

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391061 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.07(22) Дата подачи заявки
2021.10.08

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ EGFR И/ИЛИ HER2 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 63/089,965; 63/151,468

(32) 2020.10.09; 2021.02.19

(33) US

(86) PCT/US2021/054191

(87) WO 2022/076831 2022.04.14

(88) 2022.07.07

(71) Заявитель:

СКОРПИОН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

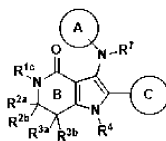
(72) Изобретатель:

Гусман-Перес Анхель, Милграм
Бенджамин К., Уайт Райан Д., Ст.
Жан, мл., Дэвид (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены химические соединения (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или лекарственная комбинация соединения), которые ингибируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB1) и/или рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2, ERBB2). Эти химические соединения применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышенная (например, избыточная) активация EGFR и/или HER2 способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта (например, человека). В настоящем описании также предложены композиции, содержащие их, а также способы их использования и изготовления.



A1

202391061

202391061

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577920EA/042

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ EGFR И/ИЛИ HER2 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным номером 63/089,965, поданной 9 октября 2020 г.; и предварительной заявки США с серийным номером 63/151,468, поданной 19 февраля 2021 г.; каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее описание предлагает химические соединения (например, соединение или фармацевтически приемлемую соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или лекарственную комбинацию соединения), которые ингибируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB1) и/или рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2, ERBB2). Эти химические соединения применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышенная (например, чрезмерная) активация EGFR и/или HER2 способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта (например, человека). В настоящем описании также предложены композиции, содержащие их, а также способы их использования и изготовления.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB1) и рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2, ERBB2) являются членами семейства белков, которые регулируют клеточные процессы, участвующие в росте опухоли, включая пролиферацию и дифференциацию. Несколько исследователей продемонстрировали роль EGFR и HER2 в развитии и раке (обзор в Salomon, et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995) 19:183-232, Klapper, et al., Adv. Cancer Res. (2000) 77, 25-79 и Hynes and Stern, Biochim. Biophys. Acta (1994) 1198:165-184). Сверхэкспрессия EGFR присутствует по меньшей мере в 70% случаев рака человека, таких как немелкоклеточная карцинома легкого (NSCLC), рак молочной железы, глиома и рак предстательной железы. Сверхэкспрессия HER2 встречается приблизительно в 30% всех случаев рака молочной железы. Он также вовлечен в другие виды рака человека, включая рак толстой кишки, яичников, мочевого пузыря, желудка, пищевода, легких, матки и предстательной железы. Сверхэкспрессия HER2 также коррелирует с плохим прогнозом при раке человека, включая метастазы и ранние рецидивы.

Таким образом, EGFR и HER2 широко признаны в качестве мишеней для дизайна и разработки методов лечения, которые могут специфически связывать и ингибировать активность тирозинкиназы и ее путь передачи сигнала в раковых клетках и, таким образом, могут служить в качестве диагностических или терапевтических агентов. Например, ингибиторы тирозинкиназы EGFR (TKI) являются эффективной клинической

терапией для пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) с мутацией EGFR на поздней стадии. Однако у подавляющего большинства пациентов заболевание прогрессирует после успешного лечения TKI EGFR. Общие механизмы резистентности включают приобретенные, вторичные мутации T790M, C797S и мутации вставки экзона 20 EGFR. Например, опухоли NSCLC могут иметь инсерционные мутации экзона 20 EGFR, которые по своей природе резистентны к существующим TKI EGFR.

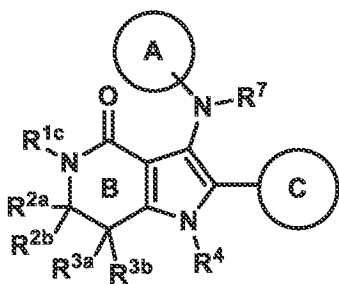
Сверхэкспрессия другого белка, киназы BUB1 (почкования, не ингибируемого бензимидазолом, BUB1), часто связана с пролиферирующими клетками, включая раковые клетки и ткани (Bolanos-Garcia VM and Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010). Этот белок является неотъемлемой частью сложной сети белков, образующих митотическую контрольную точку. Основная функция неудовлетворенной митотической контрольной точки состоит в том, чтобы удерживать комплекс/циклосому, стимулирующий анафазу (APC/C) в неактивном состоянии. Как только контрольная точка удовлетворяется, убиквитин-лигаза APC/C таргетирует циклин В и секурин для протеолитической деградации, что приводит к разделению спаренных хромосом и выходу из митоза.

Неполная функция митотической контрольной точки была связана с анеуплоидией и онкогенезом (см. Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008). Напротив, было установлено, что полное ингибирование митотической контрольной точки приводит к серьезной неправильной сегрегации хромосом и индукции апоптоза в опухолевых клетках (см. Kops GJ et al., Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005; Schmidt M и Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006; Schmidt M and Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007). Таким образом, ингибирование митотической контрольной точки посредством ингибирования киназы BUB1 представляет собой подход к лечению пролиферативных нарушений, включая солидные опухоли, такие как карциномы, саркомы, лейкозы и лимфоидные злокачественные новообразования, или другие нарушения, связанные с неконтролируемой клеточной пролиферацией.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В этом описании предложены химические соединения (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или лекарственная комбинация соединения), которые ингибируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB1) и/или рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2, ERBB2). Эти химические соединения применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышенная (например, чрезмерная) активация EGFR и/или HER2 способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта (например, человека). В этом описании также предложены композиции, содержащие их, а также способы их использования и изготовления.

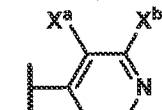
В одном аспекте, настоящее описание относится к соединениям Формулы (I):



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:



• X^a , X^b , где:

- каждый X^b независимо представляет собой X^1 , R^c или H; и
- каждый X^a независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиаалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;
- 2-пиридила или 3-пиридила, где каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- 2-пиридонила или 4-пиридонила, где каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d ;
- гетероарила, включающего 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d) и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- гетероарила, включающего 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- бициклического гетероарила, включающего 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;
- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

• гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c; и

• C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного X¹ и дополнительно необязательно замещенного от 1-4 R^c;

X¹ представляет собой -(X²)_m-L¹-R⁵, где: m равен 0 или 1;

X² выбран из группы, состоящей из:

• -O-, -N(R^N)- или -S(O)₀₋₂;



• C₂₋₆ алкенилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a;

• -C(=O)O-*, -C(=O)N(R^N)-* или -S(O)₁₋₂N(R^N)-*;

• -OC(=O)-*, -N(R^N)C(=O)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂-*;

• -OC(=O)N(R^N)-*, -N(R^N)C(=O)O-*, -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂N(R^N)-

*,

где звездочка представляет точку присоединения к L¹;

L¹ выбран из группы, состоящей из: связи и C₁₋₁₀ алкилена, необязательно замещенного от 1-6 R^a;

R⁵ выбран из группы, состоящей из:

• H;

• галогена;

• -OH;

• -NR^eR^f;

• -C₁₋₆ алкокси или -S(O)₀₋₂(C₁₋₆ алкила), где каждый независимо замещен от 1-6 R^a;

• -R^g;

• -L⁵-R^g;

• -R^{g2}-R^W или -R^{g2}-R^Y; и

• -L⁵-R^{g2}-R^W или -L⁵-R^{g2}-R^Y;

при условии, что:

когда L¹ представляет собой связь, тогда R⁵ выбран из группы, состоящей из: H, -R^g, -R^{g2}-R^W и -R^{g2}-R^Y; и

X¹ отличается от H, -OH или NH₂;

L⁵ выбран из группы, состоящей из: -O-, -S(O)₀₋₂, -NH и -N(R^d)-;

R^W представляет собой -L^W-W,

где L^W представляет собой C(=O), S(O)₁₋₂, OC(=O)*, NHC(=O)*, NR^dC(=O)*, NHS(O)₁₋₂* или NR^dS(O)₁₋₂*, где звездочка представляет точку присоединения к W, и

W выбран из группы, состоящей из:

- C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; или C_{3-10} алленила, каждый из которых необязательно замещен от 1-3 R^a и дополнительно необязательно замещен R^g , где W присоединен к L^W через sp^2 или sp гибридизированный атом углерода, с получением α,β -ненасыщенной системы; и

- бицикло[$x.y.0$]циклоалкила, необязательно замещенного от 1-2 R^c , где x равен 1 или 2; и y представляет собой целое число от 1 до 6;

R^Y выбран из группы, состоящей из: $-R^g$ и $-(L^g)_g-R^g$;

каждый из R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; $-OH$; $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$; $-CN$; $-R^b$; $-L^b-R^b$; $-NR^eR^f$; $-R^g$; $-(L^g)_g-R^g$; и $-C_{1-6}$ алкокси или $-C_{1-6}$ тиоалкокси, каждый независимо замещен от 1-6 R^a ; при условии, что R^{1c} отличается от галогена, $-CN$ или $-C(O)OH$; или

или две из переменных R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами Кольца B , к которым каждая присоединена, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов, каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом (в дополнение к $-N(R^{1c})-$, когда $-N(R^{1c})-$ образует часть конденсированного насыщенного или ненасыщенного кольца), где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W ;

Кольцо А представляет собой R^g ;

R^4 и R^7 независимо представляют собой H или R^d ;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из: $-OH$; галогена; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); и циано;

каждый случай R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен от 1-6 R^a ;

каждый случай L^b независимо представляет собой $C(=O)$; $C(=O)O$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)NH^*$; $C(=O)NR^d^*$; $S(O)_{1-2}NH^*$; или $S(O)_{1-2}N(R^d)^*$, где звездочка представляет точку присоединения к R^b ;

каждый случай R^c независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;

каждый случай R^d независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $NR'R''$, -OH, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); -OH; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^g независимо выбран из группы, состоящей из:

- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$ и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ; и

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c ;

каждый случай L^g независимо выбран из группы, состоящей из: -O-, -NH-, $-NR^d$, $-S(O)_{0-2}$, C(O) и C_{1-3} алкилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

каждый g независимо равен 1, 2 или 3;

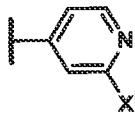
каждый R^{g2} представляет собой двухвалентную группу R^g ;

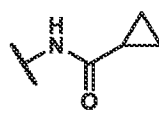
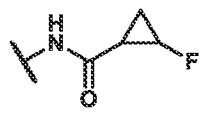
каждый случай R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из: H; -OH; и C_{1-4} алкил; а и

каждый случай R^N независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил.


В некоторых вариантах осуществления, при условии, что применяется одно или несколько из следующих:

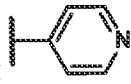
- когда R^{2a} и R^{2b} представляют собой H или метил; R^{3a} и R^{3b} представляют собой

H; Кольцо С представляет собой ; и X^b представляет собой H, метил, NH_2 ,

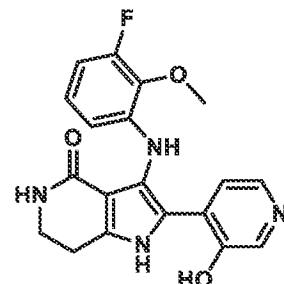
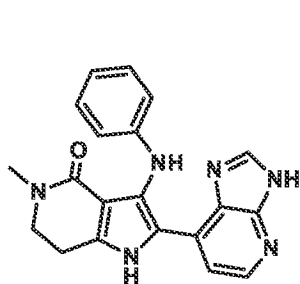
$NHC(=O)Me$, $NHC(=O)iPr$, $NHC(=O)NHet$, , , тогда Кольцо А отличается от незамещенного фенила;

- когда R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; Кольцо С представляет

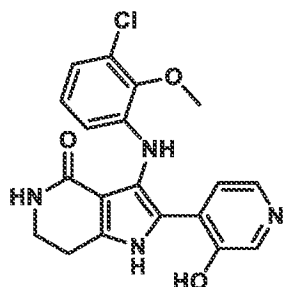
с собой  ; и X^a представляет собой метил или F, тогда **Кольцо А** отличается от незамещенного фенила;

когда R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; **Кольцо С** представляет собой , тогда **Кольцо А** отличается от 4-фторфенила; и

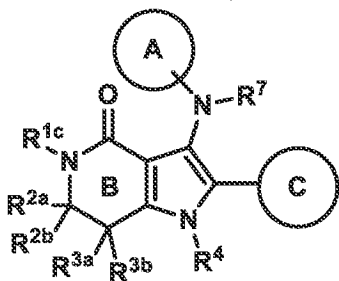
соединение отличается от:



или



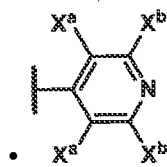
В одном аспекте, описание относится к соединению Формулы (I):



Formula (I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:



• X^a , X^b , где:

- каждый X^b независимо представляет собой X^1 , R^c или H; и
- каждый X^a независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и

-SF₅;

- 2-пиридила или 3-пиридила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;

- 2-пиридонила или 4-пиридонила, где каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d ;

- гетероарила, включающего 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;

- гетероарила, включающего 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;

- бициклического гетероарила, включающего 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- C₃₋₁₀ циклоалкила или C₃₋₁₀ циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

- C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного X^1 и дополнительно необязательно замещенного от 1-4 R^c ;

X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где: m равен 0 или 1;

X^2 выбран из группы, состоящей из:

- -O-, -N(R^N)- или -S(O)₀₋₂;



- -C₂₋₆ алкенилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

- -C(=O)O-*, -C(=O)N(R^N)-* или -S(O)₁₋₂N(R^N)-*;

- -OC(=O)-*, -N(R^N)C(=O)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂-*;

- -OC(=O)N(R^N)-*, -N(R^N)C(=O)O-*, -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂N(R^N)-

*,

где звездочка представляет точку присоединения к L^1 ;

L^1 выбран из группы, состоящей из: связи и C_{1-10} алкилена, необязательно замещенного от 1-6 R^a ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- H;
- галогена;
- -OH;
- -NR^eR^f;
- -C₁₋₆ алкокси или -S(O)₀₋₂(C₁₋₆ алкила), каждый независимо замещен от 1-6 R^a ;
- -R^g;
- -L⁵-R^g;
- -R^{g2}-R^W или -R^{g2}-R^Y; и
- -L⁵-R^{g2}-R^W или -L⁵-R^{g2}-R^Y;

при условии, что:

когда L^1 представляет собой связь, тогда R^5 выбран из группы, состоящей из: H, -R^g, -R^{g2}-R^W и -R^{g2}-R^Y; и

X^1 отличается от H, -OH или NH₂;

L^5 выбран из группы, состоящей из: -O-, -S(O)₀₋₂, -NH- и -N(R^d)-;

R^W представляет собой -L^W-W,

где L^W представляет собой C(=O), S(O)₁₋₂, OC(=O)*, NHC(=O)*, NR^dC(=O)*, NHS(O)₁₋₂* или NR^dS(O)₁₋₂*, где звездочка представляет точку присоединения к W , и

W выбран из группы, состоящей из:

- C₂₋₆ алкенила; C₂₋₆ алкинила; или C₃₋₁₀ алленила, каждый из которых необязательно замещен от 1-3 R^a и дополнительно необязательно замещен R^g , где W присоединен к L^W через sp^2 или sp гибридизированный атом углерода, с получением α,β -ненасыщенной системы; и

- бицикло[x.y.0]циклоалкила, необязательно замещенного от 1-2 R^c , где x равен 1 или 2; и y представляет собой целое число от 1 до 6;

R^Y выбран из группы, состоящей из: -R^g и -(L^g)_g-R^g;

каждый из R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; -OH; -C(O)OH или -C(O)NH₂; -CN; -R^b; -L^b-R^b; -NR^eR^f; -R^g; -(L^g)_g-R^g; -(L^g)_g-R^W; -(L^g)_g-R^{g2}-R^W; и -C₁₋₆ алкокси или -C₁₋₆ тиалкокси, где каждый независимо замещен от 1-6 R^a ; при условии, что R^{1c} отличается от галогена, -CN или -C(O)OH; или

две из переменных R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами Кольца B , к которым каждая присоединена, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом (в дополнение к -N(R^{1c})- когда -N(R^{1c})- образует часть конденсированного насыщенного или ненасыщенного кольца), где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

• где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^w ; или

один из R^{2a} и R^{2b} и один из R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен;

Кольцо А представляет собой R^g ;

R^4 и R^7 независимо представляют собой Н или R^d ;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из: -ОН; -галогена; - NR^eR^f ; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); и циано;

каждый случай R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен от 1-6 R^a ;

каждый случай L^b независимо представляет собой $C(=O)$; $C(=O)O$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)NH^*$; $C(=O)NR^d*$; $S(O)_{1-2}NH^*$; или $S(O)_{1-2}N(R^d)^*$, где звездочка представляет точку присоединения к R^b ;

каждый случай R^c независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; C_{1-4} алкокси необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; -ОН; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;

каждый случай R^d независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); -ОН; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: Н; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $NR'R''$, -ОН, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); -ОН; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^g независимо выбран из группы, состоящей из:

• C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

• гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

• гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы,

состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c; и

- C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c;

каждый случай L^g независимо выбран из группы, состоящей из: -O-, -NH-, -NR^d, -S(O)₀₋₂, C(O) и C₁₋₃ алкилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a;

каждый g независимо равен 1, 2 или 3;

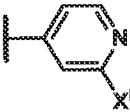
каждый R^{g2} представляет собой двухвалентную группу R^g;

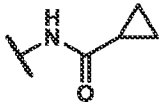
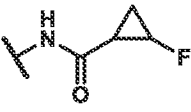
каждый случай R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из: H; -OH; и C₁₋₄ алкила; и

каждый случай R^N независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил или C₃₋₆ циклоалкил,

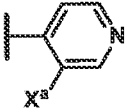
при условии, что применяется одно или несколько из следующих:

- когда R^{2a} и R^{2b} представляют собой H или метил; R^{3a} и R^{3b} представляют собой

H; Кольцо С представляет собой ; и X^b представляет собой H, метил, NH₂,

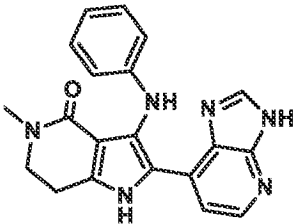
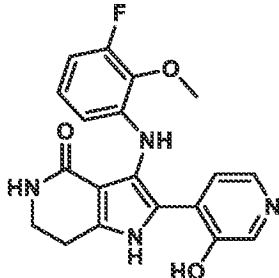
NHC(=O)Me, NHC(=O)iPr, NHC(=O)NHEt, , , тогда Кольцо А отличается от незамещенного фенила;

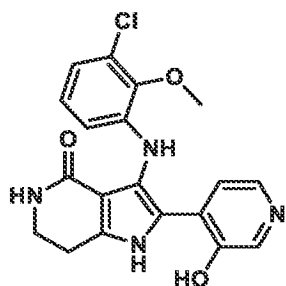
когда R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; Кольцо С представляет

собой ; и X^a представляет собой метил или F, тогда Кольцо А отличается от незамещенного фенила;

когда R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; Кольцо С

представляет собой , тогда Кольцо А отличается от 4-фторфенила; и

соединение  отличается от:  или



Также в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

Также в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение того, что рак ассоциирован с нарушенной регуляцией гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ лечения EGFR-ассоциированного заболевания или нарушения у субъекта, где способ включает введение субъекту, идентифицированному или диагностированному как имеющий EGFR-ассоциированное заболевание или нарушение, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем описании также предложен способ лечения EGFR-ассоциированного заболевания или нарушения у субъекта, где способ включает: определение того, что рак у субъекта является EGFR-ассоциированным заболеванием или нарушением; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе. Дополнительно, в настоящем документе предложен способ лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает введение субъекту, идентифицированному или диагностированному как имеющий EGFR-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например,

Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем описании также предложен способ лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает: определение того, что рак у субъекта является EGFR-ассоциированным раком; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ лечения субъекта, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, субъекту, имеющему анамнез, который указывает, что субъект имеет нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

Также в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает:

(a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора EGFR субъекту в течение некоторого периода времени;

(b) после (a), определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR со стадии (a); и

(c) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если субъект определен как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR со стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз первого ингибитора EGFR со стадии (a) субъекту, если субъект не был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR со стадии (a).

Дополнительно, в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора

EGFR, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если субъект определен как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR который ранее вводили субъекту; или

(c) введение дополнительных доз первого ингибитора EGFR субъекту, если субъект не был определен как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR, ранее вводимым субъекту.

Также в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора EGFR, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту.

Дополнительно, в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора EGFR, не имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение дополнительных доз первого ингибитора EGFR субъекту.

В настоящем описании также предложен способ ингибирования EGFR в клетке млекопитающего, где способ включает контакт клетки млекопитающего с эффективным количеством соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли.

также в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение того, что рак ассоциирован с

нарушением регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

Дополнительно в настоящем документе предложен способ лечения *HER2*-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает введение субъекту, идентифицированному или диагностированному как имеющий *HER2*-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем описании также предложен способ лечения *HER2*-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает: определение того, что рак у субъекта является *HER2*-ассоциированным раком; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, субъекту, имеющему анамнез, который указывает, что субъект имеет нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

Также в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) введение одной или нескольких доз первого ингибитора *HER2* субъекту в течение некоторого периода времени;

(b) после (a), определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору *HER2*, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором *HER2* со стадии (a); и

(c) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если субъект идентифицирован как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору *HER2*, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором *HER2* со стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз первого ингибитора HER2 со стадии (a) субъекту, если субъект не был идентифицирован как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору HER2, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором HER2 со стадии (a).

Дополнительно, в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак и которому ранее водили одну или несколько доз первого ингибитора HER2, одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором HER2, который ранее водили субъекту; и

(b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту если субъект идентифицирован как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору HER2, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором HER2 который ранее водили субъекту; или

(c) введение дополнительных доз первого ингибитора HER2 субъекту если субъект не был идентифицирован как имеющий раковую клетку, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору HER2, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором HER2 ранее вводимым субъекту.

Также в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому ранее водили одну или несколько доз первого ингибитора HER2 одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором HER2 который ранее водили субъекту; и

(b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, в виде монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту.

Дополнительно, в настоящем документе предложен способ лечения субъекта имеющего рак, где способ включает:

(a) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак и которому ранее водили одну или несколько доз первого ингибитора HER2 не имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2, которая

придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором HER2 который ранее водили субъекту; и

(b) введение дополнительных доз первого ингибитора HER2 субъекту.

В настоящем описании также предложен способ ингибирования HER2 в клетке млекопитающего, где способ включает контакт клетки млекопитающего с эффективным количеством соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли.

Также в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает (a) определение того, что рак ассоциирован с нарушенной регуляцией гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, и того, что рак ассоциирован с нарушенной регуляцией гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

Дополнительно, в настоящем документе предложен способ лечения EGFR-ассоциированного и HER2-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает введение субъекту, идентифицированного или диагностированного как имеющий EGFR-ассоциированный и HER2-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем описании также предложен способ лечения EGFR-ассоциированного и HER2-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает: определение того, что рак у субъекта является EGFR-ассоциированным и HER2-ассоциированным раком; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ лечения субъекта, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, предложенной в настоящем документе, субъекту, имеющему анамнез, который указывает, что субъект имеет нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них и нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

В настоящем описании также предложен способ ингибирования EGFR и HER2 в клетке млекопитающего, где способ включает контакт клетки млекопитающего с

эффективным количеством соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнение вышесказанному, в настоящем документе предложен способ ингибирования BUB (почкования, не ингибируемого бензимидазолом, BUB1-3) киназы. В некоторых вариантах осуществления, предложенные в настоящем документе способы включают способы ингибирования BUB11. Например, способ ингибирования BUB1 в клетке млекопитающего, где способ включает контакт клетки млекопитающего с эффективным количеством соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие варианты осуществления включают те, которые описаны в разделе «Подробное описание» и/или в формуле изобретения.

Дополнительные определения

Для облегчения понимания описания, изложенного в настоящем документе, ниже определен ряд дополнительных терминов. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем документе, хорошо известны и широко используются в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее описание. Каждый из патентов, заявок, опубликованных заявок и других публикаций, упомянутых в описании и прилагаемых приложениях, полностью включен в настоящее описание посредством ссылки.

Термин «приемлемый» по отношению к составу, композиции или ингредиенту, используемый в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

«АФИ» относится к активному фармацевтическому ингредиенту.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого химического соединения, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяют с использованием любого подходящего метода, такого как исследование повышения дозы.

Термин «эксципиент» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» означает

фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления, каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к составу соединения, который не вызывает значительного раздражения организма, в который его вводят, и не отменяет биологическую активность и свойства соединения. В некоторых случаях, фармацевтически приемлемые соли получают реакцией описанного в настоящем документе соединения с кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и подобные. В некоторых случаях, фармацевтически приемлемые соли получают реакцией соединения, имеющего кислотную группу, описанную в настоящем документе, с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция или магния, соли органических оснований, таких как дициклогексилламин, *N*-метил-*D*-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и подобные, или другими способами, определенными ранее. Фармакологически приемлемая соль конкретно не ограничена, пока ее можно использовать в лекарственных средствах. Примеры соли, которую описанные в настоящем документе соединения образуют с основанием, включают следующие: их соли с неорганическими основаниями, такими как натрий, калий, магний, кальций и алюминий; их соли с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин и этаноламин; их соли с основными аминокислотами, такими как лизин и орнитин; и соль аммония. Соли могут быть кислотно-аддитивными солями, которые конкретно представлены кислотно-аддитивными солями со следующими: минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, винная

кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота и этансульфоновая кислота; кислыми аминокислотами, такими как аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения, описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами (обозначаемыми в настоящем документе как «эксципиенты»), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или загустители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими: ректальное, пероральное, внутривенное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Термин «субъект» относится к животному, включая, но не ограничиваясь ими, примата (*например*, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

Термин «галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Термин «оксо» относится к двухвалентному атому кислорода с двойной связью (т.е. «=O»). Используемые в настоящем документе оксогруппы присоединены к атомам углерода с образованием карбониллов.

Термин «алкил» относится к насыщенному ациклическому углеводородному радикалу, который может быть прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное число атомов углерода. Например, C₁₋₁₀ указывает на то, что группа может содержать от 1 до 10 (включительно) атомов углерода. Алкильные группы могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или несколькими заместителями. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *изо*-пропил, *трет*-бутил, *n*-гексил. Термин «насыщенный», используемый в настоящем контексте, означает только одинарные связи, присутствующие между составляющими атомами углерода и другими доступными валентностями, занятыми водородом и/или другими заместителями, как определено в настоящем документе.

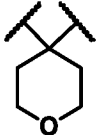
Термин «галогеналкил» относится к алкилу, в котором один или несколько атомов водорода замещены независимо выбранным галогеном.

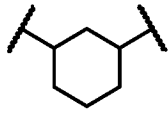
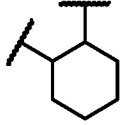
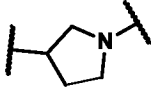
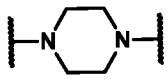
Термин «алкокси» относится к -O-алкильному радикалу (например, -OCH₃).

Термин «алкилен» относится к двухвалентному алкилу (например, -CH₂-). Аналогично, такие термины, как «циклоалкилен» и «гетероциклилен», относятся к двухвалентному циклоалкилу и гетероциклилу, соответственно. Во избежание сомнений, в «циклоалкилене» и «гетероциклилене» два радикала могут находиться на одном и том



же кольцевом атоме углерода (например, геминальный бирадикал, такой как или

или ) или на разных кольцевых атомах (например, на кольцевых атомах углерода и/или атомах азота (например, вицинальных кольцевых атомах углерода и/или азота))

(например, , , , ).

Термин «алкенил» относится к ациклической углеводородной цепи, которая может быть прямой цепью или разветвленной цепью, имеющей одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Алкенильная группа содержит указанное число атомов углерода. Например, C₂₋₆ указывает на то, что группа может иметь от 2 до 6 (включительно) атомов углерода. Алкенильные группы могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или несколькими заместителями.

Термин «алкинил» относится к ациклической углеводородной цепи, которая может быть прямой цепью или разветвленной цепью, имеющей одну или несколько тройных связей углерод-углерод. Алкинильная группа содержит указанное число атомов углерода. Например, C₂₋₆ указывает на то, что группа может иметь от 2 до 6 (включительно) атомов углерода. Алкинильные группы могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или несколькими заместителями.

Термин «арил» относится к моно-, би-, три- или полициклической группе с 6-20 атомами углерода, в которой по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим (например, моноциклическая с 6 атомами углерода, бициклическая с 10 атомами углерода или трициклическая с 14 атомами углерода система ароматических колец); и где 0, 1, 2, 3 или 4 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил и подобные.

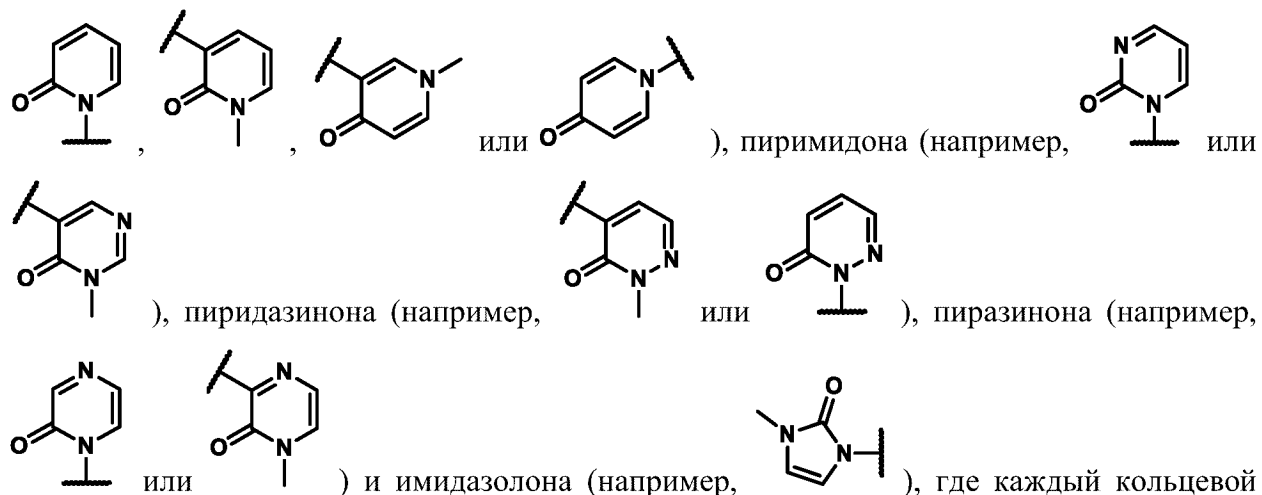
Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к циклическим насыщенным углеводородным группам, имеющим, например, от 3 до 20 атомов углерода в кольце, предпочтительно, от 3 до 16 атомов углерода в кольце, и более предпочтительно, от 3 до 12 атомов углерода в кольце, или от 3 до 10 атомов углерода в кольце, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце, где циклоалкильная группа может быть необязательно замещена. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкил может включать множество конденсированных и/или мостиковых колец. Неограничивающие примеры конденсированного/мостикового циклоалкила включают: бицикло[1,1,0]бутан, бицикло[2,1,0]пентан, бицикло[1,1,1]пентан, бицикло[3,1,0]гексан, бицикло[2,1,1]гексан, бицикло[3,2,0]гептан, бицикло[4,1,0]гептан, бицикло[2,2,1]гептан, бицикло[3,1,1]гептан, бицикло[4,2,0]октан, бицикло[3,2,1]октан, бицикло [2,2,2]октан и подобные. Циклоалкил также включает спироциклические кольца (например, спироциклический бицикл, в котором два кольца связаны только через один атом).

Неограничивающие примеры спироциклических циклоалкилов включают спиро[2,2]пентан, спиро[2,5]октан, спиро[3,5]нонан, спиро[3,5]нонан, спиро[3,5]нонан, спиро[4,4]нонан, спиро[2,6]нонан, спиро[4,5]декан, спиро[3,6]декан, спиро[5,5]ундекан и подобные. Термин «насыщенный», используемый в настоящем контексте, означает только одинарные связи, присутствующие между составляющими атомами углерода.

Термин «циклоалкенил», используемый в настоящем документе, означает частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 20 атомов углерода в кольце, предпочтительно, от 3 до 16 атомов углерода в кольце, и более предпочтительно, от 3 до 12 атомов углерода в кольце, или от 3 до 10 атомов углерода в кольце, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце, где циклоалкенильная группа может быть необязательно замещена. Примеры циклоалкенильных групп включают, без ограничения, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. В качестве частично ненасыщенных циклических углеводородных групп, циклоалкенильные группы могут иметь любую степень ненасыщенности при условии, что в кольце присутствует одна или несколько двойных связей, ни одно из колец в кольцевой системе не является ароматическим, и циклоалкенильная группа в целом не является полностью насыщенной. Циклоалкенил может включать множество конденсированных и/или мостиковых и/или спироциклических колец.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, означает моно-, би-, три- или полициклическую группу, имеющую от 5 до 20 атомов в кольце, альтернативно, 5, 6, 9, 10 или 14 атомов в кольце; где по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, и по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим (но не обязательно должно быть кольцом, содержащим гетероатом, например, тетрагидроизохинолинилом, например, тетрагидрохинолинилом). Гетероарильные группы могут быть либо незамещенными, либо замещенными одним или несколькими заместителями. Примеры гетероарила включают тиенил, пиридинил, фурил, оксазолил, оксадиазолил, пирролил, имидазолил, триазолил, тиодиазолил, пиразолил, изоксазолил, тиадиазолил, пиранил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиазолил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотриазолил, циннолинил, индазолил, индолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, пуринил, тиенопиридинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, хиназолинил, хинолинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, пиразоло [3,4-*b*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, пиразоло[4,3-*c*]пиридинил, пиразоло[4,3-*b*]пиридинил, тетразолил, хроман, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин, бензо[*d*][1,3]диоксол, 2,3-дигидробензофуран, тетрагидрохинолин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин, изоиндолин и другие. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил выбран из тиенила, пиридинила, фурила,

пиразолила, имидазолила, изоиндолинила, пиранила, пиазинила и пиаримидинила. В целях пояснения, гетероарил также включает ароматические лактамы, ароматические циклические мочевины или их винилогичные аналоги, в которых каждый кольцевой атом азота, смежный с карбонилем, является третичным (т. е. все три валентности заняты не водородными заместителями), таким как один или несколько из пиридона (например,



), пиридазинона (например,), пиразинона (например,) и имидазолна (например,), где каждый кольцевой азот, смежный с карбонилем, является третичным (т.е. оксогруппа (т.е. «=O») в настоящем описании является составной частью гетероарильного кольца).

