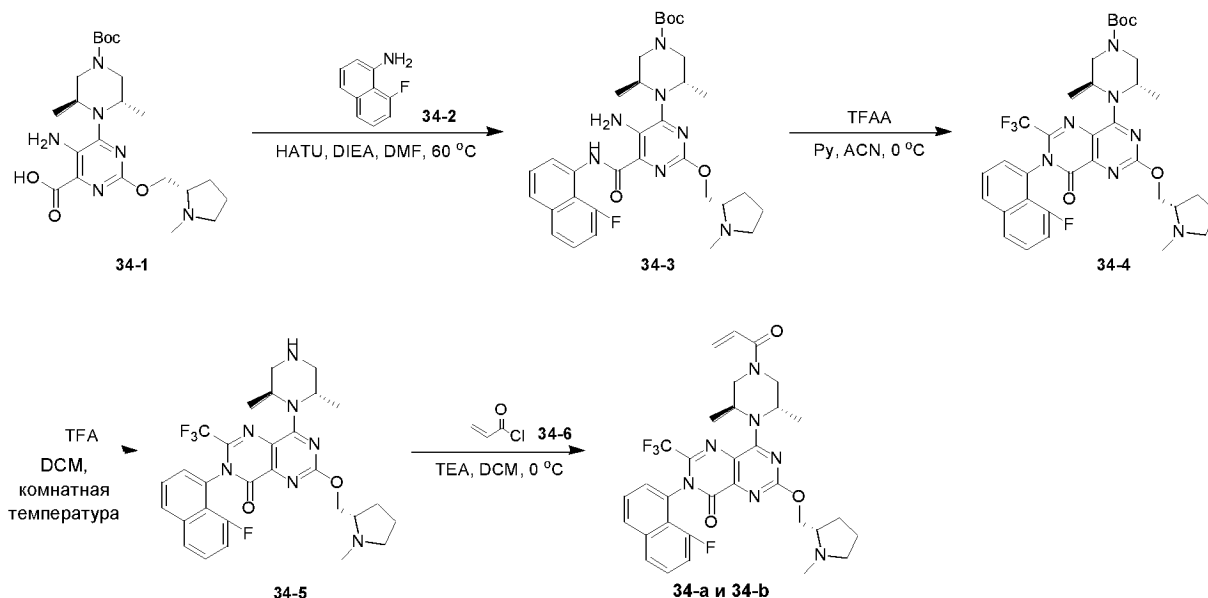
ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 636; Rt: 1,316 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8.17 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7.97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6.79 (dd, J=16,7, 10,4 Гц, 1H), 6.22 (dd, J=16,7, 2,3 Гц, 1H), 5.77 (dd, J=10,4, 2,2 Гц, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.39 (dd, J=10,8, 5,0 Гц, 1H),

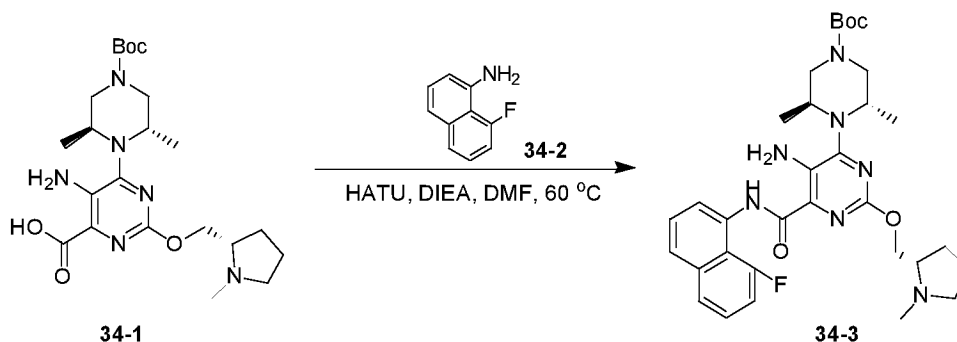
4.21 (dd, $J=10,8, 6,2$ Гц, 1H), 4.02 (t, $J=15,5$ Гц, 3H), 3.65 (dd, $J=14,4, 3,6$ Гц, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=14,0, 5,9$ Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 3H), 1.40 (dd, $J=6,4, 4,2$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO) δ -63.53.

Пример 33



Стадия 1: синтез соединения 34-3

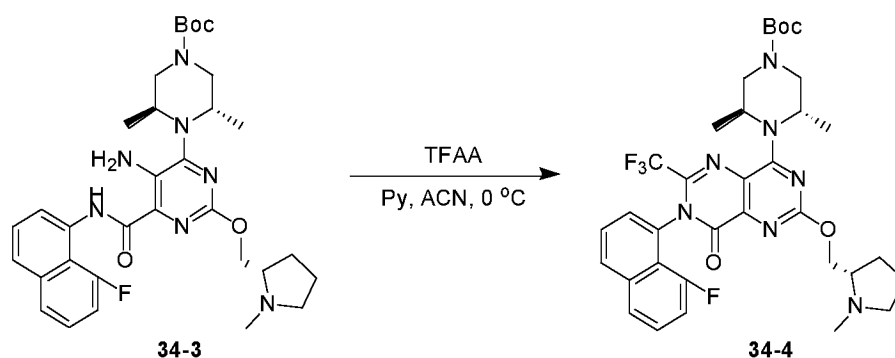


К смеси 5-амино-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (250 мг; 0,54 ммоль; 1,0 экв.) и 8-фторнафталин-1-амин (69 мг; 0,43 ммоль; 0,8 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли DIEA (209 мг; 1,62 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (208 мг; 0,54 ммоль; 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере Ar в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде

кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-фторнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (230 мг; выход 70%; **соединение 34-3**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 609; *Rt*: 1,138 мин.

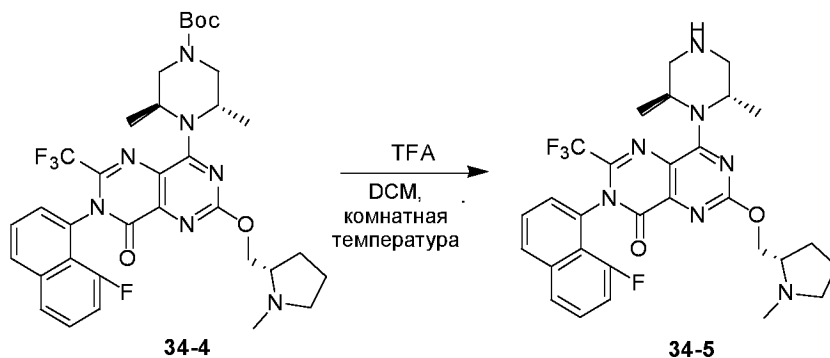
Стадия 2: синтез соединения 34-4



К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((8-фторнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (230 мг; 0,38 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (5,0 мл) добавляли пиридин (79 мг; 3,8 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (477 мг; 2,28 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ.; 25 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг; неочищенный; **соединение 34-4**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 686; *Rt*: 0,973 мин.

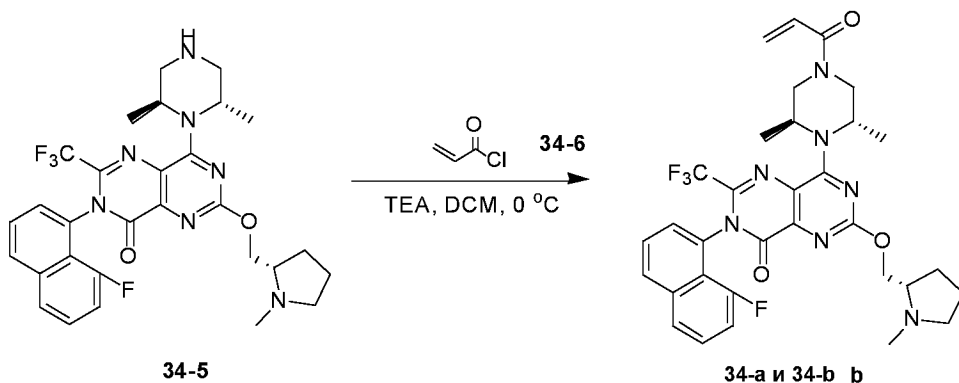
Стадия 3: синтез соединения 34-5



К раствору *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 0,29 ммоль) в DCM (6,0 мл) добавляли TFA (3,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь концентрировали с получением 8-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-фторнафталин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (соль TFA; 120 мг; неочищенный; **соединение 34-5**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): $[M+1]^+$: 586; *Rt*: 0,997 мин.

Стадия 4: синтез соединений 34-а и 34-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2*S*,6*S*)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (120 мг; 0,21 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (64 мг; 0,63 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (28 мг; 0,32 ммоль; 1,5 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили

над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN-H}_2\text{O}$ плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением 8-((2S,6S)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-фторнафталин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (4,5 мг; выход 1,75%; **соединение 34-a**) и 8-((2S,6S)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(8-фторнафталин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (5,6 мг; выход 6,17%; **соединение 34-b**).

Соединение 34-a:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 640; Rt: 1,288 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J=17,4, 10,2, 6,1 Гц, 2H), 7.13 (dd, J=13,2, 7,7 Гц, 1H), 6.59 (dd, J=16,7, 10,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, J=16,7, 1,9 Гц, 1H), 5.81 (dd, J=10,3, 1,8 Гц, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.54 (d, J=50,2 Гц, 2H), 4.19 (d, J=13,4 Гц, 1H), 4.08 (dd, J=12,6, 3,4 Гц, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.86 (s, 4H), 1.49 (dd, J=6,4, 2,0 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.82, 121.79.

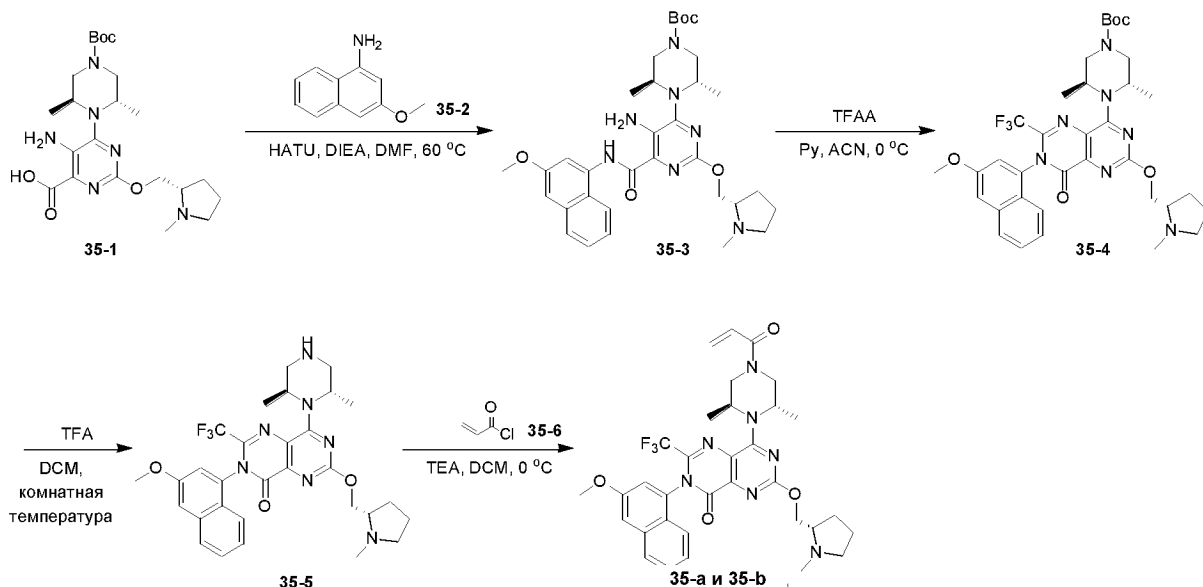
Соединение 34-b:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 640; Rt: 1,293 мин;

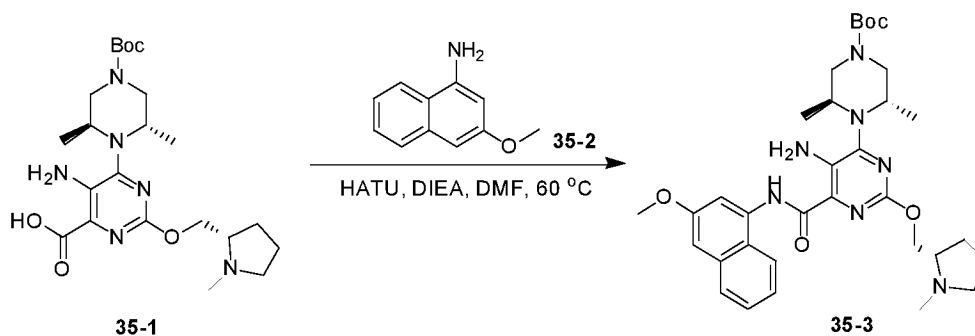
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.07 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.48 (q, J=7,8 Гц, 2H), 7.15 (dd, J=13,3, 7,1 Гц, 1H), 6.59 (dd, J=16,8, 10,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, J=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5.81 (dd, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 5.35 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4.20 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4.09 (dd, J=12,8, 3,5 Гц, 1H), 3.84 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3.74 (dt, J=11,8, 5,9 Гц, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (dd, J=14,0, 9,6 Гц, 1H), 2.29-1.90 (m, 5H), 1.51 (d, J=6,5 Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.92, 121.71.

Пример 34



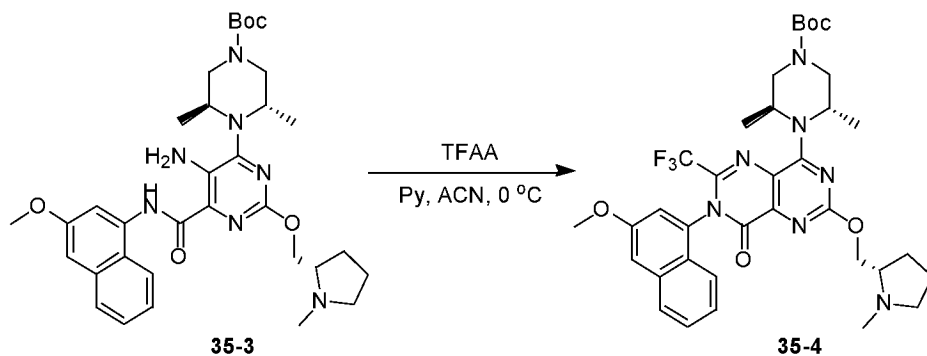
Стадия 1: синтез соединения 35-3



К смеси 5-амино-6-((2*S*,6*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг; 0,65 ммоль; 1,0 экв.) и 3-метоксинафталин-1-амин (112 мг; 0,65 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли DIEA (252 мг; 1,95 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (250 мг; 0,65 ммоль; 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в атмосфере Ar в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-((5-амино-6-((3-метоксинафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (210 мг; выход 52,5%; **соединение 35-3**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 620; Rt: 1,189 мин.

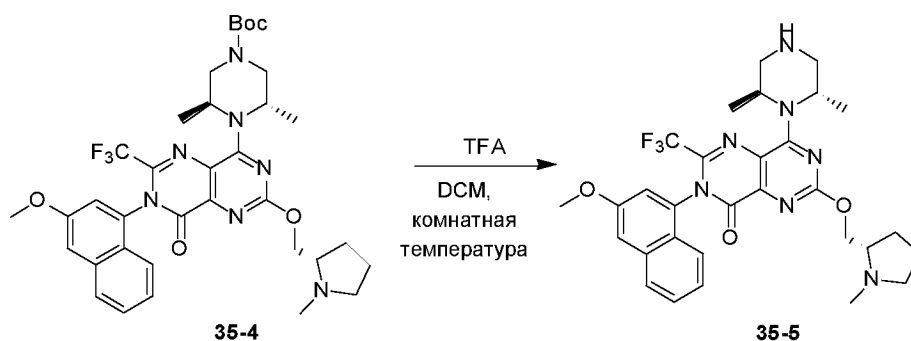
Стадия 2: синтез соединения 35-4



К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(5-амино-6-((3-метоксинафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (190 мг; 0,31 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (5,0 мл) добавляли пиридин (245 мг; 3,10 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (387 мг; 1,86 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ.; 25 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг; неочищенный; **соединение 35-4**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 698; Rt: 1,218 мин.

Стадия 3: синтез соединения 35-5

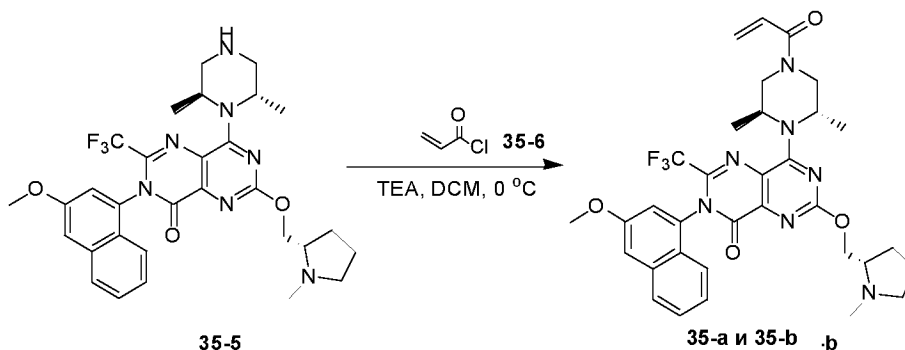


К раствору *трет*-бутил-(3*S*,5*S*)-4-(7-(3-метоксинафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг; 0,29 ммоль) в DCM (6,0 мл) добавляли TFA (3,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь концентрировали с получением 8-((2*S*,6*S*)-2,6-

диметилпиперазин-1-ил)-3-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (соль TFA; 120 мг; неочищенный; **соединение 35-5**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 598; Rt: 0,833 мин.

Стадия 4: синтез соединений 35-а и 35-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-((2S,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (150 мг; 0,25 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (78 мг; 0,75 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (35 мг; 0,38 ммоль; 1,5 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) и затем СФХ с получением 8-((2S,6S)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (24,51 мг; выход 14,98%; **соединение 35-а**) и 8-((2S,6S)-4-акрилоил-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-3-(3-метоксинафталин-1-ил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (35,44 мг; выход 21,67%; **соединение 35-б**).

Соединение 35-а:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 652; Rt: 1,306 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.49 (ddd, J=8,2, 6,3, 1,7 Гц, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.59 (dd, J=16,8, 10,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, J=16,8, 2,0 Гц, 1H), 5.81 (dd, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.44 (d, J=49,5 Гц, 2H), 4.20 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4.08

(dd, $J=12,8$, 3,5 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.79 (s, 4H), 1.53-1.45 (m, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.20.

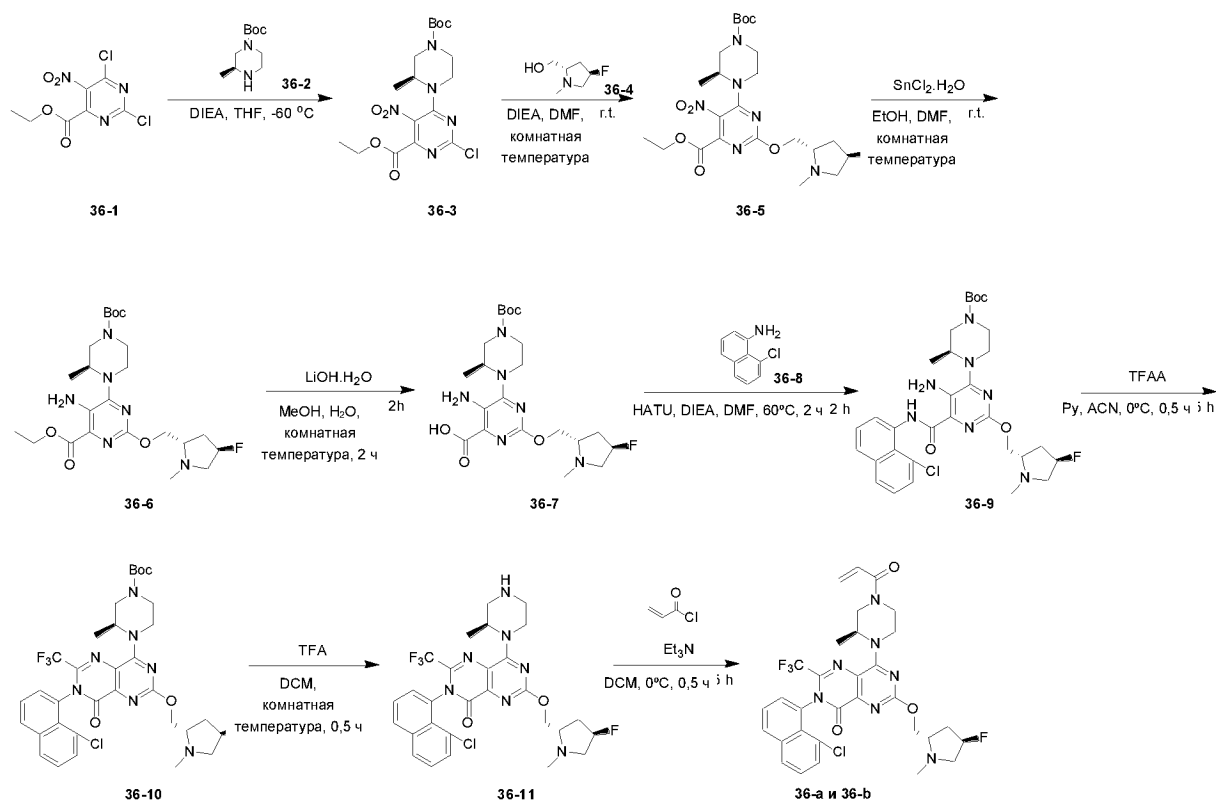
Соединение 35-b:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 652; Rt: 1,312 мин;

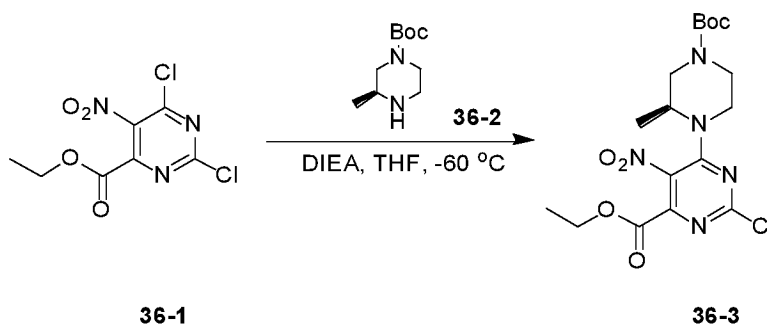
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7.49 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.59 (dd, $J=16,8$, 10,3 Гц, 1H), 6.45 (dd, $J=16,7$, 1,9 Гц, 1H), 5.81 (dd, $J=10,3$, 1,9 Гц, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.60 (d, $J=90,6$ Гц, 2H), 4.18 (t, $J=14,1$ Гц, 1H), 4.08 (dd, $J=12,8$, 3,3 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.60 (d, $J=62,2$ Гц, 4H), 2.38-1.56 (m, 5H), 1.50 (d, $J=5,4$ Гц, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.44.

Пример 35



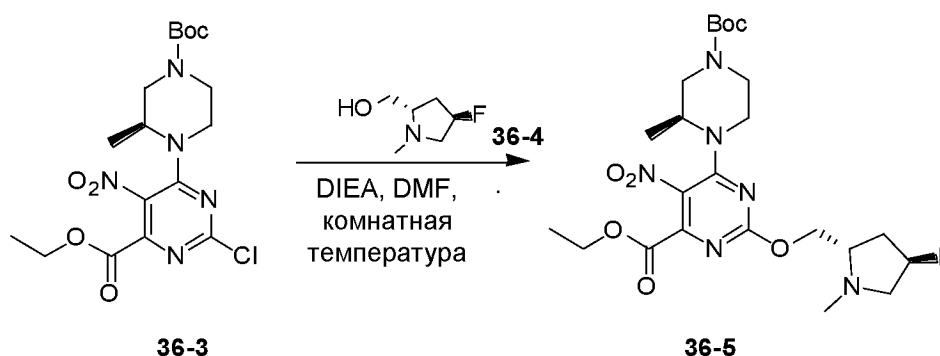
Стадия 1: синтез соединения 36-3



К охлажденному (-60°C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (10,0 г; 0,038 моль; 1,0 экв.) в безводном THF (100 мл) добавляли раствор *трет*-бутил-(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (7,5 г; 0,038 моль; 1,0 экв.) и DIEA (7,25 г; 0,057 моль; 1,5 экв.) в безводном THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1; об./об.), с получением этил-(S)-6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,6 г; выход 53%; **соединение 36-3**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 429,9; Rt: 1,482 мин.