Термин «гетероцикл» относится к моно-, би-, три- или полициклической насыщенной кольцевой системе с 3-16 атомами в кольце (например, 5-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической кольцевой системе), содержащей 1-3 гетероатома, если моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая или полициклическая, где указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если они моноциклические, бициклические или трициклические, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклических групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и подобные. Гетероцикл может включать несколько конденсированных и мостиковых колец. Неограничивающие примеры конденсированных/мостиковых гетероциклов включают: 2-азабицикло[1,1,0]бутан, 2-азабицикло[2,1,0]пентан, 2-азабицикло[1,1,1]пентан, 3-азабицикло[3,1,0]гексан, 5-азабицикло[2,1,1]гексан, 3-азабицикло[3,2,0]гептан, октагидроциклопента[с]пиррол, 3-азабицикло[4,1,0]гептан, 7-азабицикло[2,2,1]гептан, 6-азабицикло[3,1,1]гептан, 7-азабицикло[4,2,0]октан, 2-азабицикло[2,2,2]октан, 3-азабицикло[3,2,1]октан, 2-оксабицикло[1,1,0]бутан, 2-оксабицикло[2,1,0]пентан, 2-оксабицикло[1,1,1]пентан, 3-оксабицикло[3,1,0]гексан, 5-оксабицикло[2,1,1]гексан, 3-оксабицикло[3,2,0]гептан, 3-оксабицикло[4,1,0]гептан, 7-оксабицикло[2,2,1]гептан, 6-оксабицикло[3,1,1]гептан, 7-оксабицикло[4,2,0]октан, 2-оксабицикло[2,2,2]октан, 3-оксабицикло[3,2,1]октан и подобные. Гетероцикл также включает спироциклические

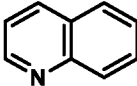
кольца (например, спироциклический бицикл, где два кольца соединены только одним атомом). Неограничивающие примеры спироциклических гетероциклических соединений включают 2-азаспиро[2,2]пентан, 4-азаспиро[2,5]октан, 1-азаспиро[3,5]нонан, 2-азаспиро[3,5]нонан, 7-азаспиро[3,5]нонан, 2-азаспиро[4,4]нонан, 6-азаспиро[2,6]нонан, 1,7-дiazаспиро[4,5]декан, 7-азаспиро[4,5]декан, 2,5-дiazаспиро[3,6]декан, 3-азаспиро[5,5]ундекан, 2-оксаспиро[2,2]пентан, 4-оксаспиро[2,5]октан, 1-оксаспиро[3,5]нонан, 2-оксаспиро[3,5]нонан, 7-оксаспиро[3,5]нонан, 2-оксаспиро[4,4]нонан, 6-оксаспиро[2,6]нонан, 1,7-диоксаспиро[4,5]декан, 2,5-диоксаспиро[3,6]декан, 1-оксаспиро[5,5]ундекан, 3-оксаспиро[5,5]ундекан, 3-окса-9-азаспиро[5,5]ундекан и подобные. Термин «насыщенный», используемый в настоящем контексте, означает только одинарные связи, присутствующие между составляющими атомами кольца и другими доступными валентностями, занятыми водородом и/или другими заместителями, как определено в настоящем документе.

Термин «гетероциклоалкенил», используемый в настоящем документе, означает частично ненасыщенную циклическую кольцевую систему с 3-16 атомами в кольце (например, 5-8-членную моноциклическую, 8-12-членную бициклическую или 11-14-членную трициклическую кольцевую систему), содержащую 1-3 гетероатома, если моноциклическая, 1-6 гетероатомов, если бициклическая, или 1-9 гетероатомов, если трициклическая или полициклическая, где указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если они моноциклические, бициклические или трициклические, соответственно), где 0, 1, 2 или 3 атома каждого кольца могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклоалкенильных групп включают, без ограничения, тетрагидропиридил, дигидропиразинил, дигидропиридил, дигидропирролил, дигидрофуранил, дигидротиофенил. В качестве частично ненасыщенных циклических групп, гетероциклоалкенильные группы могут иметь любую степень ненасыщенности при условии, что в кольце присутствует одна или несколько двойных связей, ни одно из колец в системе колец не является ароматическим, и гетероциклоалкенильная группа в целом не является полностью насыщенной. Гетероциклоалкенил может включать несколько конденсированных и/или мостиковых и/или спироциклических колец.

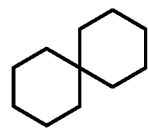
Используемые в настоящем документе примеры ароматических колец включают: бензол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, пиридон, пиррол, пиразол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол и подобные.

В настоящем документе, когда кольцо описывается как «частично ненасыщенное», это означает, что указанное кольцо имеет одну или несколько дополнительных степеней ненасыщенности (в дополнение к степени ненасыщенности, приписываемой самому кольцу; например, одну или несколько двойных или тройных связей между атомами составляющими кольцо), при условии, что кольцо не является ароматическим. Примеры таких колец включают: циклопентен, циклогексен, циклогептен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, дигидропиррол, дигидрофуран, дигидротиофен и подобные.

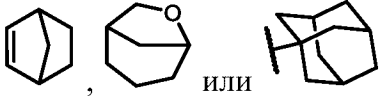
Во избежание сомнений, и если не указано иное, для колец и циклических групп (например, арила, гетероарила, гетероциклила, гетероциклоалкенила, циклоалкенила, циклоалкила и подобных, описанных в настоящем документе), содержащих достаточное количество кольцевых атомов для образования бициклических или кольцевых систем более высокого порядка (например, трициклических, полициклических кольцевых систем), понятно, что такие кольца и циклические группы охватывают те, которые имеют конденсированные кольца, в том числе те, в которых точки слияния расположены (i) на соседних кольцевых атомах (например, [x.x,0] кольцевые системы, в которых 0

представляет мостик из нулевого атома (например, )); (ii) на одном кольцевом

атоме (спиро-конденсированные кольцевые системы) (например,  или

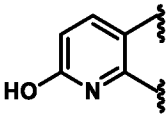


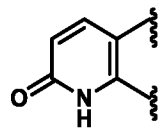
) или (iii) на непрерывном массиве кольцевых атомов (мостиковые кольцевые

системы, имеющие все длины мостиков >0) (например, ).

Кроме того, предполагается, что атомы, составляющие соединения по настоящим вариантам осуществления, включают все изотопные формы таких атомов. Изотопы, используемые в настоящем документе, включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Кроме того, предполагается, что соединения, описанные в настоящем документе в общем или конкретно, включают все таутомерные формы. Так, например, соединение,

содержащее группу: , включает таутомерную форму, содержащую группу:



. Точно так же, пиридиновая или пиримидиновая группа, которая, как описано, необязательно замещена гидроксильной группой, включает таутомерные формы пиридона или пиримидона.

Предложенные в настоящем документе соединения могут охватывать различные стереохимические формы. Соединения также охватывают диастереомеры, а также оптические изомеры, например, смеси энантиомеров, включая рацемические смеси, а также индивидуальные энантиомеры и диастереомеры, которые возникают вследствие

структурной асимметрии в некоторых соединениях. Если не указано иное, когда описанное соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет один или несколько хиральных центров, подразумевается, что оно представляет все возможные стереоизомеры соединения.

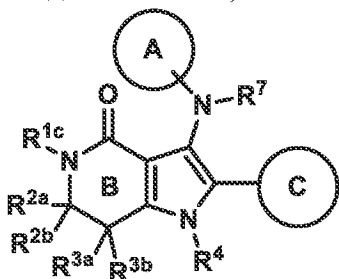
Подробности одного или нескольких вариантов осуществления изобретения представлены на прилагаемых чертежах и в описании ниже. Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из описания и чертежей, а также из Формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем описании предложены химические соединения (например, соединение или фармацевтически приемлемая соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или лекарственная комбинация соединения), которые ингибируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB1) и/или рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2, ERBB2). Эти химические соединения применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором повышенная (например, чрезмерная) активация EGFR и/или HER2 способствует патологии и/или симптомам, и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения (например, рака) у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления, химические соединения, предложенные в настоящем документе, могут ингибировать киназу EGFR и/или киназу HER2, которые имеют мутацию экзона 20 (например, любую из мутаций экзона 20, описанных в настоящем документе). Мутации экзона 20 могут придавать внутреннюю резистентность к ингибиторам EGFR и/или HER2, и в настоящее время существует лишь ограниченное количество таргетных терапий, одобренных для субъектов с этими мутациями. В настоящем описании также предложены композиции, содержащие предложенные в настоящем документе химические соединения, а также способы их применения и изготовления.

Соединения формул (I)

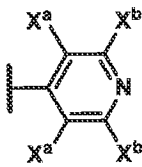
В одном аспекте, настоящее описание относится к соединениям Формулы (I):



Formula (I)

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

Кольцо C выбрано из группы, состоящей из:

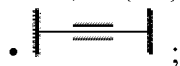


• X^a , X^b , где:

- каждый X^b независимо представляет собой X^1 , R^c или H; и
 - каждый X^a независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;
 - 2-пиридила или 3-пиридила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
 - 2-пиридонила или 4-пиридонила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d ;
 - гетероарила, включающего 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
 - гетероарила, включающего 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
 - бициклического гетероарила, включающего 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$ и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;
 - C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;
 - гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и
 - C_{6-10} арила, необязательно замещенного X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где: m равен 0 или 1;

X^2 выбран из группы, состоящей из:

• -O-, -N(R^N)- или -S(O)₀₋₂;



• C₂₋₆ алкенилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

• -C(=O)O-*, -C(=O)N(R^N)-* или -S(O)₁₋₂N(R^N)-*;

• -OC(=O)-*, -N(R^N)C(=O)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂-*;

• -OC(=O)N(R^N)-*, -N(R^N)C(=O)O-*, -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂N(R^N)-

*,

где звездочка представляет точку присоединения к L^1 ;

L^1 выбран из группы, состоящей из: связи и C₁₋₁₀ алкилена, необязательно замещенного от 1-6 R^a ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

• H;

• галогена;

• -OH;

• -NR^eR^f;

• -C₁₋₆ алкокси или -S(O)₀₋₂(C₁₋₆ алкила), каждый независимо замещен от 1-6 R^a ;

• -R^g;

• -L⁵-R^g;

• -R^{g2}-R^W или -R^{g2}-R^Y; и

• -L⁵-R^{g2}-R^W или -L⁵-R^{g2}-R^Y;

при условии, что:

когда L^1 представляет собой связь, тогда R^5 выбран из группы, состоящей из: H, -R^g, -R^{g2}-R^W и -R^{g2}-R^Y; и

X^1 отличается от H, -OH или NH₂;

L^5 выбран из группы, состоящей из: -O-, -S(O)₀₋₂, -NH и -N(R^d)-;

R^W представляет собой -L^W-W,

где L^W представляет собой C(=O), S(O)₁₋₂, OC(=O)*, NHC(=O)*, NR^dC(=O)*, NHS(O)₁₋₂* или NR^dS(O)₁₋₂*, где звездочка представляет точку присоединения к W , и

W выбран из группы, состоящей из:

• C₂₋₆ алкенила; C₂₋₆ алкинила; или C₃₋₁₀ алленила, каждый из которых необязательно замещен от 1-3 R^a и дополнительно необязательно замещен R^g , где W присоединен к L^W через sp^2 или sp гибридизированный атом углерода, с получением α,β -ненасыщенной системы; и

• бицикло[x.y.0]циклоалкила, необязательно замещенного от 1-2 R^c , где x равен 1 или 2; и y представляет собой целое число от 1 до 6;

R^Y выбран из группы, состоящей из: -R^g и -(L^g)_g-R^g;

каждый из R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; -OH; -C(O)OH или -C(O)NH₂; -CN; -R^b; -L^b-R^b; -NR^eR^f; -R^g; -(L^g)_g-R^g; и -C₁₋₆

алкокси или $-C_{1-6}$ тиаалкокси, каждый независимо замещен от 1-6 R^a ; при условии, что R^{1c} отличается от галогена, $-CN$ или $-C(O)OH$; или

или две из переменных R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которым каждая присоединена, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом (в дополнение к $-N(R^{1c})-$, когда $-N(R^{1c})-$ образует часть конденсированного насыщенного или ненасыщенного кольца), где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^w ;

Кольцо А представляет собой R^g ;

R^4 и R^7 независимо представляют собой H или R^d ;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из: $-OH$; галогена; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); и циано;

каждый случай R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен от 1-6 R^a ;

каждый случай L^b независимо представляет собой $C(=O)$; $C(=O)O$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)NH^*$; $C(=O)NR^d*$; $S(O)_{1-2}NH^*$; или $S(O)_{1-2}N(R^d)^*$, где звездочка представляет точку присоединения к R^b ;

каждый случай R^c независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиаалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;

каждый случай R^d независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $NR'R''$, $-OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^g независимо выбран из группы, состоящей из:

- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c;

- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c; и

- C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c;

каждый случай L^g независимо выбран из группы, состоящей из: -O-, -NH-, -NR^d, -S(O)₀₋₂, C(O) и C₁₋₃ алкилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a;

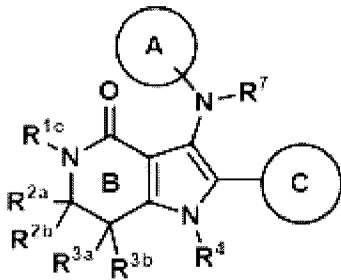
- каждый g независимо равен 1, 2 или 3;

- каждый R^{g2} представляет собой двухвалентную группу R^g;

каждый случай R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из: H; -OH; и C₁₋₄ алкила; и

каждый случай R^N независимо представляет собой H, C₁₋₃ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

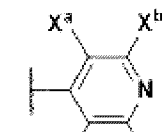
В одном аспекте, настоящее описание относится к соединениям Формулы (I):



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемой соли, где:

Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:



- X^a, X^b, X^c, X^d, где:

- каждый X^b независимо представляет собой X¹, R^c или H; и

- каждый X^a независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена; циано; C₁₋₁₀ алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a; C₂₋₆ алкенила; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ алкила); -S(O)(=NH)(C₁₋₄ алкила); -NR^eR^f; -OH; -S(O)₁₋₂NR'R''; -C₁₋₄ тиоалкокси; -NO₂; -C(=O)(C₁₋₁₀ алкила); -C(=O)O(C₁₋₄ алкила); -C(=O)OH; -C(=O)NR'R''; и -SF₅;

- 2-пиридила или 3-пиридила, каждый независимо замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c;

- 2-пиридонила или 4-пиридонила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d ;

- гетероарила, включающего 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;

- гетероарила, включающего 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;

- бициклического гетероарила, включающего 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- C₃₋₁₀ циклоалкила или C₃₋₁₀ циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

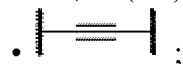
- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

- C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;

X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где: m равен 0 или 1;

X^2 выбран из группы, состоящей из:

- -O-, -N(R^N)- или -S(O)₀₋₂;



- C₂₋₆ алкенилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

- -C(=O)O-*, -C(=O)N(R^N)-* или -S(O)₁₋₂N(R^N)-*;

- -OC(=O)-*, -N(R^N)C(=O)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂-*;

- -OC(=O)N(R^N)-*, -N(R^N)C(=O)O-*, -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂N(R^N)-*

*,

где звездочка представляет точку присоединения к L^1 ;

L^1 выбран из группы, состоящей из: связи и C₁₋₁₀ алкилена, необязательно замещенного от 1-6 R^a ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- H;
- галогена;
- -OH;
- $-NR^eR^f$;
- $-C_{1-6}$ алкокси или $-S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкила), каждый независимо замещен от 1-6 R^a ;
- $-R^g$;
- $-L^5-R^g$;
- $-R^{g2}-R^W$ или $-R^{g2}-R^Y$; и
- $-L^5-R^{g2}-R^W$ или $-L^5-R^{g2}-R^Y$;

при условии, что:

когда L^1 представляет собой связь, тогда R^5 выбран из группы, состоящей из: H, $-R^g$, $-R^{g2}-R^W$ и $-R^{g2}-R^Y$; и

X^1 отличается от H, -OH или NH_2 ;

L^5 выбран из группы, состоящей из: -O-, $-S(O)_{0-2}$, -NH и $-N(R^d)-$;

R^W представляет собой $-L^W-W$,

где L^W представляет собой $C(=O)$, $S(O)_{1-2}$, $OC(=O)^*$, $NHC(=O)^*$, $NR^dC(=O)^*$, $NHS(O)_{1-2}^*$ или $NR^dS(O)_{1-2}^*$, где звездочка представляет точку присоединения к W , и

W представляет собой C_{2-6} алкенил; C_{2-6} алкинил; или C_{3-10} алленил, каждый из которых необязательно замещен от 1-3 R^a и дополнительно необязательно замещен R^g , где W присоединен к L^W через sp^2 или sp гибридный атом углерода, с получением α,β -ненасыщенной системы; и

R^Y выбран из группы, состоящей из: $-R^g$ и $-(L^g)_g-R^g$;

каждый из R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; -OH; $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$; -CN; $-R^b$; $-L^b-R^b$; $-NR^eR^f$; $-R^g$; $-(L^g)_g-R^g$; и $-C_{1-6}$ алкокси или $-C_{1-6}$ тиоалкокси, каждый независимо замещен от 1-6 R^a ; при условии, что R^{1c} отличается от галогена, -CN или $-C(O)OH$; или

или две из переменных R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которым каждая присоединена, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

• где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом (в дополнение к $-N(R^{1c})-$, когда $-N(R^{1c})-$ образует часть конденсированного насыщенного или ненасыщенного кольца), где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

• где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W ;

Кольцо А представляет собой R^g ;

R^4 и R^7 независимо представляют собой H или R^d ;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из: -OH; -галогена; -

NR^eR^f ; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{CONR}'\text{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); и циано;

каждый случай R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен от 1-6 R^a ;

каждый случай L^b независимо представляет собой $\text{C}(=\text{O})$; $\text{C}(=\text{O})\text{O}$; $\text{S}(\text{O})_{1-2}$; $\text{C}(=\text{O})\text{NH}^*$; $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d*$; $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NH}^*$; или $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{N}(\text{R}^d)^*$, где звездочка представляет точку присоединения к R^b ;

каждый случай R^c независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{S}(\text{O})(=\text{NH})(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{OH}$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{C}_{1-4}$ тиоалкокси; $-\text{NO}_2$; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-10}$ алкила); $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; и $-\text{SF}_5$;

каждый случай R^d независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными R^a ; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{CONR}'\text{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{OH}$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: H ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{CONR}'\text{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{OH}$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^g независимо выбран из группы, состоящей из:

- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $\text{N}(\text{H})$, $\text{N}(\text{R}^d)$, O и $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $\text{N}(\text{H})$, $\text{N}(\text{R}^d)$, O и $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ; и

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c ;

каждый случай L^g независимо выбран из группы, состоящей из: $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^d$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$, $\text{C}(\text{O})$ и C_{1-3} алкилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

каждый g независимо равен 1, 2 или 3;

каждый R^{g2} представляет собой двухвалентную группу R^g ;

каждый случай R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из: H ; $-\text{OH}$; и C_{1-}

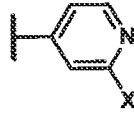
4 алкила; и

каждый случай R^N независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления, при условии, что применяется одно или несколько из следующих:

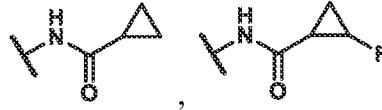
- когда R^{2a} и R^{2b} представляют собой H или метил; R^{3a} и R^{3b} представляют собой

H; **Кольцо С** представляет собой



; и X^b представляет собой H, метил, NH_2 ,

$NHC(=O)Me$, $NHC(=O)iPr$, $NHC(=O)NEt$,

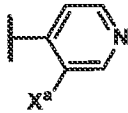


, тогда **Кольцо А**

отличается от незамещенного фенила;

- когда R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; **Кольцо С** представляет

собой



; и X^a представляет собой метил или F, тогда **Кольцо А** отличается от

незамещенного фенила;

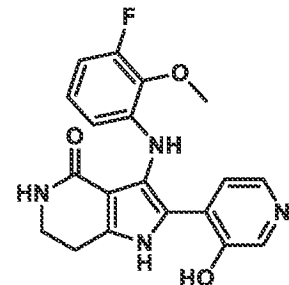
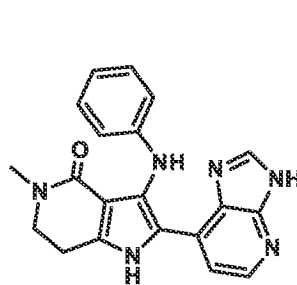
- когда R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; **Кольцо С**

представляет собой

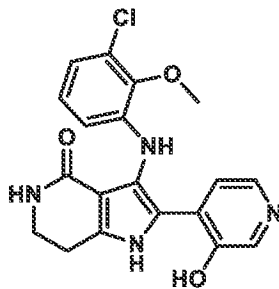


, тогда **Кольцо А** отличается от 4-фторфенила; и

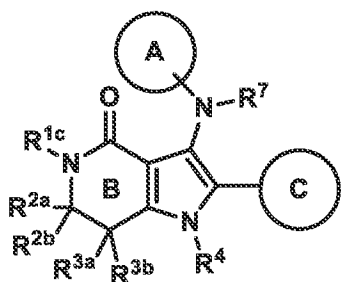
соединение отличается от:



или



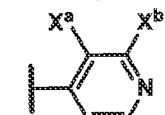
В одном аспекте, настоящее описание относится к соединению Формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:



• X^a , X^b , где:

- каждый X^b независимо представляет собой X^1 , R^c или H; и
- каждый X^a независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;
- 2-пиридила или 3-пиридила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- 2-пиридонила или 4-пиридонила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d ;
- гетероарила, включающего 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- гетероарила, включающего 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- бициклического гетероарила, включающего 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;
- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

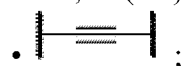
• гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c; и

• C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c;

X¹ представляет собой -(X²)_m-L¹-R⁵, где: m равен 0 или 1;

X² выбран из группы, состоящей из:

• -O-, -N(R^N)- или -S(O)₀₋₂;



• -C₂₋₆ алкенилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a;

• -C(=O)O-*, -C(=O)N(R^N)-* или -S(O)₁₋₂N(R^N)-*;

• -OC(=O)-*, -N(R^N)C(=O)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂-*;

• -OC(=O)N(R^N)-*, -N(R^N)C(=O)O-*, -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* или -N(R^N)S(O)₁₋₂N(R^N)-

*,

где звездочка представляет точку присоединения к L¹;

L¹ выбран из группы, состоящей из: связи и C₁₋₁₀ алкилена, необязательно замещенного от 1-6 R^a;

R⁵ выбран из группы, состоящей из:

• H;

• галогена;

• -OH;

• -NR^eR^f;

• -C₁₋₆ алкокси или -S(O)₀₋₂(C₁₋₆ алкила), где каждый независимо замещен от 1-6 R^a;

• -R^g;

• -L⁵-R^g;

• -R^{g2}-R^W или -R^{g2}-R^Y; и

• -L⁵-R^{g2}-R^W или -L⁵-R^{g2}-R^Y;

при условии, что:

когда L¹ представляет собой связь, тогда R⁵ выбран из группы, состоящей из: H, -R^g, -R^{g2}-R^W и -R^{g2}-R^Y; и

X¹ отличается от H, -OH или NH₂;

L⁵ выбран из группы, состоящей из: -O-, -S(O)₀₋₂, -NH- и -N(R^d)-;

R^W представляет собой -L^W-W,

где L^W представляет собой C(=O), S(O)₁₋₂, OC(=O)*, NHC(=O)*, NR^dC(=O)*, NHS(O)₁₋₂* или NR^dS(O)₁₋₂*, где звездочка представляет точку присоединения к W, и

W выбран из группы, состоящей из:

- C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; или C_{3-10} алленила, каждый из которых необязательно замещен от 1-3 R^a и дополнительно необязательно замещен R^g , где W присоединен к L^W через sp^2 или sp гибридизированный атом углерода, с получением α, β -ненасыщенной системы; и

- бицикло[$x.y.0$]циклоалкила, необязательно замещенного от 1-2 R^c , где x равен 1 или 2; и y представляет собой целое число от 1 до 6;

R^Y выбран из группы, состоящей из: $-R^g$ и $-(L^g)_g-R^g$;

каждый из R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; $-OH$; $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$; $-CN$; $-R^b$; $-L^b-R^b$; $-NR^eR^f$; $-R^g$; $-(L^g)_g-R^g$; $-(L^g)_g-R^W$; $-(L^g)_g-R^{g2}-R^W$; и $-C_{1-6}$ алкокси или $-C_{1-6}$ тиоалкокси, каждый независимо замещен от 1-6 R^a ; при условии, что R^{1c} отличается от галогена, $-CN$ или $-C(O)OH$; или

две из переменных R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждая присоединена, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом (в дополнение к $-N(R^{1c})-$, когда $-N(R^{1c})-$ образует часть конденсированного насыщенного или ненасыщенного кольца), где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W ; или

один из R^{2a} и R^{2b} и один из R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В** к которым каждый присоединен;

Кольцо А представляет собой R^g ;

R^4 и R^7 независимо представляют собой H или R^d ;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из: $-OH$; галогена; $-NR^eR^f$; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); и циано;

каждый случай R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен от 1-6 R^a ;

каждый случай L^b независимо представляет собой $C(=O)$; $C(=O)O$; $S(O)_{1-2}$; $C(=O)NH^*$; $C(=O)NR^d^*$; $S(O)_{1-2}NH^*$; или $S(O)_{1-2}N(R^d)^*$, где звездочка представляет точку присоединения к R^b ;

каждый случай R^c независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;

каждый случай R^d независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила,

необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: H ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $NR'R''$, $-OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^g независимо выбран из группы, состоящей из:

- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ; и

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c ;

каждый случай L^g независимо выбран из группы, состоящей из: $-O-$, $-NH-$, $-NR^d$, $-S(O)_{0-2}$, $C(O)$ и C_{1-3} алкилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

каждый g независимо равен 1, 2 или 3;


каждый R^{g2} представляет собой двухвалентную группу R^g ;

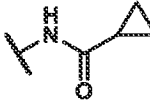
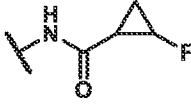
каждый случай R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из: H ; $-OH$; и C_{1-4} алкила; и

каждый случай R^N независимо представляет собой H , C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил,

при условии, что применяется одно или несколько из следующих:


- когда R^{2a} и R^{2b} представляют собой H или метил; R^{3a} и R^{3b} представляют собой

H ; **Кольцо С** представляет собой ; и X^b представляет собой H , метил, NH_2 ,

$NHC(=O)Me$, $NHC(=O)iPr$, $NHC(=O)NHEt$, , , тогда **Кольцо А**

отличается от незамещенного фенила;

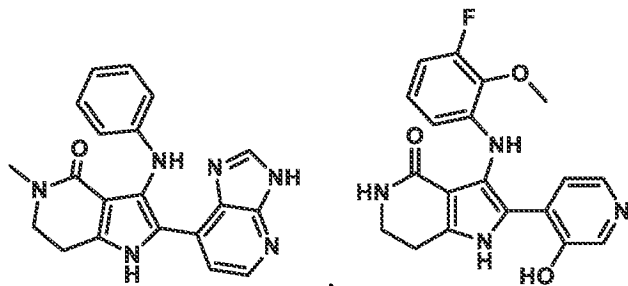
- когда R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H ; **Кольцо С** представляет

с собой  ; и X^a представляет собой метил или F, тогда **Кольцо А** отличается от незамещенного фенила;

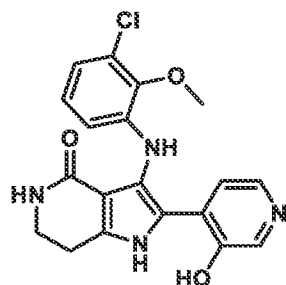
- когда R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; **Кольцо С**

представляет собой , тогда **Кольцо А** отличается от 4-фторфенила; и

- соединение отличается от:



или

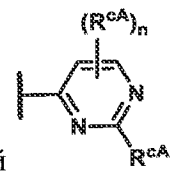


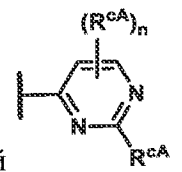
Переменная Кольцо С

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 2-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен от 1-3 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

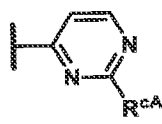
В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой пиримидил, необязательно замещенный от 1-3 R^{cA} , например, пиримидил, замещенный от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



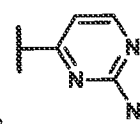
В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или 2.

В качестве неограничивающего примера указанных выше вариантов

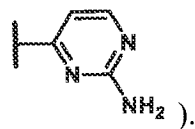
осуществления, **Кольцо С** может быть



, например,



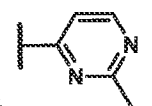
(например,



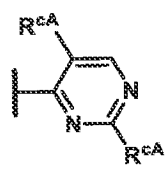
).

В определенных указанных выше вариантах осуществления, n равен 0 и R^{cA} представляет собой C_{1-10} алкил, необязательно замещенный от 1-6 независимо выбранными R^a , например, C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами.

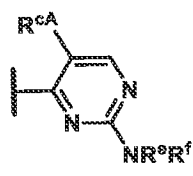
В качестве неограничивающего примера, **Кольцо С** может быть



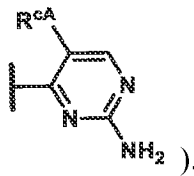
В качестве другого неограничивающего примера, **Кольцо С** может быть



, например,



(например,



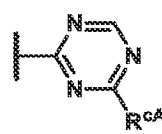
).

В качестве другого неограничивающего примера, **Кольцо С** может быть

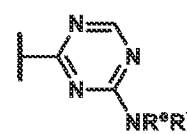


В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой триазилил, необязательно замещенный от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо

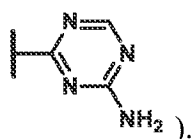
выбранные R^c . Например, **Кольцо С** может быть



, например,



(например,

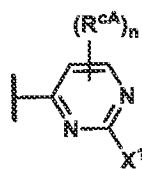


).

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 2-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

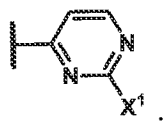
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой пиримидил, замещенный X^1 и дополнительно необязательно замещенный от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



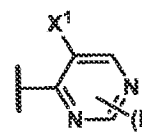
, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или 2.

В качестве неограничивающего примера указанных выше вариантов

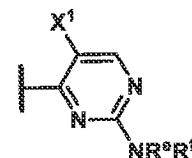
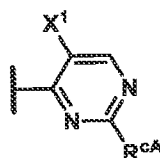


осуществления, **Кольцо С** может быть

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой



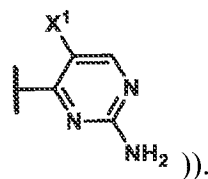
, где n равен 0, 1 или 2; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c . В качестве неограничивающего примера указанных выше вариантов



осуществления, **Кольцо С** может быть

(например,

(например,



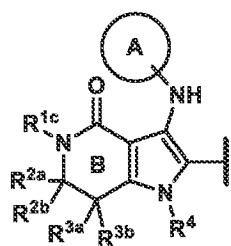
В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

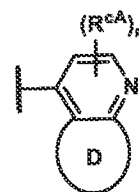
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо

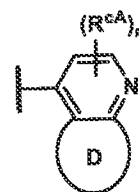
выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** соединено с



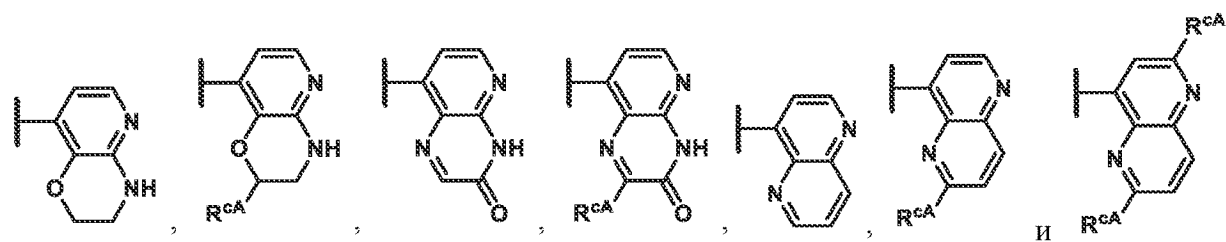
через 6-членное кольцо.



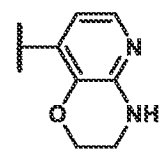
В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой  ; **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} ; n равен 0, 1 или 2; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

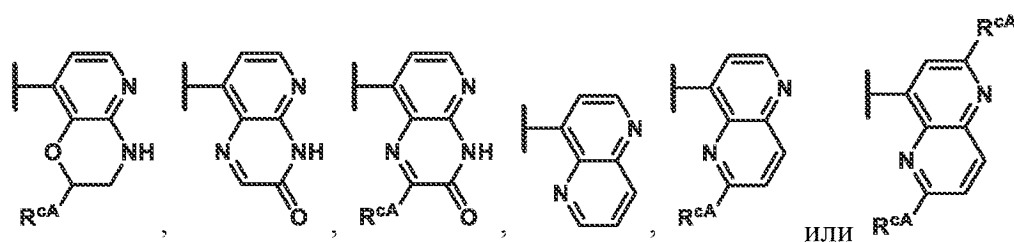
В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** может быть выбрано из группы, состоящей из:



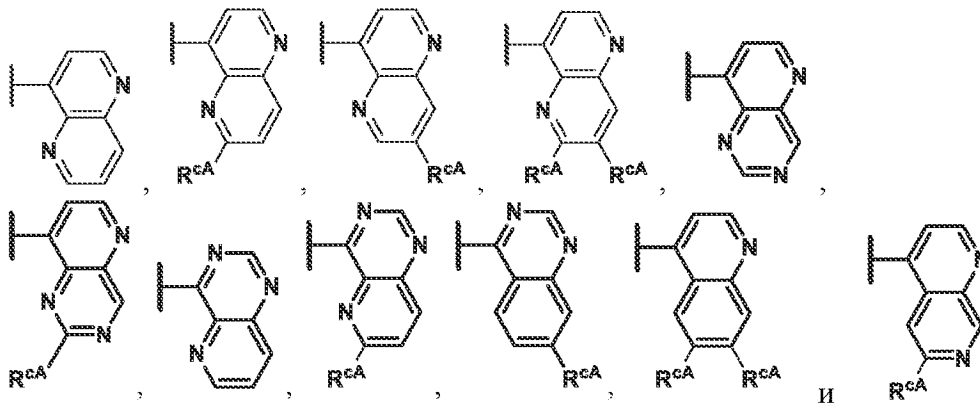
где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет



собой независимо выбранные R^c . Например, **Кольцо С** может быть

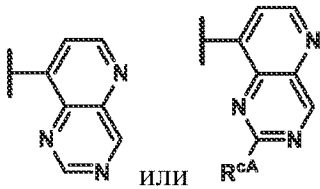


В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** выбрано из группы, состоящей из



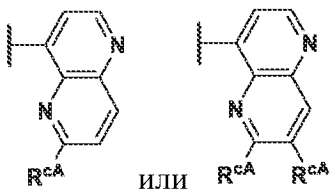
и R^{cA} , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



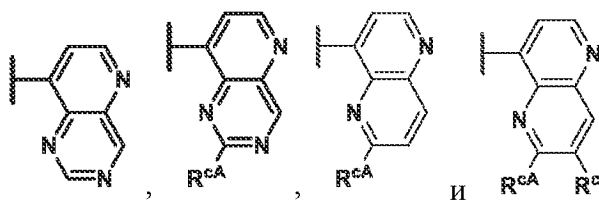
или R^{cA} , где R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



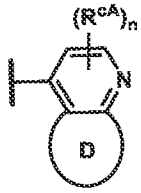
или R^{cA} и R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



и R^{cA} и R^{cA} , где каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, NR^eR^f , C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами, C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-4} алкокси, и C_{1-4} алкокси, замещенного C_{1-4} алкокси, и где каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами.

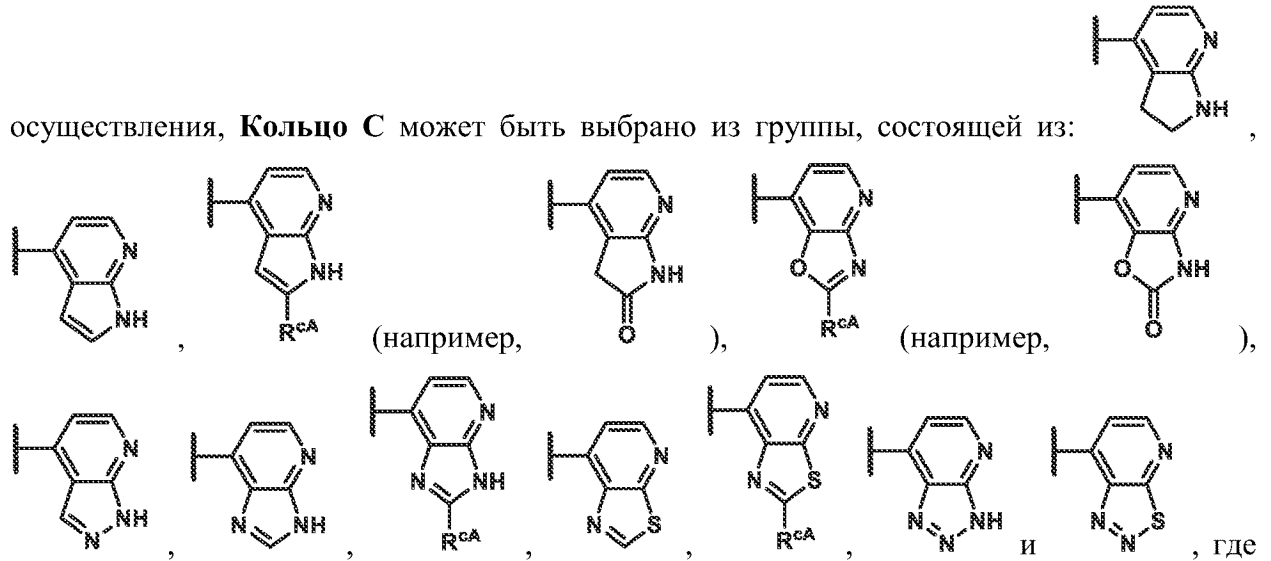
В некоторых вариантах осуществления (когда **Кольцо С** представляет собой



), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{CA}.

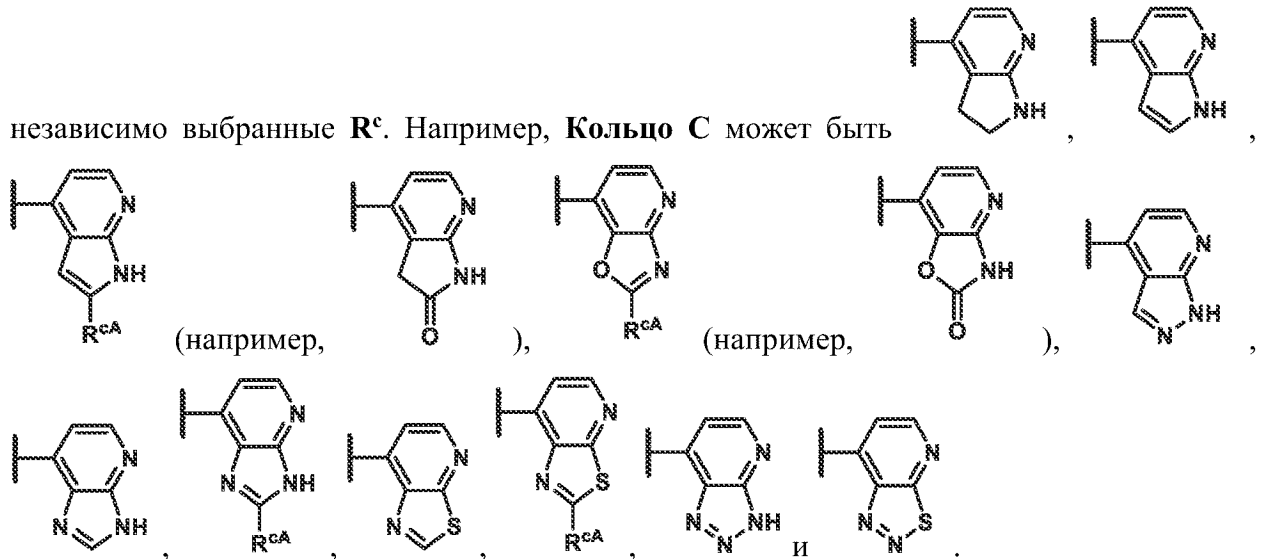
В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов

осуществления, **Кольцо C** может быть выбрано из группы, состоящей из:

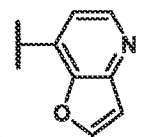


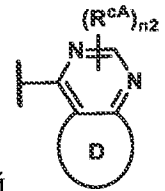
каждый дополнительно необязательно замещен R^{CA}, где каждый R^{CA} представляет собой

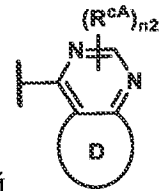
независимо выбранные R^c. Например, **Кольцо C** может быть



В качестве другого неограничивающего примера, **Кольцо C** может быть

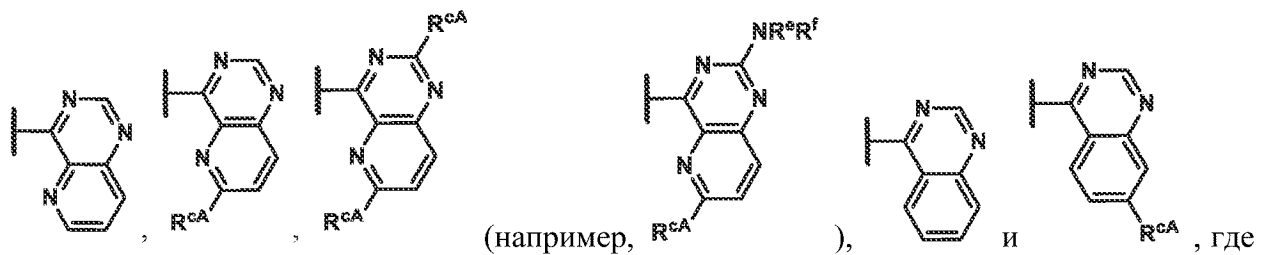




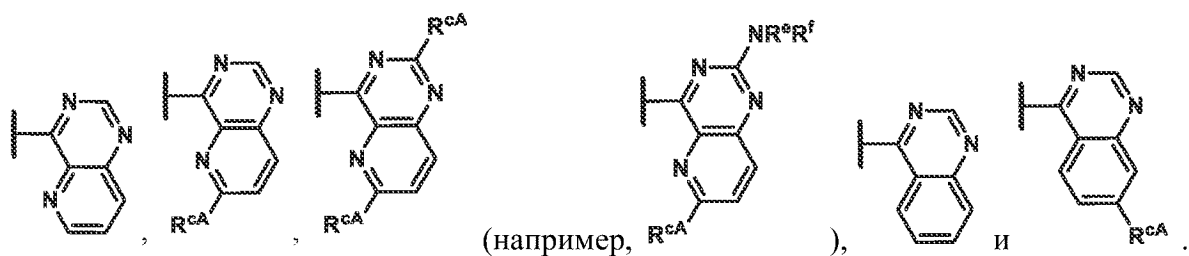
В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой  ; где **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}; n₂ равен 0 или 1; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

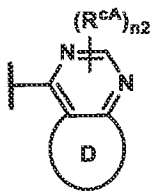
В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** может быть выбрано из группы, состоящей из:

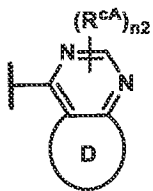


каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c. Например, **Кольцо С** может быть

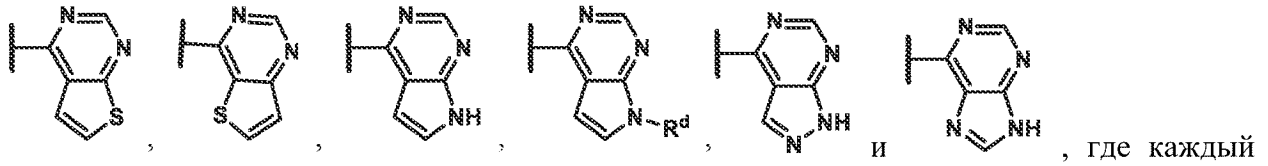


В некоторых вариантах осуществления (когда **Кольцо С** представляет собой



), где **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** может быть выбрано из группы, состоящей из:



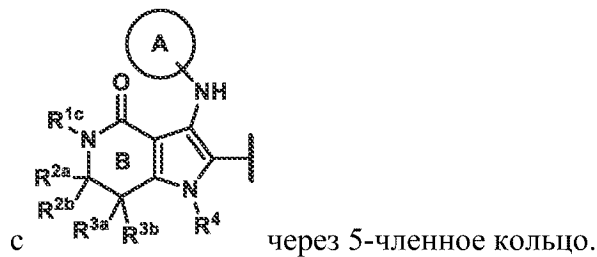
где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** выбрано из группы, состоящей

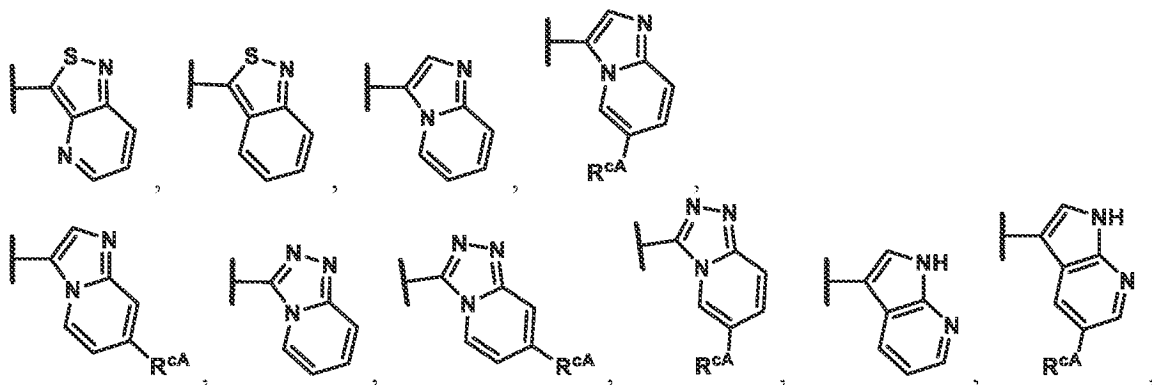


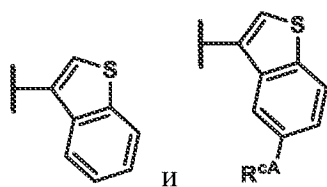
где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления (когда **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c), **Кольцо С** соединено



В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** может быть выбрано из группы, состоящей из:

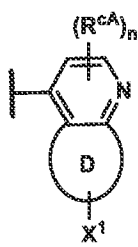




и R^{cA} , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

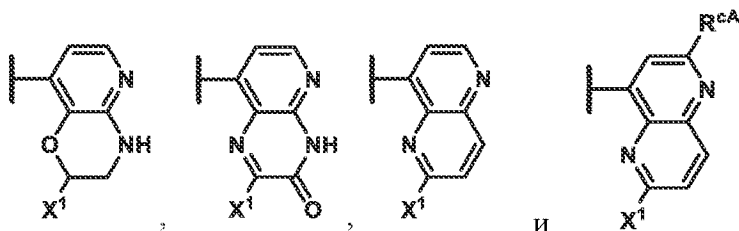
В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



; где **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} ; n равен 0, 1 или 2; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

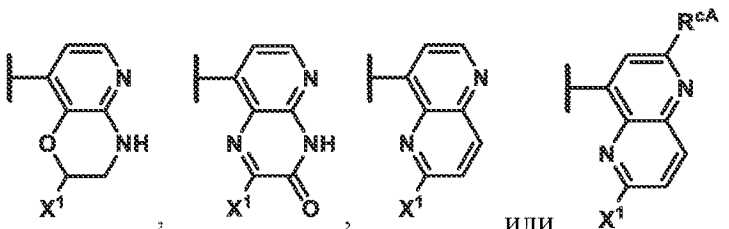
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** может быть выбрано из группы, состоящей из:



и X^1 , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные

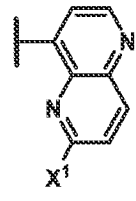
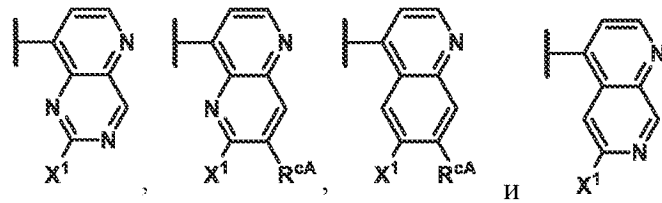
R^c . Например, **Кольцо С** может быть



или

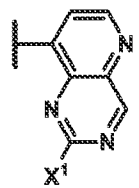
В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов

осуществления, **Кольцо С** представляет собой

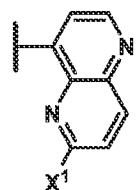



, каждый из которых дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{ca} , где каждый R^{ca} представляет собой независимо выбранные R^c .

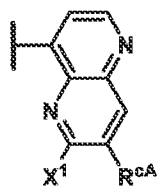
В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



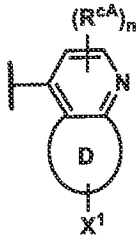
В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой



В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой

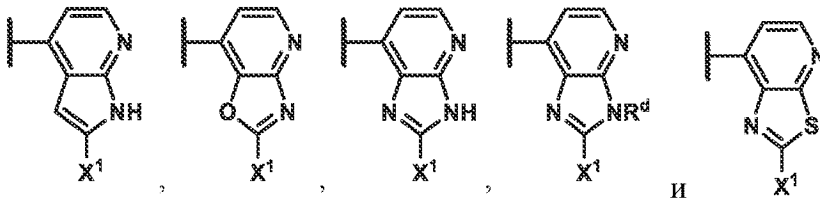


В некоторых вариантах осуществления (когда **Кольцо С** представляет собой

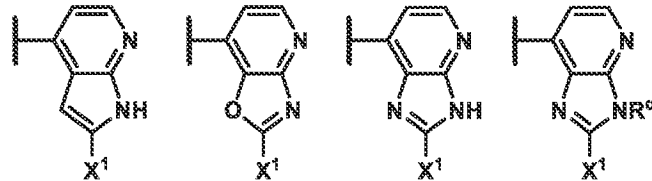


), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

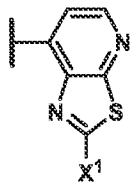
В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо C** может быть выбрано из группы, состоящей из:



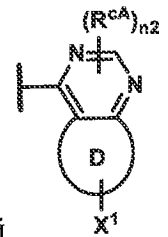
, где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные



R^c. Например, **Кольцо C** может быть



или

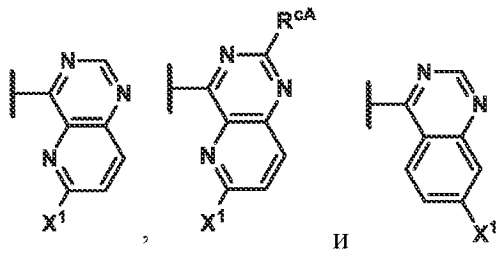


В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо C** представляет собой ; **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}; n₂ равен 0 или 1; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо

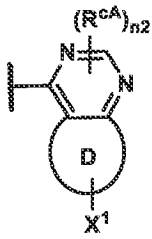
выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** обязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо C** может быть выбрано из группы, состоящей из:



и , где каждый дополнительно обязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых вариантах осуществления (когда **Кольцо C** представляет собой



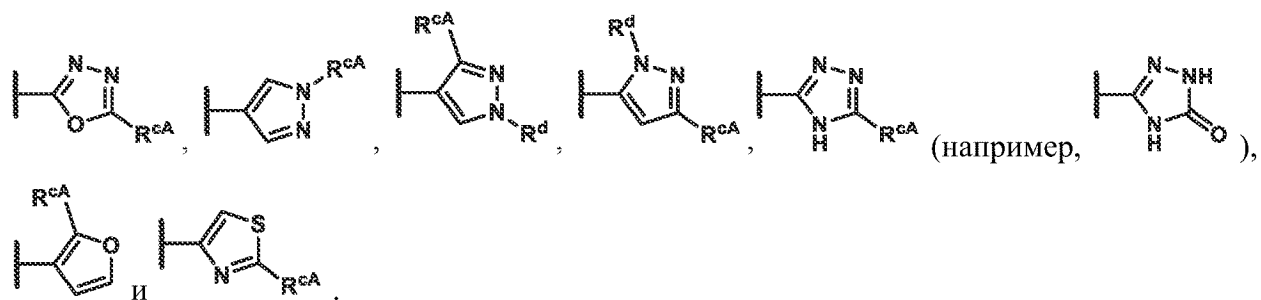
), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** обязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо C** представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил обязательно замещен X¹ и дополнительно обязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо C** представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил обязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

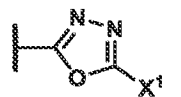
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо C** выбрано из группы, состоящей из: пирозолила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, триазолила, фуранила, тиофенила, оксадиазолила и тиадиазолила, где каждый независимо замещен от 1-2 R^{cA}, где кольцевой атом азота обязательно замещен R^d и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, **Кольцо C** может быть выбрано из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** выбрано из группы, состоящей из: пиразолила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, триазолила, фуриила, тиофенила, оксадиазолила и тиadiaзолила, где каждый замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA}, где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c. Например, **Кольцо С** может быть

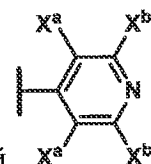
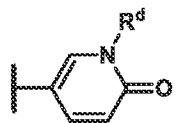


В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой 2-пиридонил или 4-пиридонил, где каждый независимо замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой 2-пиридонил, который необязательно замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

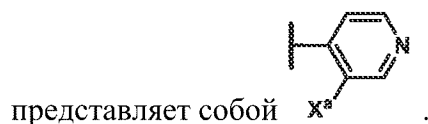
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой 2-пиридонил, который необязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d, где каждый R^{cA} представляет собой

независимо выбранные R^c. Например, **Кольцо С** может быть или



В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С**



В некоторых из этих вариантов осуществления, каждый X^a выбран из группы, состоящей из: H; галогена; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-6 R^a .

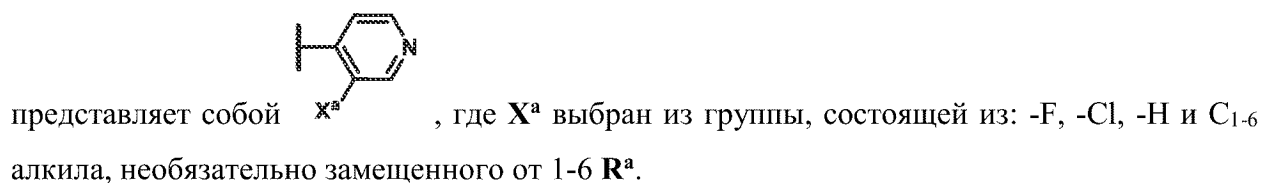
В некоторых из этих вариантов осуществления, от 1-2, например, 1, случай X^a представляет собой независимый заместитель, отличный от H.

В некоторых из этих вариантов осуществления, один случай X^a представляет собой галоген, например, -F или -Cl. Например, один случай X^a представляет собой -F.

В некоторых из этих вариантов осуществления, один случай X^a представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-6 R^a . Например, один случай X^a представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, -CF₃ или -CHF₂.

В некоторых из этих вариантов осуществления, каждый X^a представляет собой -H.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, где **Кольцо С**



В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, X^a представляет собой -F.

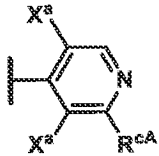
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, X^a представляет собой -Cl.

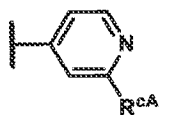
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, X^a представляет собой -H.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, X^a представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, -CF₃ или -CHF₂.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С**



В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой  , где R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c . Например, **Кольцо С** может быть



В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, каждый X^a выбран из группы, состоящей из: H; галогена; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-6 R^a .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, 1-2, например, 1, случай X^a представляет собой независимый заместитель, отличный от H.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один случай X^a представляет собой галоген, например, -F или -Cl.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один случай X^a представляет собой -F

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один случай X^a представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-6 R^a .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один случай X^a представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, но не ограничиваясь ими

-CF₃ или -CHF₂.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, каждый X^a представляет собой -H.

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный X^1 и дополнительно необязательно замещенный от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c . Например, **Кольцо С** может быть



В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо С** представляет собой гетероциклил или гетероциклоалкенил, включающий от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо С** представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 5-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен X^1 и

дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо

выбранные R^c . Например, Кольцо С может быть  .

Переменные m , X^2 , L^1 и R^5


В некоторых вариантах осуществления, m равен 1. В некоторых вариантах осуществления, m равен 0.

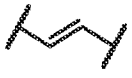
В некоторых вариантах осуществления, X^2 выбран из группы, состоящей из: -O-, -N(R^N)- и -S(O)₀₋₂. В некоторых из этих вариантов осуществления, X^2 представляет собой -N(R^N)-. Например, X^2 может быть -N(H)-. В качестве другого неограничивающего примера, X^2 может быть -O-.

В некоторых вариантах осуществления, X^2 выбран из группы, состоящей из: -OC(=O)-*, -N(R^N)C(=O)-* и -N(R^N)S(O)₁₋₂-. В некоторых из этих вариантов осуществления, X^2 представляет собой -N(R^N)C(=O)-*. Например, X^2 может быть -N(H)C(=O)-*. В некоторых вариантах осуществления, X^2 представляет собой -N(R^N)S(O)₂-. Например, X^2 может быть -NHS(O)₂-.

В некоторых вариантах осуществления, X^2 выбран из группы, состоящей из: -OC(=O)N(R^N)-*, -N(R^N)C(=O)O-*, -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* и -N(R^N)S(O)₁₋₂N(R^N)-*. В некоторых из этих вариантов осуществления, X^2 представляет собой -N(R^N)C(=O)O-*. Например, X^2 может быть -N(H)C(=O)O-*. X^2 представляет собой -N(R^N)C(=O)N(R^N)-*, например, -N(H)C(=O)N(H)-*.

В некоторых вариантах осуществления, X^2 представляет собой -C(=O)O-*, -C(=O)N(R^N)-* или -S(O)₁₋₂N(R^N)-*. В некоторых из этих вариантов осуществления, X^2 представляет собой -C(=O)N(R^N)-*. Например, X^2 может быть -C(=O)N(H)-*.

В некоторых вариантах осуществления, X^2 представляет собой  .



В некоторых вариантах осуществления, X^2 представляет собой C₂₋₆ алкенилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a . Например, X^2 может быть  .

В некоторых вариантах осуществления, L^1 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления, L^1 представляет собой C₁₋₁₀ алкилен, необязательно замещенный от 1-6 R^a .

В некоторых из этих вариантов осуществления, L^1 представляет собой C₁₋₃ алкилен, необязательно замещенный от 1-6 R^a . В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, L^1 представляет собой незамещенный C₁₋₃ алкилен. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, L^1 может быть -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CF₂- или -CH(Me)-. Например, L^1 может быть -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-.

В некоторых вариантах осуществления, L^1 представляет собой разветвленный C₃₋₆

алкилен, обязательно замещенный от 1-6 R^a . Например, L^1 может быть  или , где *aa* представляет собой точку присоединения к R^5 .

В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой $-C_{1-6}$ алкокси или $-S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкил), где каждый независимо замещен от 1-6 R^a . В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой $-C_{1-6}$ алкокси, обязательно замещенный от 1-6 R^a . В качестве неограничивающего примера указанных выше вариантов осуществления, R^5 может быть $-C_{1-3}$ алкокси. Например, R^5 может быть метокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой H или галоген. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^5 может быть H или -F. Например, R^5 может быть H.

В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой -OH или $-NR^eR^f$. Например, R^5 может быть -OH.

В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой $-R^g$.

В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 выбран из группы, состоящей из:

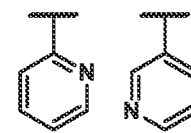
- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил обязательно замещен от 1-4 R^c ; и
- C_{6-10} арила, обязательно замещенного от 1-4 R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, R^5 представляет собой C_{6-10} арил, обязательно замещенный от 1-4 R^c . В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой фенил, обязательно замещенный от 1-4 R^c . В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^5 может быть фенилом, обязательно замещенным от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, -F.

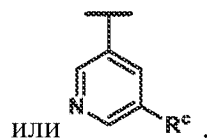
В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой гетероарил, включающий от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил обязательно замещен от 1-4 R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, R^5 представляет собой гетероарил, включающий от 5-6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил обязательно замещен от 1-4 R^c .

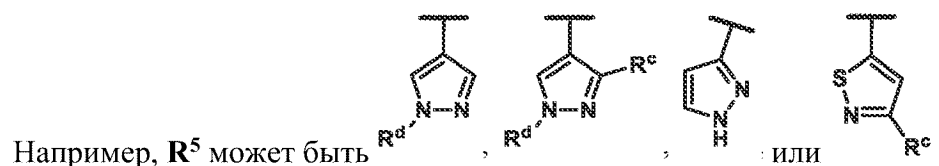
В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и



где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c . Например, R^5 может быть



В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c .



В некоторых вариантах осуществления, R^5 выбран из группы, состоящей из:

- C₃₋₁₀ циклоалкила или C₃₋₁₀ циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и
- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

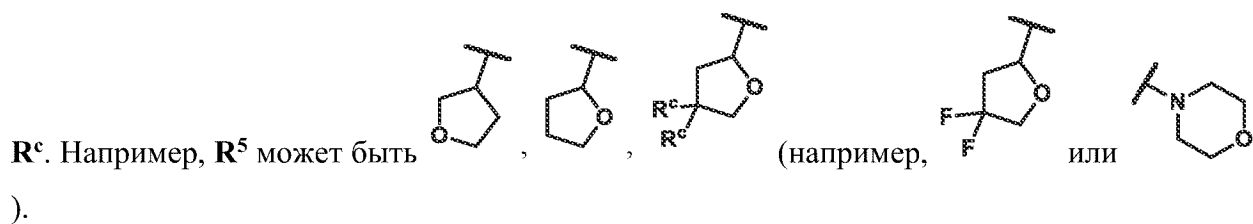
В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил или C₃₋₁₀ циклоалкенил, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, R^5 представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил (например, C₃₋₆ циклоалкил), необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой гетероциклил или гетероциклоалкенил, включающий от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно

замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и

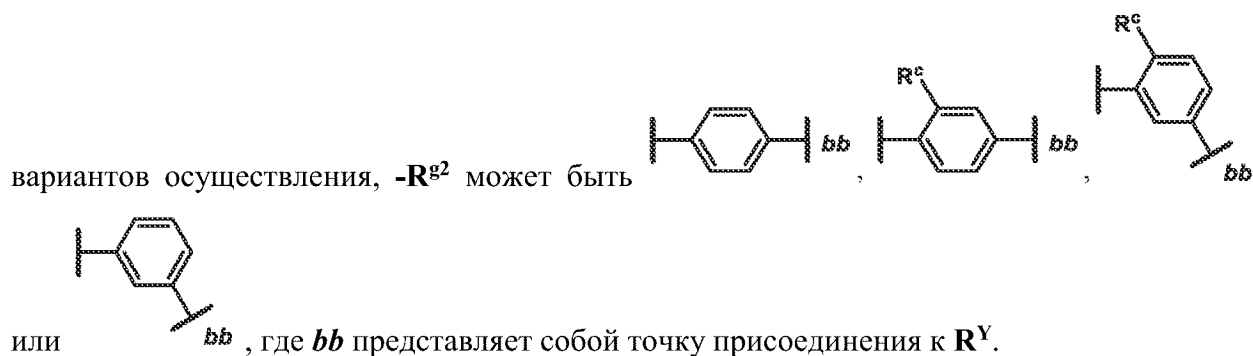


В некоторых вариантах осуществления, R^5 выбран из группы, состоящей из: $-R^{g2}$, R^W и $-R^{g2}-R^Y$. В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой $-R^{g2}-R^Y$.

В некоторых вариантах осуществления, $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 , представляет собой C_{6-10} арилен, необязательно замещенный от 1-4 R^c .

В некоторых из этих вариантов осуществления, $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 , представляет собой фенилен, необязательно замещенный от 1-4 R^c .

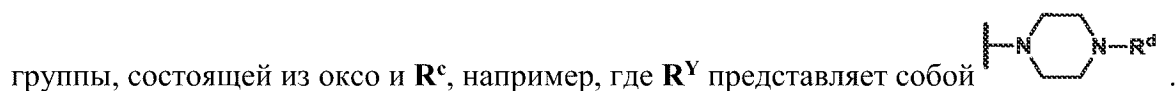
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 , представляет собой 1,3-фенилен или 1,4-фенилен, где каждый независимо замещен от 1-4 R^c . В качестве неограничивающих примеров указанных выше



В некоторых вариантах осуществления, R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой $-R^g$.

В некоторых из этих вариантов осуществления, R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой гетероцикл или гетероциклоалкенил, включающий от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероцикл или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой гетероцикл, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероцикл необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из



В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой $-L^5-R^g$.

В некоторых из этих вариантов осуществления, R^5 представляет собой $-O-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой $-O-(C_{6-10} \text{ арил})$, где C_{6-10} арил необязательно замещен от 1-4 R^c .

В качестве неограничивающего примера указанных выше вариантов осуществления, R^5 может быть $-O$ -фенилом, где фенил необязательно замещен от 1-2 R^c .



Неограничивающие комбинации m , X^2 , L^1 и R^5

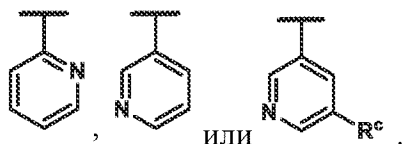
[AA]:

В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где:

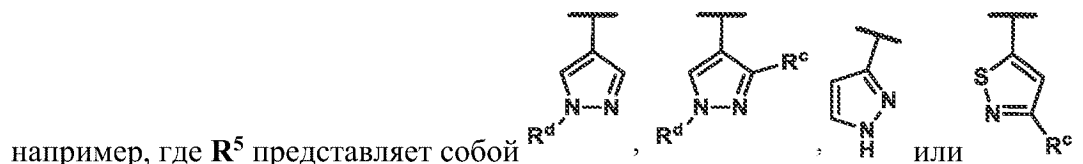
- m равен 0 или 1;
- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ или $-O-$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [AA], R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогеном, например, $-F$.

В некоторых вариантах осуществления [AA], R^5 представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$ и $N(R^d)$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой



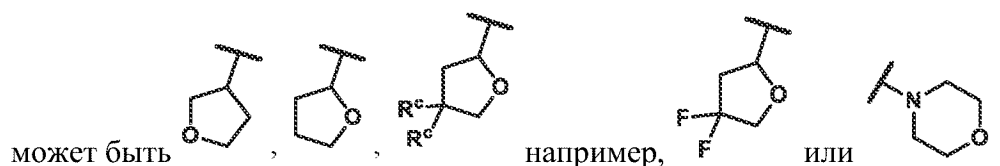
В некоторых вариантах осуществления [AA], R^5 представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ,



В некоторых вариантах осуществления [AA], R^5 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, например, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления [AA], R^5 представляет собой гетероциклический,

включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероцикл необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c. Например, R⁵



В некоторых вариантах осуществления [AA], m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления [AA], m равен 1.


В некоторых вариантах осуществления [AA], X² представляет собой -N(R^N)- (например, N(H)).

В некоторых вариантах осуществления [AA], X² представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления [AA], L¹ представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [AA], L¹ представляет собой C₁₋₃ алкилен (например, -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-).

В некоторых вариантах осуществления [AA], L¹ представляет собой разветвленный

C₃₋₆ алкилен. Например, L¹ может быть , где *aa* представляет собой точку присоединения к R⁵.

[BB]:

В некоторых вариантах осуществления, X¹ представляет собой -X²-L¹-R⁵, где:

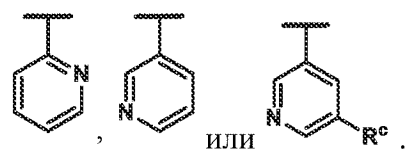
- X² представляет собой -N(R^N)C(=O)-*, -N(R^N)S(O)₂-,*, -N(R^N)C(=O)O-* или N(R^N)C(=O)N(R^N)*;

- L¹ представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a; и

- R⁵ представляет собой -R^g.

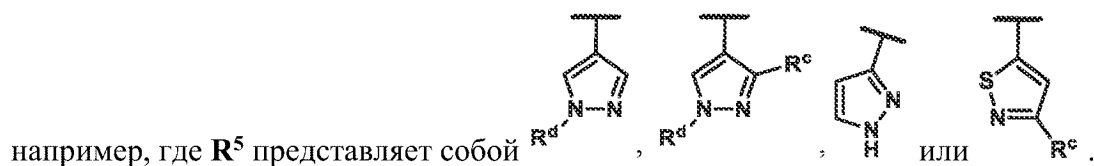
В некоторых вариантах осуществления [BB], R⁵ представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галоген, например, -F.

В некоторых вариантах осуществления [BB], R⁵ представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой



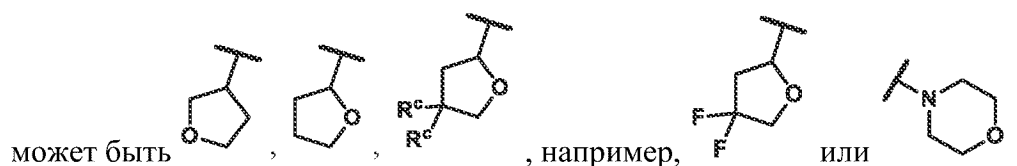
В некоторых вариантах осуществления [BB], R⁵ представляет собой гетероарил,

включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c,



В некоторых вариантах осуществления [BB], R⁵ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, например, C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления [BB], R⁵ представляет собой гетероциклический, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклический необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c. Например, R⁵




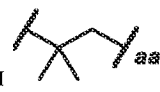
В некоторых вариантах осуществления [BB], X² представляет собой -N(R^N)C(=O)-* (например, -N(H)C(=O)-*).

В некоторых вариантах осуществления [BB], X² представляет собой -N(R^N)S(O)₂-, например, -N(H)S(O)₂-*.

В некоторых вариантах осуществления [BB], X² представляет собой -N(R^N)C(=O)O-* или -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* (например, -N(H)C(=O)O-*; например, -N(H)C(=O)N(H)-*).

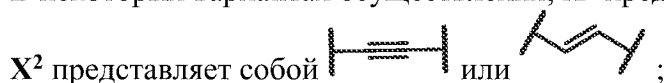
В некоторых вариантах осуществления [BB], L¹ представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [BB], L¹ представляет собой C₁₋₃ алкилен (например, -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-).

В некоторых вариантах осуществления [BB], L¹ представляет собой разветвленный C₃₋₆ алкилен. Например, L¹ может быть  или  , где aa представляет собой точку присоединения к R⁵.

[CC]:

В некоторых вариантах осуществления, X¹ представляет собой -X²-L¹-R⁵, где:

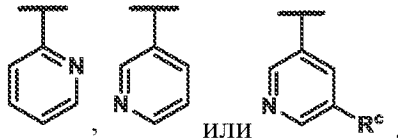


L¹ представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a; и

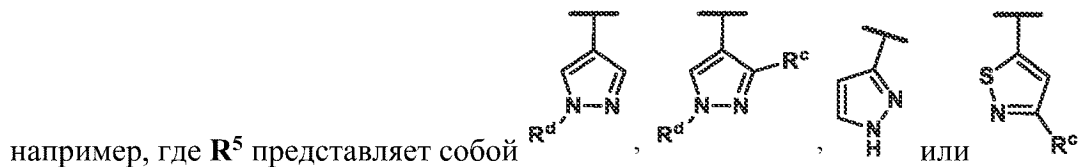
R^5 представляет собой $-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [CC], R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, -F.

В некоторых вариантах осуществления [CC], R^5 представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой

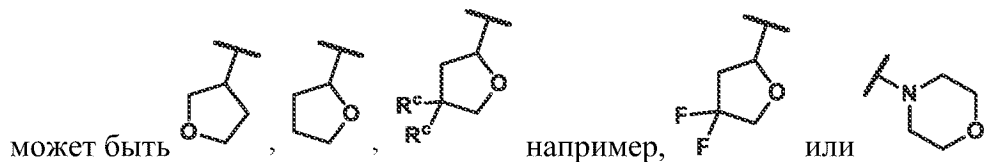


В некоторых вариантах осуществления [CC], R^5 представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ,



В некоторых вариантах осуществления [CC], R^5 представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, например, C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления [CC], R^5 представляет собой гетероциклический, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклический необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c . Например, R^5



В некоторых вариантах осуществления [CC], X^2 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления [CC], X^2 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления [CC], L^1 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [CC], L^1 представляет собой C₁₋₃ алкилен (например, -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-).