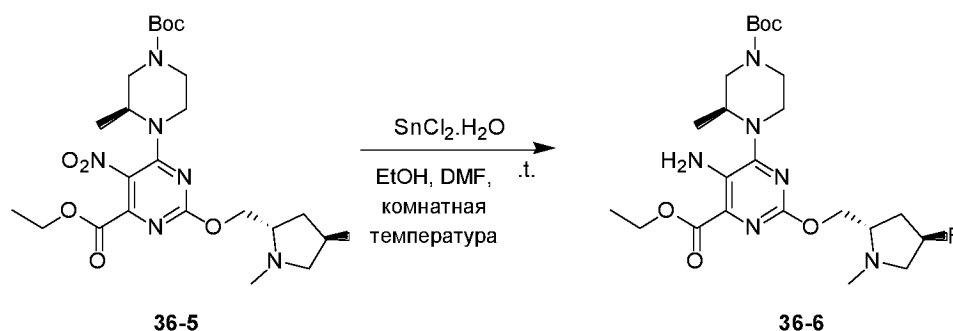
Стадия 2: синтез соединения 36-5



К раствору этил-(S)-6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (7,0 г; 0,016 моль; 1,0 экв.) и DIEA (4,2 г; 0,033 моль; 2,0 экв.) в безводном DMF (60 мл) добавляли ((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,3 г; 0,024 ммоль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (6,7 г; выход 81,7%; **соединение 36-5**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 527; Rt: 2,500 мин.

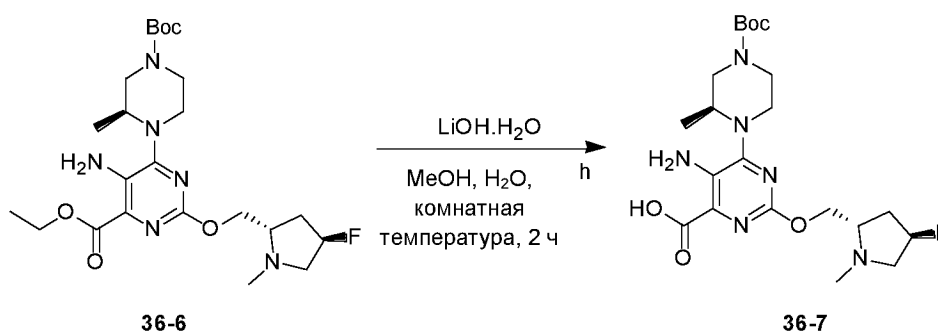
Стадия 3: синтез соединения 36-6



К раствору этил-6-((S)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (6,7 г; 0,012 моль; 1,0 экв.) в смеси безводный DMF (30 мл)/EtOH (90 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (14,4 г; 0,064 моль; 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (200 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO_3 (насыщ.; 200 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((S)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (3,6 г; выход 57%; **соединение 36-6**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 497; Rt: 1,061 мин.

Стадия 4: синтез соединения 36-7

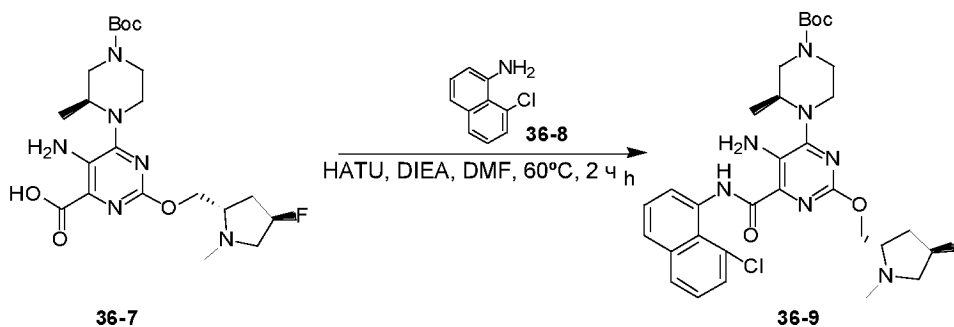


К раствору этил-5-амино-6-((S)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (3,6 г; 0,006 моль; 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) и H_2O (8 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,4 г; 0,030 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование

требуемого продукта. Реакционную смесь подкисляли водн. HCl (0,5 M) для доведения pH до значения 6 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (5,4 г; неочищенная; **соединение 36-7**), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 469; Rt: 1,020 мин.

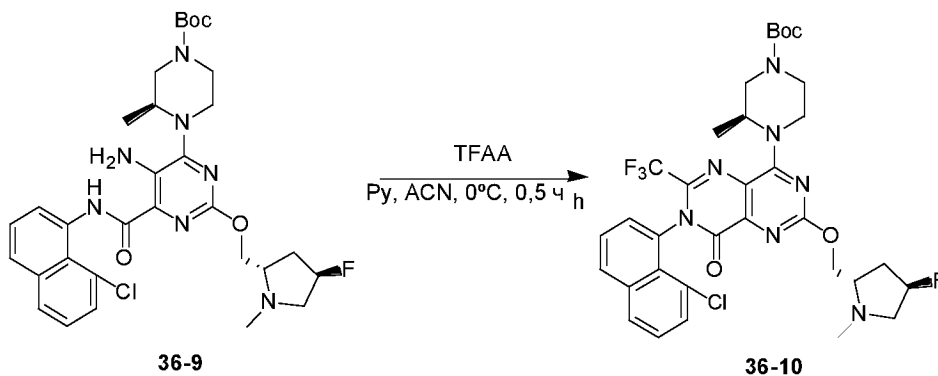
Стадия 5: синтез соединения 36-9



К раствору 5-амино-6-((S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,8 г; 1,7 ммоль; 1,0 экв.) и 8-метилнафталин-1-амин (0,74 г; 1,4 ммоль; 0,8 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли DIEA (0,66 г; 5,1 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (0,66 г; 1,7 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,66 г; выход 62%; **соединение 36-9**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 628; Rt: 1,103 мин.

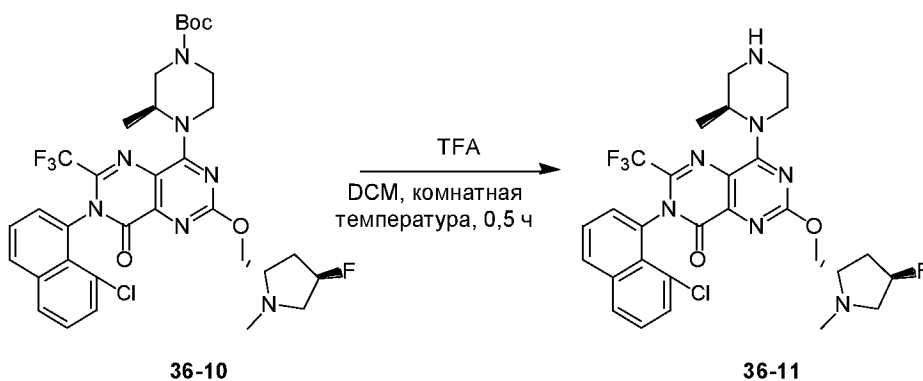
Стадия 6: синтез соединения 36-10



К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-(S)-4-(5-амино-6-((8-хлорнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,4 г; 0,64 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (5,0 мл) добавляли пиридин (0,5 г; 6,4 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (0,8 г; 3,84 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг; неочищенный; **соединение 36-10**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 706; Rt: 1,154 мин.

Стадия 7: синтез соединения 36-11

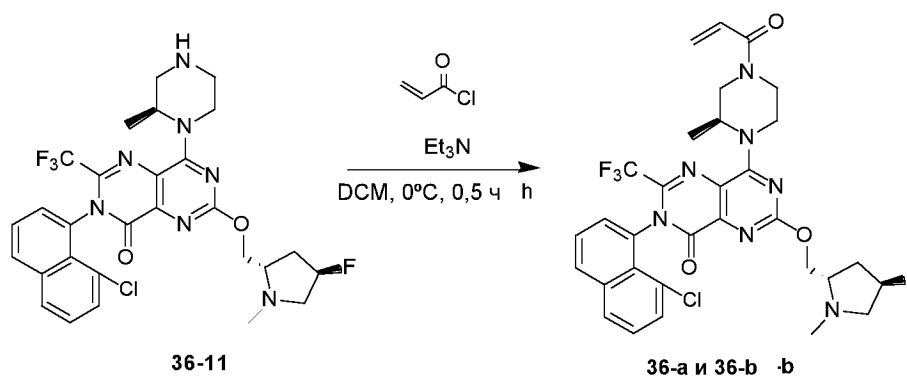


К раствору *трет*-бутил-(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг; 0,64 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DCM (6,0 мл) добавляли TFA (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного

вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток упаривали с получением 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (390 мг; неочищенный; **соединение 36-11**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 606; Rt: 0,950 мин.

Стадия 8: Синтез соединений 36-а и 36-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (390 мг; 0,62 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (187 мг; 1,24 ммоль; 3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (88,0 мг; 0,93 ммоль; 1,5 экв.) в DCM (1 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством ТСХ с помощью DCM/MeOH (15:1; об./об.) и затем СФХ с получением 8-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (34,63 мг; выход 19%; **соединение 36-а**) и 8-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(8-хлорнафталин-1-ил)-6-(((2S,4R)-4-фтор-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (48,56 мг; выход 19%; **соединение 36-б**).

Соединение 36-а:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 660; RT: 1,228 мин;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7.62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7.44 (t, J=6,4 Гц, 2H), 6.61 (dd, J=27,4, 16,7 Гц, 1H), 6.40 (d,

$J=16,9$ Гц, 1H), 5.78 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.17 (d, $J=56,5$ Гц, 1H), 4.77-4.25 (m, 3H), 3.94 (dd, $J=60,2, 9,3$ Гц, 1H), 3.73-2.91 (m, 5H), 2.60 (d, $J=44,4$ Гц, 4H), 2.28 (d, $J=23,6$ Гц, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.38 (dd, $J=21,2, 12,4$ Гц, 4H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -64.81 (d, $J=12,6$ Гц).

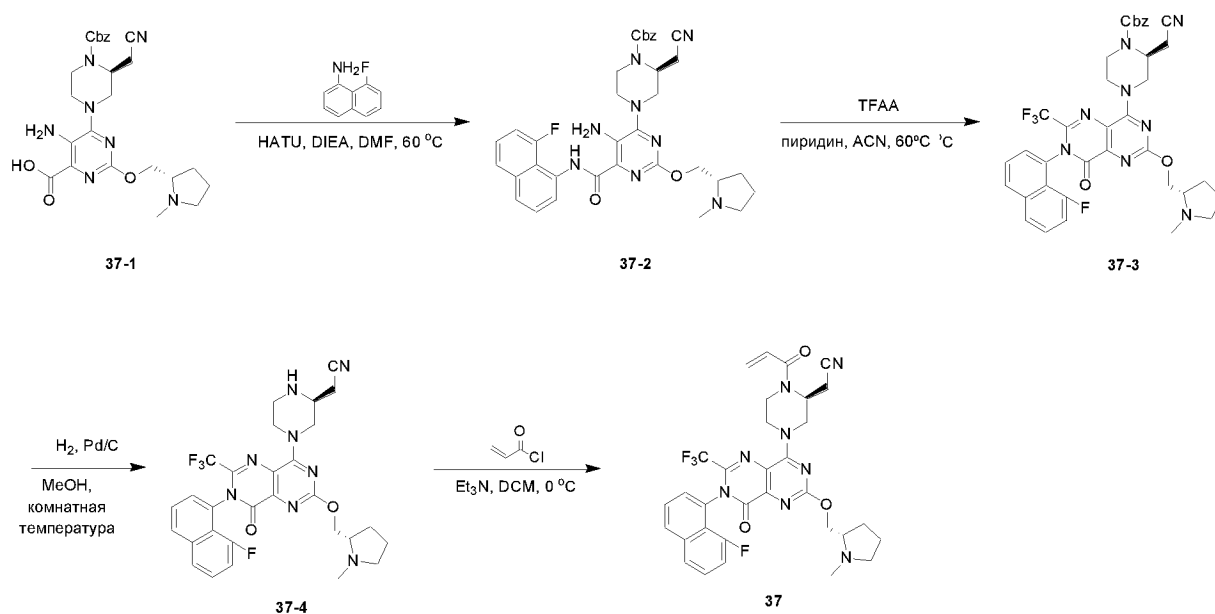
Соединение 36-b:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 660; RT: 1,223 мин;

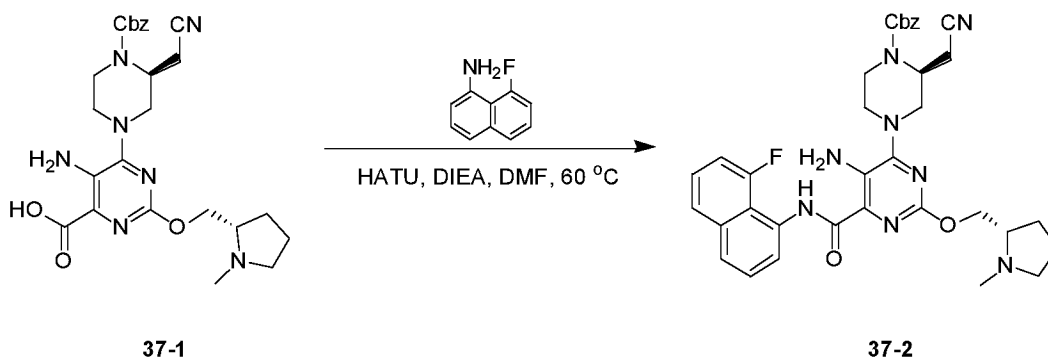
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.90 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7.62 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7.45 (dd, $J=10,1, 5,5$ Гц, 2H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.40 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 5.78 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.15 (d, $J=55,5$ Гц, 1H), 4.65-4.33 (m, 3H), 4.09-3.80 (m, 1H), 3.70-2.84 (m, 5H), 2.59 (ddd, $J=32,4, 11,8, 2,7$ Гц, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.99 (dddd, $J=25,6, 20,9, 13,5, 8,5$ Гц, 1H), 1.39 (dd, $J=28,3, 12,4$ Гц, 4H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -64.86 (s).

Пример 36



Стадия 1: синтез соединения 37-2

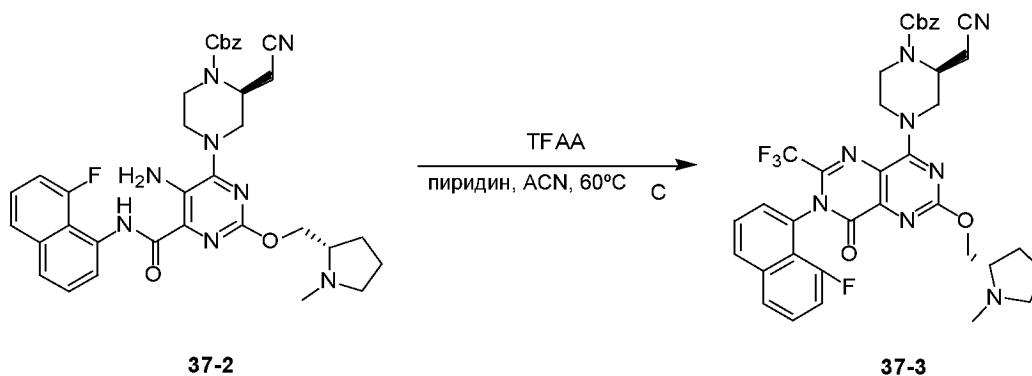


К раствору 5-амино-6-((S)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (800 мг; 1,57

ммоль; 1,0 экв.) и 8-фторнафталин-1-амин (152 мг; 0,94 ммоль; 0,6 экв.) в безводном DMF (8,0 мл) добавляли DIEA (1,02 г; 7,85 ммоль; 5,0 экв.) с последующим добавлением HATU (597 мг; 1,57 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-фторнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метил-пирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)-пиперазин-1-карбоксилата (284 мг; выход 28%; **соединение 37-2**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 653; Rt: 1,176 мин.

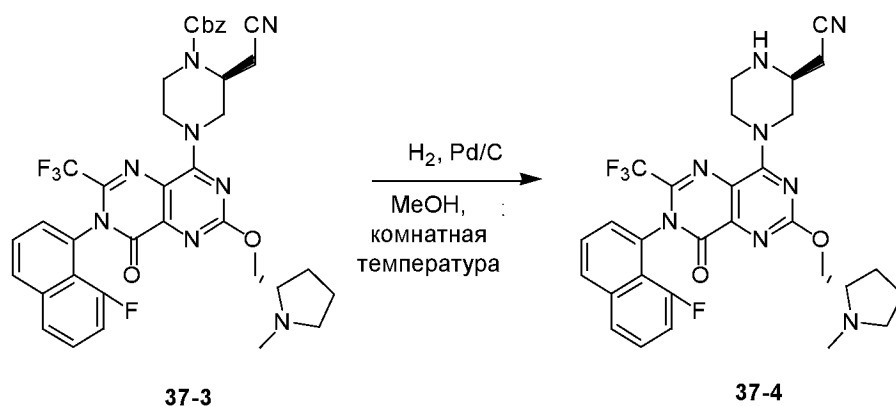
Стадия 2: синтез соединения 37-3



К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-фторнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (260 мг; 0,40 ммоль; 1,0 экв.) в ACN (2,0 мл) добавляли пиридин (316 мг; 4,0 ммоль; 10,0 экв.) и TFAA (502 мг; 2,4 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 25 минут и 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (76 мг; выход 26%; **соединение 37-3**).

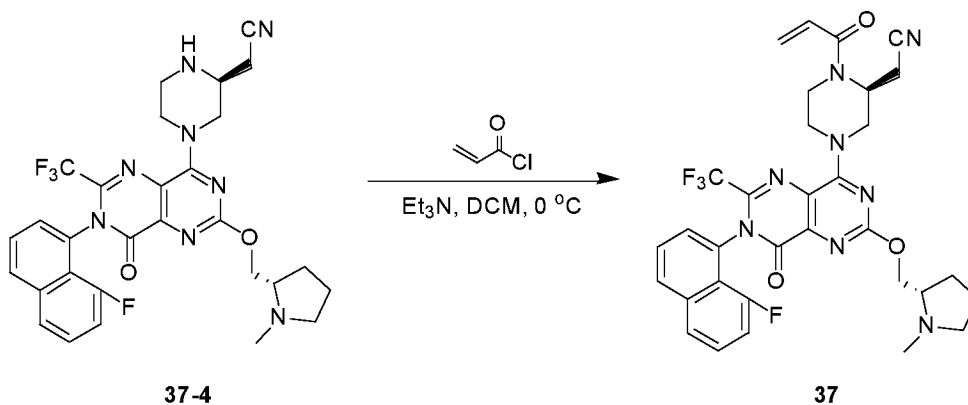
ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 731; Rt: 1,260 мин.

Стадия 3: синтез соединения 37-4



К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (76 мг; 0,1 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере H₂. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата концентрировали с получением 2-((*S*)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (60 мг; выход 97%; **соединение 37-4**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: синтез соединения 37



К охлажденному (0°C) раствору 2-((*S*)-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (60 мг; 0,1 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (51 мг; 0,5 ммоль; 5,0 экв.) в DCM (2,5 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (11 мг; 0,12 ммоль; 1,2 экв.) в DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (15 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (8 мл×3). Объединенные органические фракции сушили

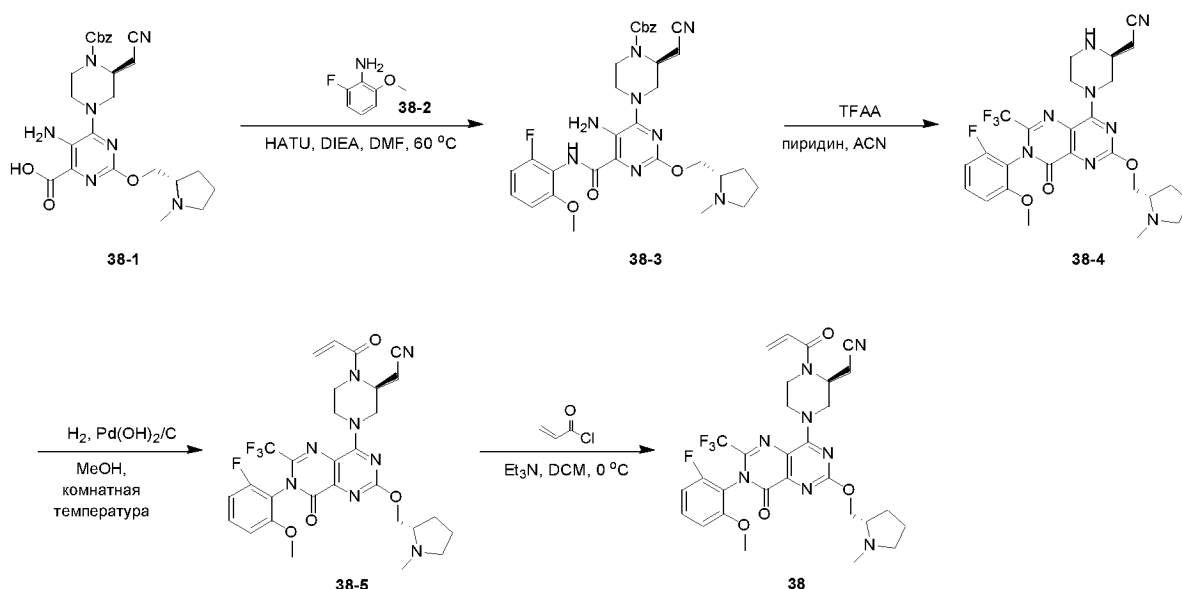
над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN-H}_2\text{O}$ плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((*S*)-1-акрилоил-4-(7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо-[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH ; 5,19 мг; выход 7,9%; **соединение 37**) ($\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_3 \cdot \text{HCOOH}$).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 651; Rt: 1,627 мин;

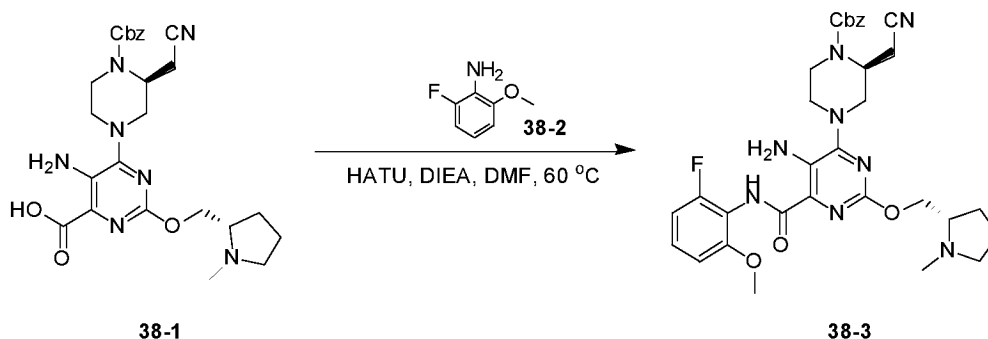
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7.64 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.42 (d, $J=16$ Гц, 1H), 5.85 (d, $J=12$ Гц, 1H), 5.50-5.10 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 2H), 4.05-3.76 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.64-2.29 (m, 1H), 2.12-1.87 (m, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -64.97, -121.59.

Пример 37



Стадия 1: синтез соединения 38-3

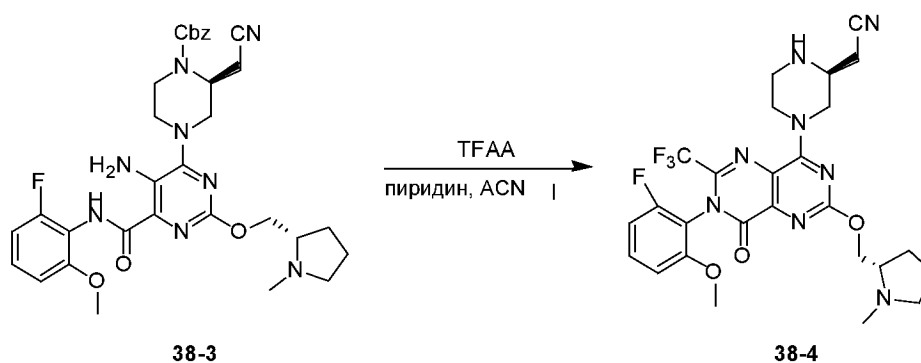


К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (1,20 г; 2,35 ммоль; 1,0 экв.), 2-фтор-6-метоксианилина (266 мг; 1,88 ммоль; 0,8 экв.) и DIEA (1,2 мл; 7,05 ммоль; 3,0 экв.) в безводном DMF (10 мл) добавляли HATU (894 мг; 2,5 ммоль; 1,0 экв.).

Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (об./об.; 10:1) с получением бензил-(S)-4-(5-амино-6-((2-фтор-6-метоксифенил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (468 мг; 31%; **соединение 38-3**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 633; Rt: 1,086 мин.

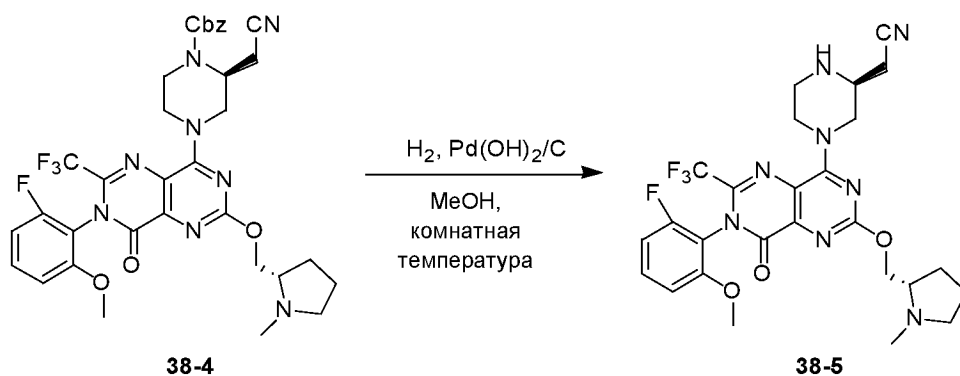
Стадия 2: синтез соединения 38-4



К охлажденному (0°C) раствору бензил-(S)-4-(5-амино-6-((2-фтор-6-метоксифенил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (468 мг; 0,740 ммоль; 1,0 экв.) и пиридина (1,17 г; 14,8 ммоль; 20,0 экв.) в безводном ACN (10 мл) по каплям добавляли TFAA (1,86 г; 8,88 ммоль; 12,0 экв.). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем 60°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (об./об.; 10:1) с получением бензил-(S)-2-(цианометил)-4-(7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-(((S)-1-метил-пирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-пиперазин-1-карбоксилата (257 мг; 49%; **соединение 38-4**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 711; Rt: 1,255 мин.

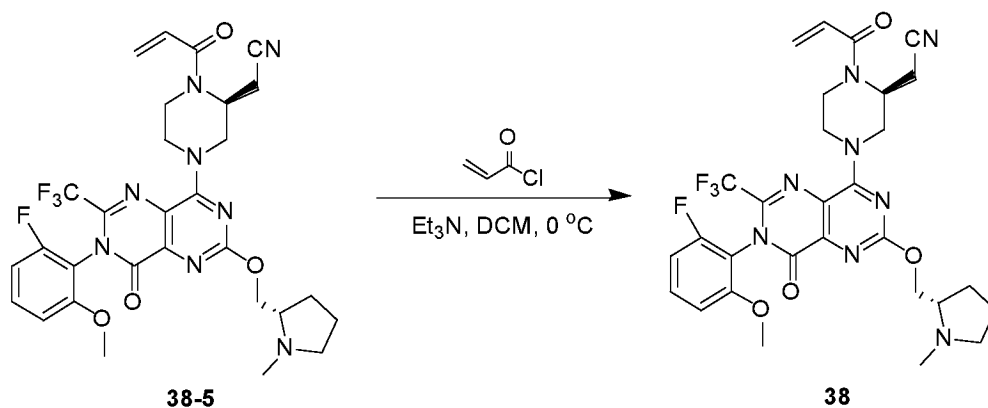
Стадия 3: синтез соединения 38-5



К раствору бензил-(S)-2-(цианометил)-4-(7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (257 мг; 0,362 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd(OH)₂/C (20% масс./масс.; 25 мг; 36,2 мкмоль; 0,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (баллон) в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((S)-4-(7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (234 мг; неочищенный; **соединение 38-5**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 577; Rt: 0,701 мин.

Стадия 4: синтез соединения 38



К охлажденному (0°C) раствору 2-((S)-4-(7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (234 мг; 0,406 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (82 мг; 0,812 ммоль; 2,0 экв.) в безводном DCM (3 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (18 мг; 0,203 ммоль; 0,5 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС

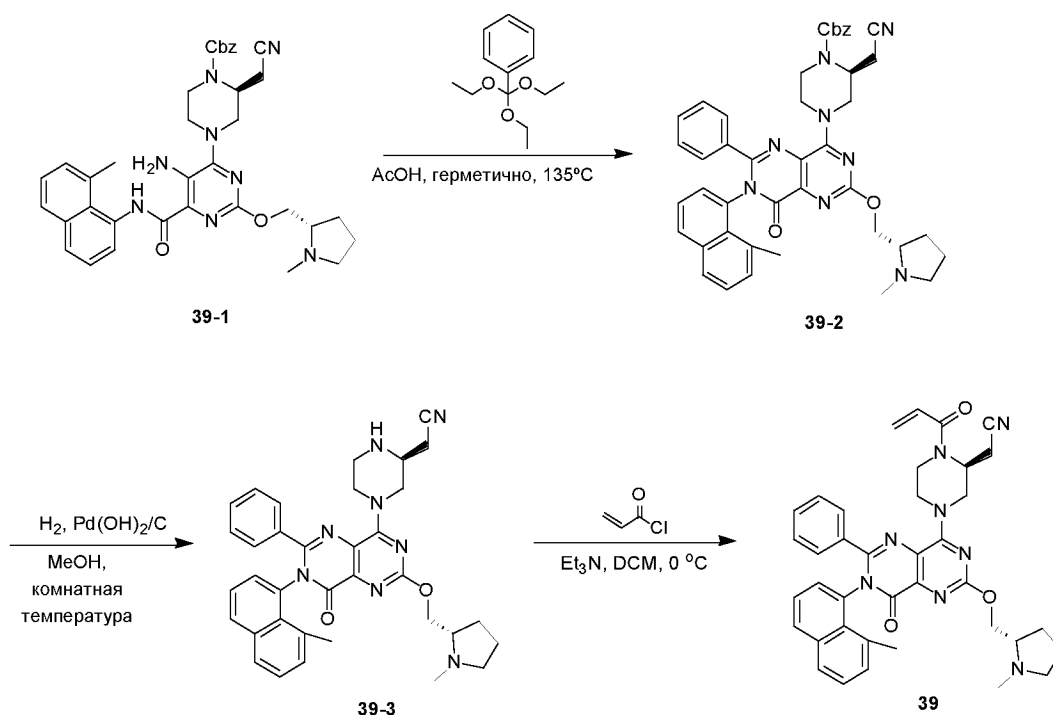
показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (20 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо-[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)-ацетонитрила (соль HCOOH; 10,08 мг; 3,6%; **соединение 38**) (C₂₉H₃₀F₄N₈O₄·0,4HCOOH).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 631; Rt: 1,589 мин.

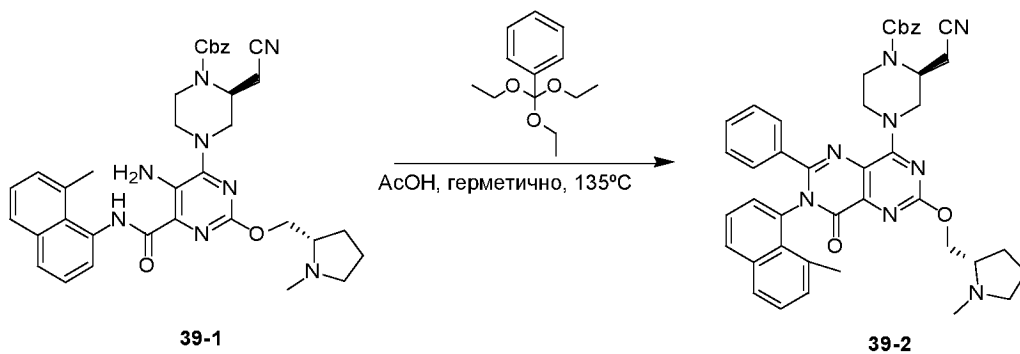
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.65 (dd, J=15,3, 8,5 Гц, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 6.97-6.82 (m, 1H), 6.20 (d, J=16,4 Гц, 1H), 5.78 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5.39-4.83 (m, 3H), 4.55-4.29 (m, 2H), 4.26-4.07 (m, 2H), 3.80 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (q, J=8,7 Гц, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.73-1.56 (m, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -67.03, -120.76.

Пример 38



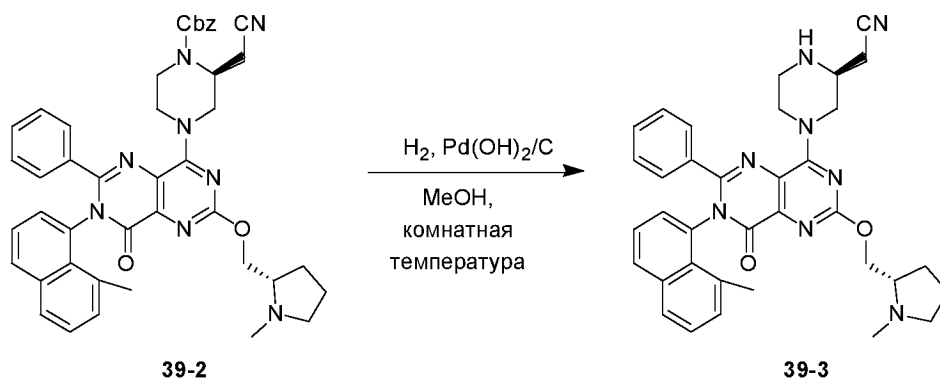
Стадия 1: синтез соединения 39-2



К смеси бензил-(*S*)-4-(5-амино-6-((8-метилнафталин-1-ил)карбамоил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (251 мг; 0,387 ммоль; 1,0 экв.) и AcOH (2,5 мл) добавляли (триэтоксиметил)бензол (1,30 г; 5,80 ммоль; 15,0 экв.). Смесь перемешивали при 135°C в герметичной пробирке в течение 3 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Для доведения значения pH до 7-8 реакционную смесь гасили водн. NaHCO₃ (насыщ.; 150 мл) и экстрагировали DCM (30 мл×2). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг; 42%; **соединение 39-2**).

ЖХМС (ЭРИ, *m/z*): [M+1]⁺: 735; Rt: 1,302 мин.

Стадия 2: синтез соединения 39-3

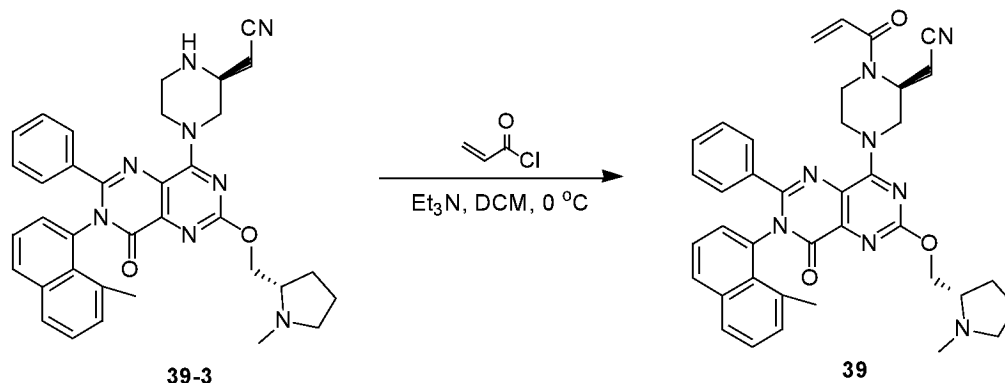


К раствору бензил-(*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг; 0,163 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd(OH)₂ (20% масс./масс.; 11,5 мг; 0,0163 ммоль; 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (баллон) в течение 1 часа.

Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-((S)-4-(7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]-пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (96 мг; 98%; **соединение 39-3**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 601; Rt: 0,828 мин.

Стадия 3: синтез соединения 39



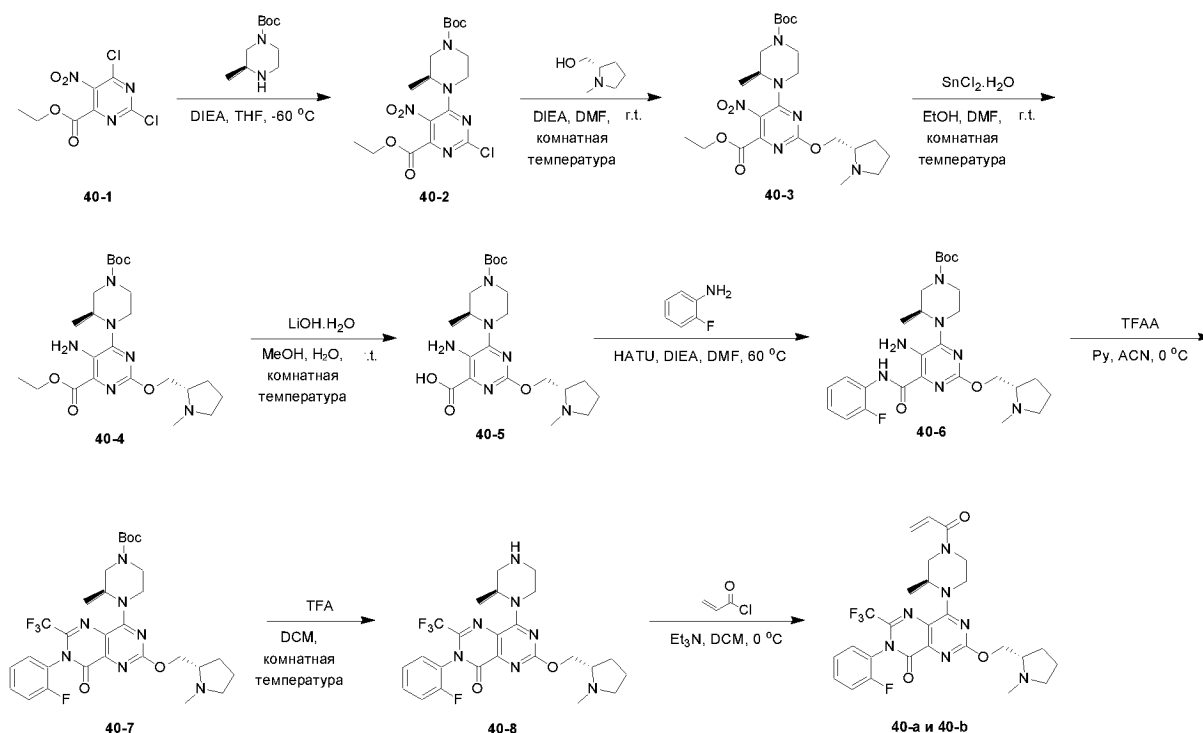
К охлажденному (0°C) раствору 2-((S)-4-(7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]-пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (96 мг; 0,160 ммоль; 1,0 экв.) и Et₃N (81 мг; 0,799 ммоль; 5,0 экв.) в безводном DCM (3,0 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (17,4 мг; 0,192 ммоль; 1,2 экв.) в безводном DCM (0,5 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание большей части исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл) и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (5 мл×2). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (ACN-H₂O плюс 0,1% HCOOH) с получением 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-метилнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила (соль HCOOH; 16,46 мг; 15 %; **соединение 39**) (C₃₄H₃₈N₈O₃·0,9HCOOH).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$: 655; Rt: 1,670 мин.

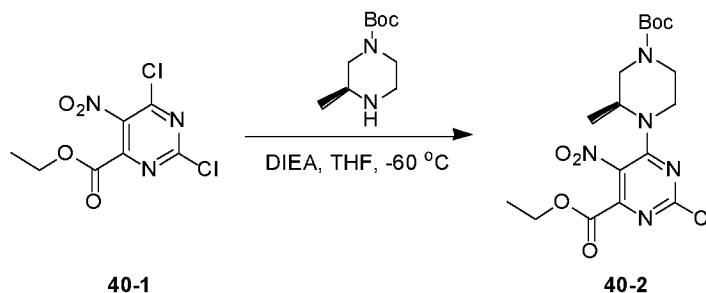
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7.84 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7.53-7.34 (m, 4H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.09 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 6.87 (dd, *J*=26,0, 14,6 Гц, 1H), 6.19 (d, *J*=16,5 Гц, 1H), 5.76 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 5.40-4.78 (m, 3H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.27-4.07 (m, 3H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.70-

2.61 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.24 (dd, $J=16,4, 8,3$ Гц, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 3H).

Пример 39



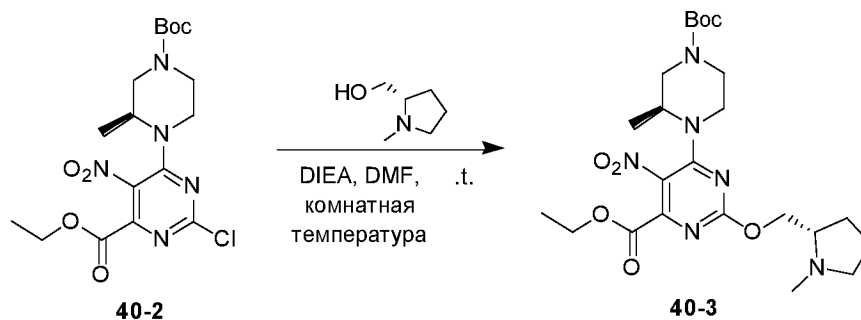
Стадия 1: синтез соединения 40-2



К охлажденному (-60 °C) раствору этил-2,6-дихлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (5,0 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) в безводном THF (50 мл) по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,75 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) и DIEA (4,6 мл; 0,028 моль; 1,5 экв.) в безводном THF (30 мл). Смесь перемешивали при -60 °C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (3:1; об./об.), с получением этил-(S)-6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,2 г; неочищенный; **соединение 40-2**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 430; Rt: 2,141 мин.

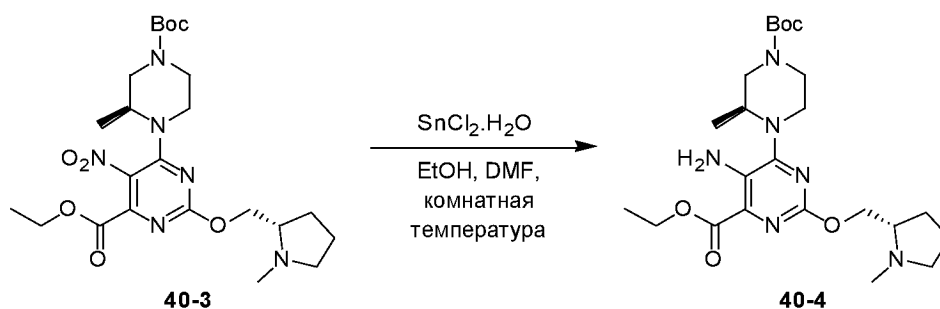
Стадия 2: синтез соединения 40-3



К раствору этил-6-((*S*)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,2 г; 0,019 моль; 1,0 экв.) и DIEA (6,3 мл; 0,038 моль; 2,0 экв.) в безводном DMF (60,0 мл) добавляли (*S*)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (3,3 г; 0,029 моль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-6-((*S*)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,8 г; выход 91%; **соединение 40-3**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 509; Rt: 1,099 мин.

Стадия 3: синтез соединения 40-4

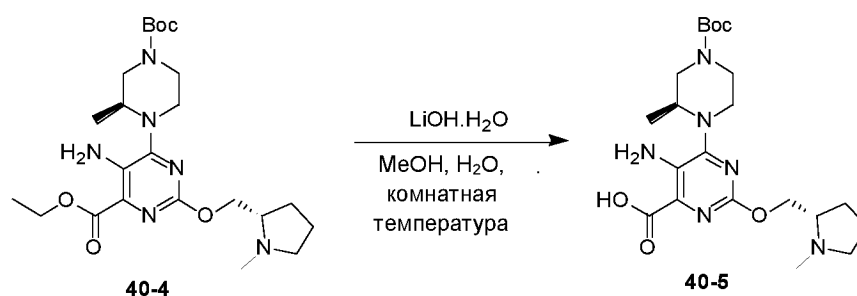


К раствору этил-6-((*S*)-4-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5-нитропиримидин-4-карбоксилата (8,8 г; 0,017 моль; 1,0 экв.) в смеси безводный DMF (20 мл)/EtOH (60 мл) добавляли SnCl₂·2H₂O (19,6 г; 0,087 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали для удаления EtOH и затем разбавляли EtOAc (120 мл) с последующим добавлением водн. NaHCO₃.

(насыщ.; 180 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Органический слой фильтрата отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические фракции промывали рассолом (160 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (15:1; об./об.), с получением этил-5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-пиримидин-4-карбоксилата (3,3 г; выход 40%; **соединение 40-4**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 479; Rt: 0,867 мин.

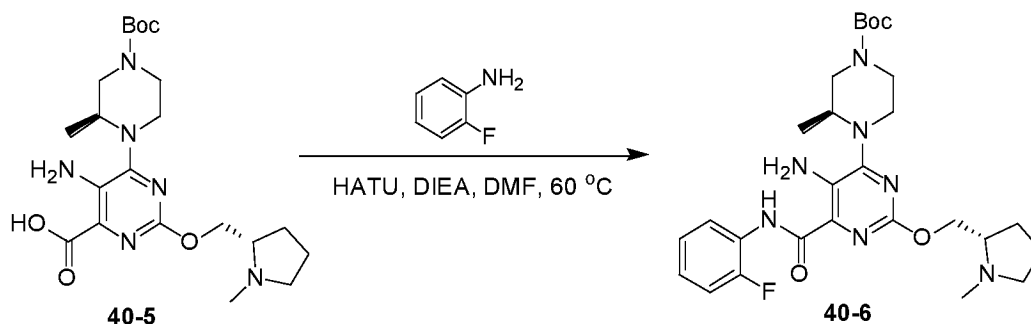
Стадия 4: синтез соединения 40-5



К смеси этил-5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоксилата (3,3 г; 0,007 моль; 1,0 экв.) в MeOH (60 мл) и H₂O (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (1,45 г; 0,034 моль; 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь подкисляли водн. HCl (0,5 М) до значения pH 6 и затем концентрировали досуха с получением 5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (5,06 г; неочищенная; **соединение 40-5**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 451; Rt: 0,928 мин.

Стадия 5: синтез соединения 40-6

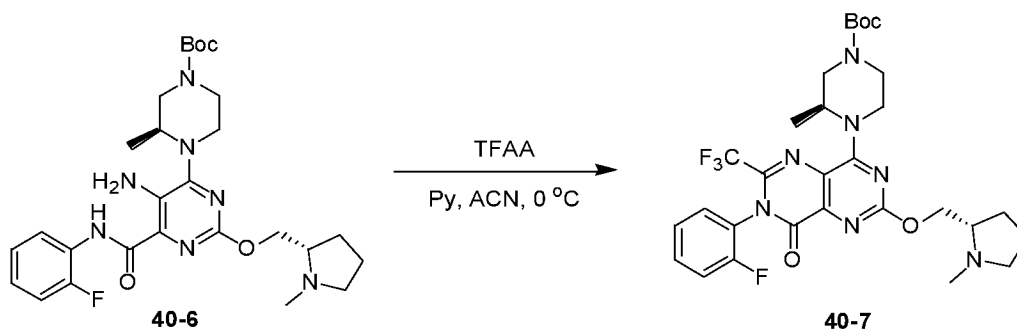


К раствору 5-амино-6-((*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-карбоновой кислоты (1,00 г; 2,22

ммоль; 1,0 экв.) и 2-фторанилина (197 мг; 1,77 ммоль; 0,8 экв.) в безводном DMF (6,0 мл) добавляли DIEA (1,1 мл; 6,66 ммоль; 3,0 экв.) с последующим добавлением HATU (844 мг; 2,22 ммоль; 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением *трет*-бутил-(S)-4-(5-амино-6-((2-фторфенил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (775 мг; выход 64%; **соединение 40-6**).

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 544; Rt: 1,363 мин.

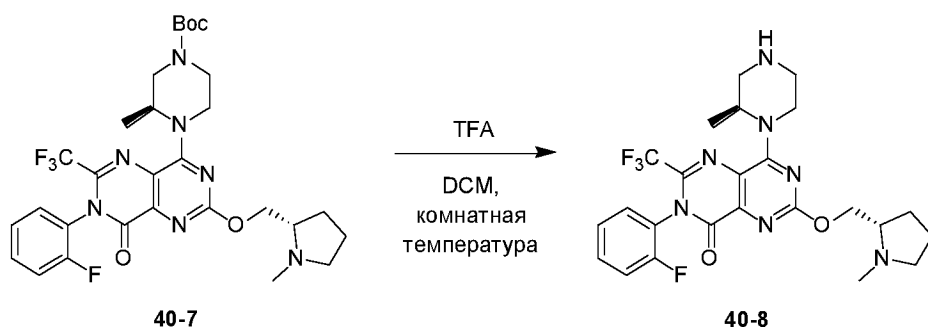
Стадия 6: синтез соединения 40-7



К охлажденному (0°C) раствору *трет*-бутил-(S)-4-(5-амино-6-((2-фторфенил)карбамоил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (395 мг; 0,726 ммоль; 1,0 экв.) в безводном ACN (12 мл) добавляли пиридин (575 мг; 7,26 ммоль; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (916 мг; 4,36 ммоль; 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ.; 40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(S)-4-(7-(2-фторфенил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (361 мг; неочищенный; **соединение 40-7**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 622; Rt: 1,462 мин.