В некоторых вариантах осуществления [CC], L^1 представляет собой разветвленный


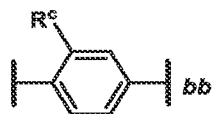
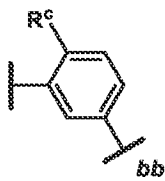
С₃₋₆ алкилен. Например, L¹ может быть  или , где *aa* представляет собой точку присоединения к R⁵.

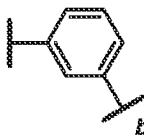
[DD]:

В некоторых вариантах осуществления, X¹ представляет собой -(X²)_m-L¹-R⁵, где:

- *m* равен 0 или 1;
- X² представляет собой -N(R^N)- или -O-;
- L¹ представляет собой связь или С₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a; и
- R⁵ представляет собой -R^{g2}-R^Y.

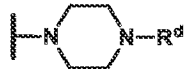
В некоторых вариантах осуществления [DD], -R^{g2} группа, присутствующая в R⁵, представляет собой 1,3-фенилен или 1,4-фенилен, где каждый независимо замещен от 1-4

R^c, например, где -R^{g2} представляет собой , , 

или , где *bb* представляет собой точку присоединения к R^Y.

В некоторых вариантах осуществления [DD], R^Y группа, присутствующая в R⁵, представляет собой -R^g.

В некоторых вариантах осуществления [DD], R^Y группа, присутствующая в R⁵, представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂ и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из оксо и R^c. Например, R^Y может быть .

В некоторых вариантах осуществления [DD], X² представляет собой -N(R^N)- (например, N(H)).

В некоторых вариантах осуществления [DD], X² представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления [DD], L¹ представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [DD], L¹ представляет собой С₁₋₃ алкилен (например, -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-).

В некоторых вариантах осуществления [DD], L¹ представляет собой разветвленный

С₃₋₆ алкилен. Например, L¹ может быть  или , где *aa* представляет собой

точку присоединения к R^5 .

[EE]:

В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$, $-O-$, $-N(R^N)C(=O)-*$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-N(R^N)C(=O)O-$ или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-*$;
- L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a или $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления [EE], R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления [EE], R^5 представляет собой галоген (например, $-F$).

В некоторых вариантах осуществления [EE], R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a , например, где R^5 представляет собой C_{1-3} алкокси, например, метокси.

В некоторых вариантах осуществления [EE], R^5 представляет собой $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления [EE], X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ (например, $N(H)$).

В некоторых вариантах осуществления [EE], X^2 представляет собой $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления [EE], X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)-*$ (например, $-N(H)C(=O)-*$).

В некоторых вариантах осуществления [EE], X^2 представляет собой $-N(R^N)S(O)_2-$, например, $-N(H)S(O)_2-*$.

В некоторых вариантах осуществления [EE], X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)O-*$ или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-*$ (например, $-N(H)C(=O)O-*$; например, $-N(H)C(=O)N(H)-*$).

В некоторых вариантах осуществления [EE], L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен (например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$).

В некоторых вариантах осуществления [EE], L^1 представляет собой разветвленный

C_{3-6} алкилен. Например, L^1 может быть , где **aa** представляет собой точку присоединения к R^5 .

[FF]:

В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой $-L^1-R^5$, где L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и R^5 представляет собой $-L^5-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [FF], R^5 представляет собой $-O-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [FF], R^5 представляет собой $-O-$ (фенил), где фенил необязательно замещен от 1-2 R^c .

В некоторых вариантах осуществления [FF], L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен

(например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{Me})-$).

Переменная R^{cA}

В некоторых вариантах осуществления, каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{OH}$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{C}_{1-4}$ тиаалкокси; $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-10}$ алкила); $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$; и $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$.

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $-\text{NR}^e\text{R}^f$.

В некоторых из этих вариантов осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $-\text{NH}_2$.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), где C_{1-6} алкил необязательно замещен от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена. Например, один случай R^{cA} может быть $-\text{NHMe}$, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{NH}i\text{Pr}$.

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил, например, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$ например, NMe_2 .

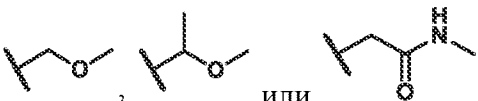
В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси. Например, R^{cA} может быть OMe или $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$.

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} галогеналкокси (например, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$).

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} тиаалкокси (например, $-\text{SCH}_3$).

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил; или где один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный от 1-6 независимо выбранными галогенами. Например, один случай R^{cA} может быть $-\text{CF}_3$.

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил замещенный R^a , например, C_{1-6} алкил замещенный C_{1-3} алкокси или $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$.

Например, один случай R^{cA} может быть  , или .

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой галоген (например, $-\text{F}$).

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $-\text{OH}$.

В некоторых вариантах осуществления, один случай R^{cA} представляет собой $C(=O)NR'R''$ (например, $C(=O)NHMe$).

Переменные R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b}

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, R^{2a} и R^{2b} оба представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления, от 1-2 (например, 1 или 2) R^{2a} и R^{2b} представляет собой независимо выбранный заместитель, отличный от H.

В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}), представляет собой заместитель, отличный от H.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}), представляет собой R^b . В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен от 1-6 R^a . В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления (когда один из R^{2a} и R^{2b} такой, как определен *выше*), другой из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2b}) представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} оба представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления, от 1-2 (например, 1 или 2) R^{3a} и R^{3b} представляет собой независимо выбранный заместитель, отличный от H.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) представляет собой заместитель, отличный от H. В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) представляет собой R^b . В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен от 1-6 R^a . Например, один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) может быть C_{1-3} алкилом, например, метилом или этилом. В некоторых вариантах осуществления (когда один из R^{3a} и R^{3b} такой, как определен *выше*), другой из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3b}) представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$.

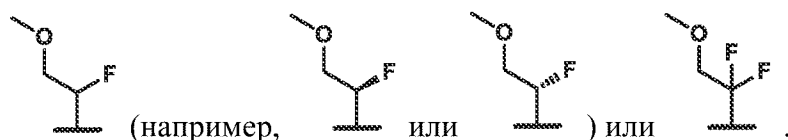
В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f . В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2NR^eR^f$ (например, $-CH_2N(CF_3)Me$) или $-CH_2CH_2NR^eR^f$ (например, $-CH_2CH_2NMe_2$).

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил замещенный C_{1-4} алкокси. В качестве неограничивающих

примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$ или $-CH_2OEt$, например, $-CH_2OMe$.

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$ или $-CH_2OEt$, например, $-CH_2OMe$; например, $-CH_2CH_2OMe$; необязательно, другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f и дополнительно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси и дополнительно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. Например, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , может быть



В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{3-6} алкил замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f . В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой разветвленный C_{3-6} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f . В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой разветвленный C_{3-6} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси. Например, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , может быть



В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой R^g или $-(L^g)_g-R^g$.

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран из группы, состоящей из:

гетероциклила, включающего от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного от 1-4 R^c .

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов

осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран из группы, состоящей из: циклопропила, циклобутила, оксетанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинила необязательно замещен R^d .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$ и необязательно, R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} выбрана из группы:

C_{3-6} циклоалкила (например, циклопропила, циклобутила), необязательно замещенного от 1-4 R^c или

гетероциклила, включающего от 4-6 кольцевых атомов (например, оксетанила, азетидинила), где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c (например, C_{1-3} алкила, галогена).

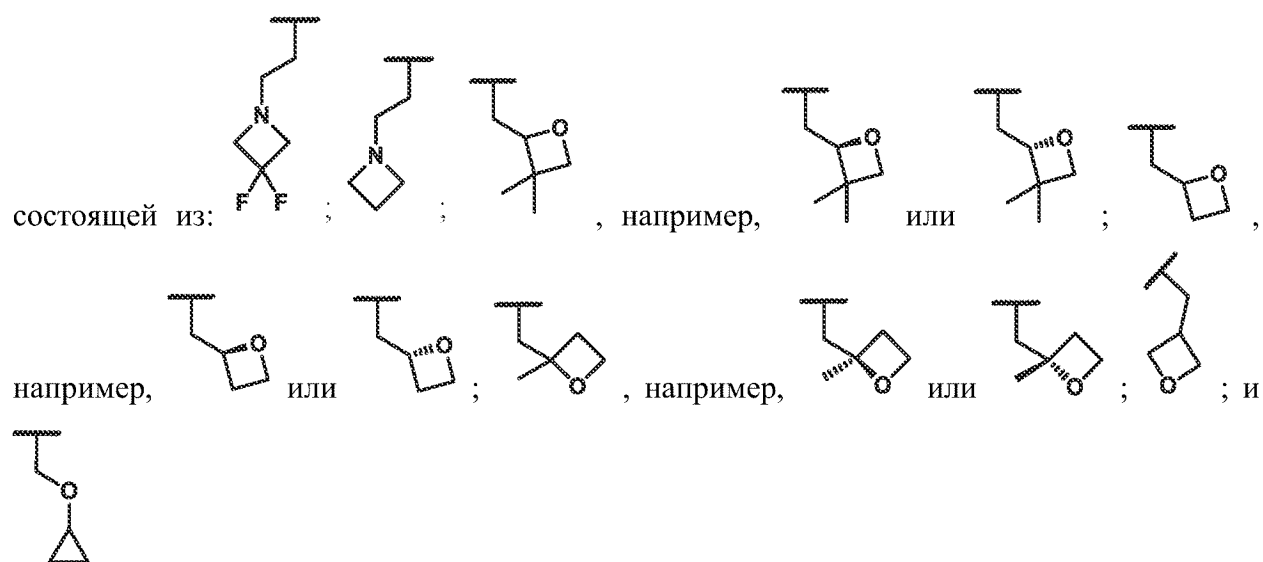
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} выбрана из группы, состоящей из:

циклопропила, циклобутила, оксетанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинила необязательно замещен R^d .

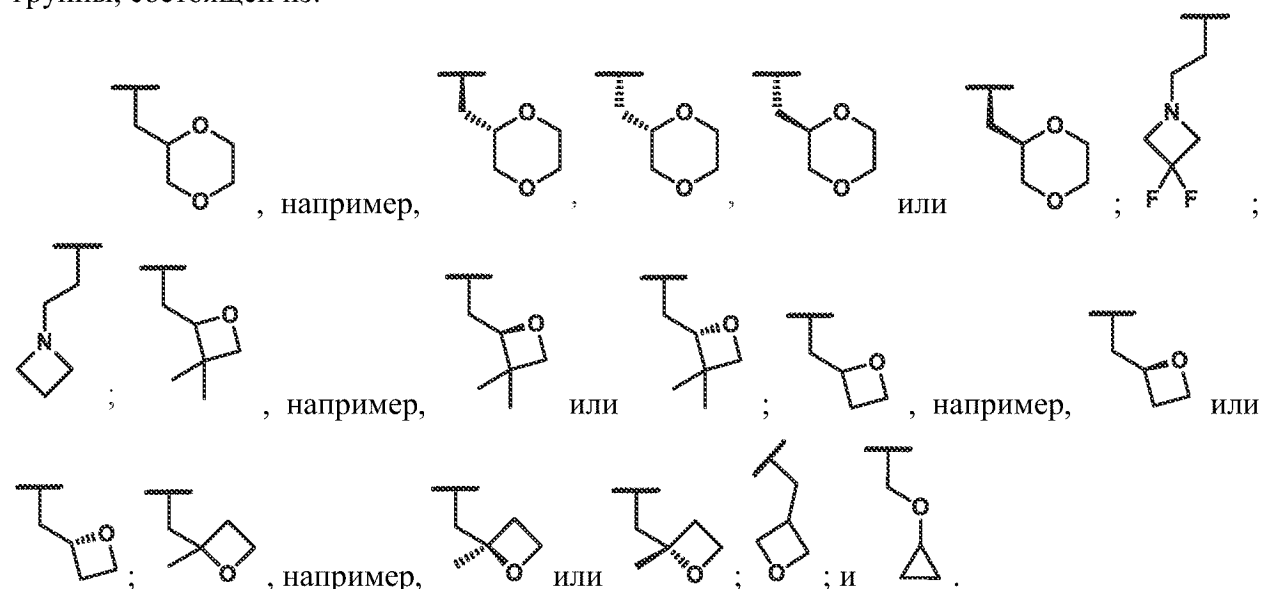
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} выбрана из группы, состоящей из:

циклопропила, циклобутила, оксетанила, 1,4-диоксанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинил необязательно замещен R^d .

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , может быть выбран из группы,



В качестве дополнительных, неограничивающих примеров представленных выше вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , может быть выбран из группы, состоящей из:

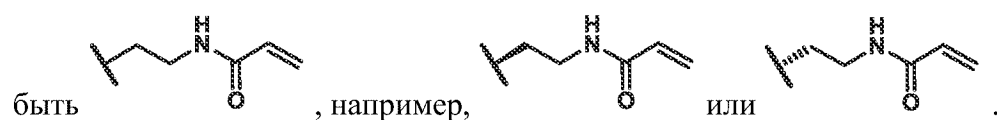


В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(L^g)_g-R^W$.

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^W$; необязательно, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^W$ или $-CH_2CH_2-R^W$.

В некоторых вариантах осуществления, R^W группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой: $C(=O)-CH=CH_2$ или $-NHC(=O)-CH=CH_2$.

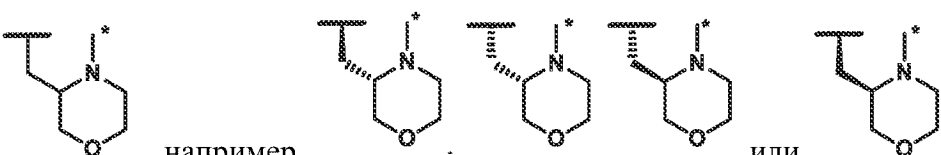
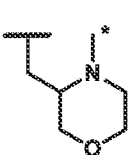
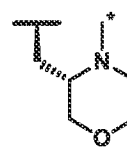
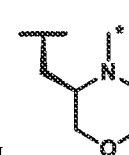
В качестве неограничивающего примера, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , может



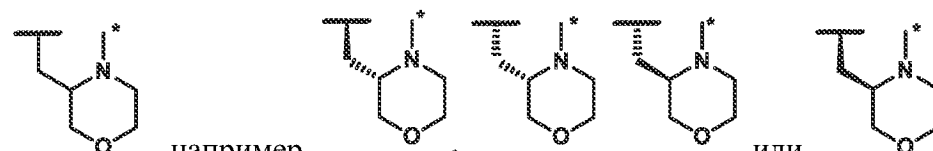
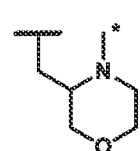
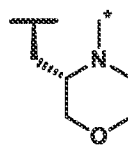
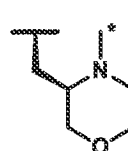
В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(L^g)_g-R^{g2}-R^W$.

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^{g2}-R^W$ и необязательно, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^{g2}-R^W$ или $-CH_2CH_2-R^{g2}-R^W$.

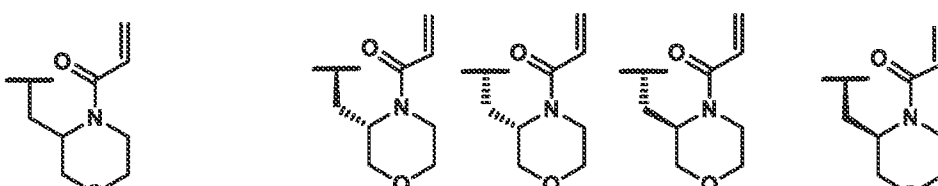
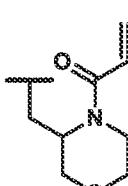
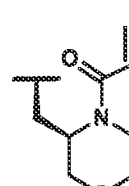
В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{g2} группа из R^{3a} или R^{3b}

представляет собой , например, , например, , или , где волнистая линия означает точку присоединения к L^g (например, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$) и звездочка означает точку присоединения к R^W ; и где R^W группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой $C(=O)-CH=CH_2$ или $-NHC(=O)-CH=CH_2$.

В некоторых из этих вариантов осуществления, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^{g2}-R^W$, и где R^{g2} группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой

, например, , например, , или , где волнистая линия означает точку присоединения к L^g (например, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$) и звездочка означает точку присоединения к R^W ; и где R^W группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой $C(=O)-CH=CH_2$ или $-NHC(=O)-CH=CH_2$.

В качестве неограничивающего примера, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} ,

представляет собой , например, , или .

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-H$.

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил.

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой галоген, например, $-F$.

В некоторых вариантах осуществления (когда один из R^{3a} и R^{3b} такой, как определен в другом месте *выше*), другой из R^{3a} и R^{3b} выбран из группы, состоящей из: $-H$; C_{1-3} алкила (например, метила); и $-F$.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W .

В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

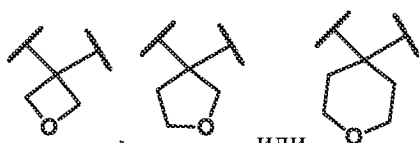
- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W .

В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

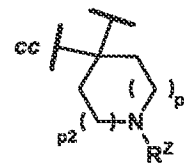
В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый



присоединен, образуют

или

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами



Кольца В, к которому каждый присоединен, образуют:

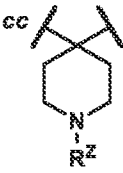
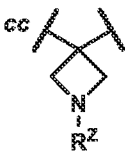
необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c , где:

$p1$ и $p2$ независимо равны 0, 1 или 2;

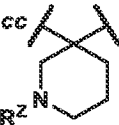
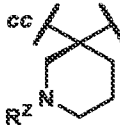
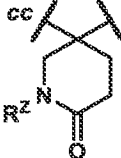
R^Z представляет собой H, R^d , $C(=O)-W$ или $S(O)_2W$; и

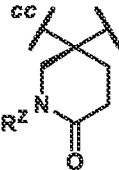
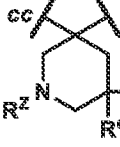
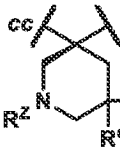
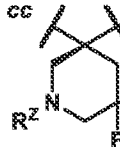
cc означает точку присоединения к $C(R^{2a}R^{2b})$.


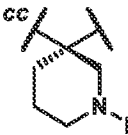
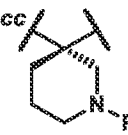
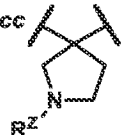
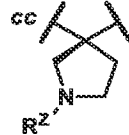
В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми

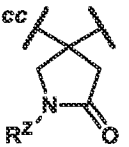
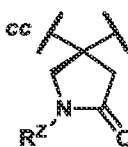
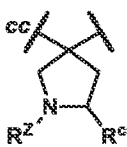
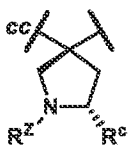
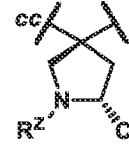
атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют  или , где R^Z представляет собой H, R^d , C(=O)-W или S(O)₂W; и cc означает точку присоединения к C(R^{2a}R^{2b}).

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное кольцо,

выбранное из группы, состоящей из:  (например, ); 

(например, );  например,  (например, );

 (например,  или );  (например, );

 (например, ); и  например,  (например, ), где R^Z представляет собой H, R^d , C(=O)-W или S(O)₂W; и cc означает точку присоединения к C(R^{2a}R^{2b}).

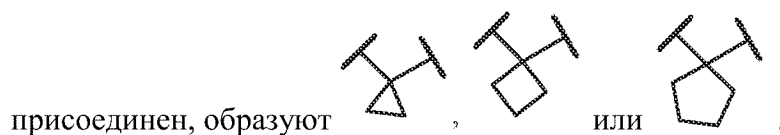
В некоторых вариантах осуществления, R^Z представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, R^Z представляет собой R^d . В некоторых из этих вариантов осуществления, R^Z представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными R^a .

В некоторых вариантах осуществления, R^Z представляет собой C(=O)-W или S(O)₂W. В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой C₂₋₄ алкенил. В качестве неограничивающего примера указанных выше вариантов осуществления, R^Z может быть C(=O)-CH₂=CH₂.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольцо В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C₃₋₆ циклоалкил, где конденсированный C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен от 1-2 R^c .

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый



В некоторых из этих указанных выше вариантов осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} взятые вместе с кольцевым атомом углерода **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, где конденсированное циклоалкильное кольцо необязательно замещено от 1-2 R^c .

В некоторых вариантах осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2a} и один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

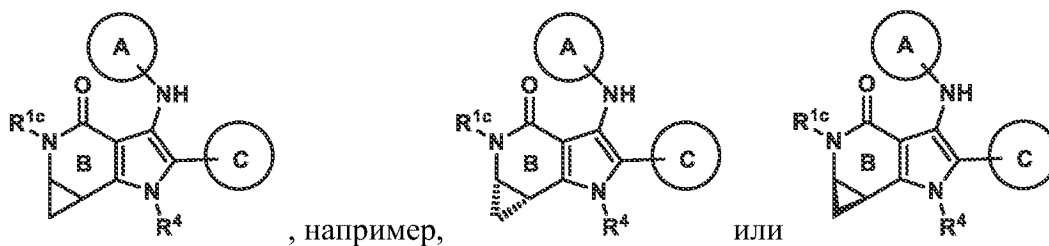
В некоторых из этих указанных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 3-8 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 3-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых из этих указанных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2a} и один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c .

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное циклобутильное или циклопропильное кольцо, например,



В некоторых вариантах осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) объединены с образованием двойной связи между атомами Кольца В, к которым каждый присоединен.

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой R^g или $-(L^g)_g-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-(L^g)_g-R^g$.

В определенном варианте осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$ и необязательно, R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

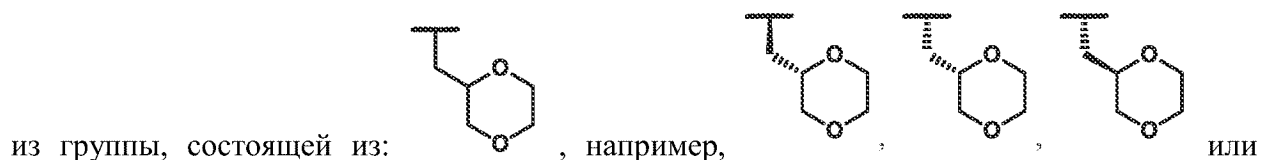
C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

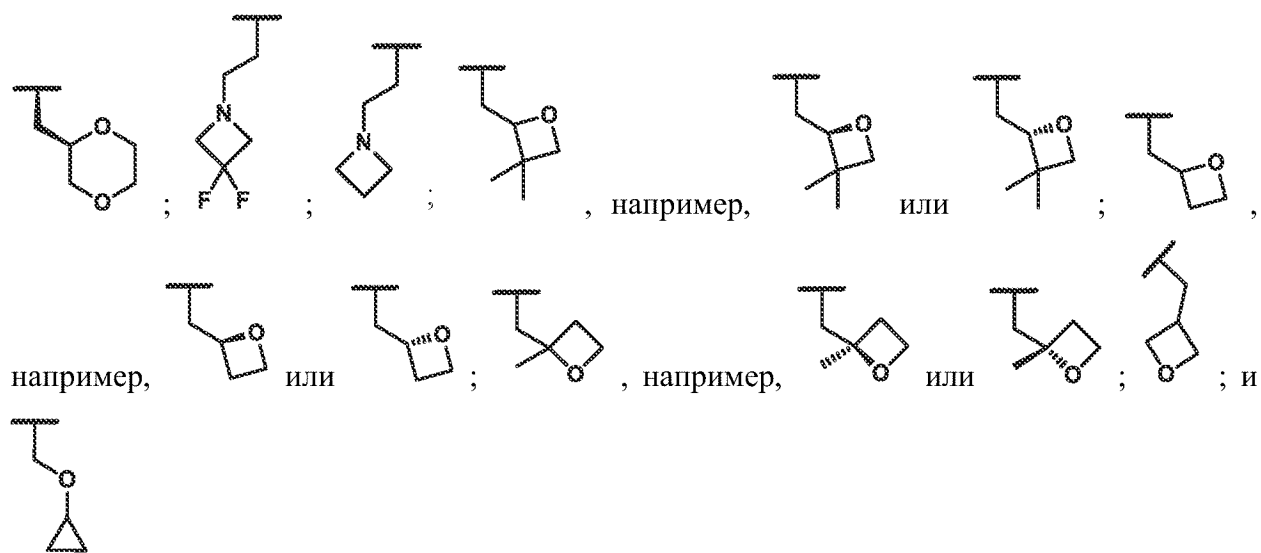
гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В определенных вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} выбрана из группы, состоящей из:

циклопропила, циклобутила, оксетанила, 1,4-диоксанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинила необязательно замещен R^d .

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран





В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H и R^{3a} и R^{3b} представляют собой независимо выбранные C_{1-3} алкилы.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой H, необязательно каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} или R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкокси; необязательно один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2CH_2-OMe$; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^a ; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-F$, необязательно каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} или R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил (например, метил), необязательно, каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} или R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{3-6} (например, C_4) алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой H, $-F$ или C_{1-3} алкил (например, метил), необязательно, каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} или R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой

Н и один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-R^g$, $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$, необязательно, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой Н; и R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещена от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В определенных вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой Н; и R^{3a} и R^{3b} взятые вместе с кольцевым атомом углерода **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, где конденсированное циклоалкильное кольцо необязательно замещено от 1-2 R^c .

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой Н; и R^{3a} и R^{3b} представляют собой независимо выбранные C_{1-3} алкилы.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} представляет собой Н и один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c ; и другой из R^{2a} и R^{2b} и другой из R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой Н.

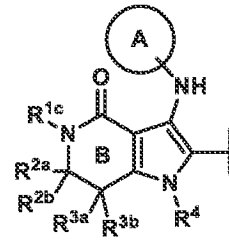
В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{2a} и R^{2b} и другой из R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} представляет собой Н; один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c ; и другой из R^{2a} и R^{2b} и другой из R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой Н.

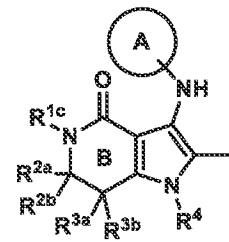
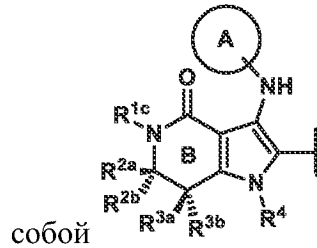
В некоторых вариантах осуществления, R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый

представляет собой H.



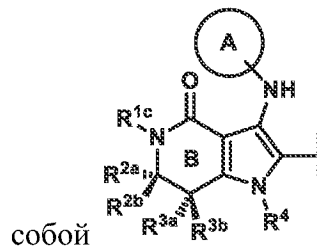
В некоторых вариантах осуществления, группа

представляет



В некоторых вариантах осуществления, группа

представляет

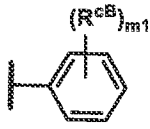


Переменная R^4 , R^7 и Кольцо A

В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород.

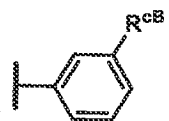
В некоторых вариантах осуществления, R^7 представляет собой водород.

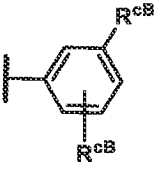
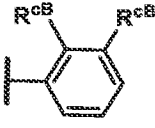
В некоторых вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород; и R^4 представляет собой водород.

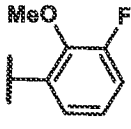
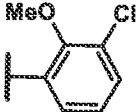
В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо A** представляет собой , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c ; и $m1$ равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых из этих вариантов осуществления, $m1$ равен 1, 2 или 3. Например, $m1$ может быть 1 или 2 (например, 2).

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо A** представляет собой



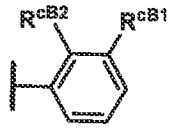
или  (например, ) , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c .

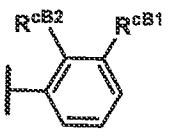
В качестве неограничивающих примеров, **Кольцо А** может быть  или .

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо А** выбрано из группы, состоящей из:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{cB} независимо выбран из группы, состоящей из: -галогена, например, -Cl и -F; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо А** представляет собой  , где R^{cB1} представляет собой R^c ; и R^{cB2} представляет собой H или R^c , необязательно где R^{cB1} и R^{cB2} каждый независимо выбран из группы, состоящей из: -галогена, например, -Cl и -F; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

В некоторых вариантах осуществления (когда **Кольцо А** представляет собой ) , R^{cB1} представляет собой галоген, например, -F или -Cl, например, -F.

В некоторых вариантах осуществления, R^{cB1} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкил, замещенный от 1-6 независимо выбранными галогенами. Например, R^{cB1} может быть метилом, -CHF₂ или -CF₃.

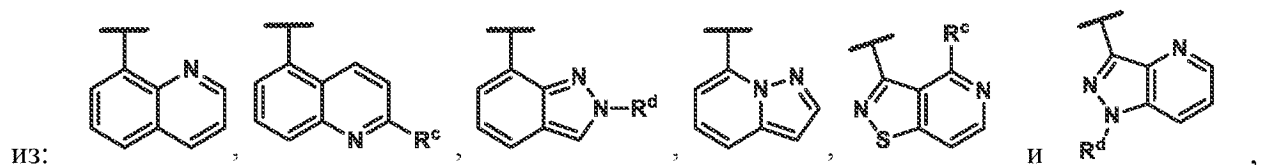
В некоторых вариантах осуществления, R^{CB2} выбран из группы, состоящей из: галогена; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами. В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{CB2} представляет собой C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{CB2} выбран из группы, состоящей из циано; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами. Например, R^{CB2} может быть циано, метилом, этилом, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-CH_2CHF_2$.

В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо А** представляет собой гетероарил, включающий от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^c и оксо.

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо А** представляет собой бициклический гетероарил, включающий от 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^c и оксо.

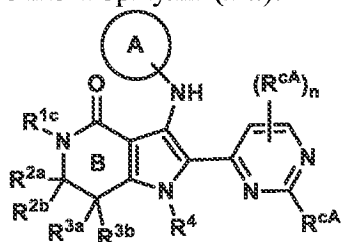
В некоторых вариантах осуществления, **Кольцо А** выбрано из группы, состоящей



каждый из которых дополнительно необязательно замещен R^c .

Неограничивающие комбинации

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-a):

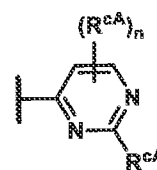


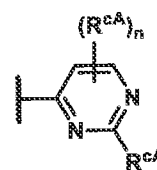
Формула (I-a)

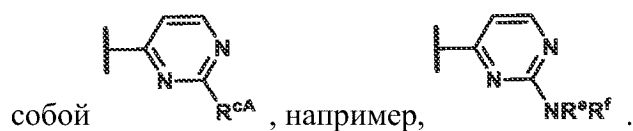
или его фармацевтически приемлемую соль,

где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или

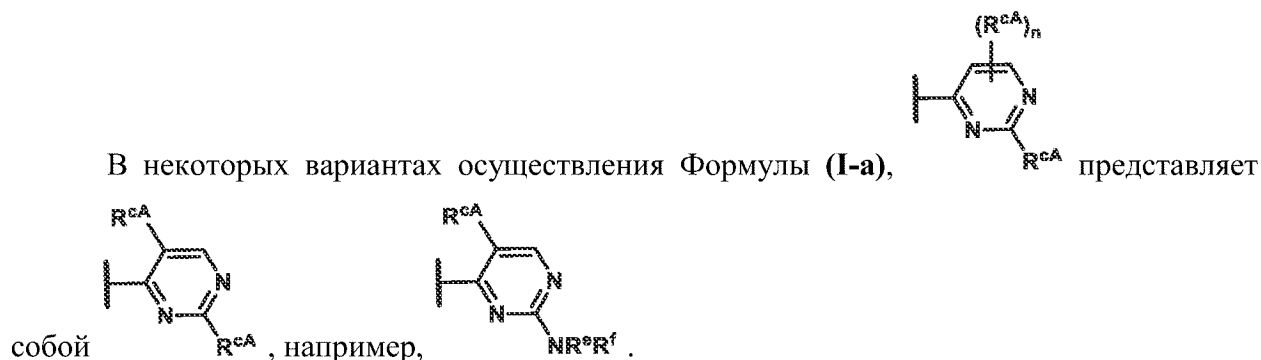
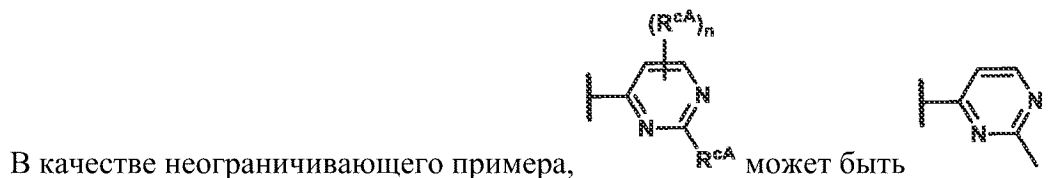
2.



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a),  представляет



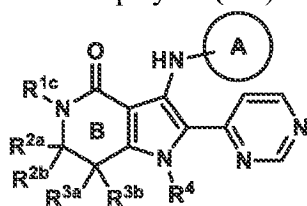
В некоторых из этих указанных выше вариантов осуществления, n равен 0; и R^{CA} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами.



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси; необязательно где другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$ или $-CH_2OEt$; необязательно где один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} представляет собой $-CH_2CH_2OMe$.

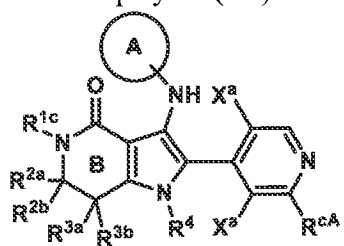
В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-b):



Формула (I-b)

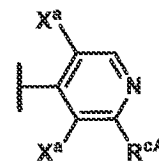
или его фармацевтически приемлемую соль.

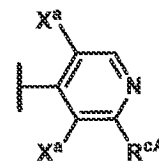
В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-c):

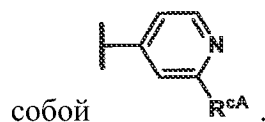


Формула (I-c)

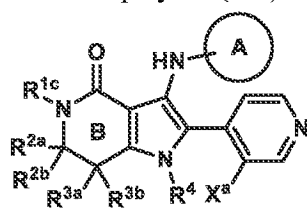
или его фармацевтически приемлемую соль,
 где: R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-c),  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-d):

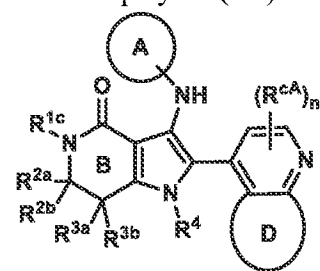


Формула (I-d)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-d), X^a выбран из H, -F, -Cl, C_{1-6} алкила и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами. Например, X^a представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-d), X^a представляет собой C_{1-3} замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. В качестве неограничивающих примеров этих представленных выше вариантов осуществления Формулы (I-d), X^a представляет собой $-CF_2H$ или $-CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-e):



Формула (I-e)

или его фармацевтически приемлемую соль,

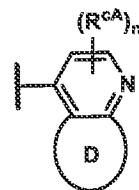
где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ;

n равен 0, 1 или 2; и

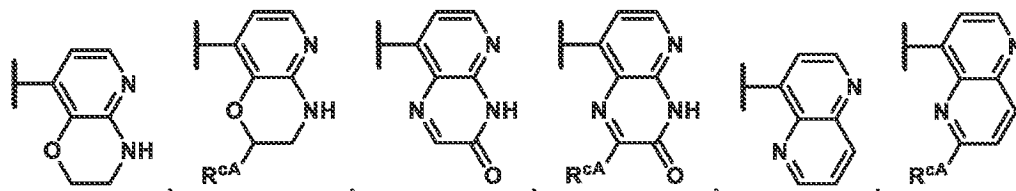
Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-e), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых

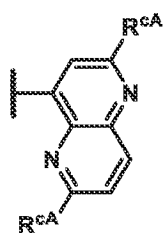
атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{ca}.