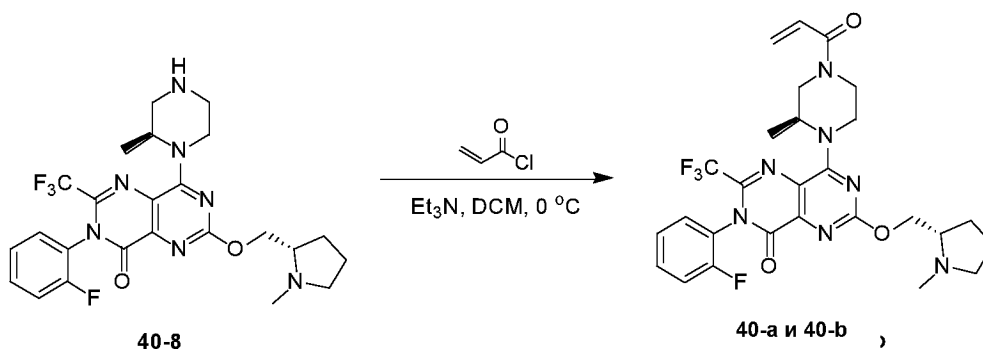
Стадия 7: синтез соединения 40-8



К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(7-(2-фторфенил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-8-оксо-6-(трифторметил)-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (361 мг; 0,581 ммоль) в безводном DCM (6,0 мл) добавляли TFA (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Реакционную смесь подщелачивали водн. NaHCO_3 (насыщ.; 60 мл) до значения pH 7-8 и экстрагировали DCM (30 мл×2). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением 3-(2-фторфенил)-8-(((*S*)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3H)-она (273 мг; неочищенный; **соединение 40-8**), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ЭРИ, m/z): $[\text{M}+1]^+$: 522; Rt: 0,930 мин.

Стадия 8: синтез соединений 40-а и 40-б



К охлажденному (0°C) раствору 3-(2-фторфенил)-8-(((*S*)-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4(3H)-она (273 мг; 0,523 ммоль; 1,0 экв.) и Et_3N (265 мг; 2,62 ммоль; 5,0 экв.) в безводном DCM (10 мл) по каплям добавляли раствор акрилоилхлорида (62 мг; 0,681 ммоль; 1,3 экв.) в безводном DCM (1 мл). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал исчерпание исходного вещества и образование требуемого продукта. Добавляли воду (10 мл) и органический слой разделяли. Водный слой

экстрагировали DCM (5 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.) и затем СФХ с получением 8-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(2-фторфенил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (4,57 мг; выход 1,5%; **соединение 40-а**) и 8-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-3-(2-фторфенил)-6-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-2-(трифторметил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (4,27 мг; выход 1,4%; **соединение 40-б**).

Соединение 40-а:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 576; Rt: 1,975 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.53-7.44 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 6.53 (dd, J=26,5, 17,3 Гц, 1H), 6.32 (d, J=16,8 Гц, 1H), 5.71 (d, J=10,1 Гц, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.92-4.12 (m, 3H), 4.01-3.71 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.43-3.00 (m, 2H), 2.89-2.27 (m, 4H), 2.16-1.90 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.33 (d, J=6,3 Гц, 4H);

¹⁹F ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -65.7, -119.8.

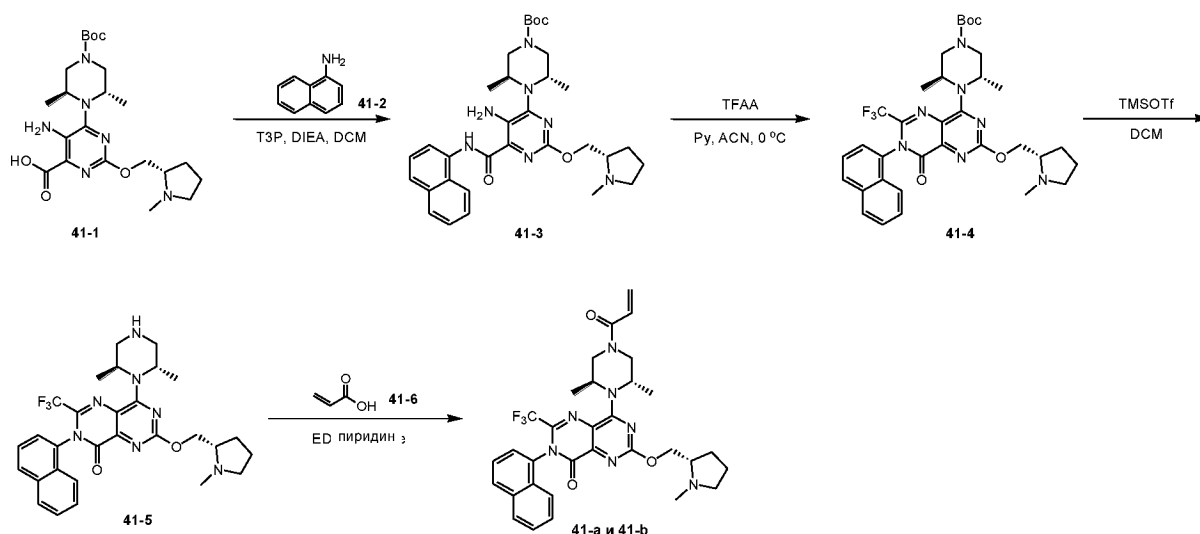
Соединение 40-б:

ЖХМС (ЭРИ, m/z): [M+1]⁺: 576; Rt: 1,977 мин;

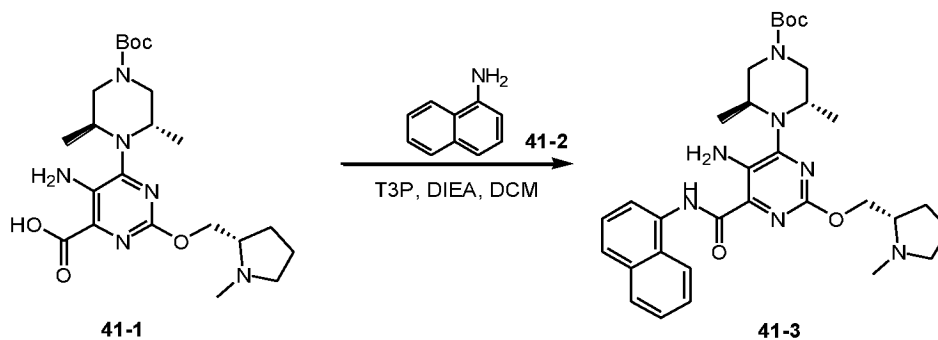
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.58-7.52 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.39 (d, J=15,3 Гц, 1H), 5.78 (d, J=11,1 Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.72-4.23 (m, 3H), 4.09-3.74 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.45-2.99 (m, 2H), 2.92-2.20 (m, 5H), 2.05 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.40 (d, J=6,5 Гц, 4H);

¹⁹F ЯМР_ATG012-439-2 (400 МГц, CDCl₃) δ -65.7, -120.0.

Пример 40



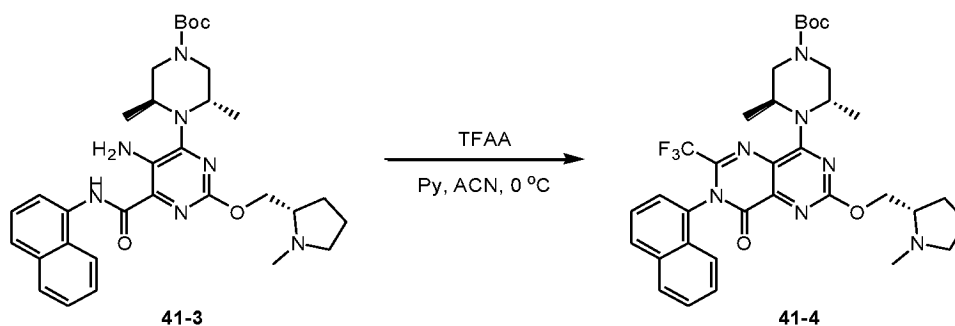
Стадия 1: синтез соединения 41-3



К раствору соединения **41-1** (500 мг; 1,08 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли ТЗР (ангидрид пропанфосфоновой кислоты) (3,42 г; 5,38 ммоль; 3,20 мл; чистота 50%; 5,00 экв.) и соединение **41-2** (185 мг; 1,29 ммоль; 181 мкл; 1,20 экв.) при 20°C, затем добавляли DIEA (417 мг; 3,23 ммоль; 562 мкл; 3,00 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **41-1** было полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10,0 мл), экстрагировали EtOAc (10,0 мл×2), органические слои промывали H₂O (10,0 мл), рассолом (10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash® 20 г, элюент смесь 0~10% MeOH/DCM, скорость потока 30 мл/мин), ТСХ (дихлорметан/метанол: 10/1, R_f составляет 0,35). Остаток дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250×70×10 мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH]; В%: 1%-40%, 15 мин). Соединение **41-3** (510 мг; 865 мкмоль; выход 80,3%) получали и подтверждали с помощью Н ЯМР.

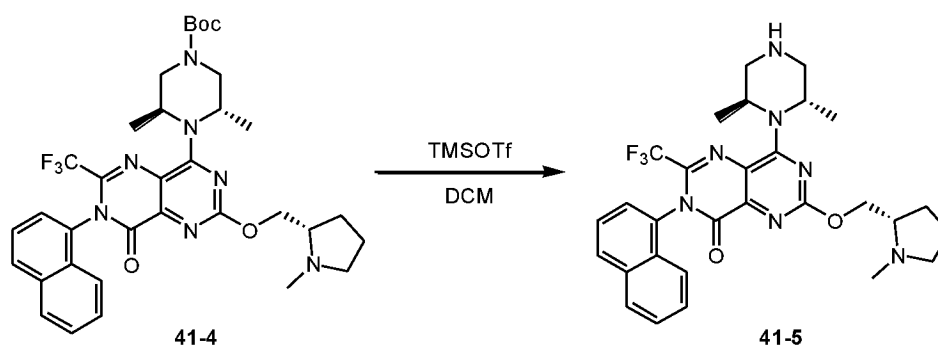
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 4.44 (d, *J*=5,6 Гц, s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.27 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.05 (dd, *J*₁=2,0 Гц, *J*₂=5,6 Гц, 1H), 1.84-1.64 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (d, *J*=5,6 Гц, 6H).

Стадия 2. Синтез соединения 41-4



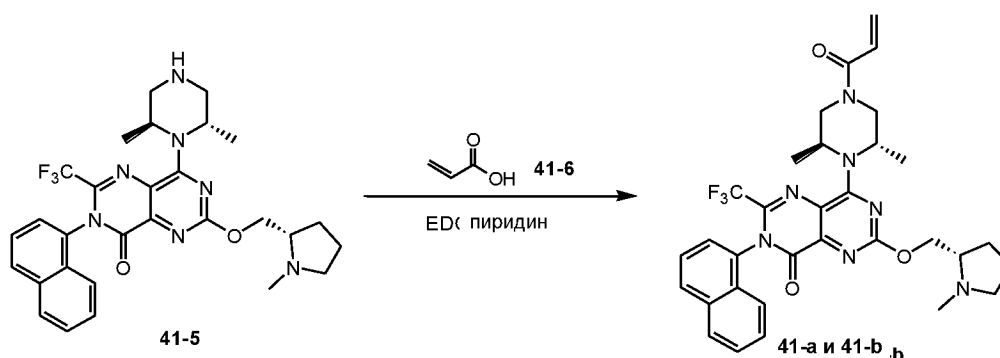
К раствору соединения **41-3** (400 мг; 678 мкмоль; 1,00 экв.) в ACN (20,0 мл) добавляли Py (пиримидин) (536 мг; 6,78 ммоль; 547 мкл; 10,0 экв.) при 0°C, затем добавляли и TFAA (855 мг; 4,07 ммоль; 566 мкл; 6,00 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 10,0 минут. Анализ посредством ТСХ (SiO₂, DCM/MeOH: 10/1, R_f: 0,45) показал, что соединение **41-3** было полностью израсходовано, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (10,0 мл), экстрагировали EtOAc (10,0 мл×2), органические слои промывали H₂O (10,0 мл), рассолом (10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Получали соединение **41-4** (400 мг; неочищенное).

Стадия 3. Синтез соединения 41-5



К раствору соединения **41-4** (400 мг; 599 мкмоль; 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) добавляли TMSOTf (триметилсилилтрифторметансульфонат) (266 мг; 1,20 ммоль; 216 мкл; 2,00 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **41-4** было полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик с требуемой массой. Значение pH смеси довели до значения 8 насыщенным водным NaHCO₃, смесь разбавляли H₂O (10,0 мл), экстрагировали DCM (10,0 мл×2), органические слои промывали H₂O (10,0 мл), рассолом (10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Получали соединение **41-5** (400 мг; неочищенное).

Стадия 4. Синтез соединений 41-а и 41-б



К раствору соединения **41-5** (400 мг; 704 мкмоль; 1,00 экв.) и соединения **41-6** (101 мг; 1,41 ммоль; 96,7 мкл; 2,00 экв.) в пиридине (5,00 мл) добавляли EDCI (540 мг; 2,82 ммоль; 4,00 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **41-5** было полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10,0 мл), экстрагировали DCM (10,0 мл×2), органические слои промывали H₂O (10,0 мл), рассолом (10,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм×3 мкм; подвижная фаза: [вода (FA(муравьиная кислота))-ACN]; В%: 18%-48%, 10 мин). Затем смесь дополнительно очищали посредством СФХ разделения (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O МЕОН]; В%: 45%-45%, 4,0 мин; 20 мин). Получили **соединение 41-а** (6,00 мг; 9,61 мкмоль; выход 1,36%; чистота 99,5%) и **соединение 41-б** (20,0 мг; 31,2 мкмоль; выход 4,44%; чистота 97,2%).

Соединение 41-а:

ЖХМС: Rt: 0,838 мин; (M+H)⁺: 622,5.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.15 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8.08 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.82 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.79 (dd, *J*₁=10,4 Гц, *J*₂=16,8 Гц, 1H), 6.22 (dd, *J*₁=2,0 Гц, *J*₂=16,4 Гц, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.50-5.23 (m, 1H), 4.39 (dd, *J*₁=5,2 Гц, *J*₂=10,8 Гц, 1H), 4.22 (dd, *J*₁=5,6 Гц, *J*₂=10,0 Гц, 1H), 4.09-3.94 (m, 3H), 3.66 (dd, *J*₁=3,6 Гц, *J*₂=14,4 Гц, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.41 (t, *J*=6,4 Гц, 6H), 1.23 (s, 1H).

ВЭЖХ: чистота 99,5%.

СФХ: Rt: 1,894 мин; ee (энантиомерный избыток) 100%.

Соединение 41-б:

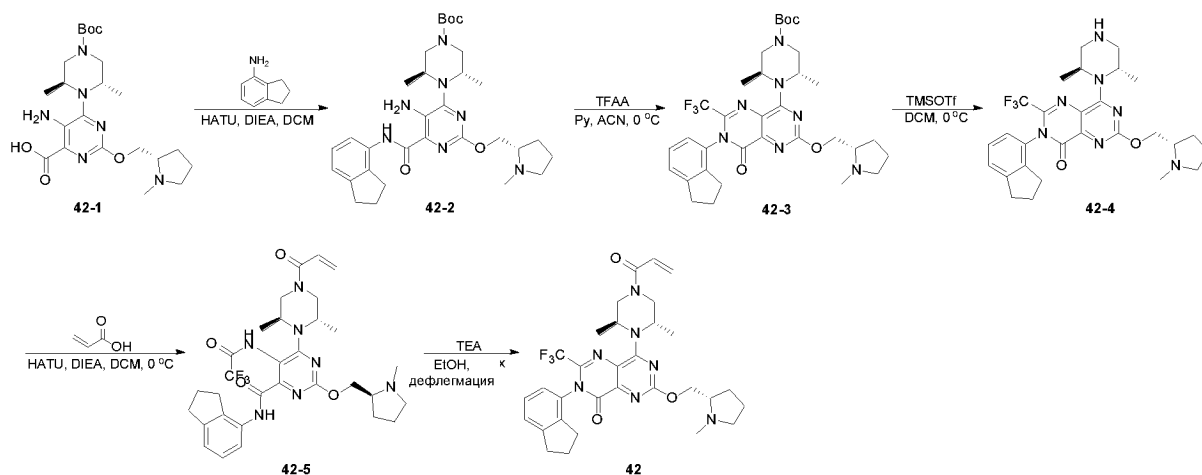
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.16 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8.08 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.78 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 6.79 (dd, *J*₁=10,4 Гц, *J*₂=16,8 Гц, 1H), 6.22 (dd, *J*₁=2,4 Гц, *J*₂=16,8 Гц, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.50-5.24 (m, 1H), 4.40 (dd, *J*₁=5,2 Гц, *J*₂=10,8 Гц, 1H), 4.19 (dd, *J*₁=6,0 Гц, *J*₂=10,8 Гц, 1H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.65 (dd, *J*₁=3,6 Гц, *J*₂=14,4 Гц, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 3H), 1.42 (t, *J*=5,6 Гц, 6H), 1.23 (s, 1H).

ЖХМС: Rt: 0,839 мин; (M+H)⁺: 622,5.

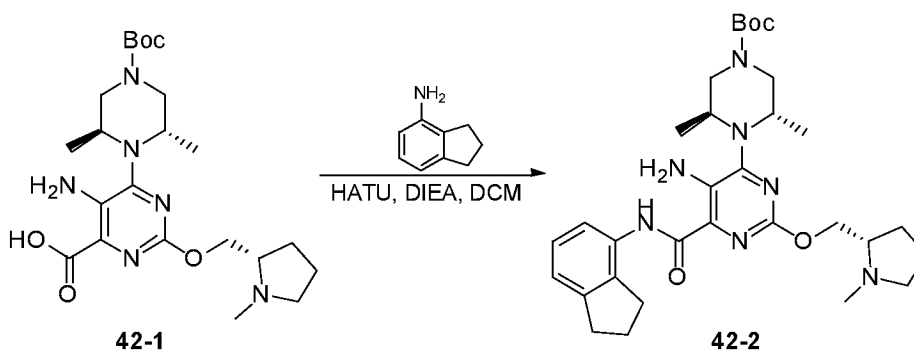
ВЭЖХ: чистота 97,2%.

СФХ: Rt: 2,335 мин; ee 100%.

Пример 41

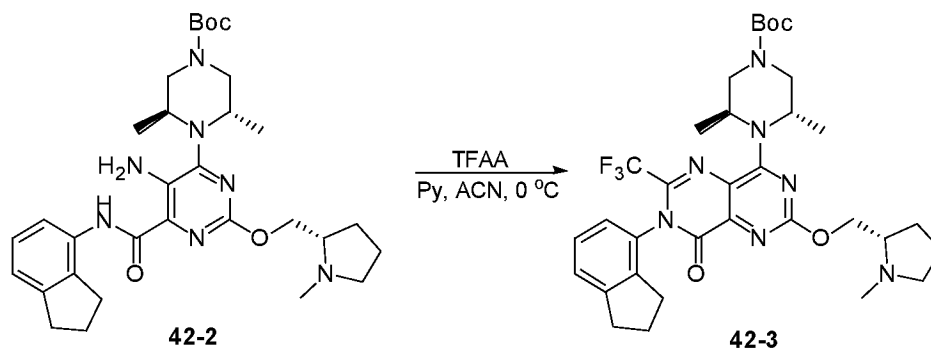


Стадия 1: синтез соединения 42-2



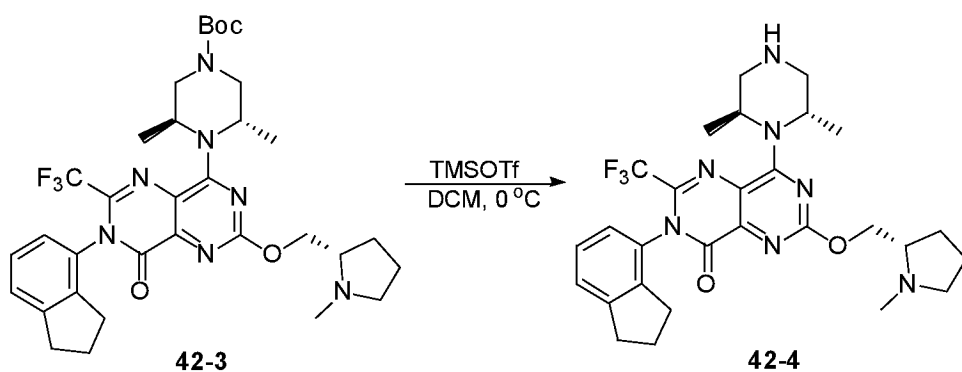
К раствору соединения **42-1** (400 мг; 0,86 ммоль) и 2,3-дигидро-1H-инден-4-амина (137,62 мг; 1,03 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли DIEA (333,85 мг; 2,58 ммоль) и HATU (491,08 мг; 1,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (10,0 мл) и затем разбавляли DCM (15,0 мл) и экстрагировали DCM (15,0 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью DCM/MeOH (10:1; об./об.), с получением **соединения 42-2** (365 мг; выход 73,1%).

Стадия 2: синтез соединения 42-3



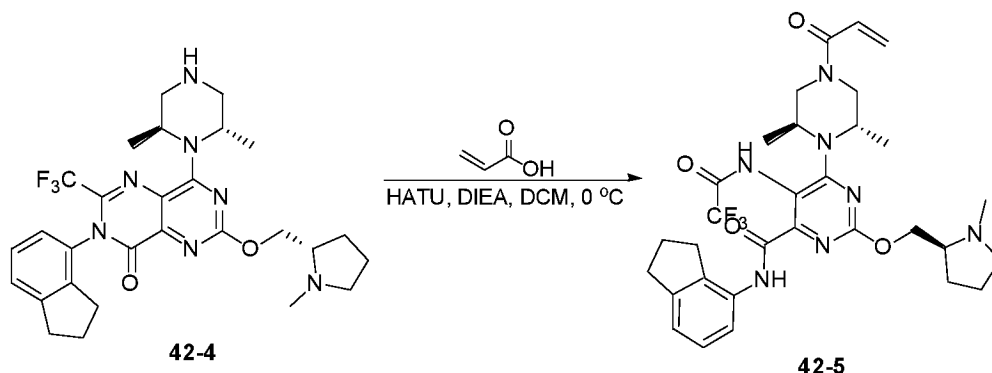
К раствору соединения **42-2** (365 мг; 0,63 ммоль) в ACN (35 мл) добавляли Ru (498 мг; 6,30 ммоль) и TFAA (793,4 мг; 3,78 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Анализ посредством ТСХ (DCM/MeOH: 10/1; R_f: 0,45) показал, что соединение **42-2** было полностью израсходовано, и обнаружено одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (15 мл) при 0°C и затем разбавляли EtOAc (15 мл) и экстрагировали растворителем EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка соединения **42-3** (512 мг; неочищенное). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: синтез соединения 42-4



К раствору соединения **42-3** (512 мг; 0,78 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли TMSOTf (259,51 мг; 1,17 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Анализ посредством ТСХ (DCM/MeOH: 10/1; R_f: 0,1) показал, что соединение **42-3** было полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10,0 мл) при 0°C и затем разбавляли DCM (10,0 мл) и экстрагировали растворителем DCM (10 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка соединения **42-4** (520 мг; неочищенное). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: синтез соединения 42-5

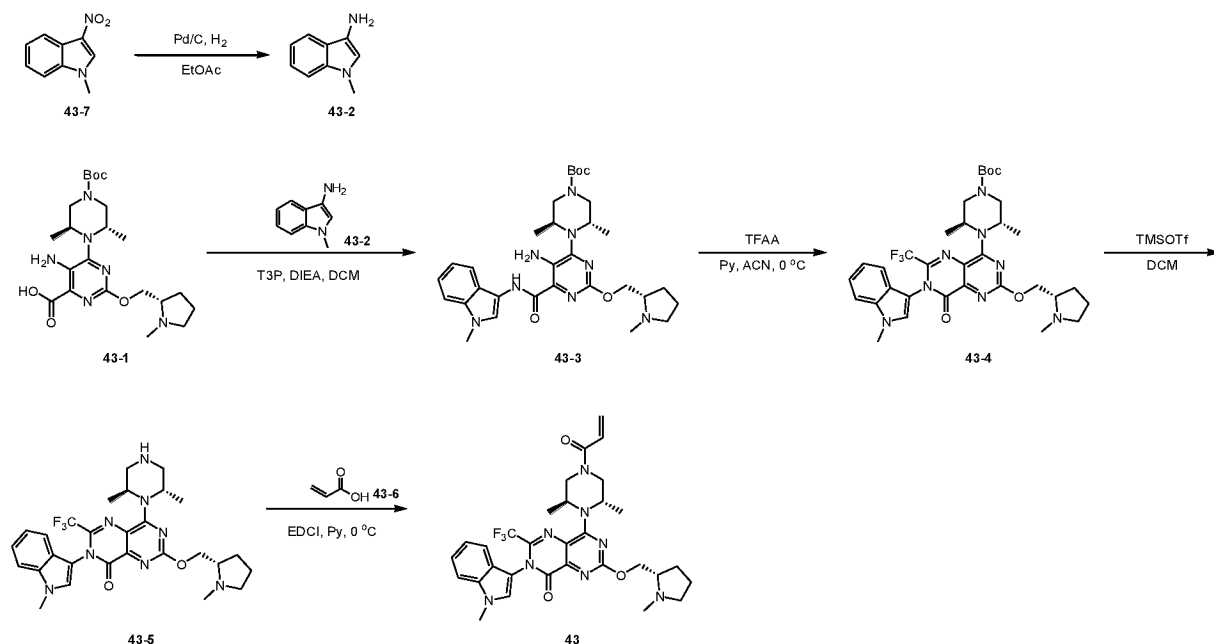


К раствору соединения **42-4** (520 мг; 0,93 ммоль) в DCM (10,0 мл) добавляли пропионовую кислоту (89,81 мг; 1,21 ммоль), DIEA (361,58 мг; 2,80 ммоль) и HATU (531,87 мг; 1,40 ммоль) при 0 °С. Затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Анализ посредством ТСХ (DCM/MeOH: 10/1; R_f : 0,3) показал, что соединение **42-4** было полностью израсходовано. На ТСХ было показано несколько новых пятен. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (8,0 мл) при 0 °С и затем разбавляли DCM (10,0 мл) и экстрагировали растворителем DCM (10,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM/MeOH: 10/1; R_f : 0,3) с получением требуемого продукта **42-5** (70 мг; выход 11,9%).

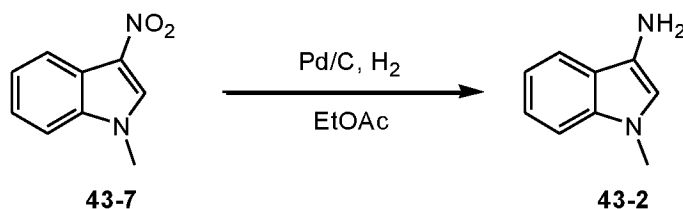
Стадия 5: синтез соединения 42

К раствору соединения **42-5** (70 мг; 0,11 ммоль) в EtOH (7,0 мл) добавляли TEA (247,48 мг; 2,45 ммоль). Затем смесь перемешивали при 88 °С в течение 12 часов. Анализ посредством ТСХ (DCM/MeOH: 10/1; R_f : 0,4) показал, что соединение **42-5** было полностью израсходовано. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С, в смесь добавляли H_2O (10 мл), смесь разбавляли DCM (15,0 мл) и экстрагировали растворителем DCM (10,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM/MeOH: 10/1; R_f : 0,4) с получением требуемого продукта **42** (4 мг; выход 5,9%). m/z : 612,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8.06 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 6.81-6.83 (br d, $J=1,76$ Гц, 1H) 6.63 (d, $J=1,76$ Гц, 1H) 6.23 (d, $J=2,02$ Гц, 1H) 5.78 (d, $J=2,26$ Гц, 1H) 4.65 (s, 1H) 4.36-4.40 (m, 2H) 4.18-4.22 (m, 2H) 4.00 (br d, $J=2,76$ Гц, 2H) 3.63-3.65 (m, 2H) 2.98-3.01 (m, 4H) 2.44 (br d, $J=3,26$ Гц, 1H) 2.30-2.34 (m, 1H) 2.12 (s, 3H) 1.80-1.87 (m, 2H) 1.66-1.70 (m, 4H) 1.33-1.34 (m, 6H).

Пример 42

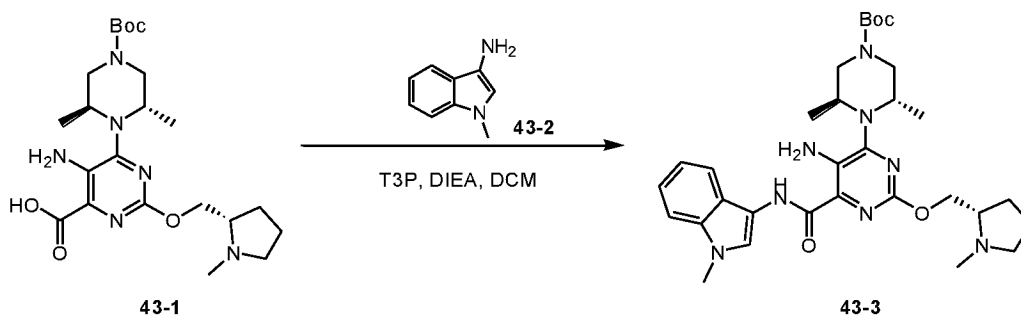


Стадия 1: синтез соединения 43-2



К раствору соединения **43-7** (100 мг; 568 мкмоль; 1,00 экв.) в этилацетате (10,0 мл) добавляли Pd/C (20,0 мг; 568 мкмоль; чистота 10,0%; 1,00 экв.) в атмосфере N₂, реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 часов в атмосфере H₂ (15 ф/кв дюйм (0,1 МПа)). Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **43-7** было полностью израсходовано, и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получили соединение **43-2** (82,88 мг; неочищенное).

Стадия 2: синтез соединения 43-3



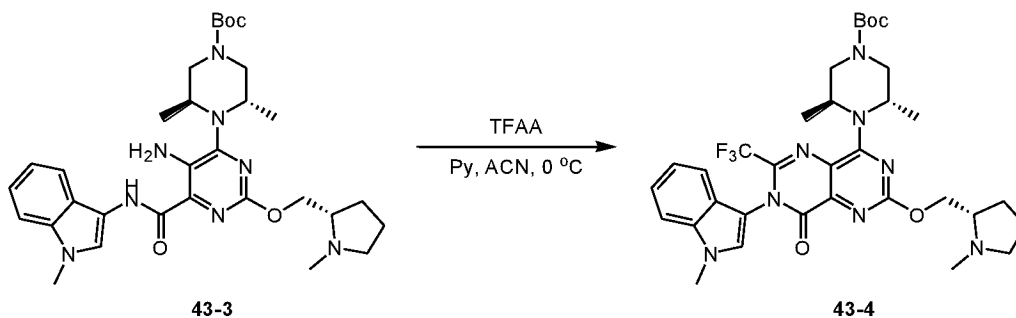
К раствору соединения **43-1** (1,32 г; 2,83 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) добавляли T3P (3,60 г; 5,66 ммоль; 3,37 мл; чистота 50,0%; 2,00 экв.), DIEA (1,46 г; 11,3 ммоль; 1,97 мл; 4,00 экв.) и соединение **43-2** (414 мг; 2,83 ммоль; 1,00 экв.). Смесь перемешивали при

25°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС (EW29115-57-P1A1, продукт: Rt: 0,900 мин) и ВЭЖХ (EW29115-57-P1A3) показал, что соединение **43-1** было полностью израсходовано, и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали 75,0 мл DCM (25,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250×70×10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% NH₃·H₂O)]; В%: 10%-50%, 15 мин). Получили соединение **43-3** (1,10 г; 1,86 ммоль; выход 65,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10.0 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.89-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59-3.29 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.02 (d, *J*=6,4 Гц, 6H).

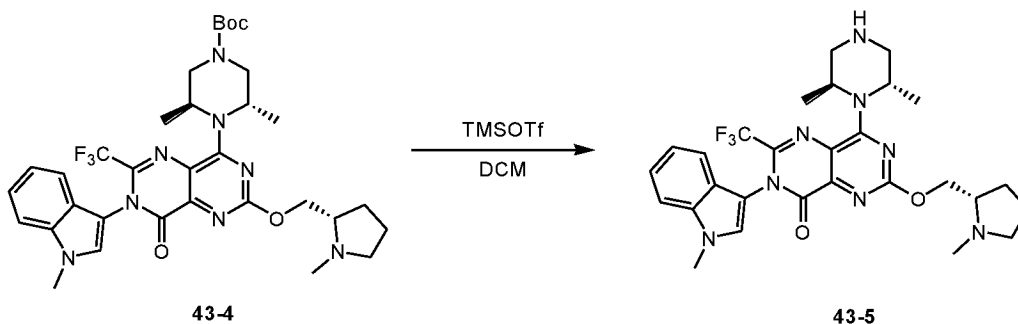
СФХ: Rt: 1,427 мин; ee 100%.

Стадия 3: синтез соединения 43-4



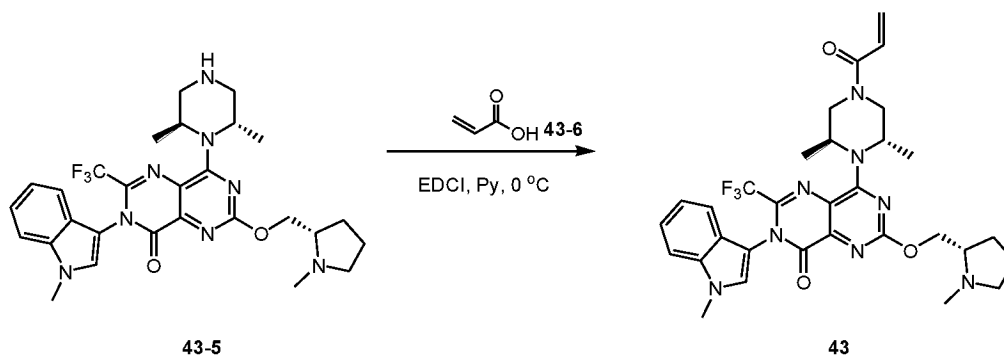
К раствору соединения **43-3** (300 мг; 506 мкмоль; 1,00 экв.) в безводном ACN (15,0 мл) добавляли Py (400 мг; 5,06 ммоль; 409 мкл; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (638 мг; 3,04 ммоль; 422 мкл; 6,00 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **43-3** было полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик с требуемой массой. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (200 мл) при 0°C и экстрагировали 75,0 мл этилацетата (25,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получили соединение **43-4** (330 мг; неочищенное).

Стадия 4: синтез соединения 43-5



К раствору соединения **43-4** (330 мг; 492 мкмоль; 1,00 экв.) в DCM (15,0 мл) добавляли TMSOTf (219 мг; 984 мкмоль; 178 мкл; 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **43-4** было полностью израсходовано, и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50,0 мл) при 0°C и затем разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали 75,0 мл DCM (25,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Получили соединение **43-5** (250 мг; неочищенное).

Стадия 5: синтез соединения 43

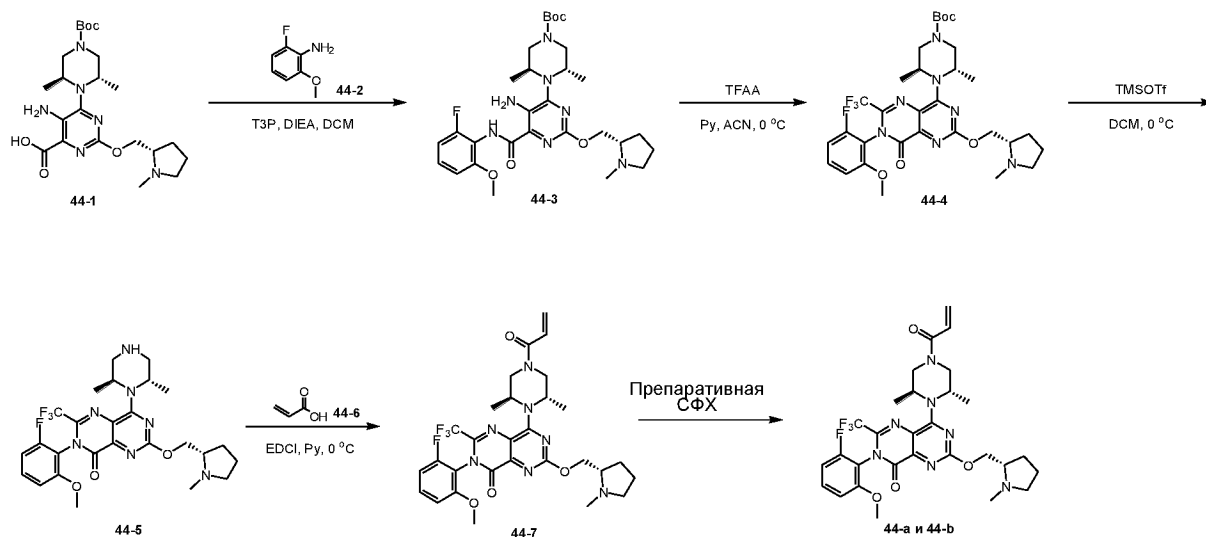


К раствору соединения **43-5** (250 мг; 438 мкмоль; 1,00 экв.), акриловой кислоты (63,2 мг; 876 мкмоль; 60,1 мкл; 2,00 экв.) в Py (3,00 мл) добавляли EDCI (336 мг; 1,75 ммоль; 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **43-5** было полностью израсходовано и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (150 мл) при 0°C и затем разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали 75,0 мл DCM (25,0 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250×25×10 мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH (0,1% NH₃·H₂O)]; В%: 35%-75%, 15 мин). Получили соединение **43** (10,0 мг; неочищенное) и его очищали посредством препаративной ТСХ

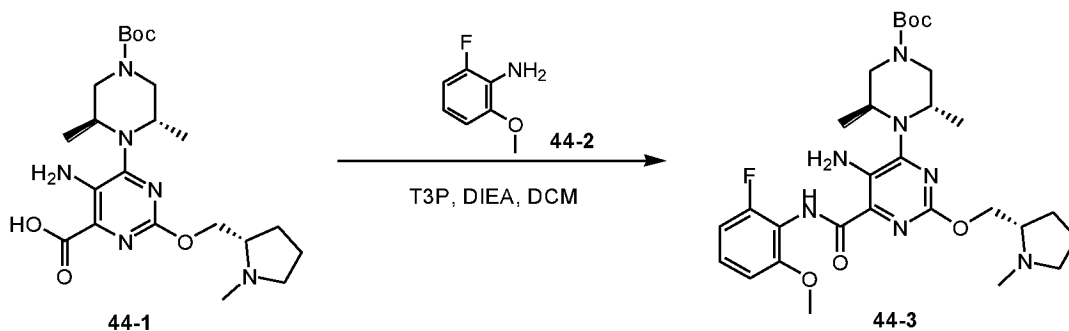
(SiO₂, DCM/MeOH: 10/1, пластина 1, DCM/MeOH: 10/1, R_f: 0,34) с получением соединения **43** (1,52 мг; 2,24 мкмоль; выход 14,01%; чистота 92,2%).

ЖХМС: Rt: 0,842 мин; (M+H)⁺: 625,1.

Пример 43



Стадия 1: синтез соединения 44-3

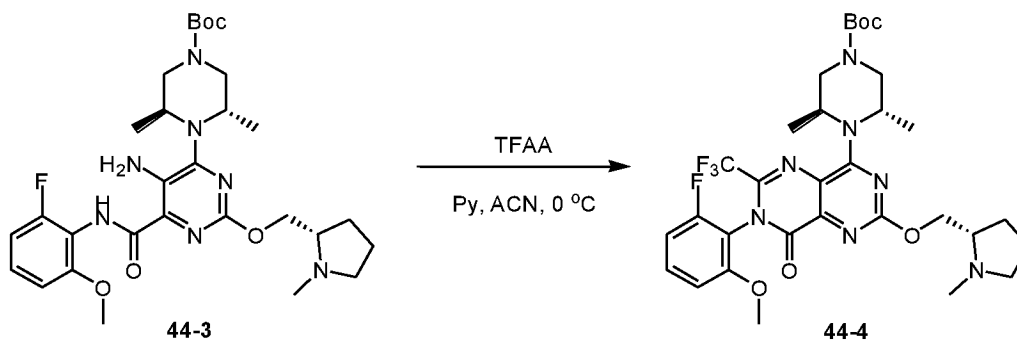


К раствору соединения **44-1** (500 мг; 1,08 ммоль; 1,00 экв.), соединения **44-2** в DCM (5,00 мл) добавляли DIEA (417 мг; 3,23 ммоль; 562 мкл; 3,00 экв.) и ТЗР (3,42 г; 5,38 ммоль; 3,20 мл; чистота 50,0%; 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Анализ посредством ЖХМС (EW28938-58-P1A, продукт: Rt: 0,779 мин) показал, что соединение **44-1** было полностью израсходовано и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30,0 мл), экстрагировали DCM (30,0 мл×3), органические слои промывали H₂O (30,0 мл), рассолом (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Объединенный остаток (EW28938-55 и EW28938-58) очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, DCM/MeOH: 10/1, пластина 1, DCM/MeOH: 10/1, R_f: 0,4). Получили соединение **44-3** (565 мг; 961 мкмоль; выход 89,3%; чистота 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.77 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.70-4.57 (m, 2H), 3.81-3.44 (m, 11H), 2.85 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.92 (d, $J=5,6$ Гц, 6 H).

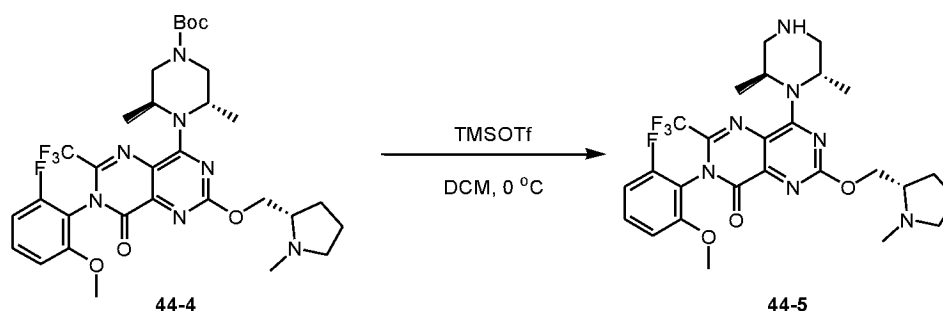
СФХ: Rt: 0,993 мин; ee 100%.

Стадия 2: синтез соединения 44-4



К раствору соединения **44-3** (400 мг; 681 мкмоль; чистота 100%; 1,00 экв.) в ACN (20,0 мл) добавляли Py (538 мг; 6,81 ммоль; 549 мкл; 10,0 экв.) с последующим добавлением TFAA (858 мг; 4,08 ммоль; 568 мкл; 6 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **44-3** было полностью израсходовано и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (насыщ.; 40,0 мл×3) и экстрагировали EtOAc (30,0 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (40,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Получили соединение **44-4** (500 мг; неочищенное).

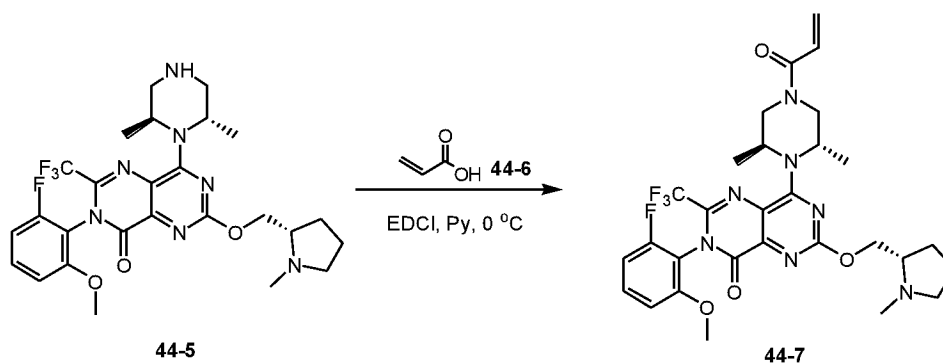
Стадия 3: синтез соединения 44-5



К раствору соединения **44-4** (500 мг; 751 мкмоль; 1,00 экв.) в DCM (40,0 мл) добавляли TMSOTf (334 мг; 1,50 ммоль; 271 мкл; 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **44-4** было полностью израсходовано и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь гасили водн. NaHCO_3 (насыщ. 15,0 мл×3) и экстрагировали DCM (20,0 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (40,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Получили соединение **44-5** (300 мг; неочищенное).

Стадия 4: синтез соединения 44-7

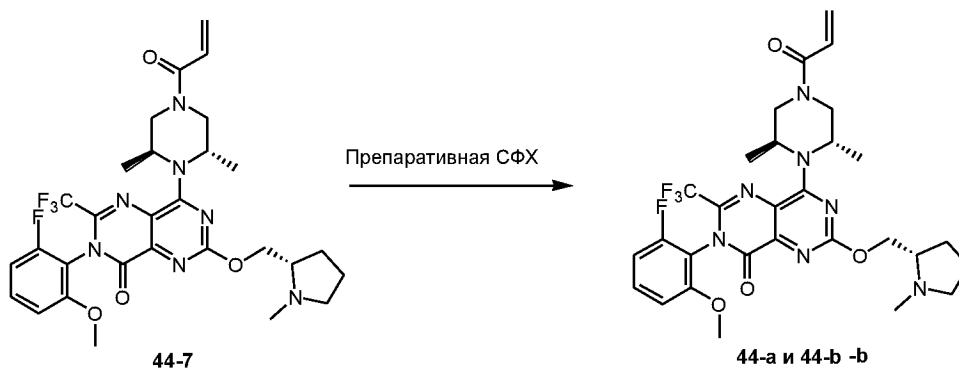


К раствору соединения **44-5** (250 мг; 442 мкмоль; 1,00 экв.), соединения **44-6** (63,7 мг; 884 мкмоль; 60,7 мкл; 2,00 экв.) в Py (4,00 мл) добавляли EDCI (127 мг; 663 мкмоль; 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **44-5** было полностью израсходовано и обнаружена требуемая масса. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (насыщ. 40,0 мл×3) и экстрагировали DCM (30,0 мл×3). Объединенные органические фракции промывали рассолом (40,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 13%-43%, 10 мин). Получили соединение **44-7** (13,0 мг; 17,4 мкмоль; выход 3,94%; чистота 83,1%).

ЖХМС: Rt: 0,809 мин; чистота 83,1%; (M+H)⁺: 620,3.

СФХ: Rt: 1,994 мин; 2,561 мин.

Стадия 5: синтез соединения 44



Соединение **44-7** (13,0 мг) очищали посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O МЕОН];

В%: 50%-50%; 2,2; 60 мин). Получили соединение **44-a** (5,00 мг; 7,27 мкмоль; выход 41,7%; чистота 90,1%) и соединение **44-b** (4,00 мг; 5,98 мкмоль; выход 34,32%; чистота 92,7%).

Соединение 44-a:

ЖХМС: Rt: 1,988 мин; (M+H)⁺: 620,3.

ВЭЖХ: чистота 80,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.52-7.46 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.62-6.55 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 5.81 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4.77-4.50 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.29-2.15 (m, 6H), 1.49-1.47 (m, 6H).

СФХ: Rt: 1,824 мин; ee 99,2%.