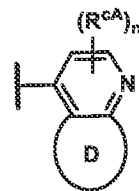
В некоторых из этих вариантов осуществления, выбран из группы,



состоящей из:

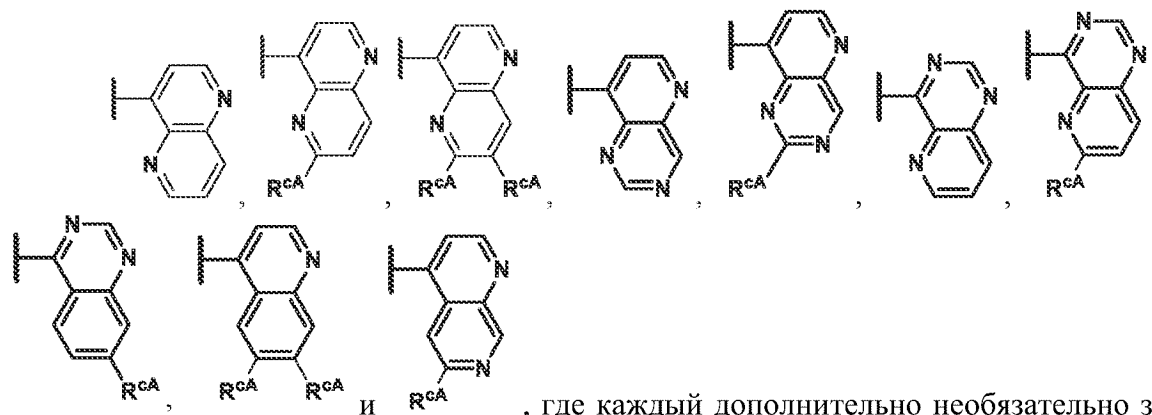


, где каждый дополнительно необязательно замещен R^{ca}, где каждый R^{ca} представляет собой независимо выбранные R^c.

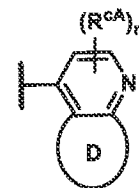


В некоторых из этих вариантов осуществления, выбран из группы,

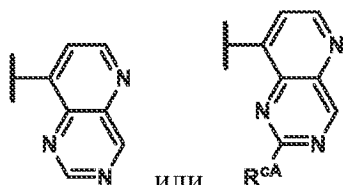
состоящей из:



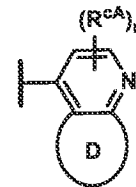
, где каждый дополнительно необязательно замещен R^{ca}, где каждый R^{ca} представляет собой независимо выбранные R^c.



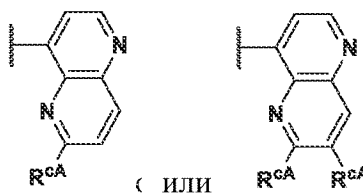
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления,



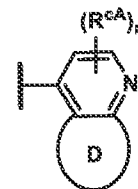
представляет собой или , где R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



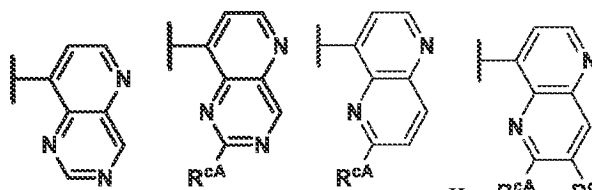
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления,



представляет собой (или , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, выбран

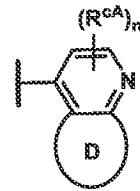


из группы, состоящей из: , и , где:

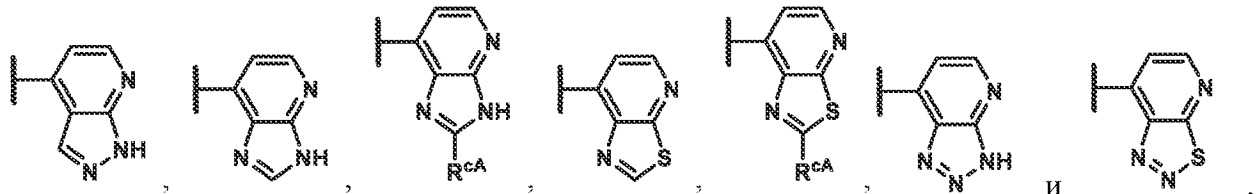
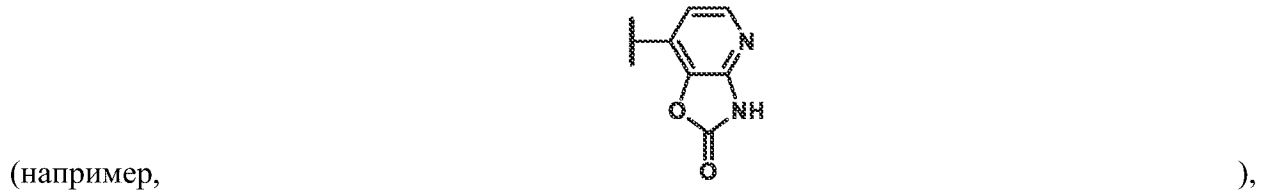
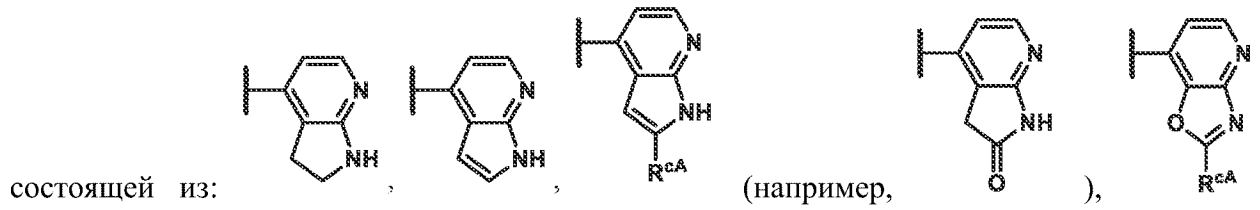
каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; NR^eR^f ; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами; C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-4} алкокси; и C_{1-4} алкокси, замещенного C_{1-4} алкокси;

например, где каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами.

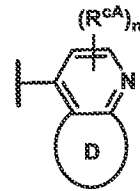
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-e), Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где Кольцо D необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .



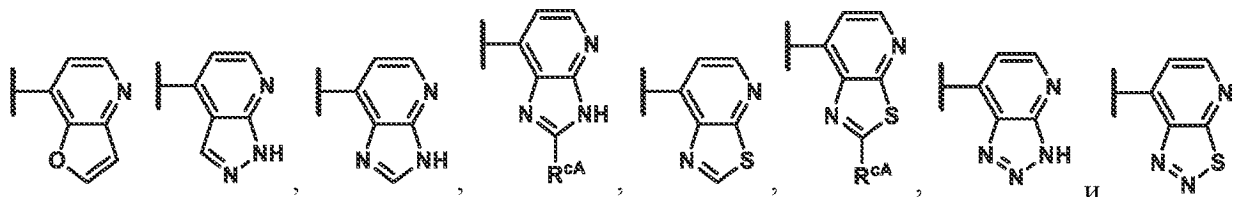
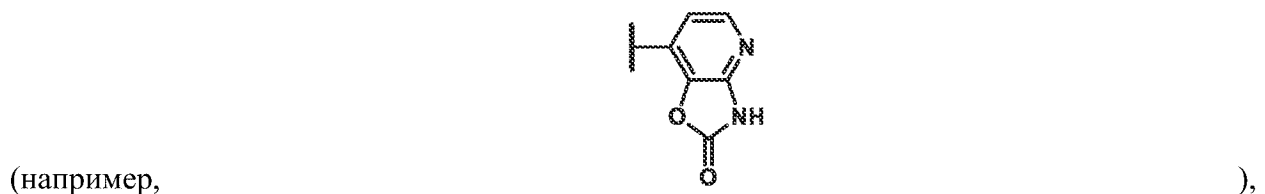
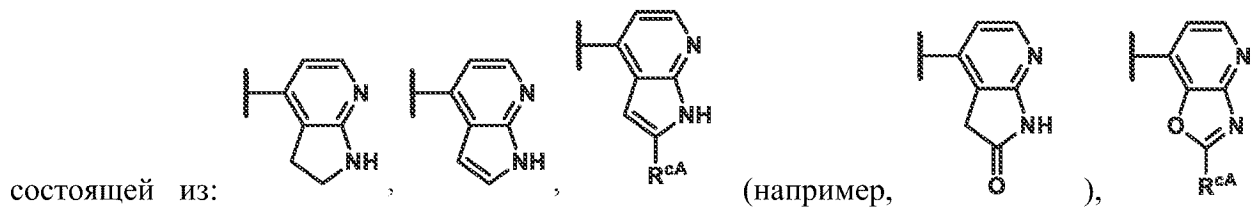
В некоторых из этих вариантов осуществления, выбран из группы,



каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

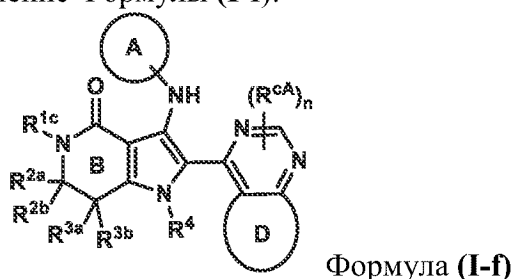


В некоторых из этих вариантов осуществления, выбран из группы,



где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-f):



или его фармацевтически приемлемую соль,

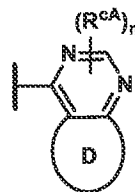
где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ;

n равен 0 или 1; и

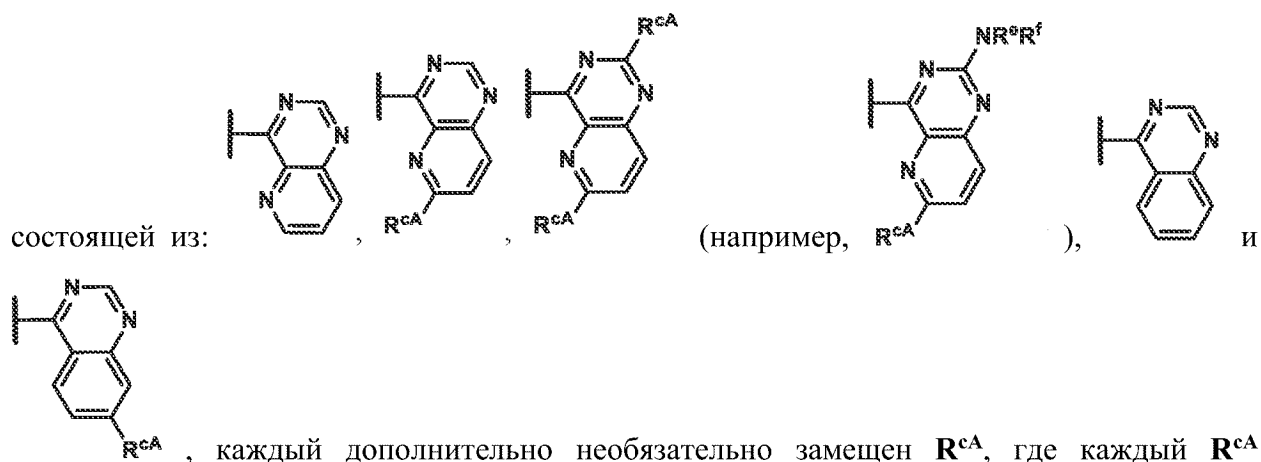
Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-f), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

В некоторых из этих вариантов осуществления,



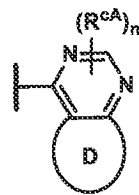
выбран из группы,



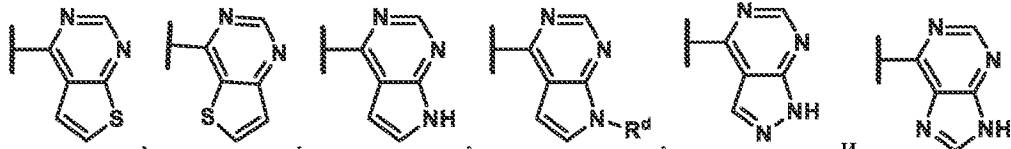
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-f), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D**

необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

В некоторых из этих вариантов осуществления,



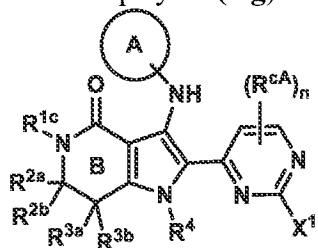
выбран из группы,



состоящей из:

где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-g):



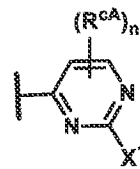
Формула (I-g)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или

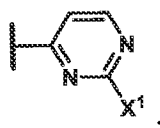
2.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-g),

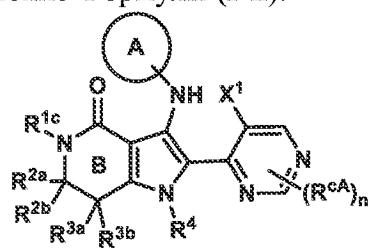


представляет

собой



В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-h):



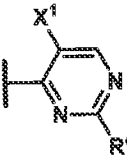
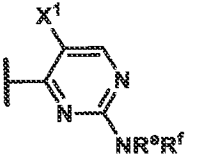
Формула (I-h)

или его фармацевтически приемлемую соль,

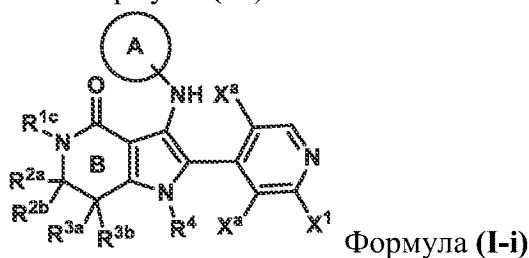
где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или

2.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-h),  представляет собой

с собой , например, .

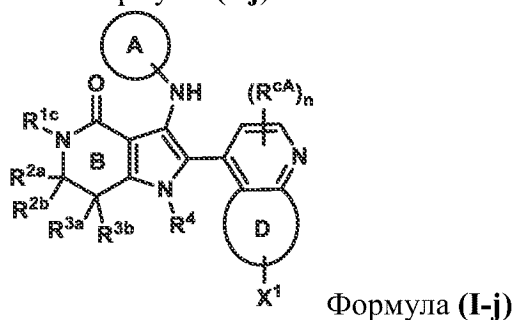
В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-i):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-i), каждый X^a представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-j):



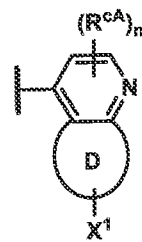
или его фармацевтически приемлемую соль;

где n равен 0, 1 или 2;

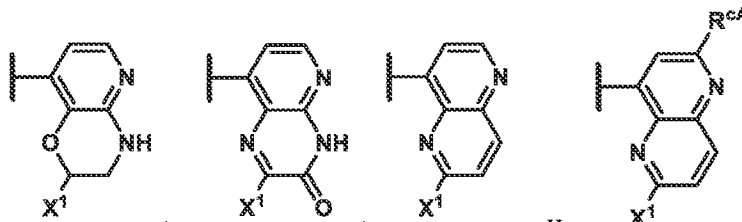
каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и

Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

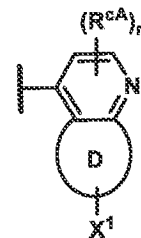
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-j), **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .



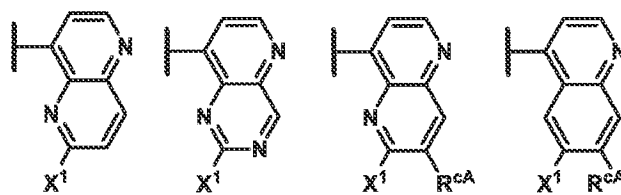
В некоторых из этих вариантов осуществления, выбран из группы,



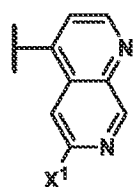
состоящей из: , и , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



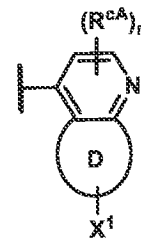
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления,



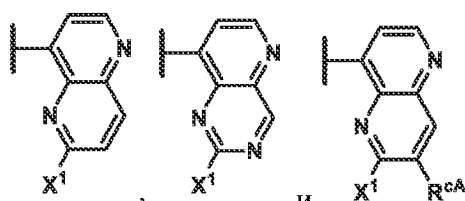
выбран из группы, состоящей из: , и



, каждый из которых дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



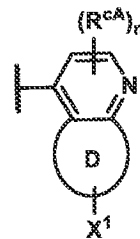
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, выбран



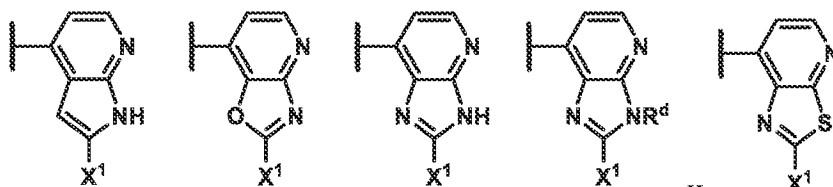
из группы, состоящей из: , и .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-j), Кольцо D представляет

собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

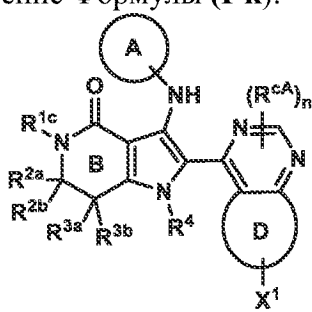


В некоторых из этих вариантов осуществления, выбран из группы,



состоящей из: , , , и , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-k):



Формула (I-k)

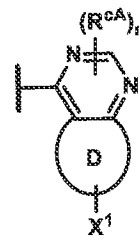
или его фармацевтически приемлемую соль;

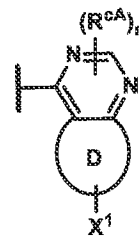
где **n** равен 0 или 1;

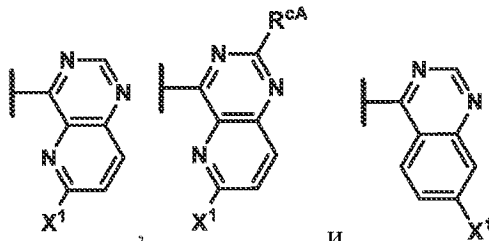
каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c; и

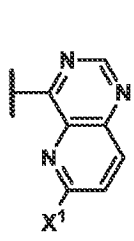
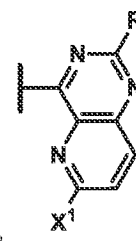
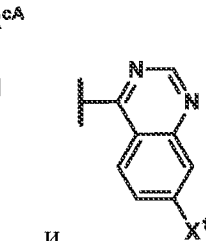
Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

В некоторых из этих вариантов осуществления, **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-k),  выбран из



группы, состоящей из: ,  и , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-k), Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где Кольцо D необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C₁₋₁₀ алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C₁₋₄ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси; C₁₋₄ галогеналкокси; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ алкила); -NR^eR^f; -OH; -S(O)₁₋₂NR'R''; -C₁₋₄ тиаалкокси; -C(=O)(C₁₋₁₀ алкила); -C(=O)O(C₁₋₄ алкила); -C(=O)OH; и -C(=O)NR'R''.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой -NR^eR^f.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой -NH₂.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой -NH(C₁₋₆ алкил), где C₁₋₆ алкил необязательно замещен от 1-3 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из NR'R'', -OH, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси и галогена. Например, один случай R^{cA} может быть -NHMe, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂OH или -NH*i*Pr.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой -NHC(=O)C₁₋₄ алкил, например, NHC(=O)CH₃; или один случай R^{cA} представляет собой N(C₁₋₃ алкил)₂ например, NMe₂.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой C₁₋₄ алкокси,

необязательно замещенный C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси. Например, один случай R^{cA} может быть OMe или OCH_2CH_2OMe . В качестве другого неограничивающего примера, R^{cA} может быть C_{1-4} галогеналкокси, например, $-OCH_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} тиоалкокси (например, SCH_3).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил; или один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный от 1-6 независимо выбранными галогенами (например, R^{cA} может быть $-CF_3$).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный R^a , например, C_{1-6} алкил, замещенный C_{1-3} алкокси или $C(=O)NR'R''$.

Например, один случай R^{cA} может быть  , или .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой галоген (например, -F).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой $-OH$.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один случай R^{cA} представляет собой $C(=O)NR'R''$, например, $C(=O)NHMe$.

В Формуле (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X^1 может быть такой, как определен в другом месте в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, X^1 может быть такой, как определен в [AA1], [BB1], [CC1], [DD1], [EE1] или [FF1], ниже:

[AA1]:

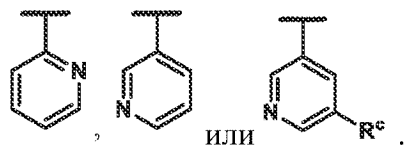
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где:

- m равен 0 или 1;
- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ или $-O-$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^g$.

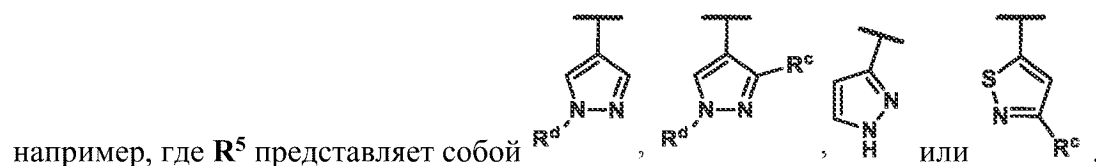
В некоторых вариантах осуществления [AA1], R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, -F.

В некоторых вариантах осуществления [AA1], R^5 представляет собой гетероарил,

включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой

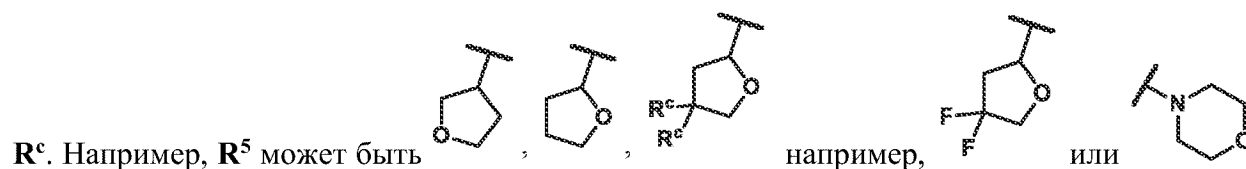


В некоторых вариантах осуществления [AA1], R⁵ представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c,



В некоторых вариантах осуществления [AA1], R⁵ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, например, C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления [AA1], R⁵ представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и



В некоторых вариантах осуществления [AA1], m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления [AA1], m равен 1.

В некоторых вариантах осуществления [AA1], X² представляет собой -N(R^N)- (например, N(H)).

В некоторых вариантах осуществления [AA1], X² представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления [AA1], L¹ представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [AA1], L¹ представляет собой C₁₋₃ алкилен (например, -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-).

В некоторых вариантах осуществления [AA1], L¹ представляет собой разветвленный C₃₋₆ алкилен. Например, L¹ может быть

, где aa

представляет собой точку присоединения к R^5 .

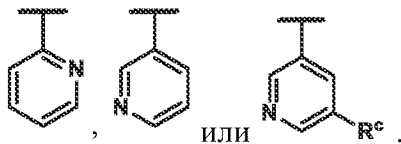
[BB1]:

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

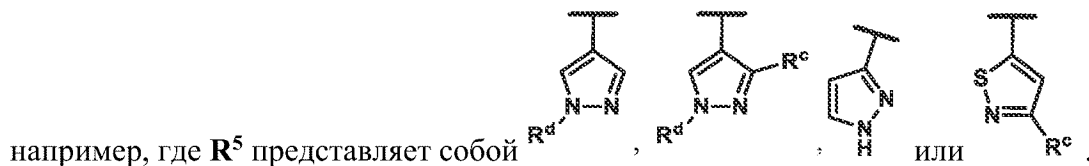
- X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)-*$, $-N(R^N)S(O)_2-*$, $-N(R^N)C(=O)O-*$ или $N(R^N)C(=O)N(R^N)*$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [BB1], R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, -F.

В некоторых вариантах осуществления [BB1], R^5 представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и $N(R^d)$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой

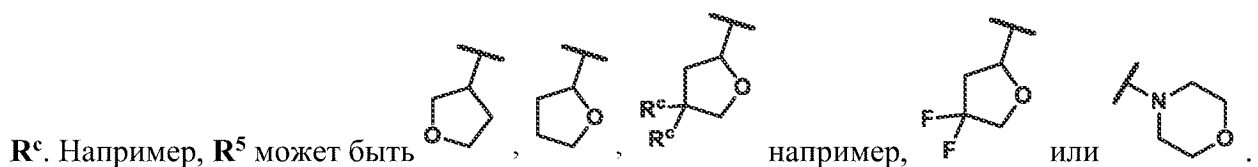


В некоторых вариантах осуществления [BB1], R^5 представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ,



В некоторых вариантах осуществления [BB1], R^5 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, например, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления [BB1], R^5 представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и



R^c . Например, R^5 может быть

например,

или



В некоторых вариантах осуществления [BB1], X² представляет собой -N(R^N)C(=O)-* (например, -N(H)C(=O)-*).

В некоторых вариантах осуществления [BB1], X² представляет собой -N(R^N)S(O)₂-, например, -N(H)S(O)₂-*.

В некоторых вариантах осуществления [BB1], X² представляет собой -N(R^N)C(=O)O-* или -N(R^N)C(=O)N(R^N)-* (например, -N(H)C(=O)O-*; например, -N(H)C(=O)N(H)-*).


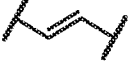
В некоторых вариантах осуществления [BB1], L¹ представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [BB1], L¹ представляет собой C₁₋₃ алкилен (например, -CH₂-, -CH₂CH₂- или -CH(Me)-).

В некоторых вариантах осуществления [BB1], L¹ представляет собой разветвленный C₃₋₆ алкилен. Например, L¹ может быть  или , где aa представляет собой точку присоединения к R⁵.

[CC1]:

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X¹ представляет собой -X²-L¹-R⁵, где:

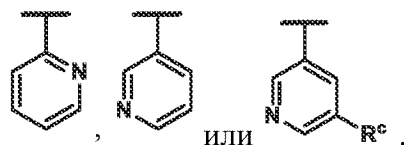
X² представляет собой  или  ;

L¹ представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a; и

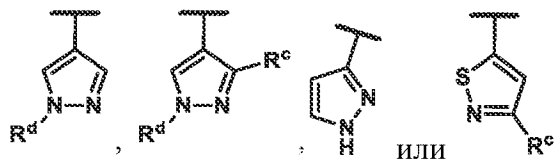
R⁵ представляет собой -R^g.

В некоторых вариантах осуществления [CC1], R⁵ представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, -F.

В некоторых вариантах осуществления [CC1], R⁵ представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d) и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой

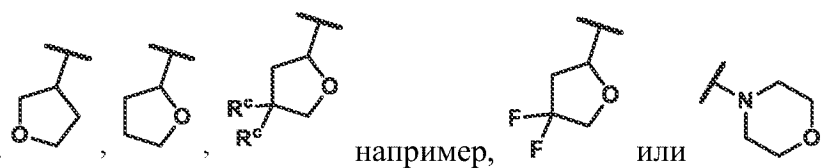


В некоторых вариантах осуществления [CC1], R⁵ представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c,

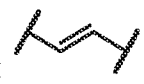
например, где R^5 представляет собой 

В некоторых вариантах осуществления [CC1], R^5 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, например, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления [CC1], R^5 представляет собой гетероциклил включающего от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c . Например, R^5



может быть  например, или

В некоторых вариантах осуществления [CC1], X^2 представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления [CC1], X^2 представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления [CC1], L^1 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [CC1], L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен (например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$).

В некоторых вариантах осуществления [CC1], L^1 представляет собой разветвленный C_{3-6} алкилен. Например, L^1 может быть  или , где *aa* представляет собой точку присоединения к R^5 .

[DD1]:

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где:

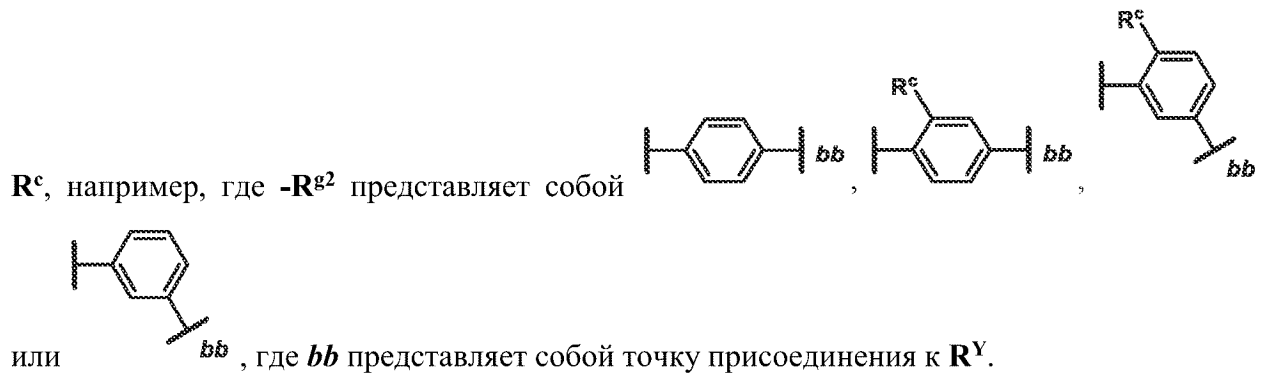
m равен 0 или 1;

X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ или $-O-$;

L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и

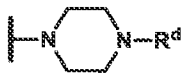
R^5 представляет собой $-R^{g2}-R^Y$.

В некоторых вариантах осуществления [DD1], $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 , представляет собой 1,3-фенилен или 1,4-фенилен, где каждый независимо замещен от 1-4



В некоторых вариантах осуществления [DD1], R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой $-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [DD1], R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой гетероциклический, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклический необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c . Например, R^Y может быть



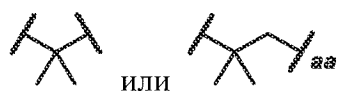
В некоторых вариантах осуществления [DD1], X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ (например, N(H)).

В некоторых вариантах осуществления [DD1], X^2 представляет собой $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления [DD1], L^1 представляет собой связь.

В некоторых вариантах осуществления [DD1], L^1 представляет собой C₁₋₃ алкилен (например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{Me})-$).

В некоторых вариантах осуществления [DD1], L^1 представляет собой разветвленный C₃₋₆ алкилен. Например, L^1 может быть



или , где aa представляет собой точку присоединения к R^5 .

[EE1]:

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

X^2 представляет собой $-N(R^N)-$, $-O-$, $-N(R^N)C(=O)-*$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-N(R^N)C(=O)O-*$ или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-*$;

L^1 представляет собой C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и

R^5 представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a или $-\text{OH}$.

В некоторых вариантах осуществления [EE1], R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления [EE1], R^5 представляет собой галоген (например, $-\text{F}$).

В некоторых вариантах осуществления [EE1], R^5 представляет собой C₁₋₆ алкокси,

необязательно замещенный от 1-3 R^a , например, где R^5 представляет собой C_{1-3} алкокси, например, метокси.

В некоторых вариантах осуществления [EE1], R^5 представляет собой -ОН.

В некоторых вариантах осуществления [EE1], X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ (например, $N(H)-$).



В некоторых вариантах осуществления [EE1], X^2 представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления [EE1], X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)-$ * (например, $-N(H)C(=O)-*$).

В некоторых вариантах осуществления [EE1], X^2 представляет собой $-N(R^N)S(O)_2-$, например, $-N(H)S(O)_2-*$.

В некоторых вариантах осуществления [EE1], X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)O-*$ или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-*$ (например, $-N(H)C(=O)O-*$; например, $-N(H)C(=O)N(H)-*$).

В некоторых вариантах осуществления [EE1], L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен (например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$).

В некоторых вариантах осуществления [EE1], L^1 представляет собой разветвленный C_{3-6} алкилен. Например, L^1 может быть  или , где *aa* представляет собой точку присоединения к R^5 .

[FF1]:

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), X^1 представляет собой $-L^1-R^5$, где L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и R^5 представляет собой $-L^5-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [FF1], R^5 представляет собой $-O-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления [FF1], R^5 представляет собой -O-(фенил), где фенил необязательно замещен от 1-2 R^c .

В некоторых вариантах осуществления [FF1], L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен (например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{2a} и R^{2b} оба представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{2a} представляет собой заместитель, отличный от H. В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил который необязательно замещен от 1-6 R^a , например, где R^{2a} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{2b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} и R^{3b} оба представляют собой H.

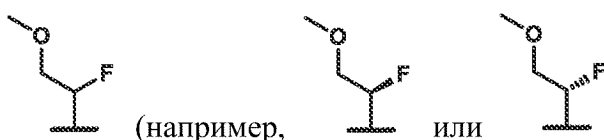
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой заместитель, отличный от H. В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил который необязательно замещен от 1-6 R^a , например, где R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил.

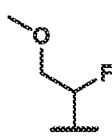

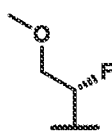
В определенных из представленных выше вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^{3a} представляет собой $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$.

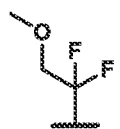
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f . Неограничивающие примеры R^{3a} в этих вариантах осуществления включают $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2NR^eR^f$ (например, $-CH_2N(CF_3)Me$) или $-CH_2CH_2NR^eR^f$ (например, $-CH_2CH_2NMe_2$).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f и дополнительно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси и дополнительно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. Неограничивающие примеры R^{3a} в этих

вариантах осуществления включают:



(например,  или  или ) или



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой C_{3-6} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f . В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{3a} представляет собой разветвленный C_{3-6} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f . В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, R^{3a} представляет собой разветвленный C_{3-6} алкил замещенный C_{1-4}



алкокси. Например, R^{3a} может быть

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} выбран из группы, состоящей из:

гетероциклила, включающего от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного от 1-4 R^c .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой -(C₁₋₃ алкилен)- R^g или -(C₁₋₃ алкилен)-O- R^g и необязательно R^g группа из R^{3a} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой -CH₂- R^g или -CH₂CH₂ R^g , где R^g представляет собой 1,4-диоксанил.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой -(L^g)_g- R^W .

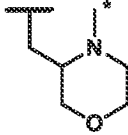
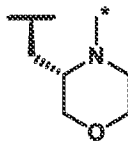
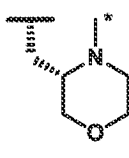
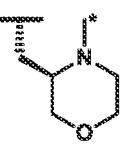
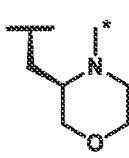
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой -CH₂CH₂- R^W , где R^W группа представляет собой C(=O)-CH=CH₂ или -NHC(=O)-CH=CH₂.

В качестве неограничивающего примера определенных вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a}

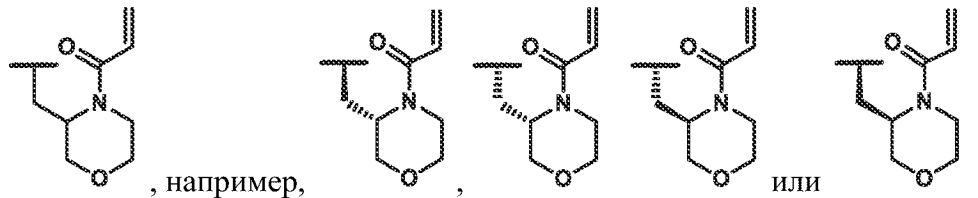
представляет собой  , например,  или .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой -(L^g)_g- R^{g2} - R^W .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} представляет собой -CH₂- R^{g2} - R^W , где R^{g2} группа

представляет собой , например, , ,  или , где волнистая линия означает точку присоединения к $-CH_2-$ и звездочка означает точку присоединения к R^W ; и необязательно R^W группа представляет собой $C(=O)-CH=CH_2$.