Соединение 44-b:

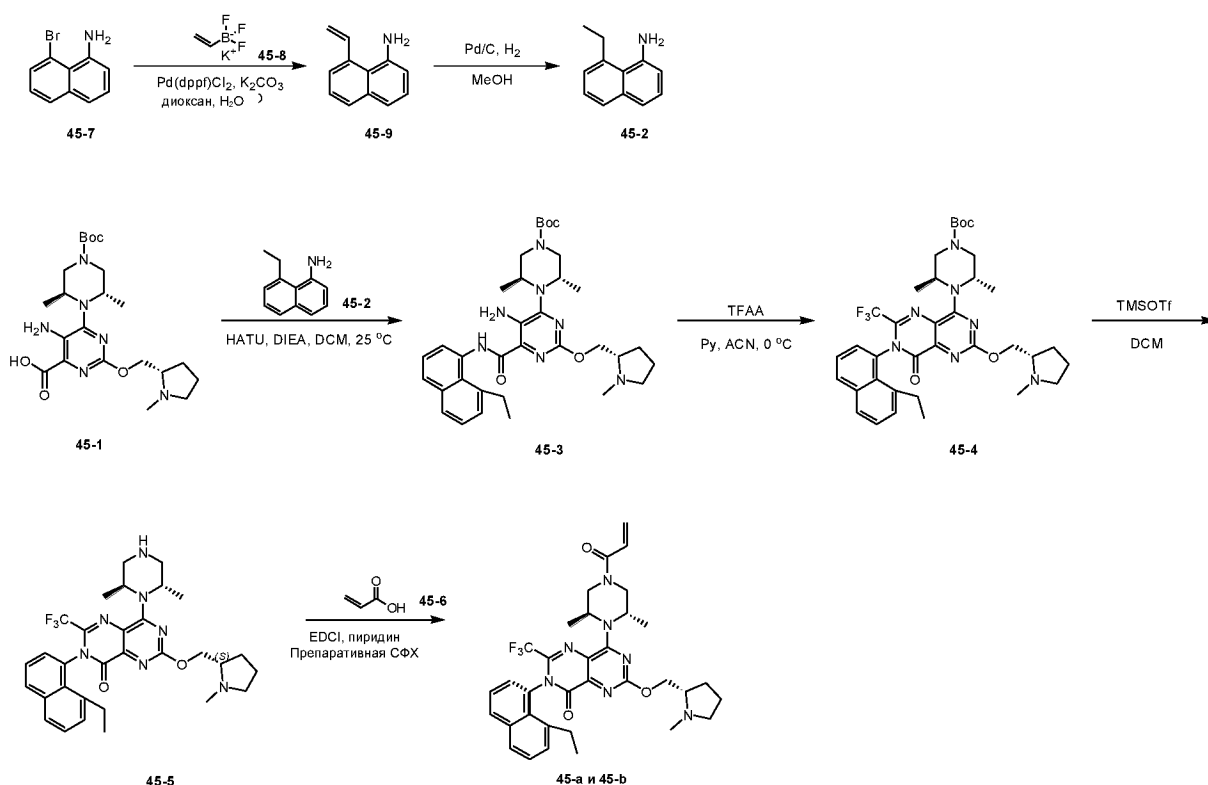
ЖХМС: Rt: 1,975 мин; (M+H)⁺: 620,3.

ВЭЖХ: чистота 82,5%.

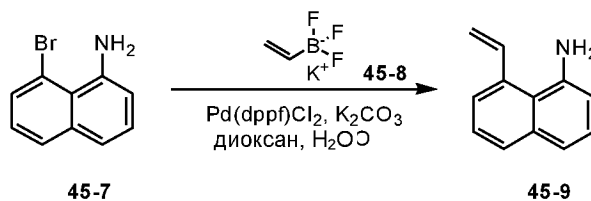
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.44-7.38 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 5.73 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4.55-4.39 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.20-2.08 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H).

СФХ: Rt: 2,325 мин; ee 99,0%.

Пример 44



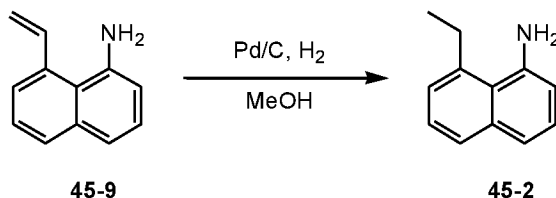
Стадия 1: синтез соединения 45-9



К раствору соединения **45-7** (1,50 г; 6,75 ммоль; 1,00 экв.) в диоксане (15,0 мл) и H_2O (3,00 мл) добавляли соединение **45-8** (995 мг; 7,43 ммоль; 1,10 экв.), K_2CO_3 (4,67 г; 33,8 ммоль; 5,00 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (198 мг; 270 мкмоль; 0,04 экв.), затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **45-7** было полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик с требуемой массой. Смесь фильтровали и концентрировали с получением продукта. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (SiO_2 , PE/EtOAc: 5/1). ТСХ (PE/EtOAc: 5/1, R_f : 0,4). Соединение **45-9** (800 мг; 4,73 ммоль; выход 70,0%) было получено и подтверждено с помощью Н ЯМР.

Н ЯМР: (400 МГц, CDCl_3): δ 7.82-7.69 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.71 (dd, $J=2,0$ Гц, $J=6,8$ Гц, 1H), 5.60 (dd, $J=1,6$ Гц, $J=17,2$ Гц, 1H), 5.45 (dd, $J=2,0$ Гц, $J=10,8$ Гц, 1H), 4.80-4.12 (m, 2H).

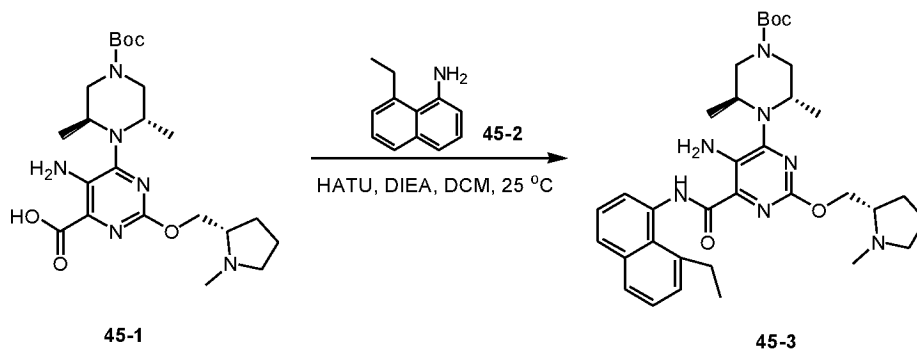
Стадия 2. Синтез соединения 45-2



К раствору соединения **45-9** (800 мг; 4,73 ммоль; 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (80,0 мг; 9,46 ммоль; 10,0% чистота, 2,00 экв.) в атмосфере N_2 , затем смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов в атмосфере H_2 (15 фунт./кв.дюйм (0,1 МПа)). Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **45-9** было полностью израсходовано. На ЖХМС было показано несколько новых пиков и обнаружено приблизительно 57% требуемого продукта. Смесь фильтровали и концентрировали с получением продукта. Остаток очищали посредством ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN $250 \times 70 \times 10$ мкм; подвижная фаза: [гептан-EtOH (0,10% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)]; В%: 1%-35%, 15 мин). Соединение **45-2** (620 мг; 3,62 ммоль; выход 76,6%) было получено и подтверждено с помощью Н ЯМР.

Н ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.56 (dd, $J=1,2$ Гц, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.79 (dd, $J=2,0$ Гц, $J=6,8$ Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез соединения 45-3

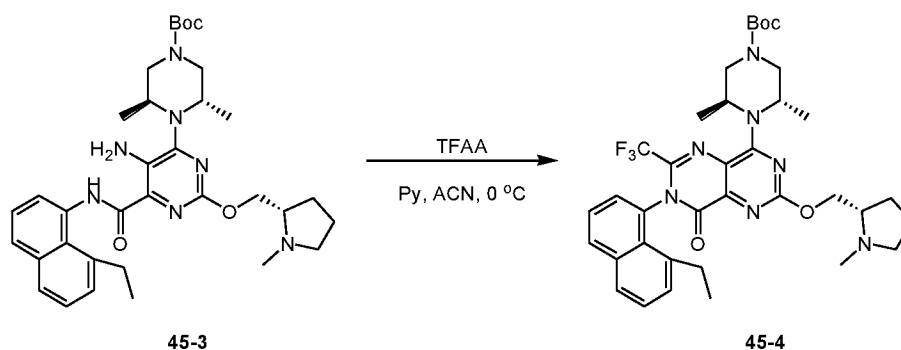


К раствору соединения **45-1** (500 мг; 1,08 ммоль; 1,00 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли DIEA (604 мг; 4,67 ммоль; 814 мкл; 4,00 экв.) и HATU (888 мг; 2,34 ммоль; 2,00 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, затем добавляли соединение **45-2** (400 мг; 2,34 ммоль; 2,00 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Анализ посредством ЖХМС (EW29126-73-P1A1, продукт: Rt: 1,321 мин) показал, что осталось приблизительно 29% соединения **45-1**. На ЖХМС было показано несколько новых пиков и обнаружен приблизительно 31% требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водой (50,0 мл) и затем разбавляли DCM (50,0 мл) и экстрагировали DCM (50,0 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250×70×10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% NH₃·H₂O)]; B%: 1%-20%, 20 мин). Соединение **45-3** (340 мг; 550 мкмоль; выход 47,1%) было получено и подтверждено с помощью Н ЯМР и СФХ.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10.28 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.50 (t, *J*=7,6 Гц, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.35 (dd, *J*=5,2 Гц, *J*=10,4 Гц, 1H), 4.21 (dd, *J*=6,4 Гц, *J*=10,4 Гц, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.11 (br t, *J*=8,0 Гц, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (br d, *J*=8,0 Гц, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.66 (br s, 6H), 1.50 (s, 9H), 1.05 (d, *J*=6,4 Гц, 6H).

СФХ: Rt: 1,382 мин; ee 100%.

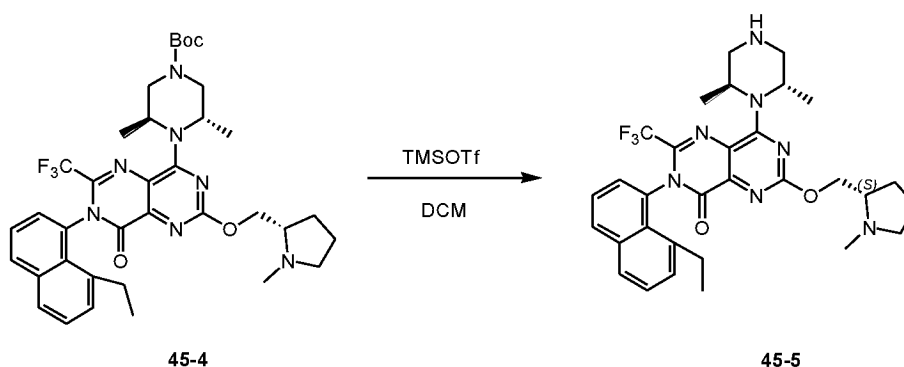
Стадия 4. Синтез соединения 45-4



К раствору соединения **45-3** (220 мг; 356 мкмоль; 1,00 экв.) в MeCN (15,0 мл) добавляли Ru (282 мг; 3,56 ммоль; 287 мкл; 10,0 экв.) и TFAA (449 мг; 2,14 ммоль; 297 мкл; 6,00 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **45-3** было полностью израсходовано. На ЖХМС было показано несколько новых пиков и обнаружено приблизительно 54% требуемого продукта. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл) при 0°C и затем разбавляли EtOAc (100 мл) и экстрагировали растворителем EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Получили соединение **45-4** (240 мг; 345 мкмоль; выход 96,9%).

ЖХМС: Rt: 0,926 мин; (M+H)⁺: 696,3.

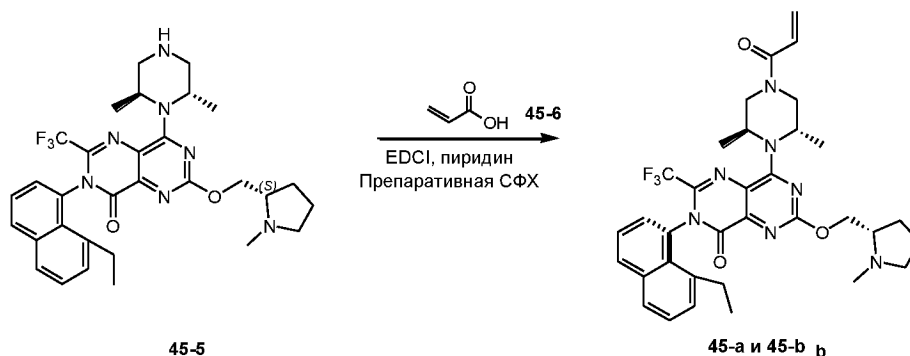
Стадия 5. Синтез соединения 45-5



К раствору соединения **45-4** (240 мг; 345 мкмоль; 1,00 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли TMSOTf (115 мг; 517 мкмоль; 93,5 мкл; 1,50 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что соединение **45-4** было полностью израсходовано. На ЖХМС было показано несколько новых пиков и обнаружено приблизительно 10% требуемого продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл) и затем разбавляли DCM (100 мл) и экстрагировали DCM (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Получили соединение **45-5** (200 мг; 336 мкмоль; выход 97,3%).

ЖХМС: Rt: 0,770 мин; (M+H)⁺: 596,4.

Стадия 6. Синтез соединений 45-a и 45-b



К раствору соединения **45-5** (200 мг; 336 мкмоль; 1,00 экв.) в пиридине (5,00 мл) добавляли соединение **45-6** (48,4 мг; 672 мкмоль; 46,1 мкл; 2,00 экв.) и EDCI (257 мг; 1,34 ммоль; 4,00 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Анализ посредством ЖХМС показал, что осталось приблизительно 9% соединения **45-5**. На ЖХМС было показано несколько новых пиков и обнаружено приблизительно 33% требуемого продукта. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл) при 0°C и затем разбавляли DCM (100 мл) и экстрагировали растворителем DCM (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)]; В%: 20%-60%, 15 мин) с получением требуемого соединения, которое дополнительно разделяли посредством СФХ (колонка: Daicel ChiralPak IG (250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 50%-50%; 4,9; 50 мин). Получили соединение **45-а** (15,0 мг; 22,5 мкмоль; выход 6,68%; чистота 97,2%) и соединение **45-б** (11,0 мг; 15,9 мкмоль; выход 4,75%; чистота 94,1%).

Соединение 45-а:

ЖХМС: Rt: 0,864 мин; $(\text{M}+\text{H})^+$: 650,5.

ВЭЖХ: чистота 97,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.32 (br d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6.63-6.45 (m, 2H), 5.83 (br d, $J=11,2$ Гц, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.22 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.41-3.05 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 5H), 2.17 (s, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 5H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 3H).

СФХ: Rt: 1,172 мин; ee 99,9%.

Соединение 45-б:

ЖХМС: Rt: 0,857; $(\text{M}+\text{H})^+$: 650,5.

ВЭЖХ: чистота 94,1%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.84 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.30 (br d, *J*=6,8 Гц, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 6.49-6.44 (m, 1H), 5.82 (dd, *J*=1,2 Гц, *J*=10 Гц, 1H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.23-4.08 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.34 (br s, 1H), 2.83 (br s, 2H), 2.74-2.54 (m, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.12-1.91 (m, 6H), 1.51-1.46 (m, 6H), 1.18 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

СФХ: Rt: 1,750 мин; ee 99,0%.

Пример 45

Биохимические анализы

Анализ 1: анализ обмена нуклеотидов KRAS G12C

Материалы и реагенты:

HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) (Sigma, Кат. № H3375-500g)

DMSO (диметилсульфоксид) (Sigma, Кат. № 34869-4L)

MgCl₂ (Sigma, Кат. № M2670-500 g)

GTP (гуанозинтрифосфат) (Sigma, Кат. № G8877)

GDP (гуанозиндифосфат) (Sigma, Кат. № G7127)

MANT-GTP (2'(3')-O-(N-метилантранилоил)-гуанозин-5'-трифосфат) (SIGMA, 69244-1.5UMOL)

Глицерин (Sigma, Кат. № G6279-1 L)

Tween-20 (Sigma, Кат. № P2287-100 мл)

Белок SOS1, aa564-1049, 6xHis tag (гистидиновая метка) (CYTOSKELETON, CS-GE02-XL)

EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), pH 8,0 (Gibco, 15575-038, 100 мл)

Pierce Coomassie (Bradford) Protein Assay Kit (набор для анализа белков по методу Бредфорда) (Thermo Pierce, 23200)

Колонки Illustra NAP-5 (GE, 17085301)

384-луночный планшет (Corning, номер продукта 3573)

Белок KRAS(1-169) G12C

Белок SOS1(594-1049)

Белок SOS1(564-1049)

Белки KRAS G12C и SOS1 расфасовывали в пробирки по 5 мкл или 20 мкл и замораживали в холодильнике -80°C.

Экспериментальный метод:

1. Приготовление буфера:

1×Загрузочный буфер: 20 mM HEPES, pH 7,5, 50 mM NaCl, 0,5 mM MgCl₂, 1 mM DTT (дитиотреитол), 5 mM EDTA

1×Уравновешивающий буфер: 20 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM DTT

1×Аналитический буфер: 20 mM HEPES, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 0,01% Tween-20, 1 mM DTT

2. Введение mant-GDP в KRAS G12C:

а. Готовили смешанный раствор 100 мкл mant-GDP и KRAS G12C с 1×загрузочным буфером: 60 мкМ KRAS G12C, 600 мкМ mant-GTP, инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут и проводили взаимодействие в темноте.

б. Добавляли 1 мкл 1 М MgCl₂ (конечная концентрация 10 мМ) для остановки взаимодействия, перемешивали раствор, переворачивая вверх дном в центрифужной пробирке, центрифугировали 3-5 секунд и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут.

в. Одновременно с инкубированием в течение 30 минут уравновешивали колонку NAP-5 с помощью 10 мл 1×стартового буфера до тех пор, пока не перестала капать жидкость.

г. Смешанный раствор 100 мкл mant-GDP и KRAS G12C добавляли по каплям в центр колонки NAP-5. После того, как образец полностью был введен в колонку NAP-5, добавляли 400 мкл 1×стартового буфера до тех пор, пока не перестала капать жидкость.

д. Добавляли 500 мкл 1×стартового буфера для элюирования и собирали элюат.

е. Проводили определение KRAS G12C-mant-GDP с помощью набора для количественного определения белка по Брэдфорду.

3. Эксперимент по обмену нуклеотидов:

а. Переносили 50 нл DMSO/соединения в 384-луночный планшет с помощью станции дозирования echo550.

б. Добавляли 10 мкл смеси ферментов в 384-луночный планшет и инкубировали с DMSO/соединением в течение 15 минут.

в. Инициировали реакцию с помощью 10 мкл смеси SOS1/GTP.

г. Сразу после реакции считывали величину флуоресценции при ex360/em440 (при длине волны возбуждения 360 нм/длине волны испускания 440 нм) в кинетическом режиме с помощью считывателя Nivo.

4. Анализ данных:

а. Использовали программное обеспечение Graphpad для обработки данных и рисования изображений.

б. Значение К получали в программе Graphpad путем подгонки однофазной экспериментальной модели.

в. $Z' = 1 - 3 \times (\text{SdK}_{\text{макс}} + \text{SdK}_{\text{мин}}) / (\text{средн.К}_{\text{макс}} - \text{средн.К}_{\text{мин}})$

г. % ингибирования рассчитывали по следующей формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = (\text{К}_{\text{макс}} - \text{К}_{\text{образца}}) / (\text{К}_{\text{макс}} - \text{К}_{\text{мин}}) \times 100$$

Макс: KRAS-mGDP + SOS1 + GTP

Мин: KRAS-mGDP + буфер

Результаты для соединений формулы (I) по примерам показаны в Таблице 1. Все остальные соединения по примерам, для которых результаты не показаны, имеют величину IC_{50} в отношении KRAS G12C не более 60 мкМ. Некоторые из этих соединений имеют величину IC_{50} в отношении KRAS G12C не более 50 мкМ, некоторые не более 40 мкМ, некоторые не более 30 мкМ, некоторые не более 20 мкМ, или не более 10 мкМ, или не более 5 мкМ, или не более 4 мкМ, или не более 3 мкМ, или не более 2 мкМ, или не более 1 мкМ, не более 500 нМ, не более 400 нМ, не более 300 нМ, не более 200 нМ или даже не более 100 нМ.

Таблица 1

№ примера	IC_{50} KRAS G12C (мкМ)
1	35,4
2	0,69
3	8,237
4	0,56
5	52,33
6	1,78
7	0,39
8	60,72
9	1,07
10	0,84
11	2,94
12	0,90
13	0,39
14	0,86

15	2,93
16	0,82
17	0,48
18	9,97
19	0,37
20	2,88
21	19
22	22,89
23	0,71
31	0,446

Анализ 2: анализ KRAS GDP FI

1. Готовили планшет с разведениями соединений.
 2. Переносили ингибитор/DMSO в планшет для анализа с помощью Echo.
 3. Готовили 1×аналитический буфер.
 4. Готовили смесь KRAS G12C, смесь SOS1, смесь GTP и смесь реагентов для обнаружения.
 5. Добавляли смесь KRAS G12C, смесь SOS1, смесь GTP.
 6. Добавляли смесь реагентов для обнаружения в планшет для анализа.
 7. Проводили кинетическое считывание при Ex580/Em620 в течение 120 минут.
- Результаты для соединений формулы (I) по примерам показаны в Таблице 2.

Таблица 2

№ примера	IC ₅₀ KRAS GDP FI (нМ)
24	132
25-b	37
26-b	1500
27-b	900
28	190
29-a	89
29-b	127
30	124
31	116
32-b	83

33-b	127
36-a	155
37	178
38	494
39	364
40-b	405

Анализ 3: анализ антипролиферации опухолевых клеток (анализ CTG (триплет цитозин-тимин-гуанин))

Тестируемые линии опухолевых клеток (MIA PaCa-2, NCI-H358 и A549) высевали в 96-луночный планшет в течение ночи, затем клетки обрабатывали серийно разведенными образцами тестируемого соединения в 9 концентрациях в трех повторностях. После 3-суточного инкубирования с тестируемым соединением проводили анализ CTG для оценки IC₅₀. Таким же образом тестировали 3 клеточные линии. В качестве положительного контроля использовали цисплатин.

Материалы и реагенты:

Среда RPMI-1640 (Hyclone, Кат. № SH30809.01)

Среда DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) (Hyclone, Кат. № SH30243.01)

Ham's F12K (модифицированная по способу Кина среда Хэма) (Gibco, Кат. № 21127-022)

FBS (фетальная бычья сыворотка) (Кат. №10099-141, Gibco)

Люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Кат. № G7572, Promega. Хранение при -20°C).

96-луночный планшет с крышкой, белый, с плоским дном, обработанный TC, полистироловый (Кат. № 3610, Corning®)

0,25% трипсин-EDTA (Кат. № 25200072, Gibco)

Оборудование:

BMRP004; CO₂-инкубатор, SANYO Electric Co., Ltd (02100400059).

Инвертированный микроскоп, Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp. (TAMIC0200)

Планшетный ридер Envision 2104 Multi Label Reader, PerkinElmer, USA (TAREA0011)

Анализатор жизнеспособности клеток Vi-Cell XR, Beckman Coulter (TACEL0030)

Метод:**-1 сутки: посев культур клеточных линий на планшет**

Доводили концентрацию клеток до соответствующего значения с помощью среды и в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли по 90 мкл клеточных суспензий (концентрацию клеток корректируют в соответствии с базой данных или анализом оптимизации плотности).

Инкубировали планшеты в течение ночи в инкубаторе с контролем влажности при 37°C с 5% CO₂.

0 сутки: считывание планшетов в момент времени 0 (T0) и обработка соединениями

3. Добавляли 10 мкл культуральной среды в каждую лунку планшета А для считывания в момент времени T0.

4. Выдерживали планшет и его содержимое при комнатной температуре в течение приблизительно 30 мин.

5. Добавляли 50 мкл реагента CellTiter-Glo® в каждую лунку для считывания в момент времени T0.

6. Смешивали содержимое в течение 2 минут на орбитальном шейкере, чтобы способствовать лизису клеток.

7. Оставляли планшет для инкубирования при комнатной температуре в течение 10 минут, чтобы стабилизировать люминесцентный сигнал. Примечание: неравномерный люминесцентный сигнал в стандартных планшетах может быть вызван температурными градиентами, неравномерным засевом клеток или краевыми эффектами в многостенных планшетах.

8. Наклеивали черный стикер BackSeal на дно каждого планшета.

9. Регистрировали люминесценцию с помощью ридера Envision Multi Label Reader.

10. Готовили разведения тестируемого соединения и положительного контроля (цисплатин). Добавляли 10 мкл 10×рабочих растворов тестируемого соединения в соответствующие лунки. Инкубировали тестируемые планшеты в инкубаторе с контролем влажности при 37°C с 5% CO₂.

3 сутки: считывание планшета для проведения анализа спустя 3 суток

11. Контролировали под микроскопом, чтобы убедиться, что клетки в контрольных лунках жизнеспособны.

12. После инкубирования в течение трех суток добавляли 50 мкл реагента CellTiter-Glo® в каждую лунку.

13. Смешивали содержимое в течение 2 минут на орбитальном шейкере, чтобы способствовать лизису клеток.

14. Оставляли планшет для инкубирования при комнатной температуре в течение 10 минут, чтобы стабилизировать люминесцентный сигнал.

15. Примечание: неравномерный люминесцентный сигнал в стандартных планшетах может быть вызван температурными градиентами, неравномерным засевом клеток или краевыми эффектами в многостенных планшетах.

16. Наклеивали черный стикер BackSeal на дно каждого планшета.

17. Регистрировали люминесценцию с помощью ридера Envision Multi Label Reader.

Анализ данных:

Данные отображали графически с помощью программы GraphPad Prism 5.0. Для расчета IC₅₀ была построена кривая зависимости доза-эффект с использованием модели нелинейной регрессии с сигмоидальной кривой доза-эффект. Формула коэффициента выживаемости показана ниже, а IC₅₀ был автоматически вычислен программой GraphPad Prism 5.0.

Коэффициент выживаемости (%): (Люминесценция при обработке тестируемым соединением-Люминесценция средняя контроля)/(Люминесценция без обработки-Люминесценция средняя контроля)×100%.

Люминесценция без обработки-Люминесценция средняя контроля принята за 100%, а Люминесценция средняя контроля принята за коэффициент выживаемости 0%. Значение T0 представляют в процентах от Люминесценции без обработки.

В Таблице 3 представлены результаты для соединений формулы (I) по примерам.

Таблица 3

	IC ₅₀ (нМ)		
	MIA PaCa-2	NCI-H358	A549
2	641,8	1343	более 5000
4	503,5	476	более 5000
19	более 5000	более 5000	более 5000
24	480		
24-a		407,1	
24-b		1457	
25-a	более 10		
25-b	1119		

26-a	4376		
26-b	2889		
27-a	2889		
27-b	2686		
28	1499		
29-a		148	
29-b	906,3	28,59	более 10000
30	72,74		
31	123,74		более 10000
32-a	3717		
32-b	188		
33-a	515,0	146,8	более 10000
33-b	148.4	62,71	более 10000
34-a	1226	201,9	более 10000
34-b	678,6	81,97	более 10000
35-a	2648	1178	более 10000
35-b	915,8	205,6	более 10000
41-a	819,8	175,8	
41-b	1119	280,2	
42	875,2	263,5	
43	766,3	257,2	
44-a	7083	1983	
44-b	480,8	146,6	
45-a	6446	3318	
45-b	492,3	483,1	
Цисплатин	14307	24979	31143

Пример 46

Фармакокинетическое исследование

Целью данного исследования является определение фармакокинетических параметров соединений в плазме крови у мышей ICR после внутривенного или перорального введения.

Приготовление тестируемого препарата

Препараты были составлены по рекомендации спонсора и приготовлены испытательным центром.

Носители: 60% PEG400 + 10% этанол + 30% вода (pH 7-8)

Тест-система

Вид и линия: мыши ICR (самцы)

Источник: Китайско-британская компания SIPPR Lab Animal Ltd, Шанхай

Количество животных: заказано: 8; необходимо: 6

Дизайн исследования

Группа	Количество животных	Величина дозы (мг/кг)	Концентрация дозы (мг/мл)	Объем дозы (мл/кг)	Путь введения	Образец для сбора
1	3	1	0,2	5	внутривенно	Плазма
2	3	10	1	10	перорально*	Плазма

*Перед пероральным введением животных не кормили. Питание животных, которым вводили препарат перорально, возобновляли через 4 часа после введения дозы.

Введение

Тестируемый препарат вводили однократно посредством внутривенного или перорального введения.

Интервалы сбора образцов

Группа внутривенного введения: после введения дозы через 5 мин; 15 мин; 30 мин; 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч.

Группа перорального введения: после введения дозы через 15 мин; 30 мин; 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч.

30~40 мкл/образец. Образцы помещали в пробирки, содержащие гепарин натрия, и хранили на льду до центрифугирования.

Методика анализа

Образцы крови для ФК-анализа центрифугировали при приблизительно 6800g в течение 6 минут при 2-8°C и полученную плазму переносили в пробирки с соответствующей маркировкой в течение 2 часов после сбора/центрифугирования крови и хранили в замороженном виде при температуре приблизительно -70°C.

Разработка методики и анализ биологических образцов для тестируемых препаратов (антикоагулянт гепарин натрия) были проведены испытательным центром посредством ЖХМС/МС. Результаты анализа были подтверждены с использованием контрольных образцов для погрешности метода. Точность более 66,7% контрольных образцов находилась в пределах 80-120% от известного значения (значений).

Фармакокинетический анализ

Стандартный набор параметров, включая площадь под кривой ($AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$), период полувыведения ($T_{1/2}$), максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) и время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) и другие параметры, были рассчитаны с помощью программы Phoenix WinNonlin 7.0 (Pharsight, США) руководителем исследования.

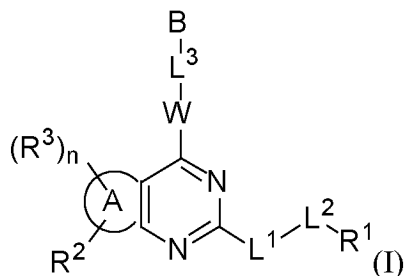
В Таблице 4 представлены результаты для соединений формулы (I) по примерам.

		29-b	33-b
Внутривенно	Доза (мг/кг массы тела)	1	1
	C_0 (начальная концентрация в плазме) (нМ)	658,53	434,85
	$T_{1/2}$ (ч)	1,59	2,74
	Cl (клиренс) (мл/кг/мин)	25,72	19,89
	Vd (объем распределения) (л/кг)	2,97	4,13
	AUC (нМ·ч)	993,28	1170,65
Перорально	Доза (мг/кг массы тела)	10	10
	C_{max} (нМ)	729,06	792,82
	$T_{1/2}$ (ч)	2,39	2,76
	T_{max} (ч)	0,42	1,00
	AUC (нМ·ч)	2583,31	6776,89
	F (относительная биодоступность) (%)	26,74	57,89

Предшествующее описание рассматривают только в качестве иллюстрации принципов настоящего изобретения. Кроме того, поскольку специалистам в данной области техники будут совершенно очевидны многочисленные модификации и изменения, нежелательно ограничивать изобретение точной трактовкой и указанным способом, описанными выше. Соответственно, можно считать, что все подходящие модификации и эквиваленты входят в объем изобретения, как определено прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо А выбрано из группы, состоящей из насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила и гетероарила;

L^1 представляет собой связь, O, S или $N(R^a)$;

L^2 выбран из группы, состоящей из связи, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

R^1 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^b ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^c ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, гидроксила, $-NR^dR^e$, $-C(O)NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^f , или

R^4 и R^5 , R^4 и R^6 , R^4 и R^7 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^cR^d$, карбоксигруппой, карбамоилом, арилом или гетероарилом;

W представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен одним или более чем одним R^g ;

L^3 представляет собой связь, алкил или $-NR^d$;

B представляет собой электрофильную группировку, способную образовывать ковалентную связь с остатком цистеина в положении 12 мутантного белка K-Ras G12C;

R^a независимо представляет собой водород или алкил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксигруппы, ацила, $-NR^dR^e$, карбамоила, карбоксигруппы, алкила, алкенила, алкинила, алкоксигруппы, алкоксиалкила, циклоалкилалкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, гидроксигруппы, $-NR^dR^e$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^d)(R^e)$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, алкоксигруппы, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, арила и гетероарила;

каждый из R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила и гетероарила возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой или амином;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, циано, гидроксигруппы, $-NR^cR^d$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксигруппы, $-NR^dR^e$, карбамоила, карбоксигруппы, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила и насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксигруппой, $-NR^dR^e$, карбоксигруппой, карбамоилом, галогеналкилом, арилом или гетероарилом;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой гетероарил.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой О.

6. Соединение по п. 1 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой связь.

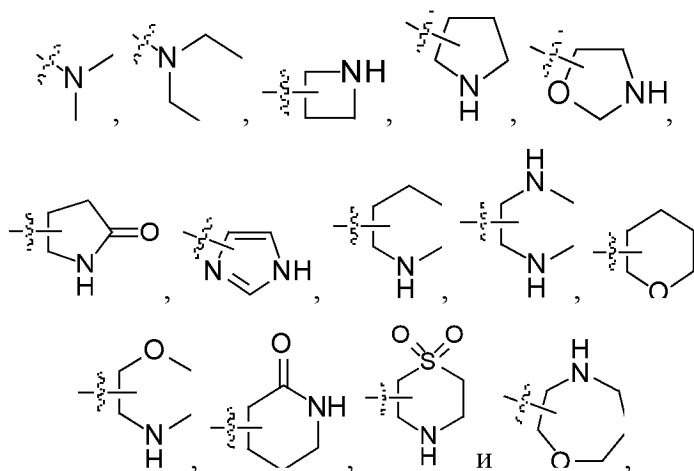
7. Соединение по п. 1 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой алкил.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой метил, этил или пропил.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен одним или более чем одним R^b .

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, циано, галогена, гидроксигруппы, ацила, $-NR^dR^e$, алкила, алкоксила, алкоксиалкила и циклоалкилалкила.

11. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^b .

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, ацила, $-NR^dR^e$, алкила, алкоксила, алкоксиалкила и циклоалкилалкила.

13. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b представляет собой галоген или алкил.

14. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^b представляет собой фтор, хлор или метил.

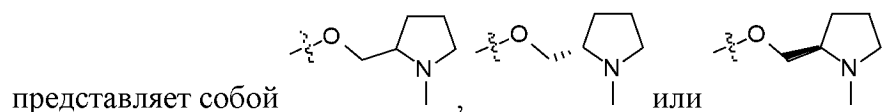
15. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1



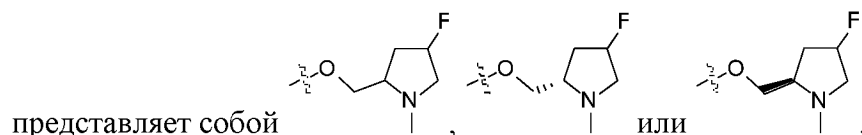
16. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1



17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где $-L^1-L^2-R^1$



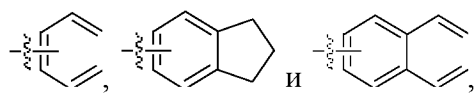
18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где $-L^1-L^2-R^1$



19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой арил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c .

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила.

21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из:



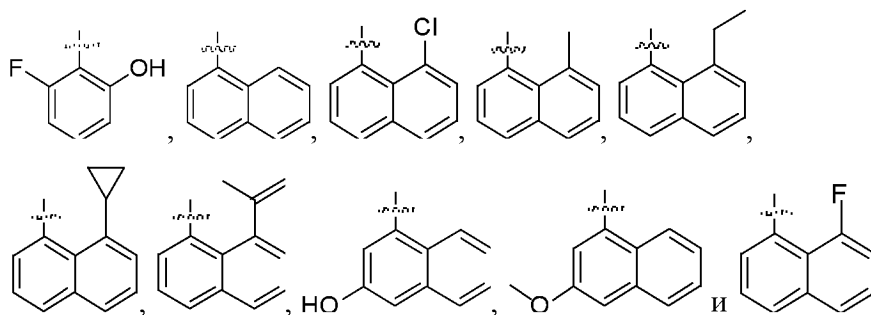
каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^c .

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила.

23. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного циклоалкила.

24. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, гидроксила, метила, этила, 2-метилпропенила, метоксила и циклопропила.

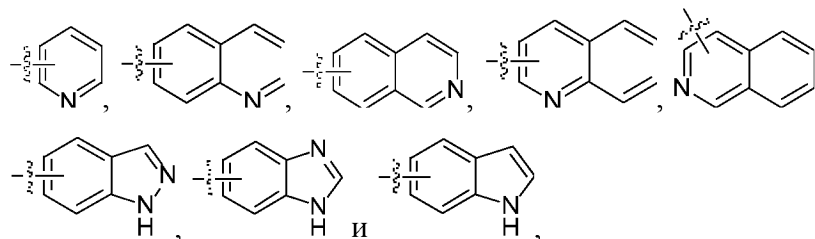
25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из:



26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гетероарил, возможно замещенный одним или более чем одним R^c .

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $-NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила.

28. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из:



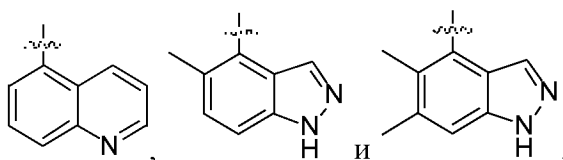
каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^c .

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксила, $-NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкоксила и насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c представляет собой галоген или алкил.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^c выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила и этила.

32. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из:



33. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из оксо, алкила и арила, где алкил и арил возможно замещены одним или более чем одним R^c .

34. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, $-NR^dR^e$, алкила.

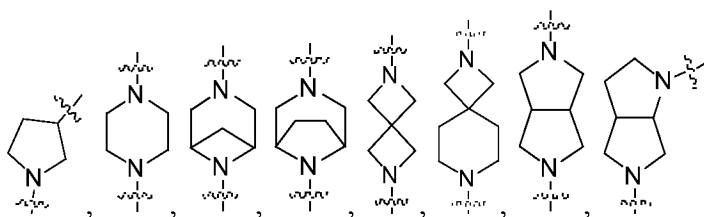
35. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из оксо, метила, этила, трифторметила и фенила.

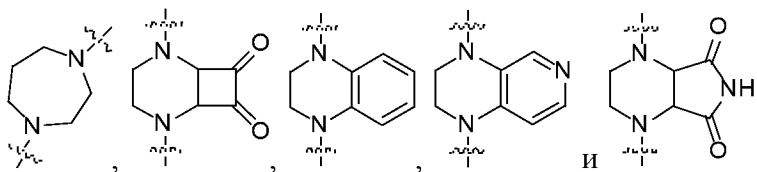
36. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где два R^3 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид и $-NR^cR^d$.

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, возможно замещенный одним или более чем одним R^g .

38. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^g представляет собой алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из циано, галогена и гидроксид.

39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W представляет собой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



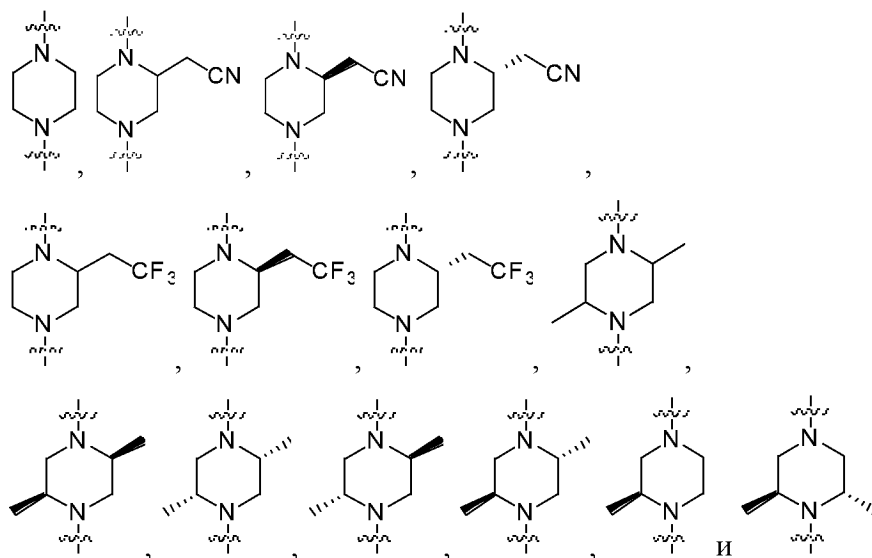


каждый из которых возможно замещен одним или более чем одним R^g .

40. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^g представляет собой алкил, возможно замещенный циано.

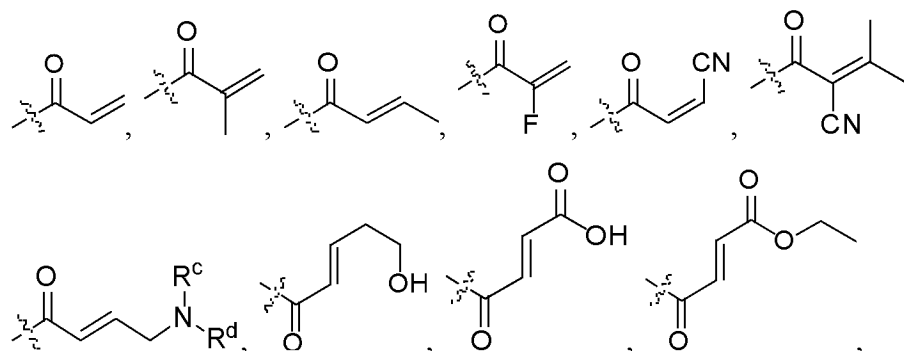
41. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^g представляет собой метил, возможно замещенный циано.

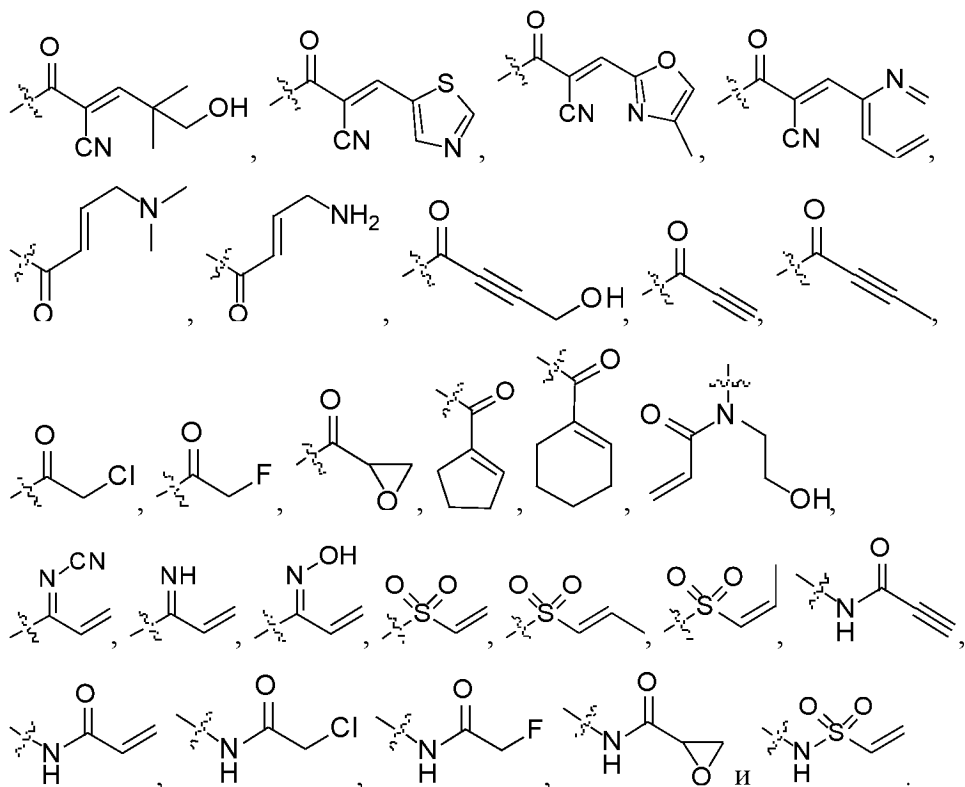
42. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где W выбран из группы, состоящей из:



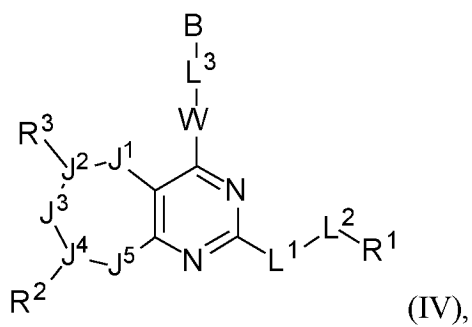
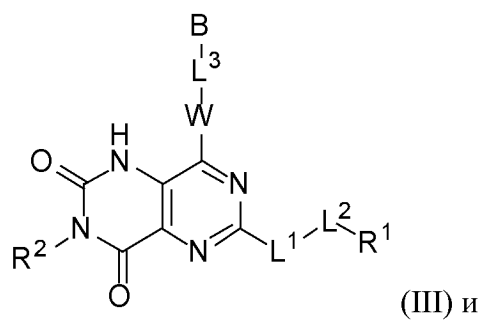
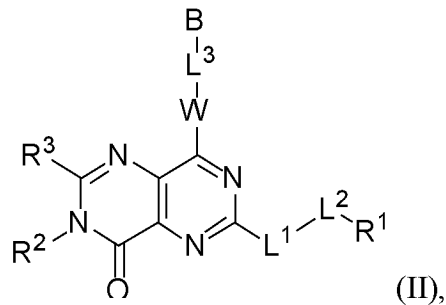
43. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^3 представляет собой связь или $-NR^d-$.

44. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где В выбран из группы, состоящей из:





45. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



где

J^1 отсутствует или представляет собой $CH(R^4)$, NR^4 , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^2 отсутствует или представляет собой CR^5 , N , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^3 отсутствует или представляет собой $CH(R^6)$, NR^6 , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^4 отсутствует или представляет собой CR^7 , N , SO_2 или $P(O)CH_3$;

J^5 отсутствует или представляет собой $CH(R^8)$, NR^8 , SO_2 или $P(O)CH_3$;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, гидроксиль, $-NR^dR^e$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила возможно замещен одним или более чем одним R^f ; или

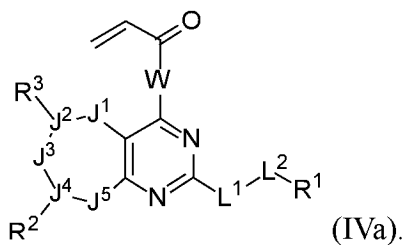
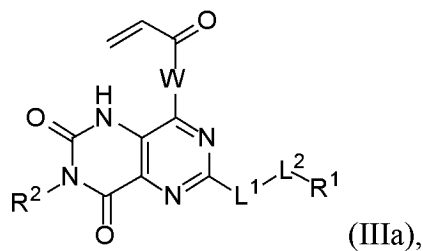
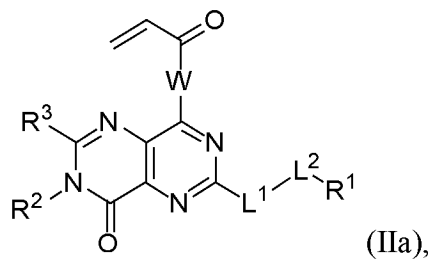
R^2 и любой из R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксиль, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

R^3 и любой из R^4 , R^5 , R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксиль, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

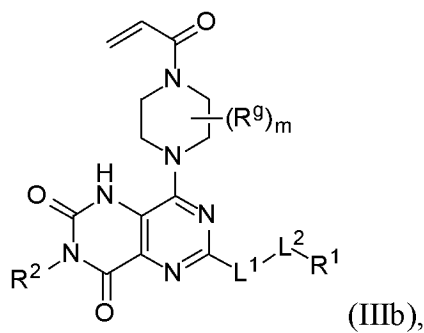
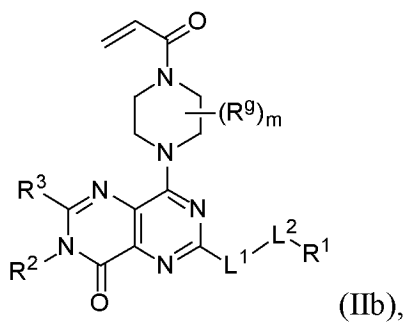
R^4 и любой из R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксиль, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом; или

R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил или насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, где каждый из циклоалкила и гетероцикла возможно замещен циано, галогеном, гидроксиль, $-NR^cR^d$, карбокси, карбамоилом, арилом или гетероарилом.