В качестве неограничивающего примера определенных вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} может быть



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил. В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^{3b} представляет собой метил, этил или пропил. Например, R^{3b} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3b} представляет собой галоген. Например, R^{3b} может быть -F.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами Кольца В к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W .

В некоторых из представленных выше вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из

группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

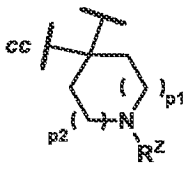
- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3a} и R^{3b}, вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C₃₋₆ циклоалкил, где конденсированный C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен от 1-2 R^c.

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, R^{3a} и R^{3b}, вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый

присоединен, образуют  , или .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} и R^{3b}, вместе с кольцевыми атомами **Кольца В** к

которому каждый присоединен, образуют:  , который необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c, где:

p1 и p2 независимо равны 0, 1 или 2;

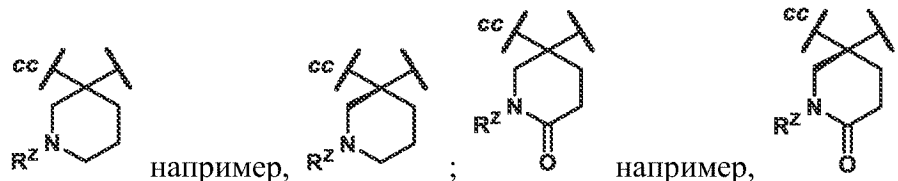
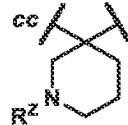
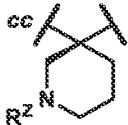
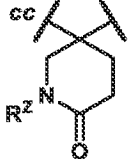
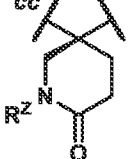
R^Z представляет собой H, R^d, C(=O)-W или S(O)₂W; и

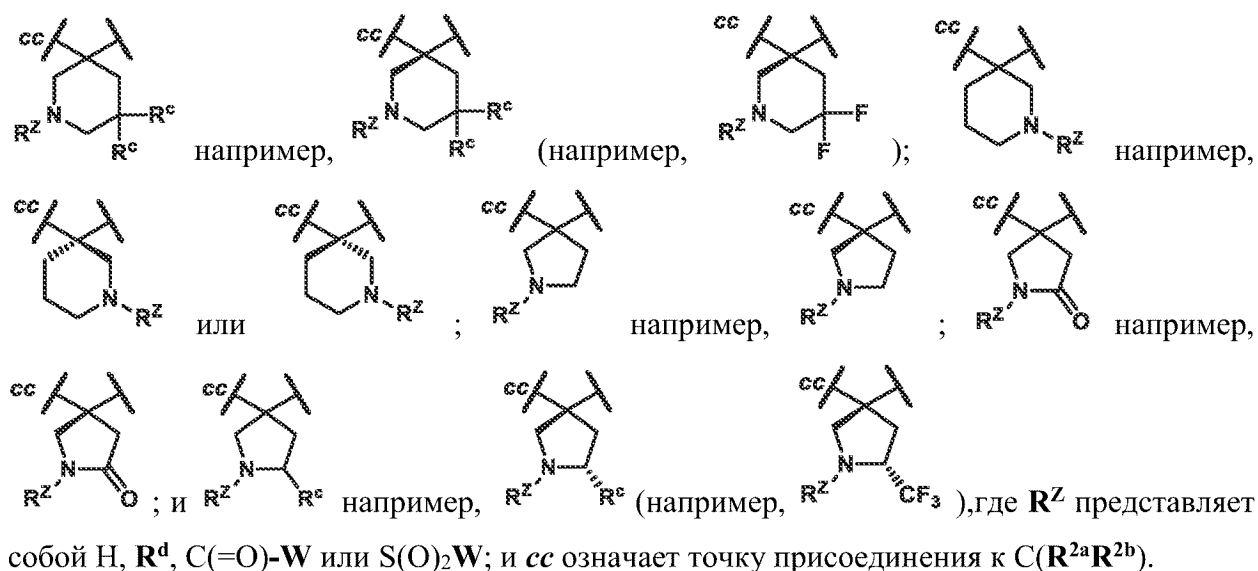
cc означает точку присоединения к C(R^{2a}R^{2b}).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} и R^{3b}, вместе с кольцевыми атомами **Кольца В** к

которому каждый присоединен, образуют  , где R^Z представляет собой H, R^d, C(=O)-W или S(O)₂W; и cc означает точку присоединения к C(R^{2a}R^{2b}).

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{3a} и R^{3b}, вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное кольцо, выбранное из

группы, состоящей из:  ; например,  ;  ;  ; например,  ;



В некоторых вариантах осуществления, R^Z представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления, R^Z представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными R^a . В некоторых вариантах осуществления, R^Z представляет собой $\text{C}(=\text{O})\text{-W}$ или $\text{S}(\text{O})_2\text{W}$, необязательно где W представляет собой C_{2-4} алкенил.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H ; и R^{3a} и R^{3b} взятые вместе с кольцевым атомом углерода Кольца В, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, где конденсированное циклоалкильное кольцо необязательно замещено от 1-2 R^c .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H ; и R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N , NH , $\text{N}(\text{R}^d)$, O и $\text{S}(\text{O})_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N , NH , $\text{N}(\text{R}^d)$, O и $\text{S}(\text{O})_{0-2}$; и

• где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

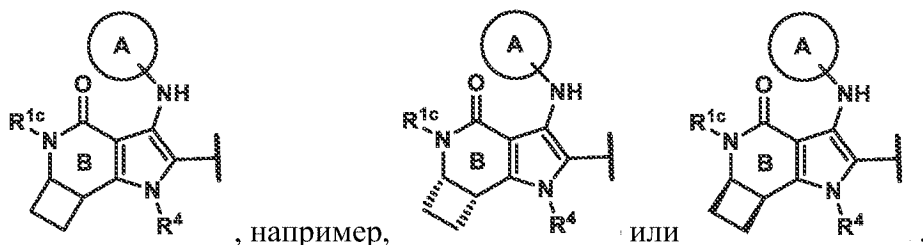
В некоторых из представленных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 3-8 кольцевых атомов;

• где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

• где конденсированное насыщенное кольцо из 3-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

В некоторых из этих указанных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c .

В качестве неограничивающих примеров указанных выше вариантов осуществления, один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное циклопропильное или циклобутильное кольцо, например,

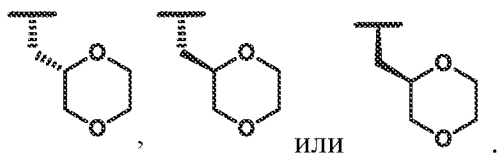


В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} представляет собой H; R^{2a} и R^{3a} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В** к которым каждый присоединен; и R^{2b} представляет собой H; и R^{3b} представляет собой $-(L^g)_g-R^g$.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} представляет собой H; R^{2a} и R^{3a} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен;

и R^{2b} представляет собой H; и R^{3b} представляет собой





В некоторых из этих указанных выше вариантов осуществления, R^{1c} представляет собой H, и R^{2b} и R^{3b} каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{2b} и R^{3b} каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H и R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и R^{3b} представляет собой H, необязательно каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} представляют собой независимо выбранный C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} представляет собой H; R^{2a} и R^{3a} взятые вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c ; и R^{2b} и R^{3b} каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H.

В некоторых из этих представленных выше вариантов осуществления, R^{3b} представляет собой H и каждый необязательно присутствующий R^a заместитель на R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} представляет собой -F и каждый необязательно присутствующий R^a заместитель в R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил (например, метил) и каждый необязательно присутствующий R^a заместитель в R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; R^{3a} , представляет собой $-R^g$, $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$,

необязательно где R^g группа из R^{3a} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c; и

R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c}, R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} представляет собой C₁₋₃ алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a; и R^{3b} представляет собой H, необязательно каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c}, R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H и R^{3a}, представляет собой -R^g, -(C₁₋₃ алкилен)-R^g или -(C₁₋₃ алкилен)-O-R^g,

необязательно где R^g группа из R^{3a} представляет собой:

C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c; и

R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c}, R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H и R^{3a} и R^{3b} взятые вместе с кольцевым атомом углерода **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C₃₋₆ (например, C₃ или C₄) циклоалкил, где конденсированный циклоалкил кольцо необязательно замещен от 1-2 R^c.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c}, R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H и R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

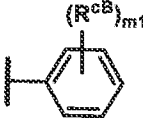
- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} представляет собой H и R^{2a} и R^{3a} взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C₃₋₆ (например, C₃ или C₄) циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c и R^{2b} и R^{3b} каждый представляет собой H.

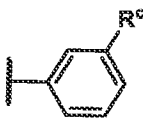
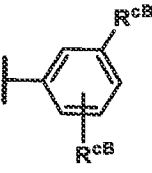
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H.

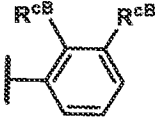
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f),

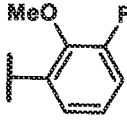
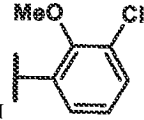
(I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), Кольцо А представляет собой , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c ; и $m1$ равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых из этих вариантов осуществления, $m1$ равен 1, 2 или 3, например, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f),

(I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), Кольцо А представляет собой  или 

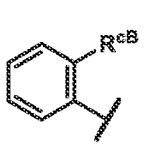
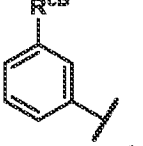
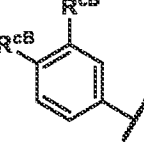
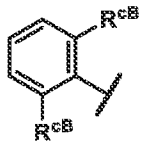
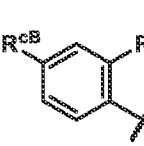
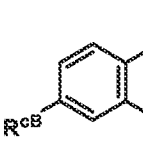
(например, ) , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c .

В качестве неограничивающего примера определенных вариантов осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), Кольцо А

может быть  или .

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f),

(I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), Кольцо А выбрано из группы, состоящей из: ,

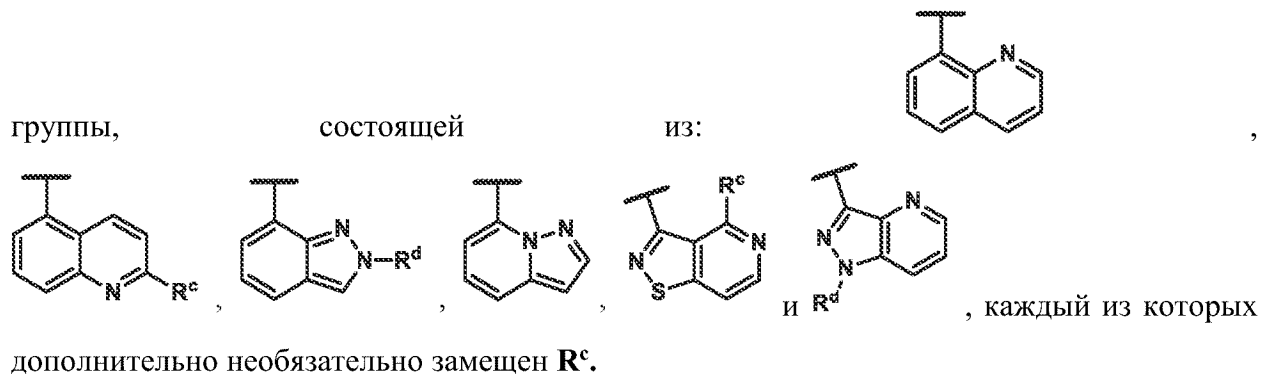
, , , , ,  и

, где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c .

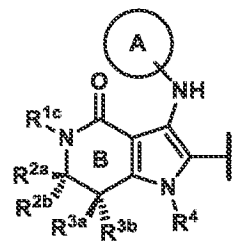
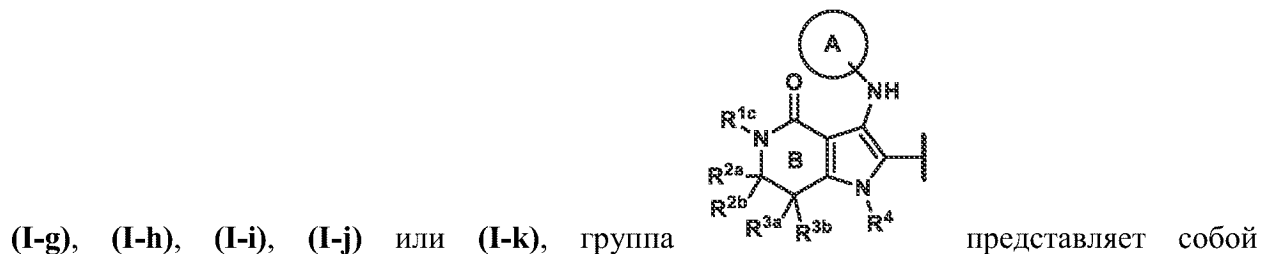
В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{cB} независимо выбран из группы, состоящей из: -галогена, например, -Cl и -F; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f),

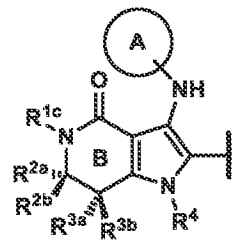
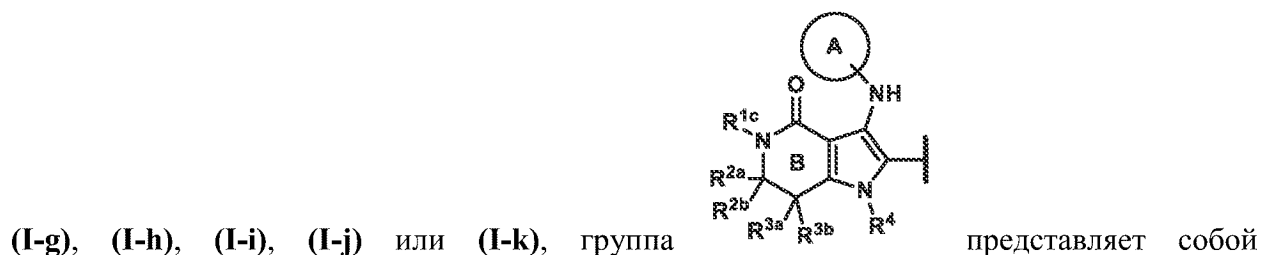
(I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k), Кольцо А представляет собой бициклический гетероарил, включающий от 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^c и оксо, например, где: Кольцо А выбрано из



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f),



В некоторых вариантах осуществления Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f),



Неограничивающие типовые соединения

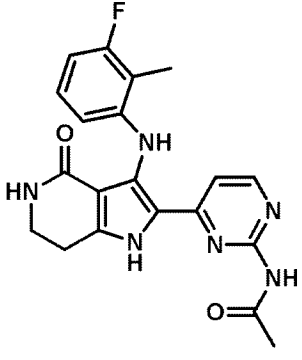
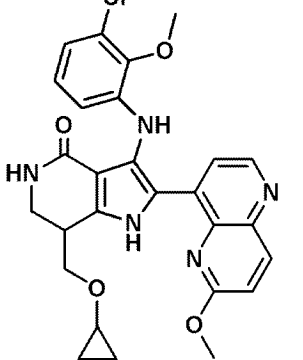
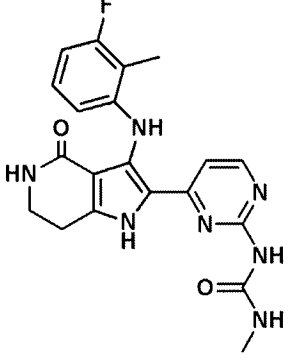
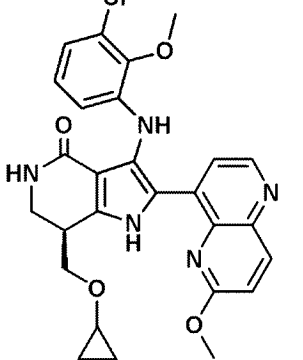
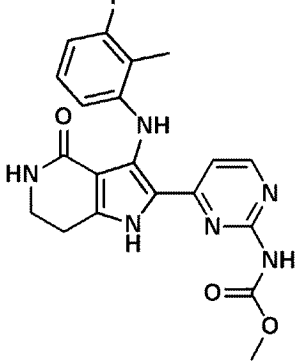
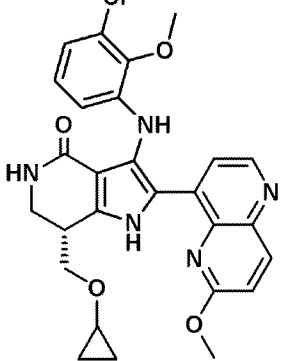
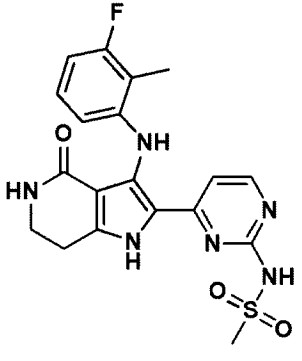
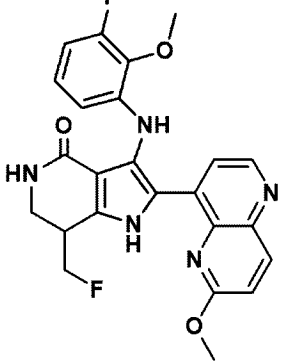
В некоторых вариантах осуществления, соединение выбрано из группы, состоящей

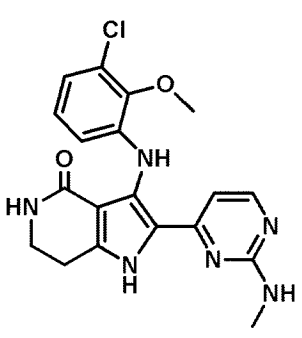
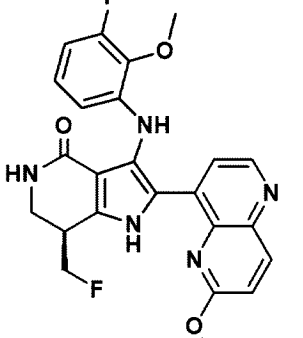
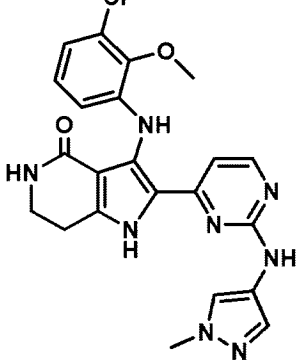
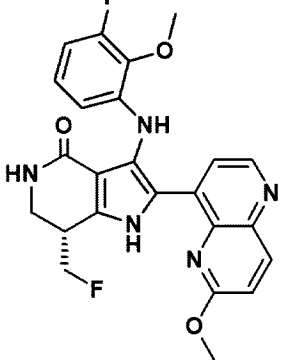
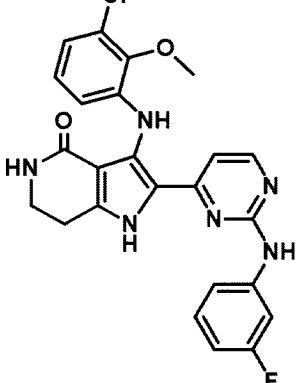
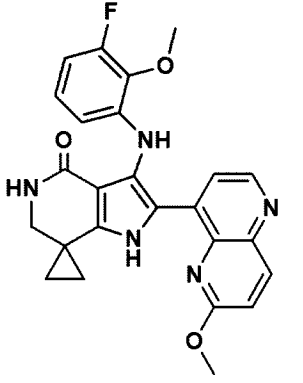
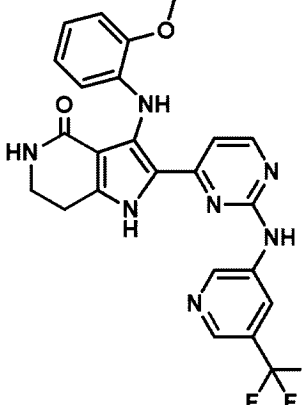
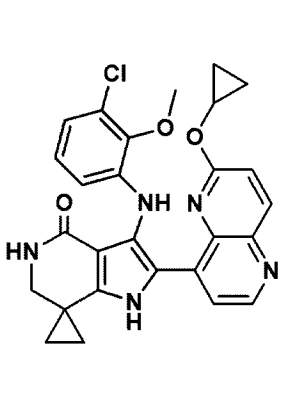
из соединений, перечисленных **Таблице С1**, или их фармацевтически приемлемой соли.

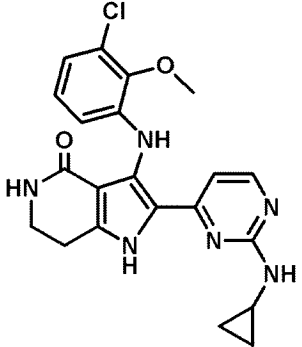
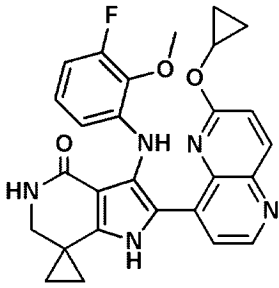
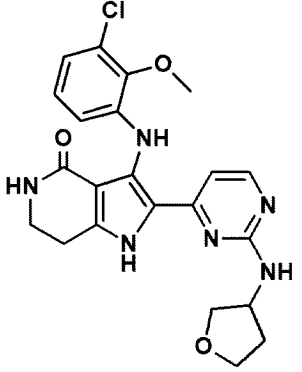
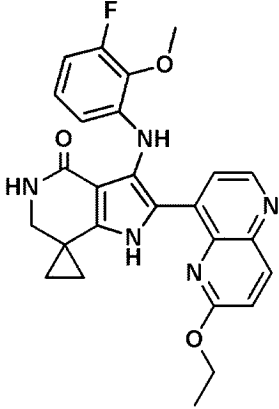
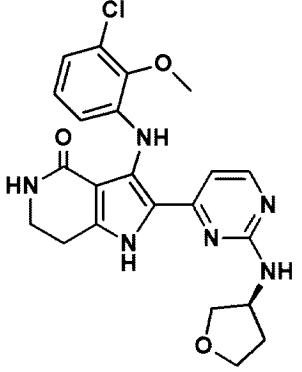
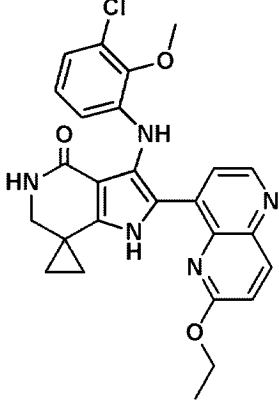
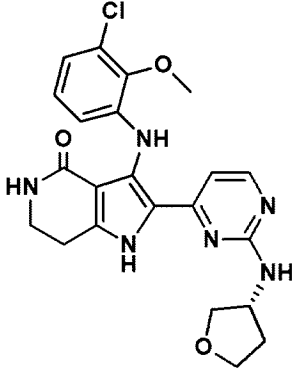
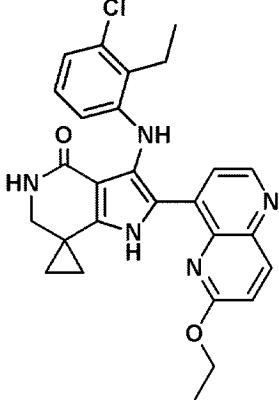
Таблица С1

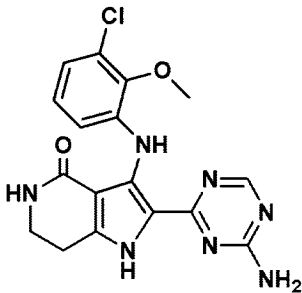
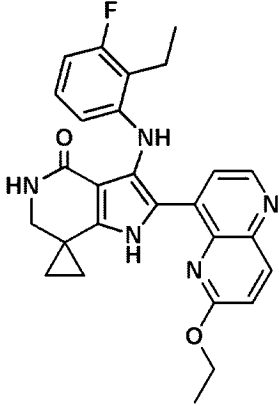
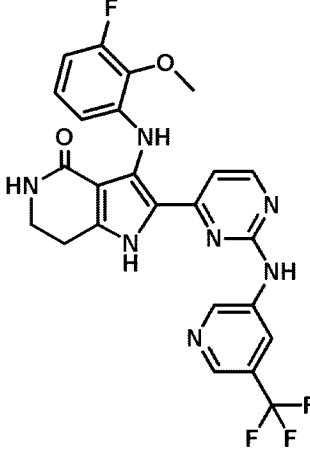
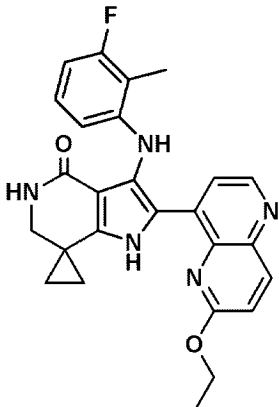
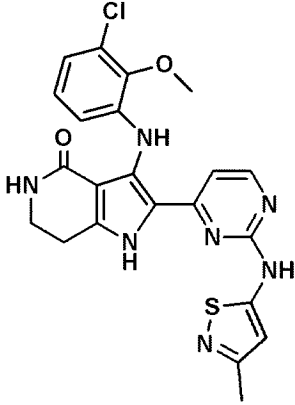
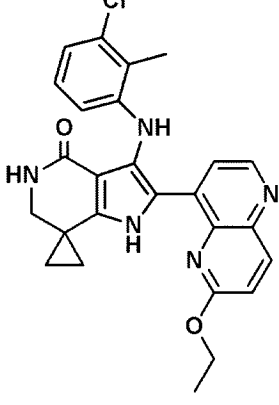
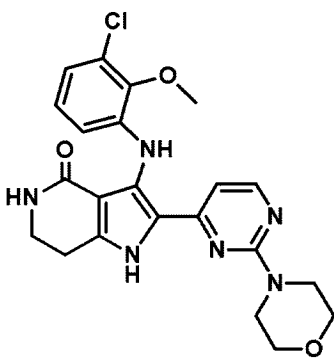
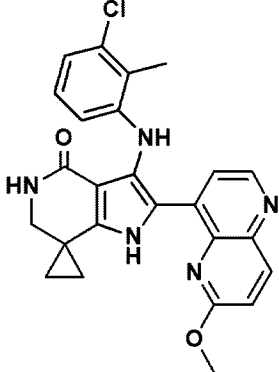
Для некоторых соединений, символ * на хиральном центре означает, что этот хиральный центр был разделен (т.е. является одним эписмером), и абсолютная стереохимия на этом центре не определена.

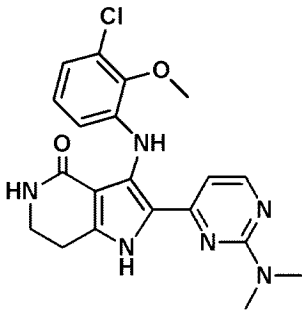
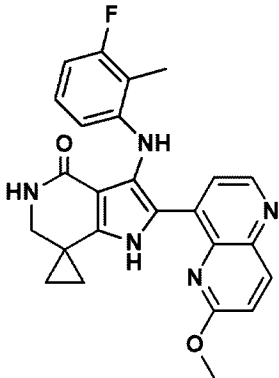
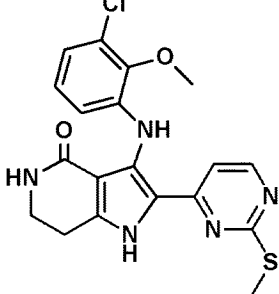
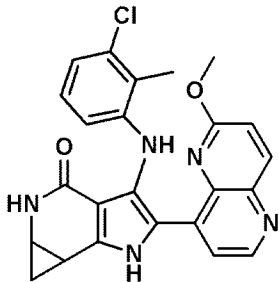
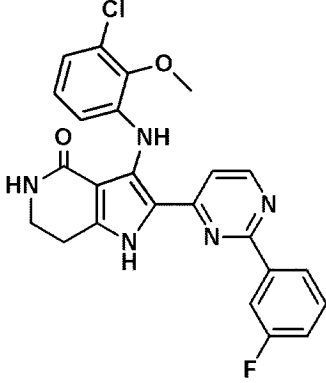
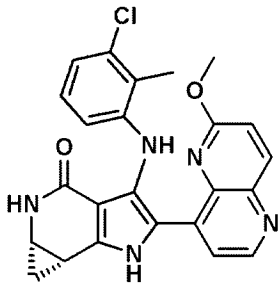
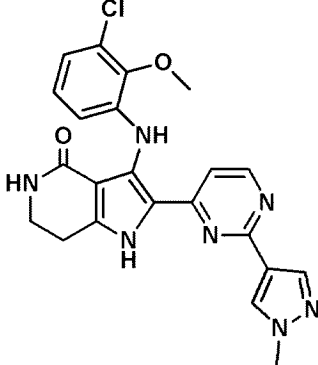
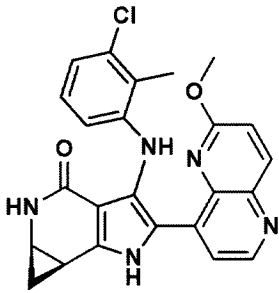
№.	Структура	№.	Структура
101		319	
102		319a	
103		319b	

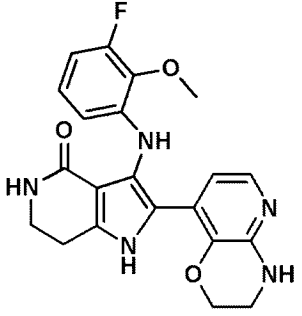
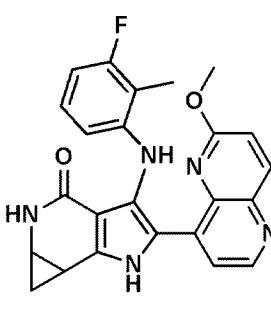
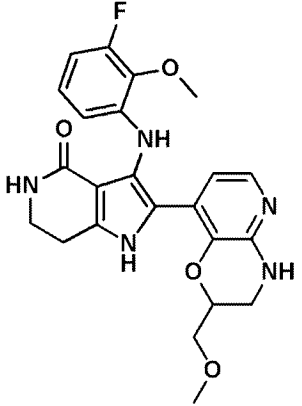
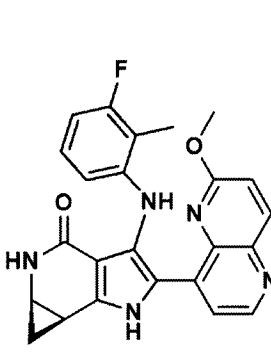
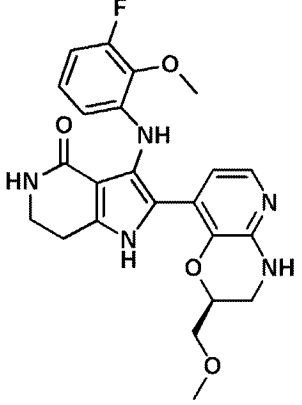
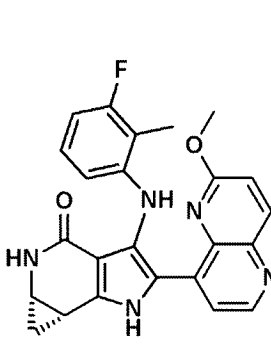
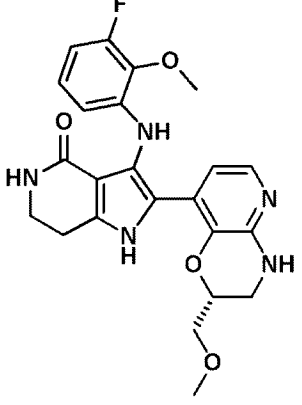
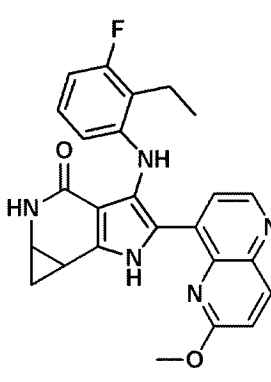
№.	Структура	№.	Структура
104		320	
105		320a	
106		320b	
107		321	

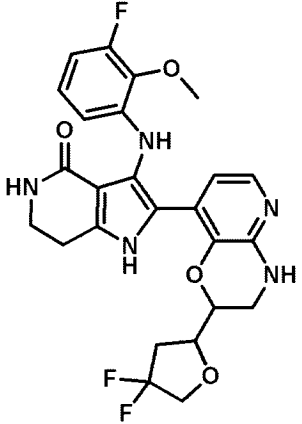
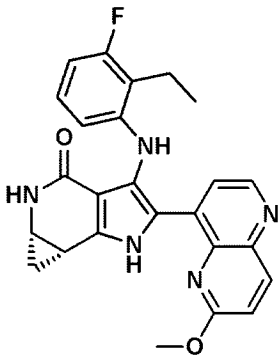
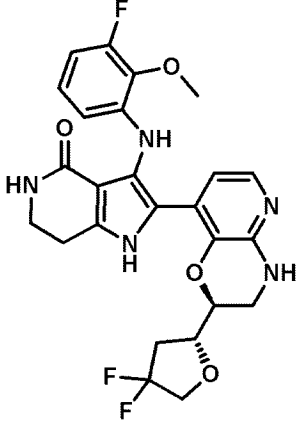
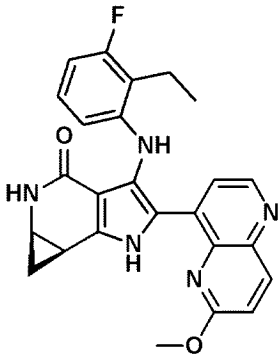
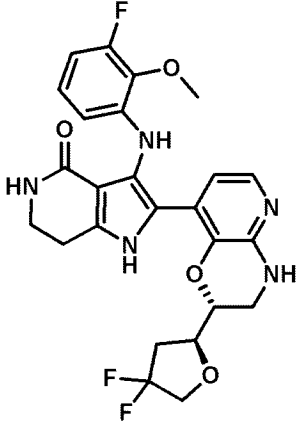
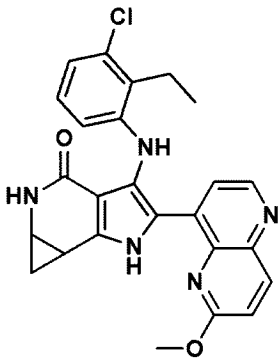
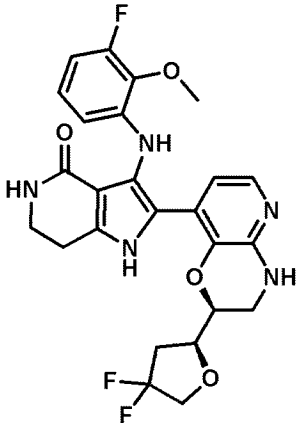
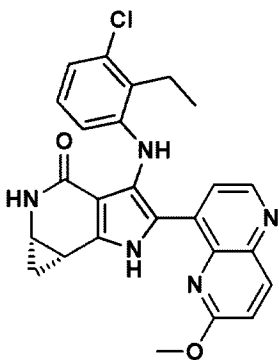
№.	Структура	№.	Структура
108		321a	
109		321b	
110		322	
111		323	

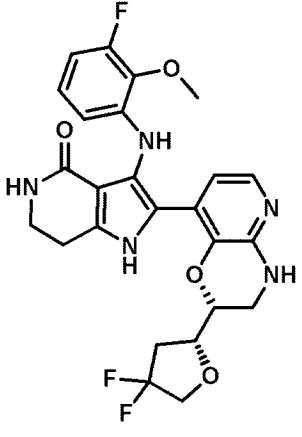
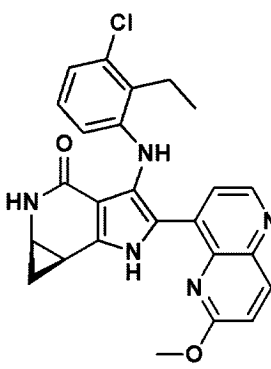
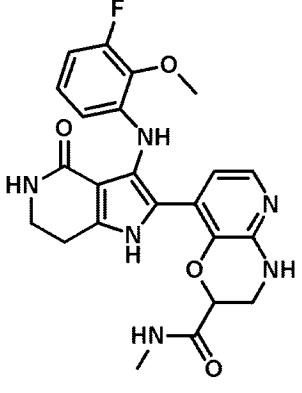
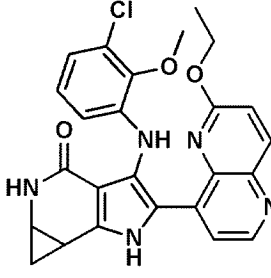
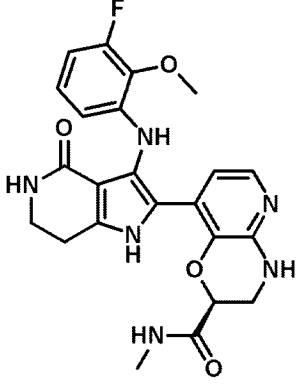
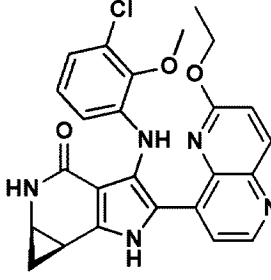
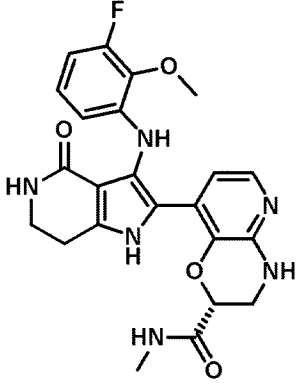
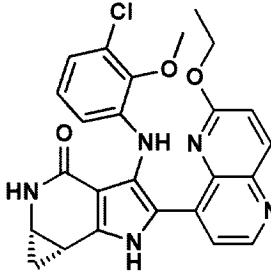
№.	Структура	№.	Структура
112		324	
113		325	
113a		326	
113b		327	

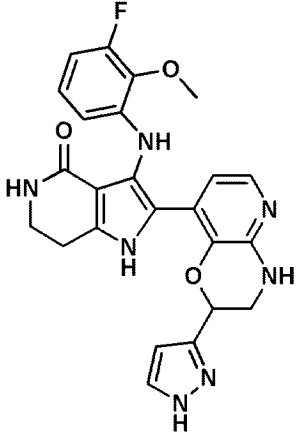
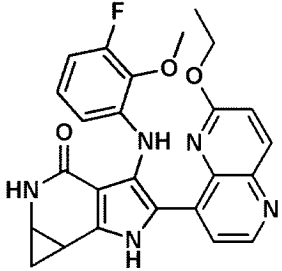
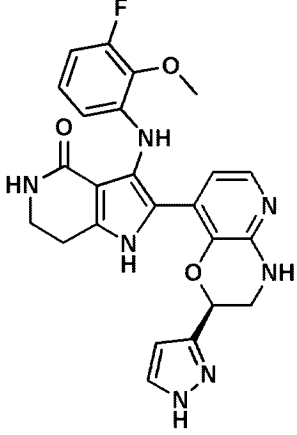
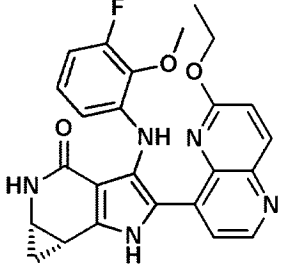
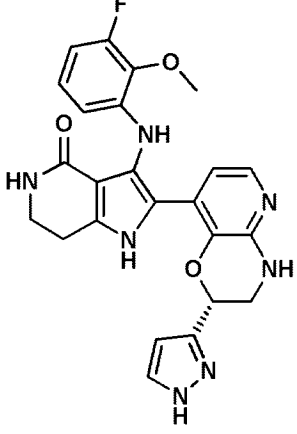
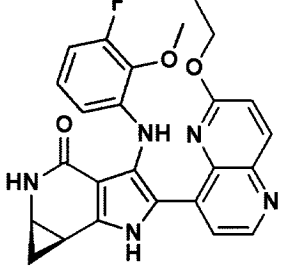
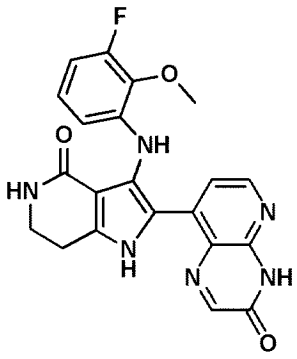
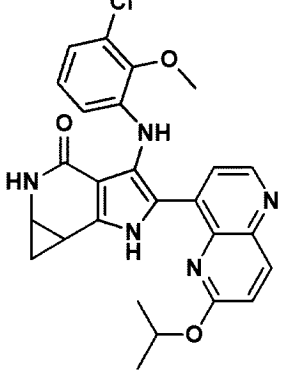
№.	Структура	№.	Структура
114		328	
115		329	
116		330	
117		331	

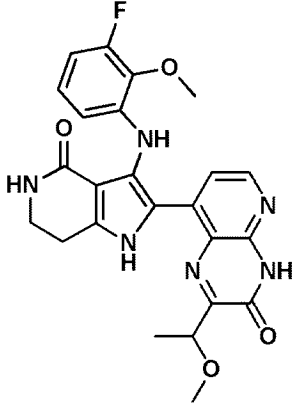
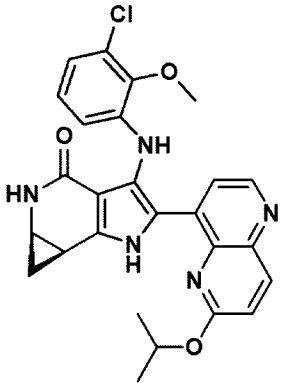
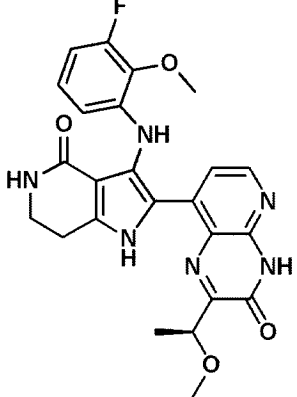
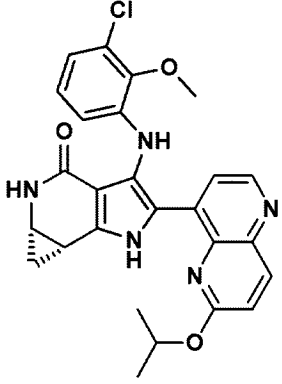
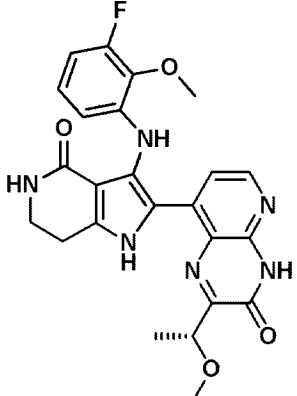
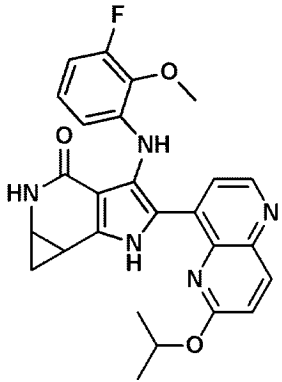
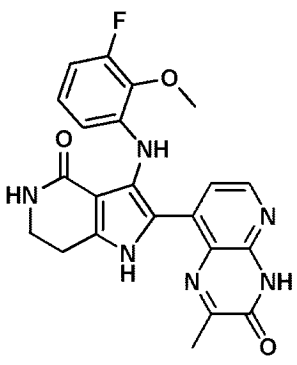
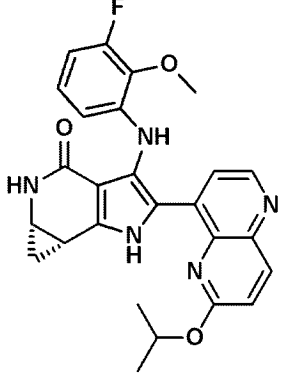
№.	Структура	№.	Структура
118		332	
119		333	
120		333a	
121		333b	

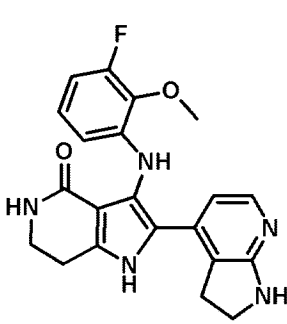
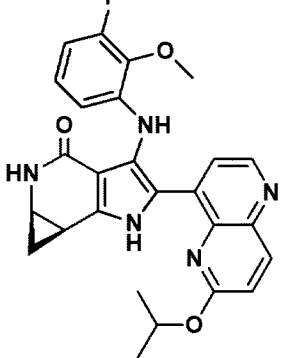
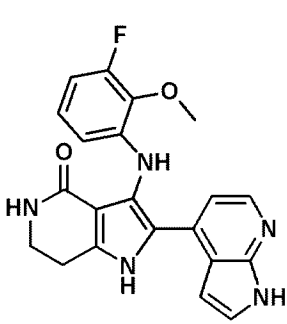
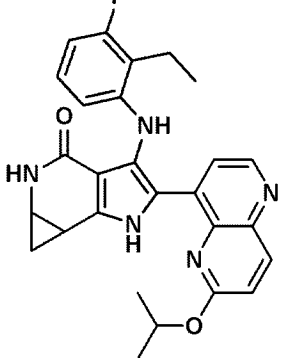
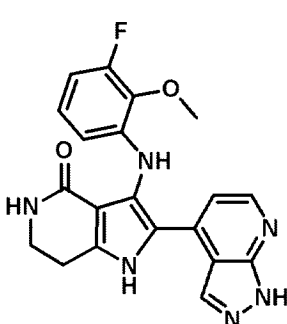
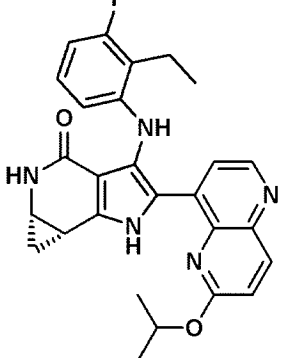
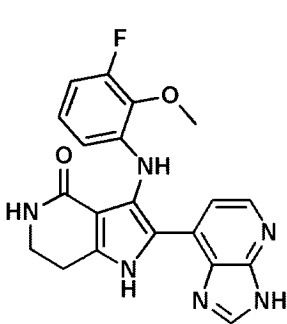
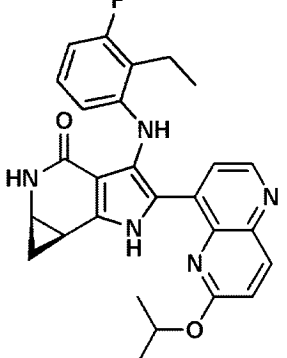
№.	Структура	№.	Структура
122		334	
123		334a	
123a		334b	
123b		335	

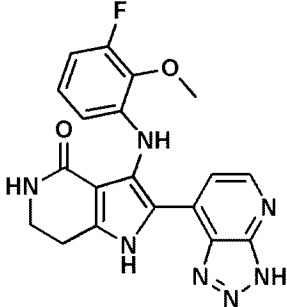
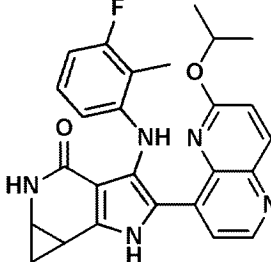
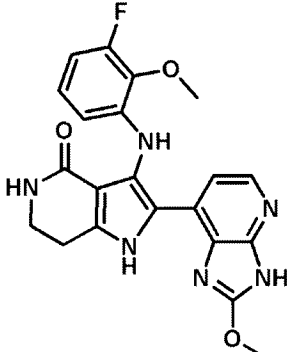
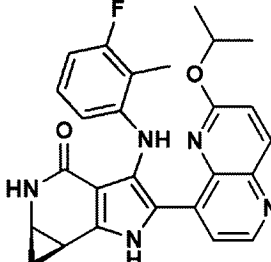
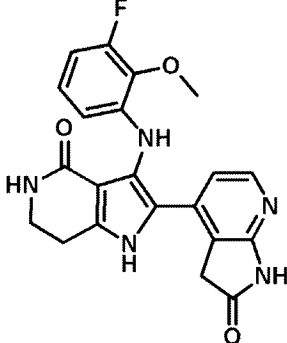
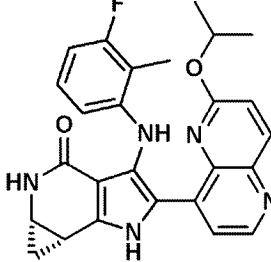
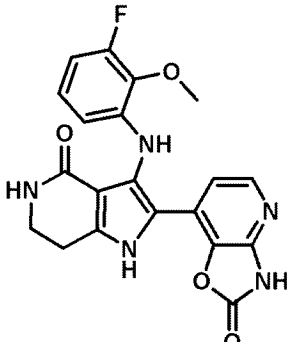
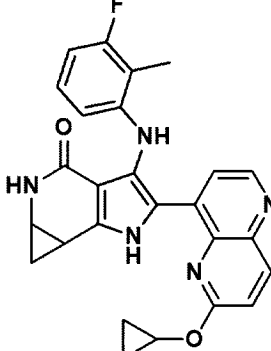
№.	Структура	№.	Структура
124		335a	
124a		335b	
124b		336	
124c		336a	

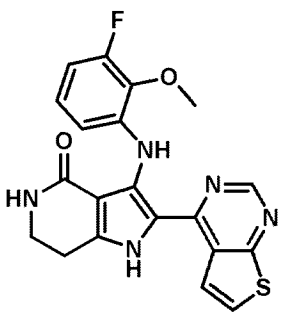
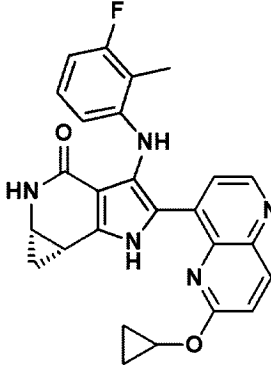
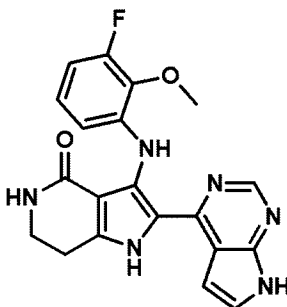
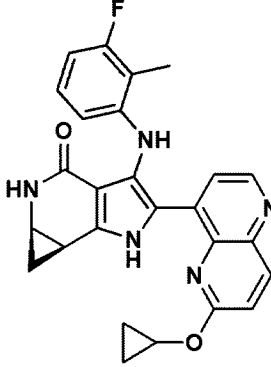
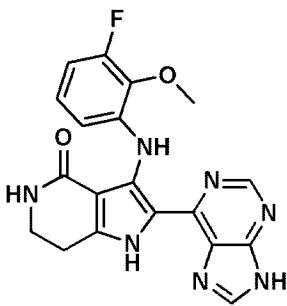
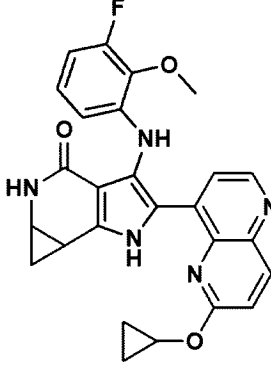
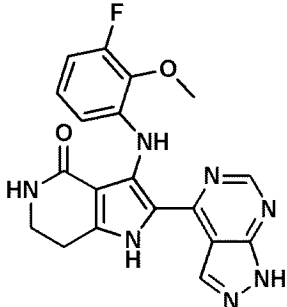
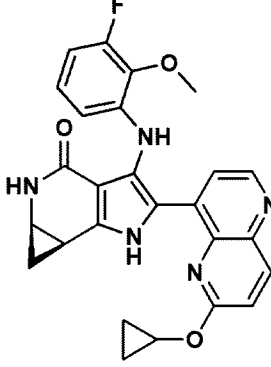
№.	Структура	№.	Структура
124d		336b	
125		337	
125a		337a	
125b		337b	

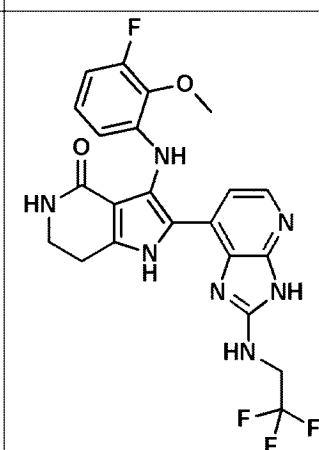
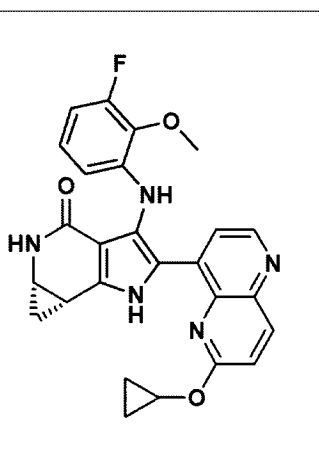
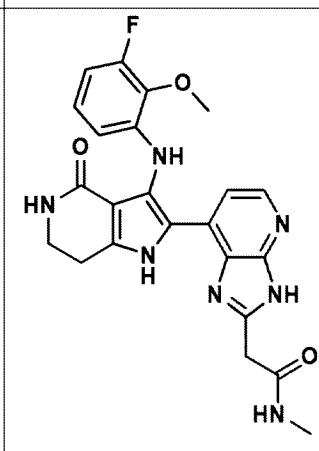
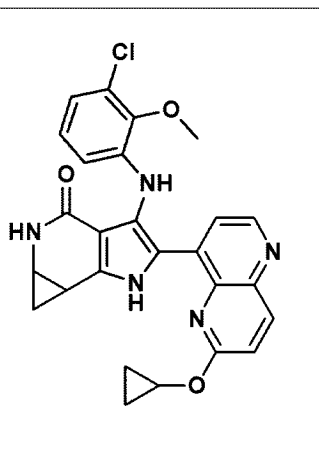
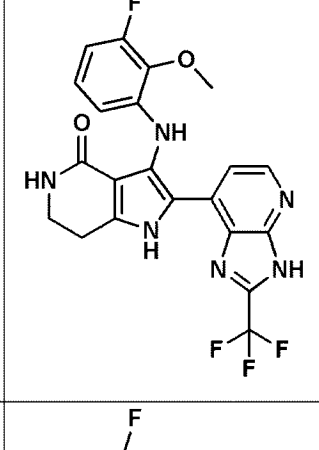
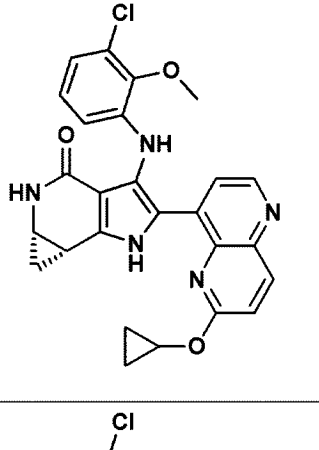
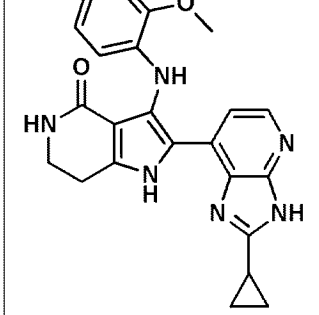
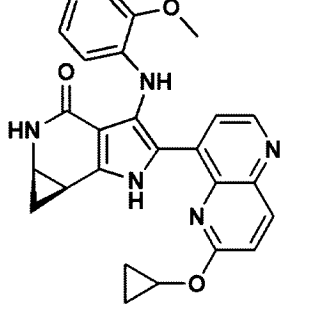
№.	Структура	№.	Структура
126		338	
126a		338a	
126b		338b	
127		339	

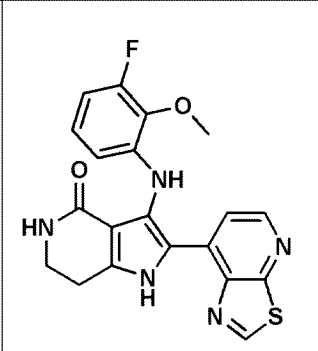
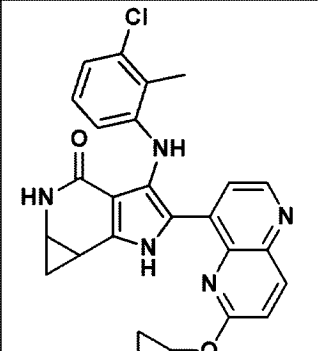
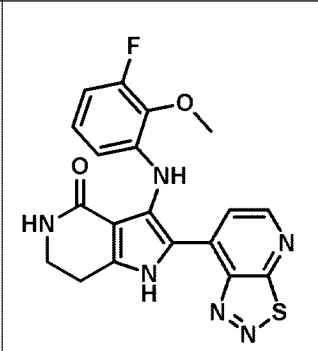
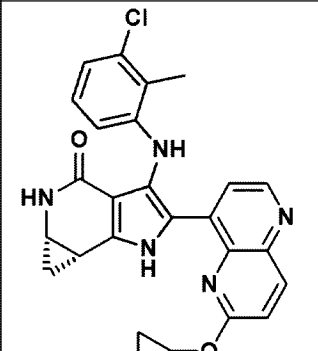
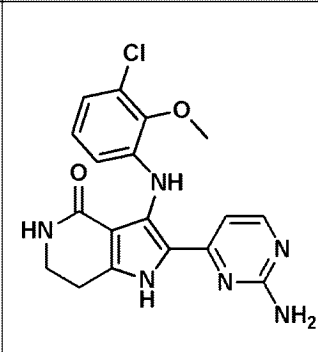
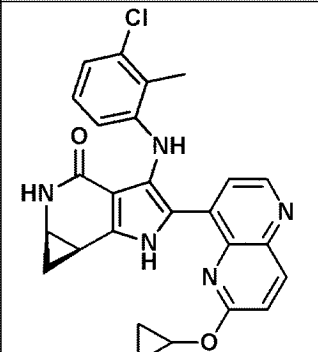
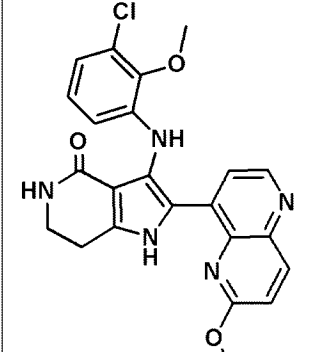
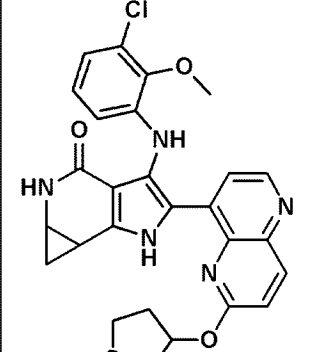
№.	Структура	№.	Структура
128		339a	
128a		339b	
128b		340	
129		340a	

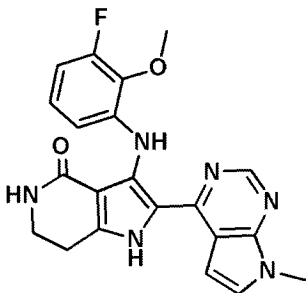
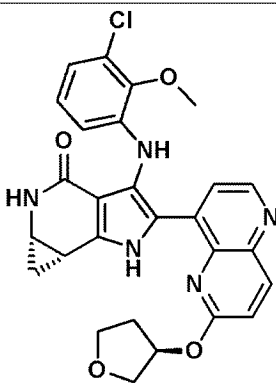
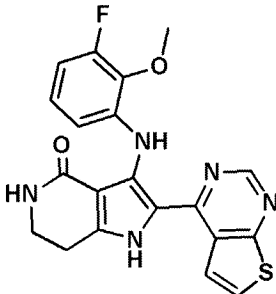
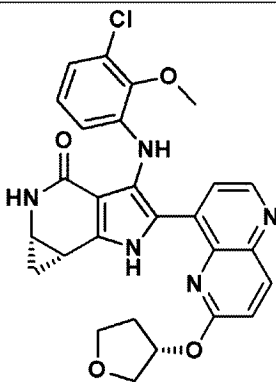
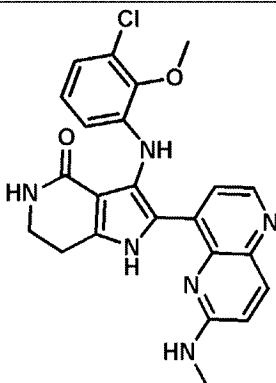
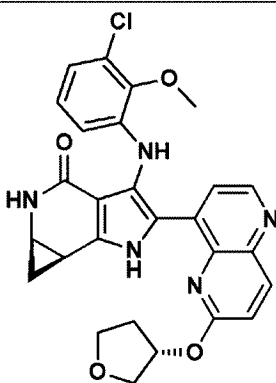
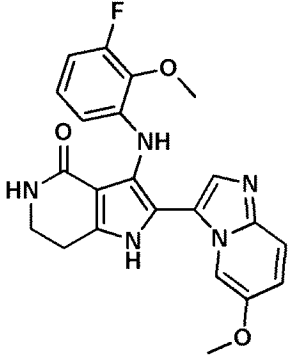
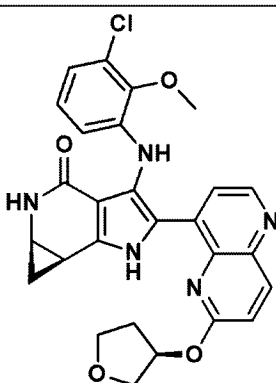
№.	Структура	№.	Структура
130		340b	
131		341	
132		341a	
133		341b	

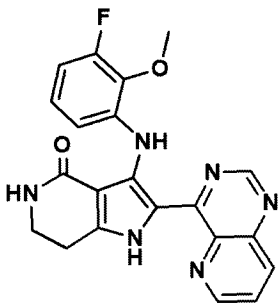
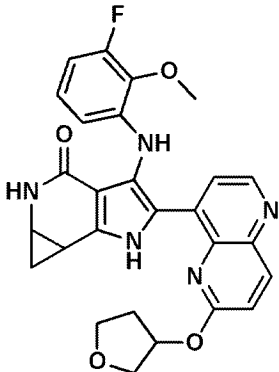
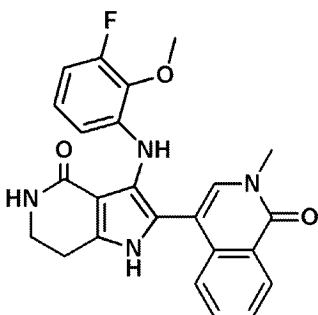
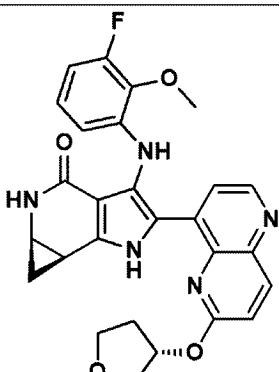
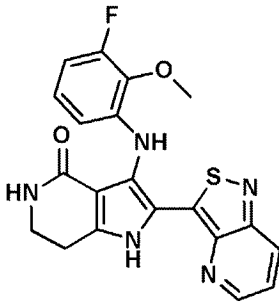
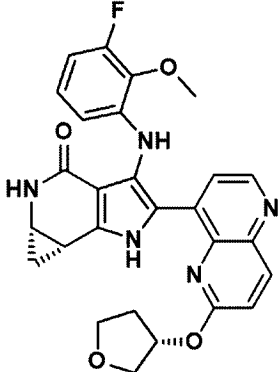
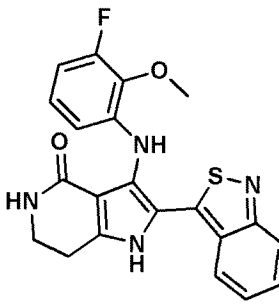
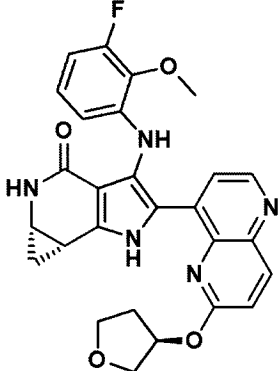
№.	Структура	№.	Структура
134		342	
135		342a	
136		342b	
137		343	

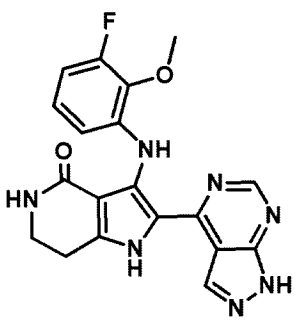
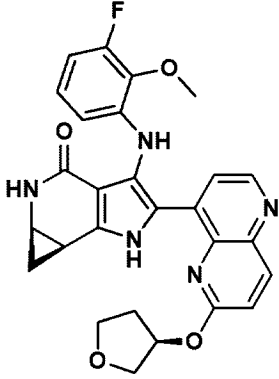
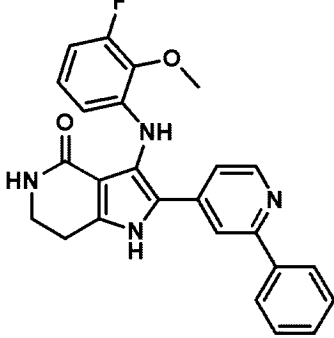
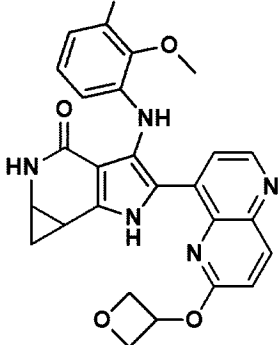
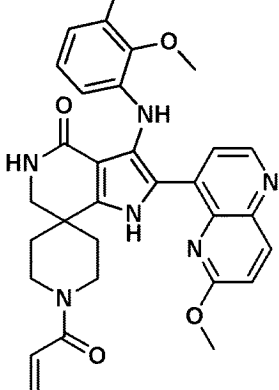
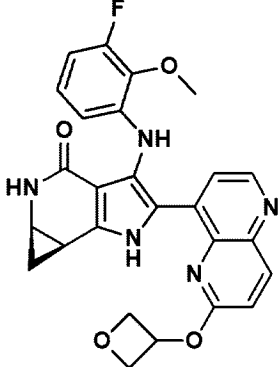
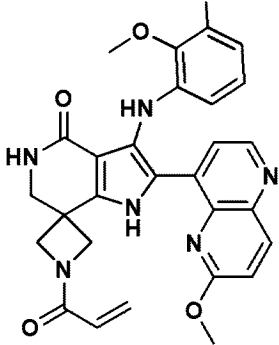
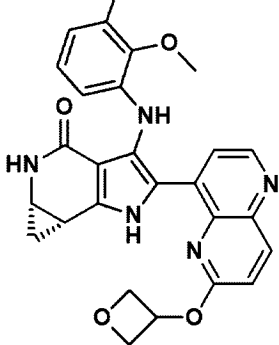
№.	Структура	№.	Структура
138		343a	
139		343b	
140		344	
141		344a	

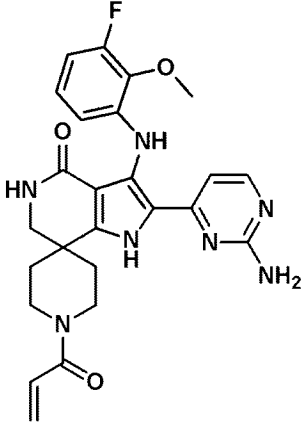
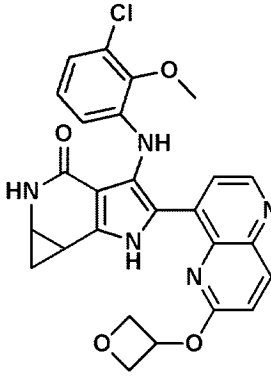
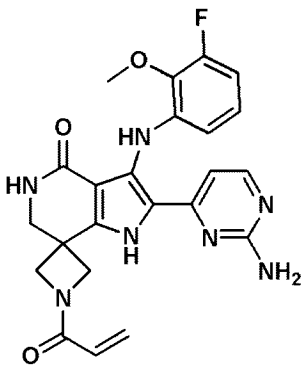
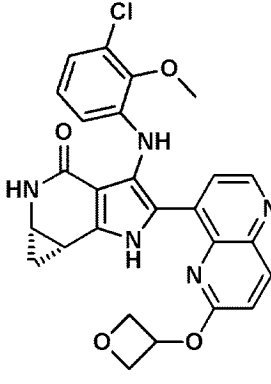
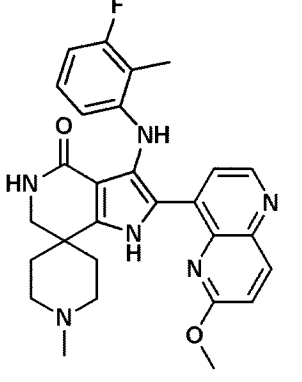
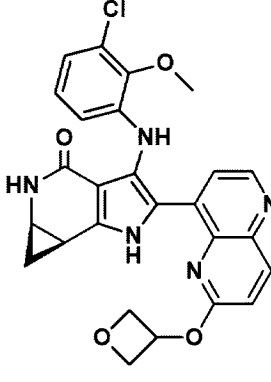
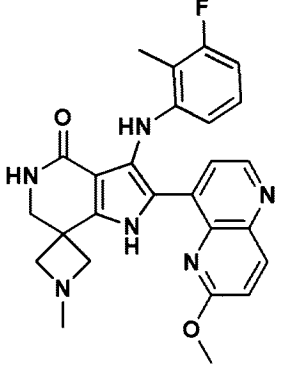
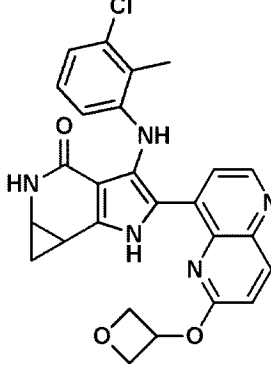
№.	Структура	№.	Структура
142		344b	
143		345	
144		345a	
145		345b	

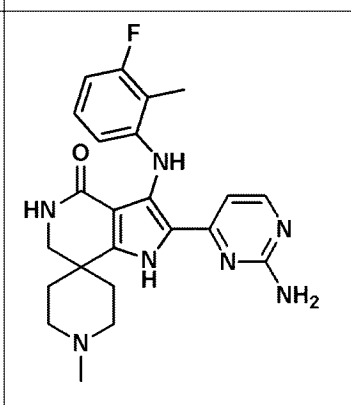
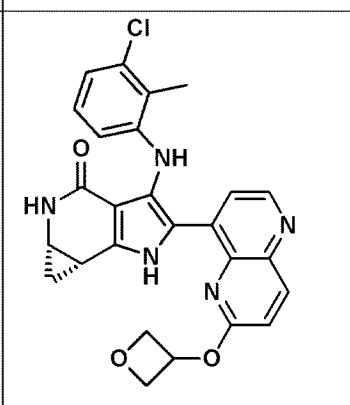
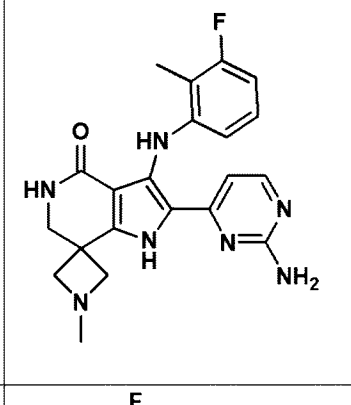
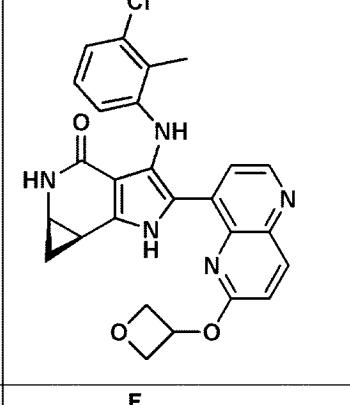
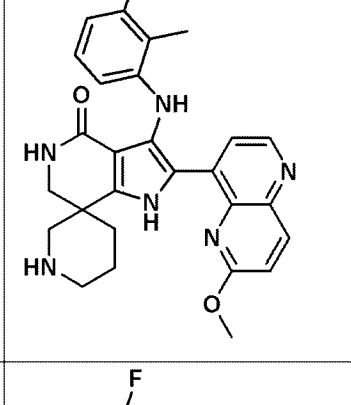
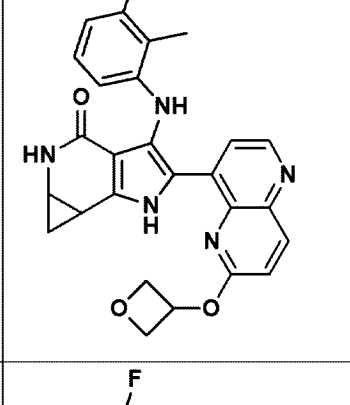
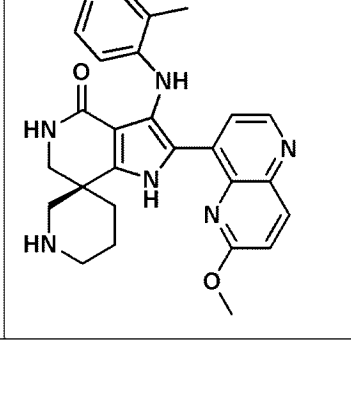
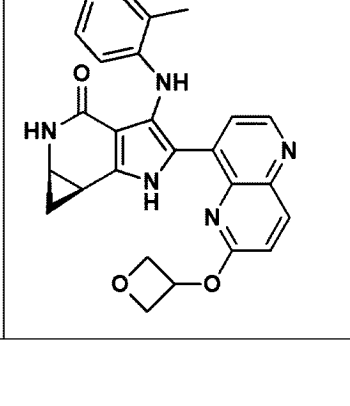
№.	Структура	№.	Структура
146		346	
147		346a	
148		346b	
149		347	