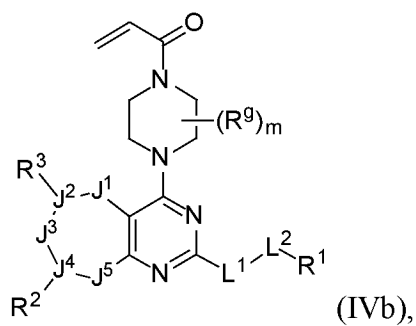
46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



47. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

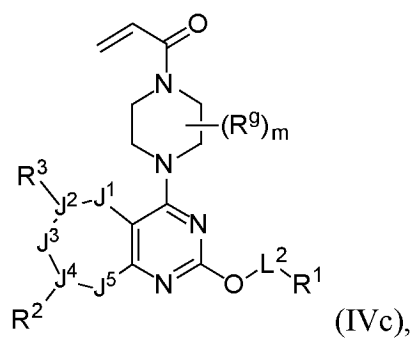
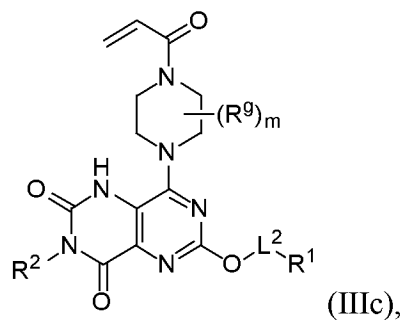
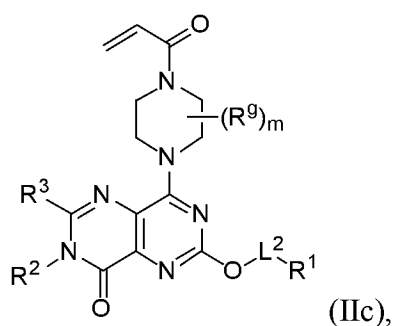


11



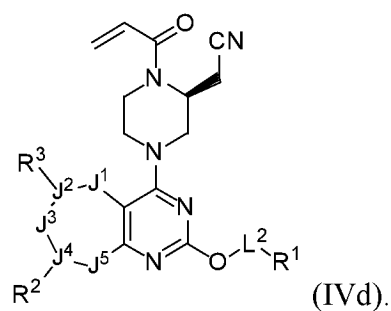
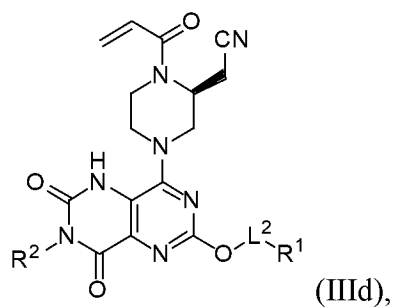
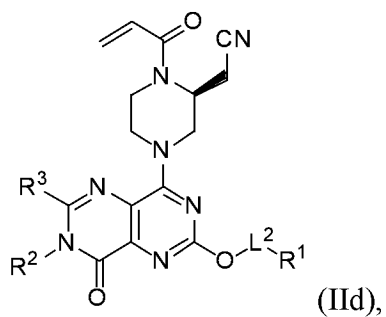
где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

48. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

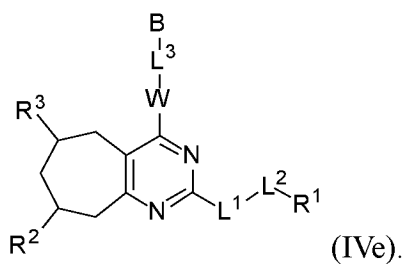


где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

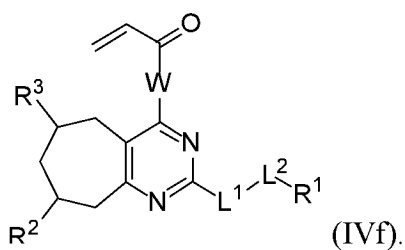
49. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



50. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

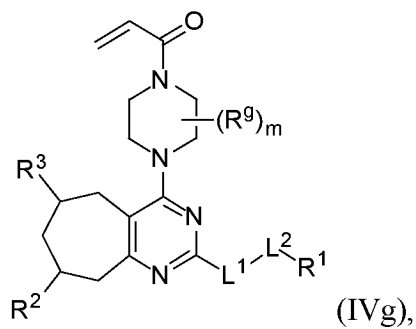


51. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



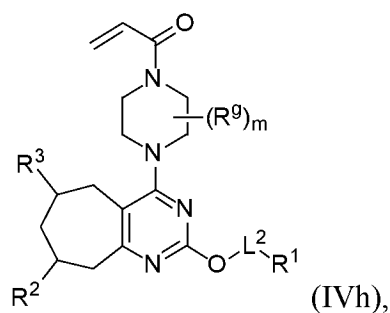
52. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

13



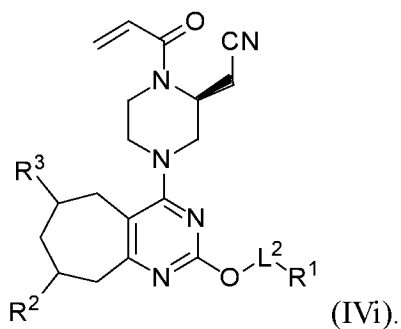
где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

53. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

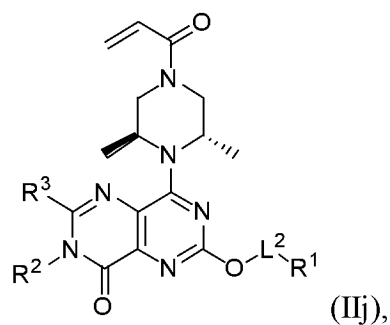


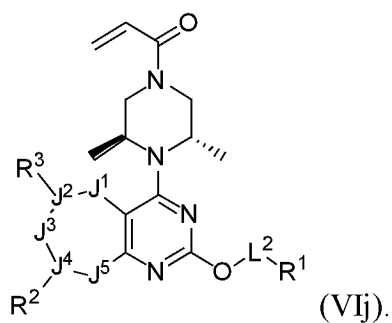
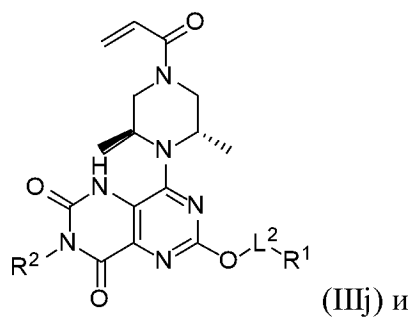
где m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

54. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:

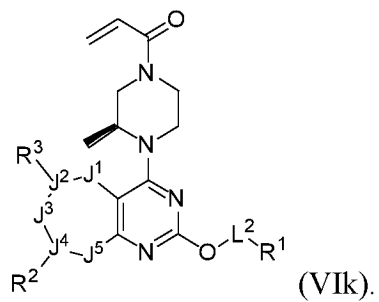
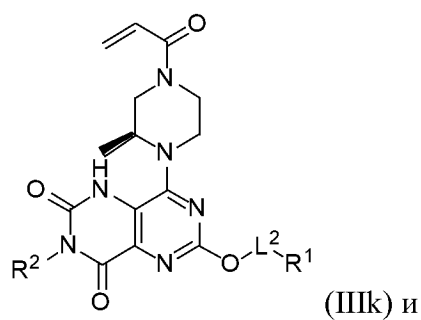
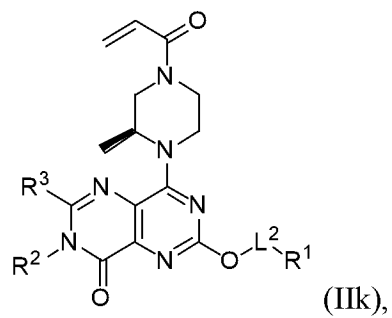


55. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



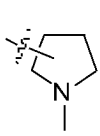
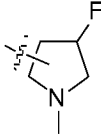


56. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:



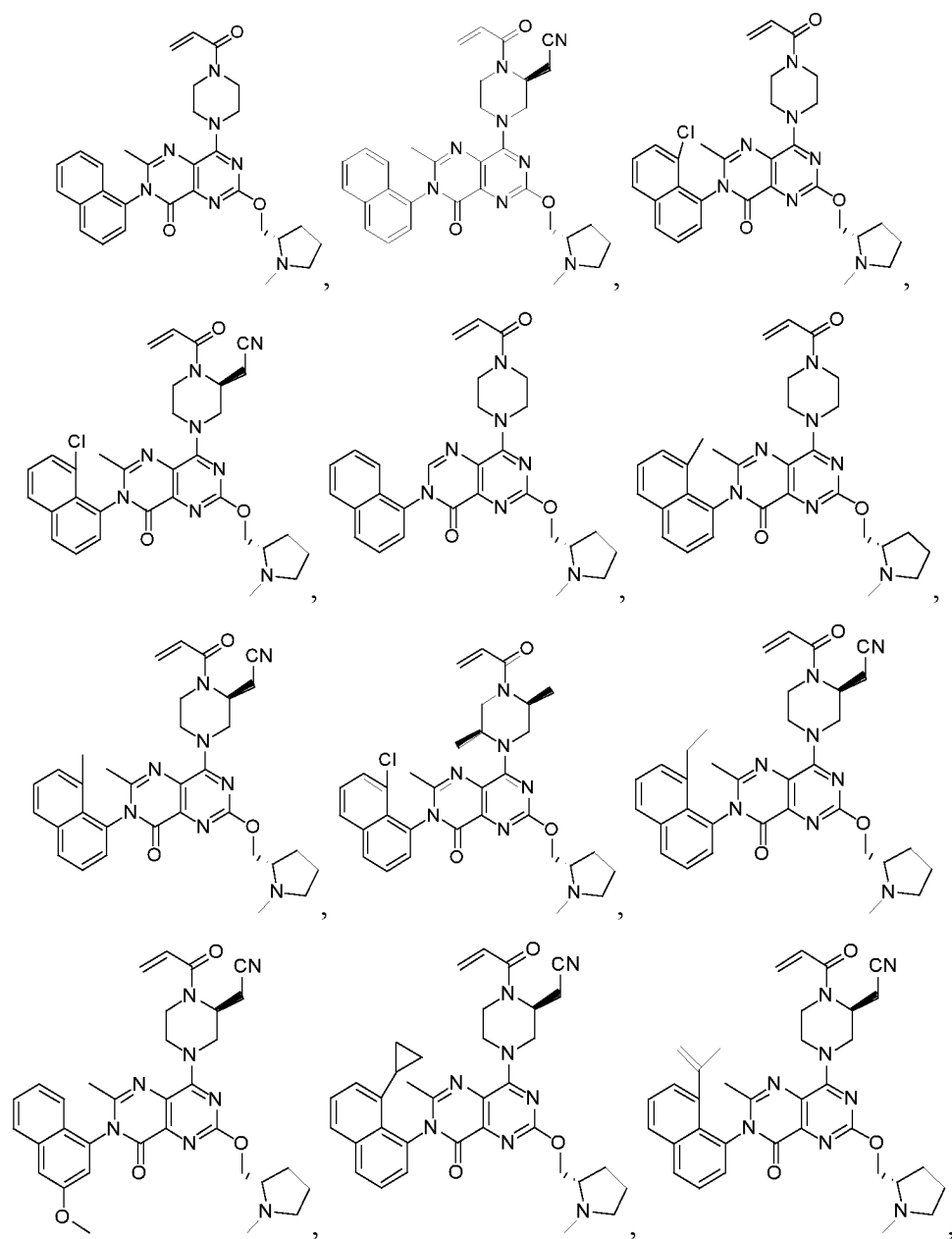
57. Соединение по любому из пп. 45-56 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой алкил.

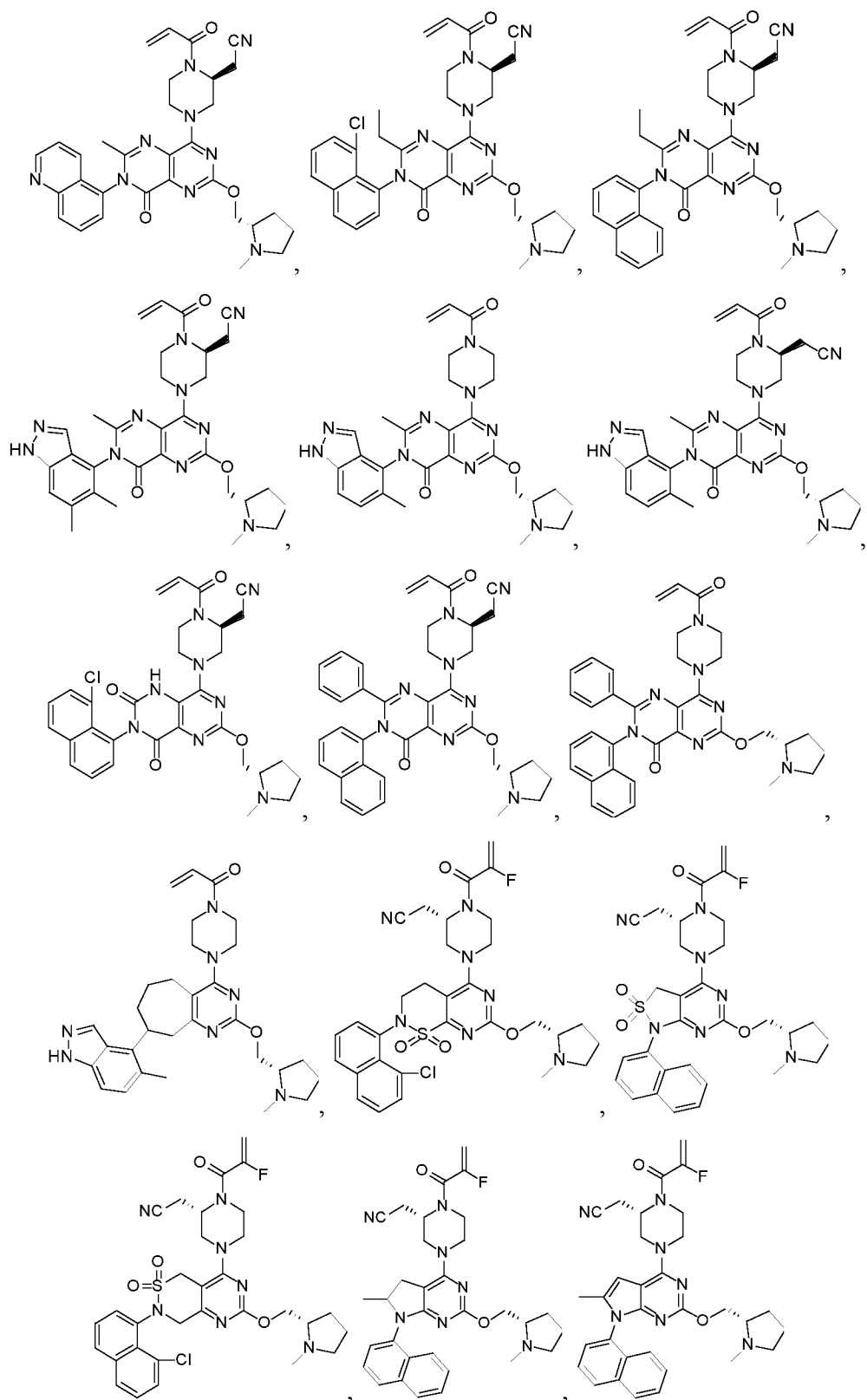
58. Соединение по любому из пп. 45-57 или его фармацевтически приемлемая

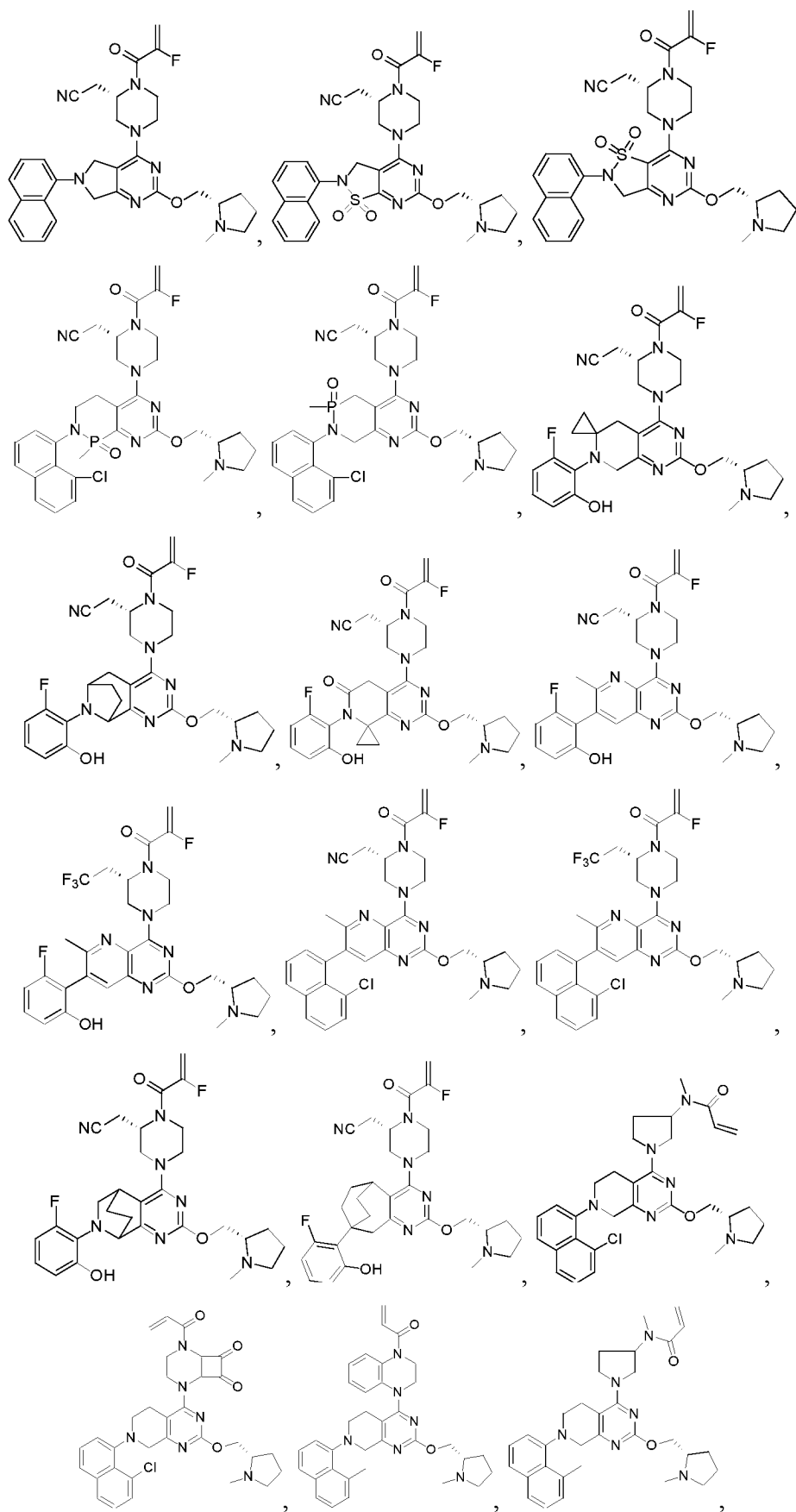
соль, где R^1 представляет собой  или .

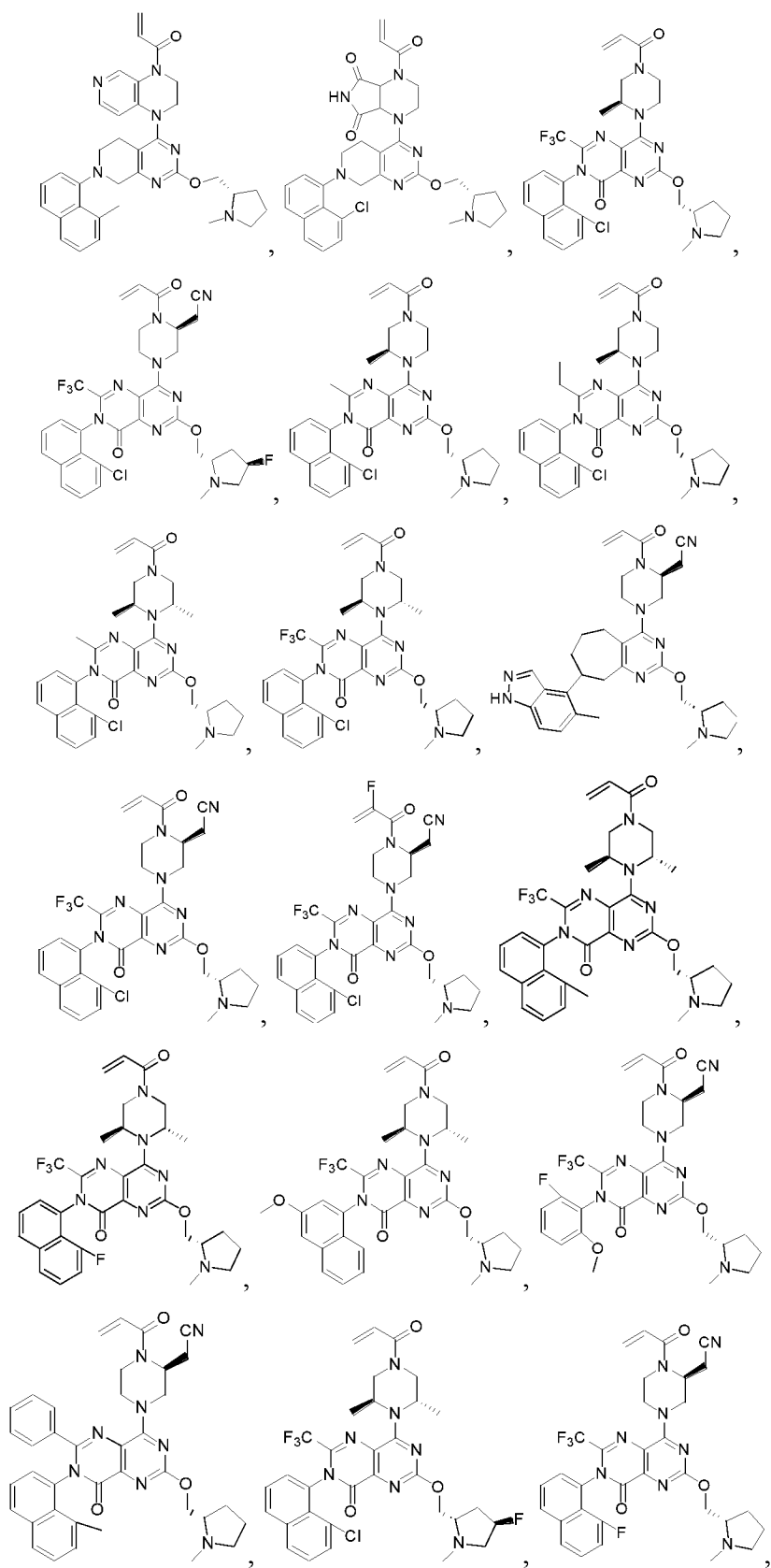
59. Соединение по любому из пп. 45-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из метила, этила или трифторметила.

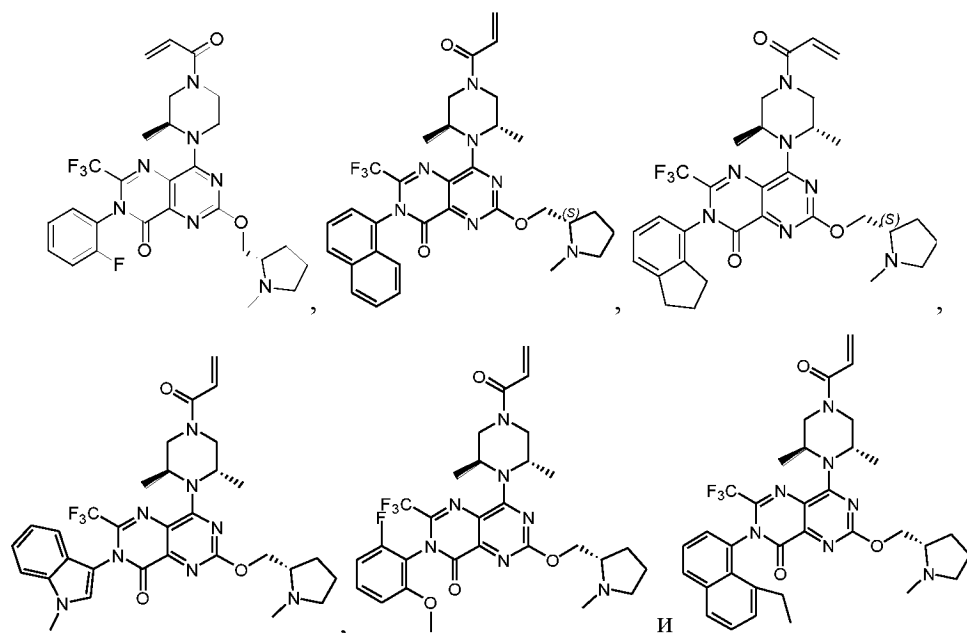
60. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из:











61. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

62. Фармацевтическая композиция по п. 61, изготовленная для перорального введения.

63. Фармацевтическая композиция по п. 61, изготовленная для инъекции.

64. Способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 61-63 нуждающемуся в этом субъекту.

65. Способ по п. 64, где рак представляет собой рак легкого, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анального канала, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, гемобластоз, колоректальный рак, рак фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, МҮН-ассоциированный полипоз или аденому гипофиза.

66. Способ по п. 64, где рак связан с мутацией KRAS G12C.

67. Способ по п. 66, где рак представляет собой гемобластоз, рак поджелудочной железы, МҮН-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.

68. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

а) определение того, что рак связан с мутацией KRAS G12C; и

б) введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 61-63.

69. Способ ингибирования метастазирования опухоли, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 61-63 нуждающемуся в этом субъекту.

70. Способ регулирования активности мутантного белка KRAS G12C, включающий взаимодействие мутантного белка KRAS G12C с соединением по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой солью или с фармацевтической композицией по любому из пп. 61-63.

71. Способ получения меченого мутантного белка KRAS G12C, включающий взаимодействие мутантного белка KRAS G12C с соединением по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой солью с получением меченого мутантного белка KRAS G12C.

72. Применение соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 61-63 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

73. Применение соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 61-63 в изготовлении лекарственного средства для ингибирования метастазирования опухоли.

74. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пп. 61-63 для лечения рака.

75. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пп. 61-63 для ингибирования метастазирования опухоли.