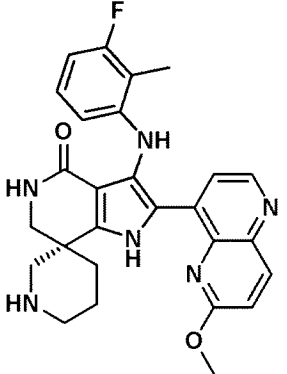
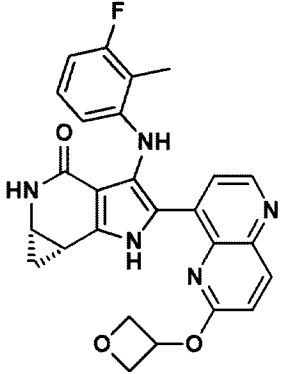
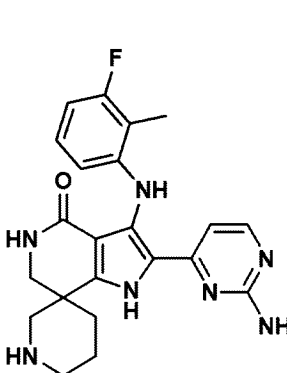
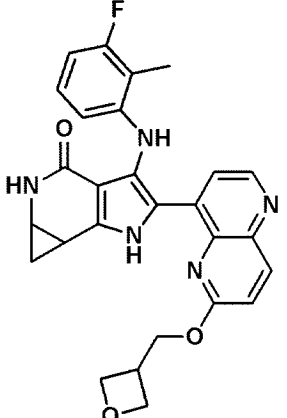
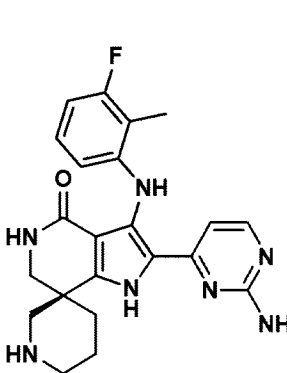
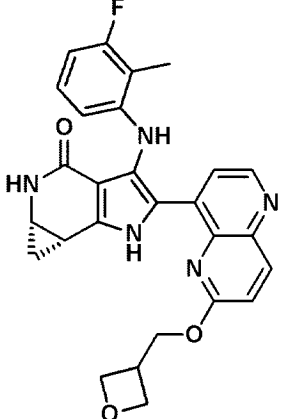
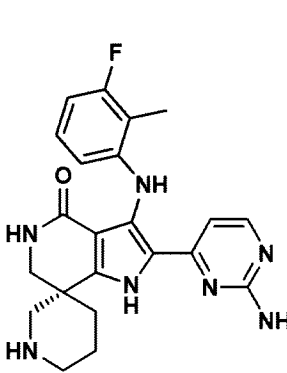
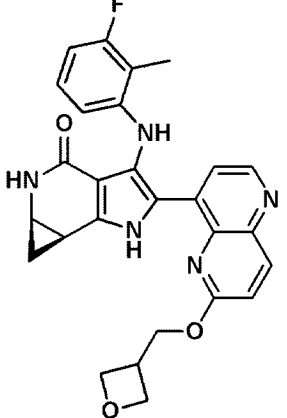
№.	Структура	№.	Структура
150		347a	
151		347b	
152		347c	
153		347d	

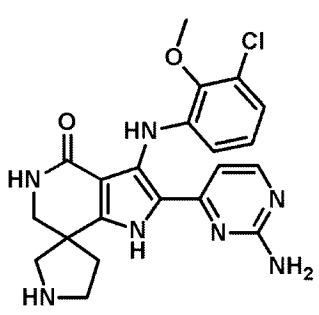
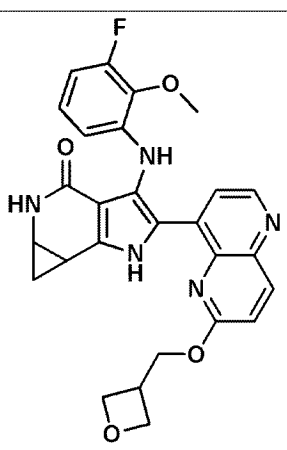
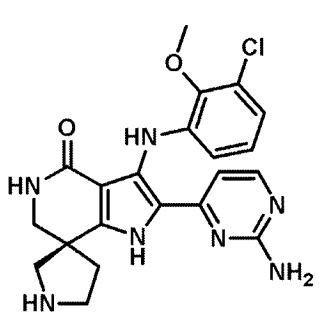
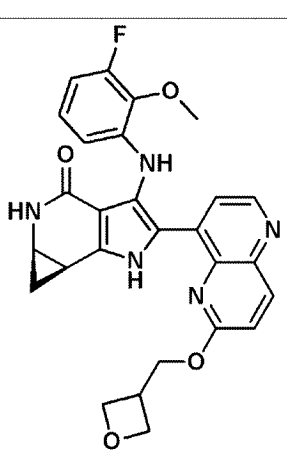
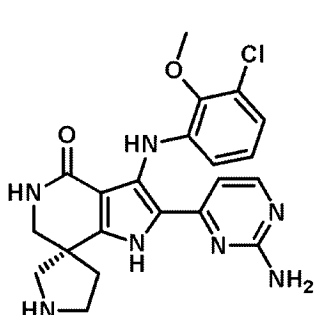
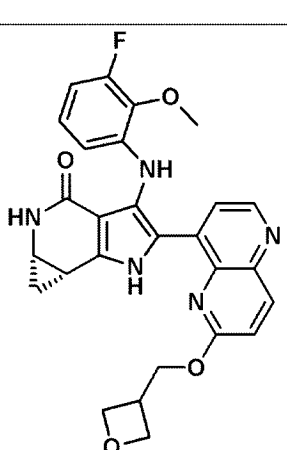
№.	Структура	№.	Структура
154		348	
155		348a	
156		348b	
157		348c	

№.	Структура	№.	Структура
158		348d	
159		349	
160		349a	
161		349b	

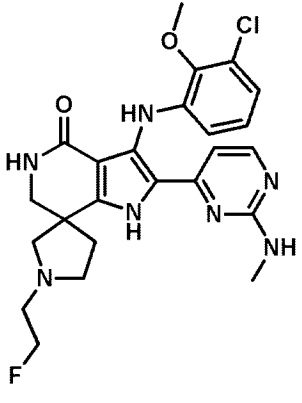
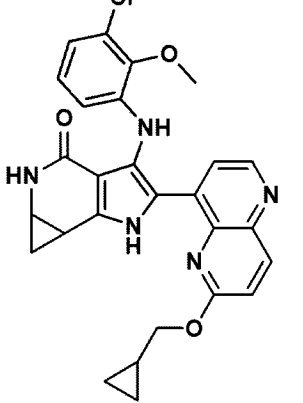
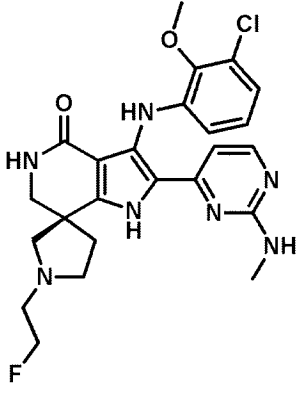
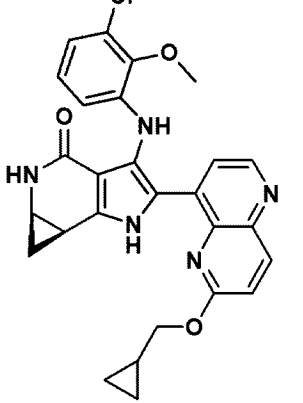
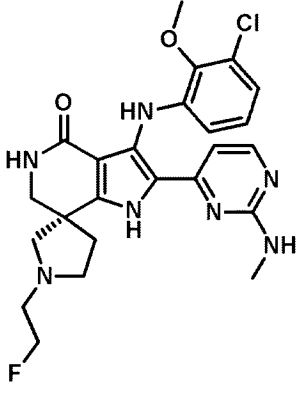
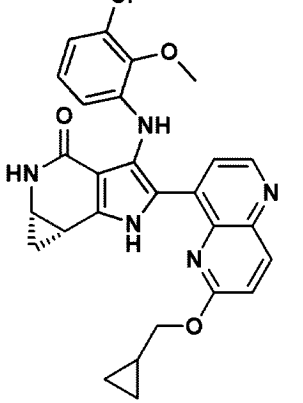
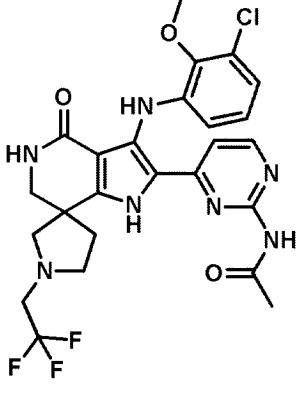
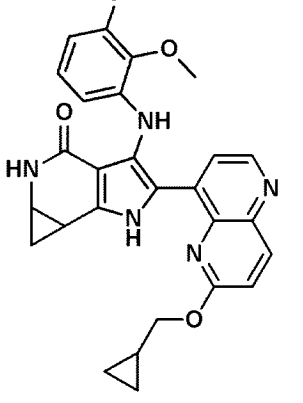
№.	Структура	№.	Структура
162		350	
163		350a	
164		350b	
165		351	

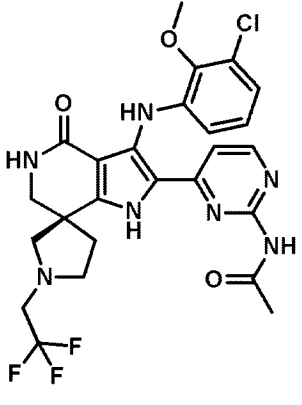
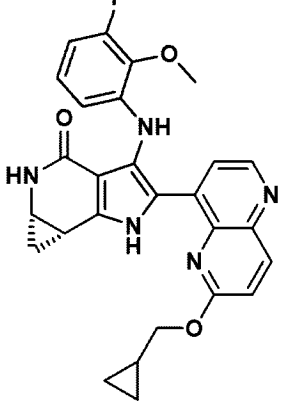
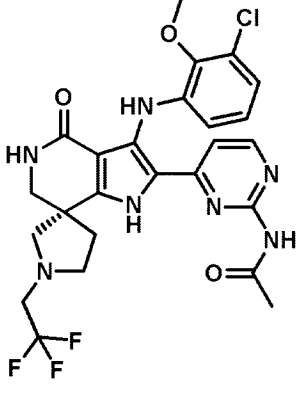
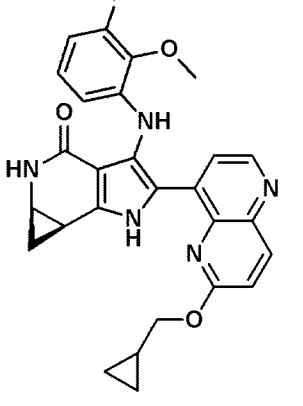
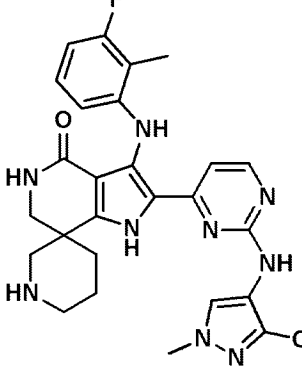
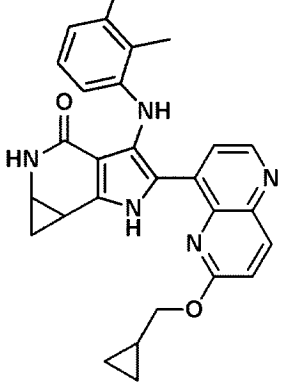
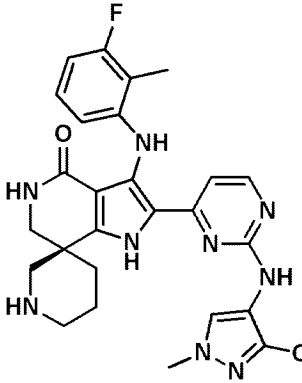
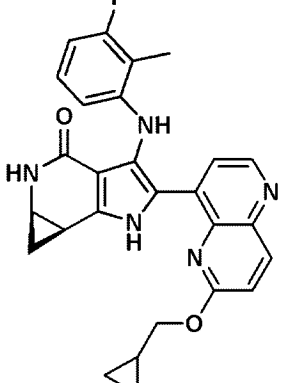
№.	Структура	№.	Структура
166		351a	
167		351b	
168		352	
168a		352a	

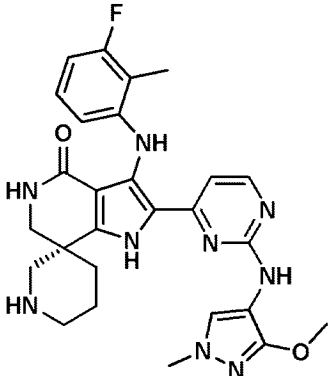
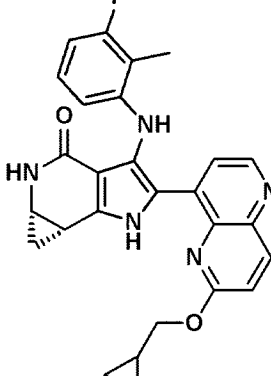
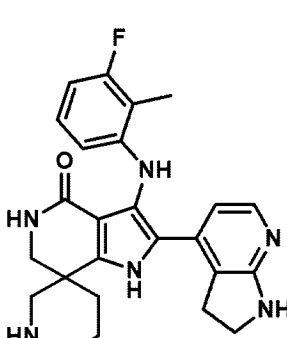
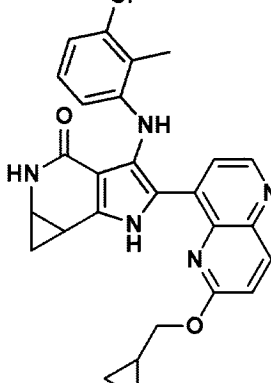
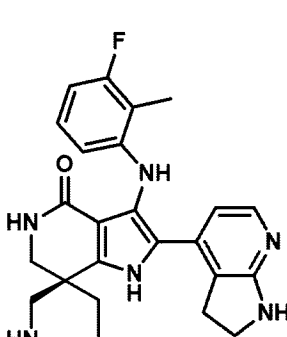
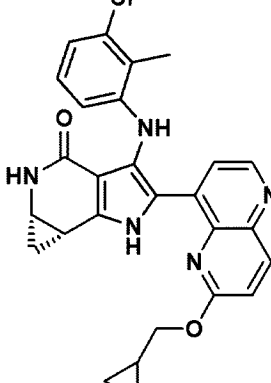
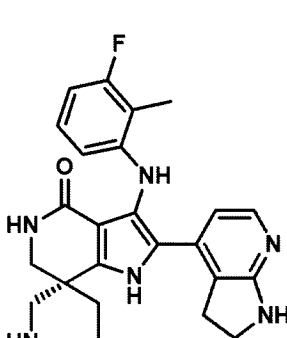
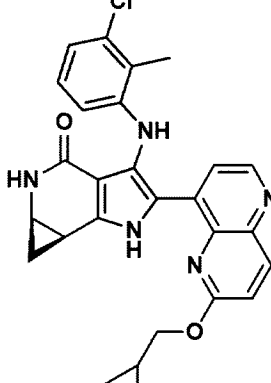
№.	Структура	№.	Структура
168b		352b	
169		353	
169a		353a	
169b		353b	

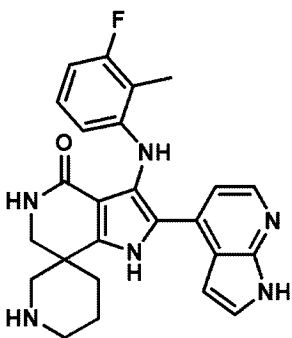
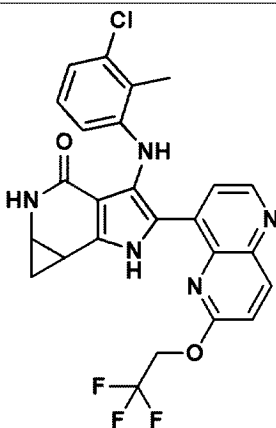
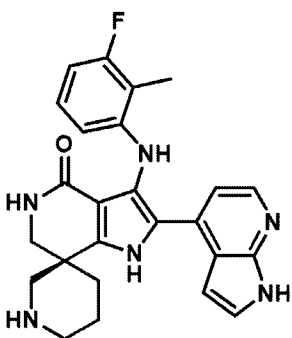
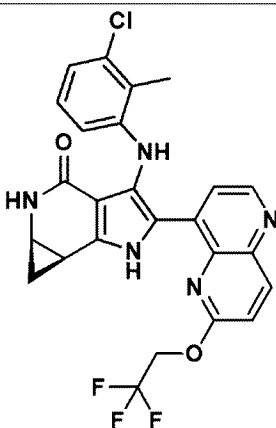
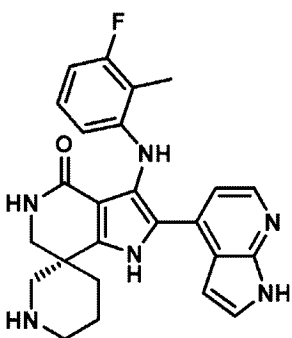
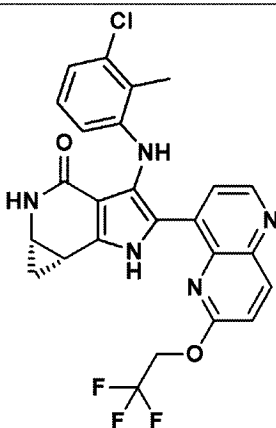
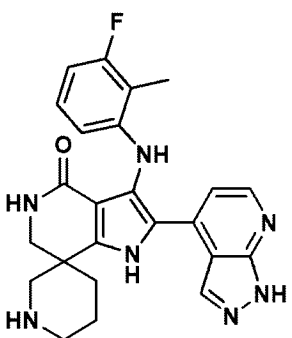
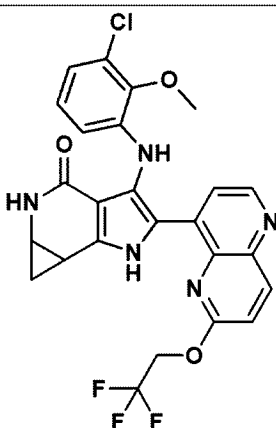
№.	Структура	№.	Структура
170		354	
170a		354a	
170b		354b	

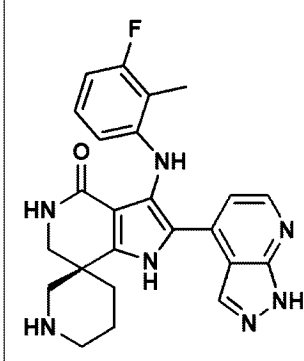
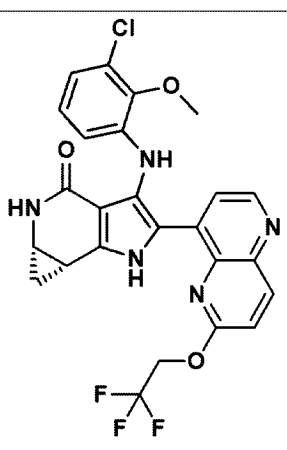
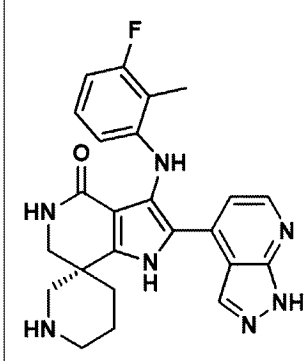
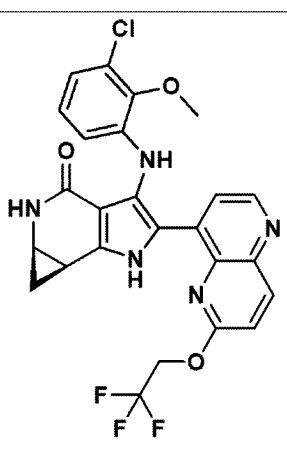
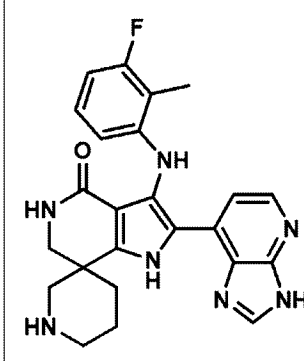
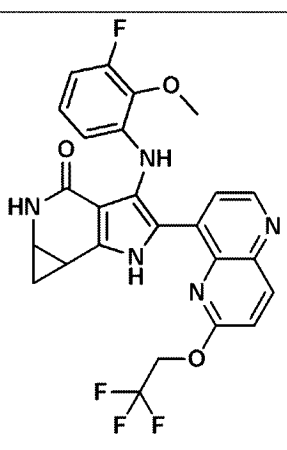
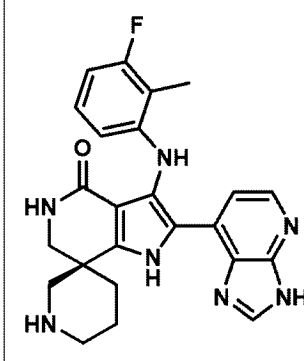
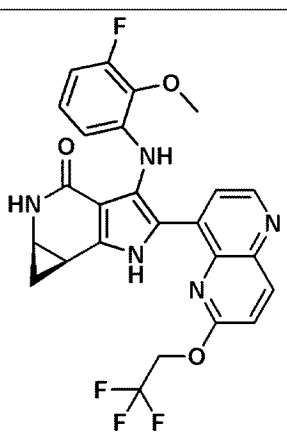
№.	Структура	№.	Структура
171		355	
171a		355a	
171b		355b	

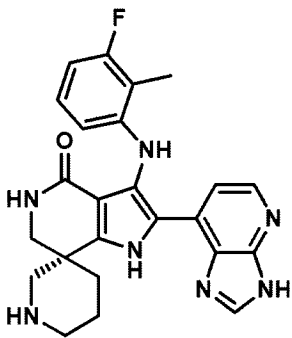
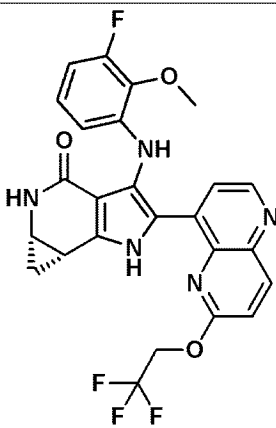
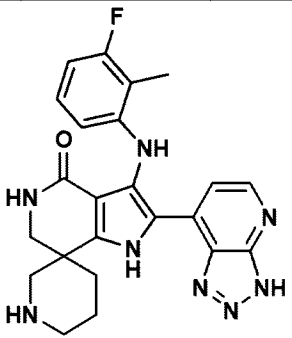
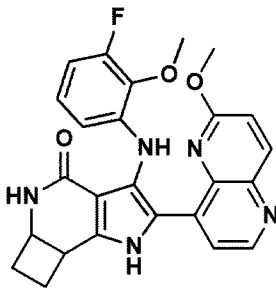
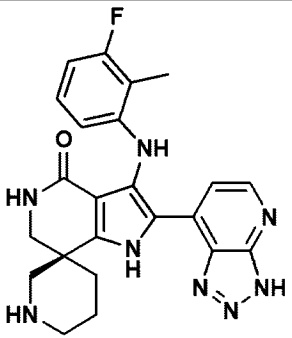
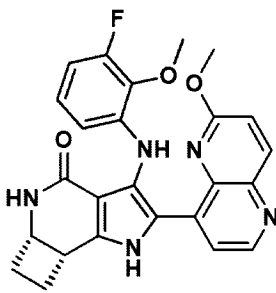
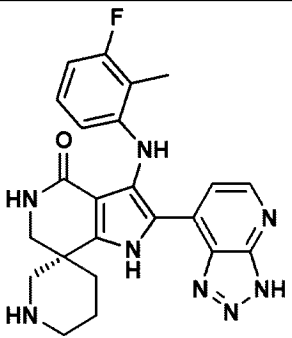
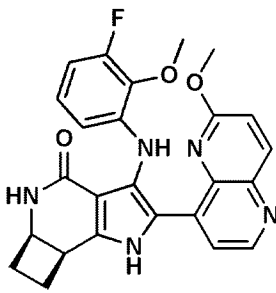
№.	Структура	№.	Структура
172		356	
172a		356a	
172b		356b	
173		357	

№.	Структура	№.	Структура
173a		357a	
173b		357b	
174		358	
174a		358a	

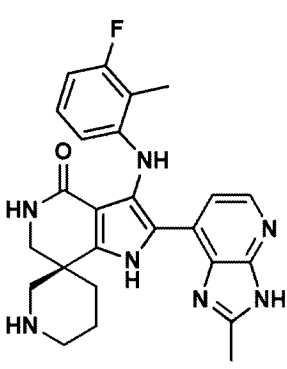
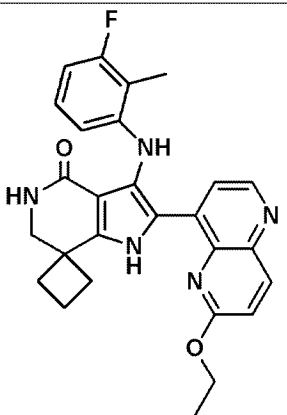
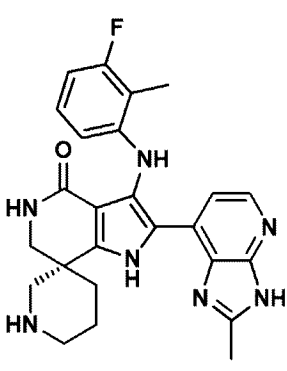
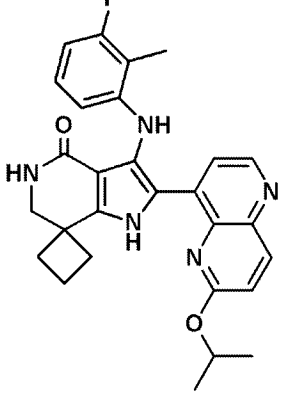
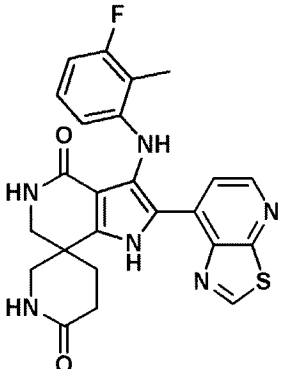
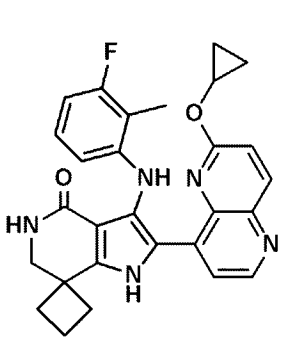
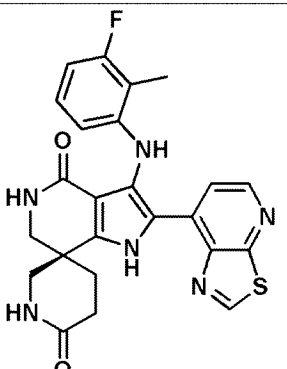
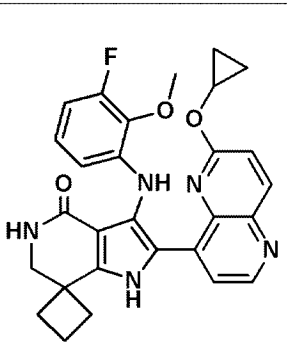
№.	Структура	№.	Структура
174b		358b	
175		359	
175a		359a	
175b		359b	

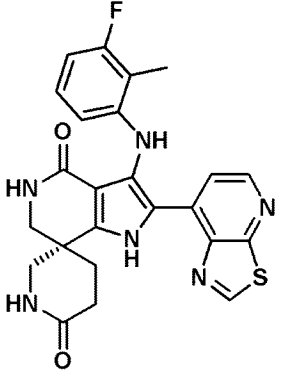
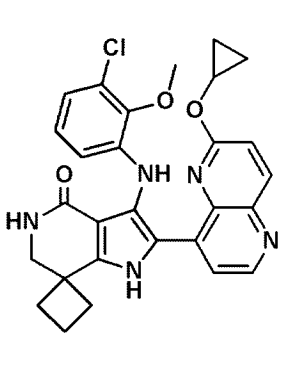
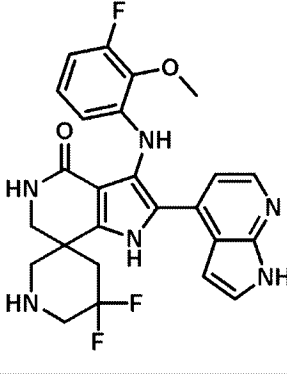
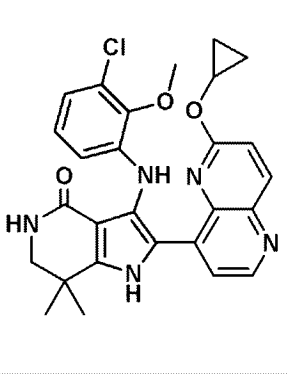
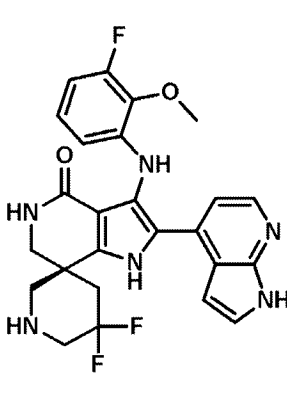
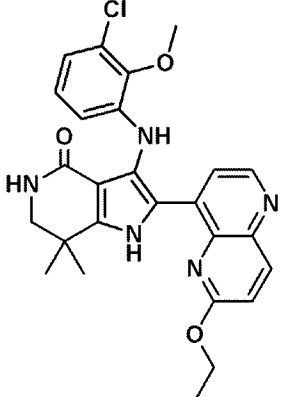
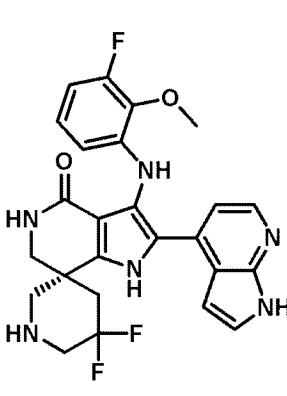
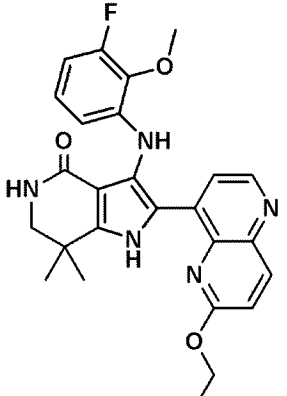
№.	Структура	№.	Структура
176		360	
176a		360a	
176b		360b	
177		361	

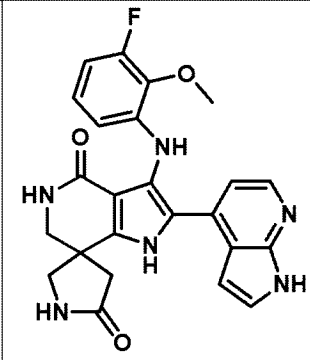
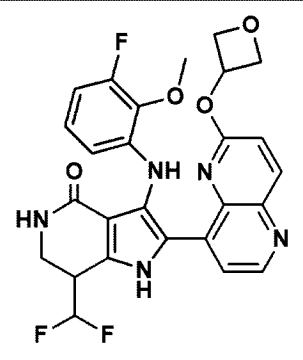
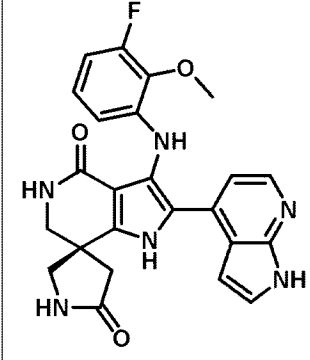
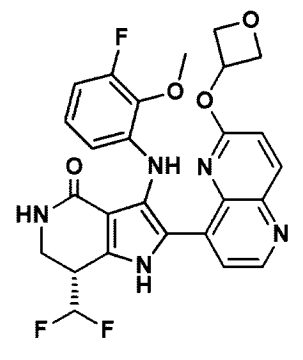
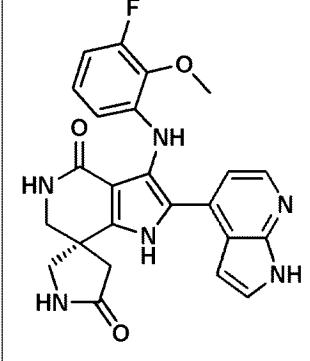
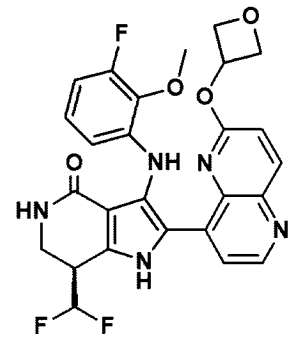
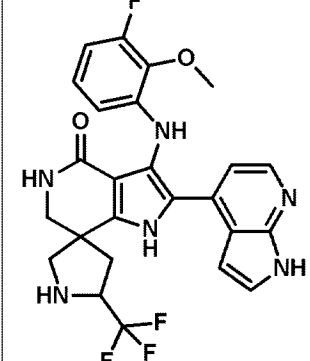
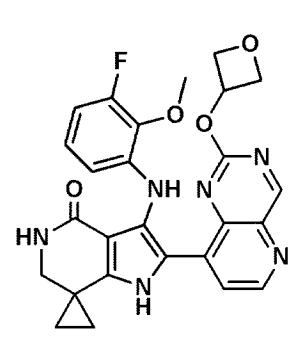
№.	Структура	№.	Структура
177a		361a	
177b		361b	
178		362	
178a		362a	

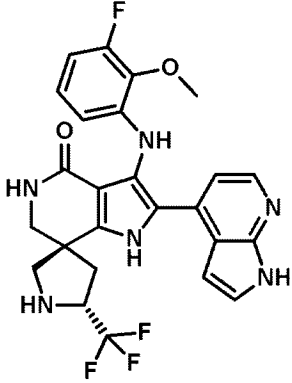
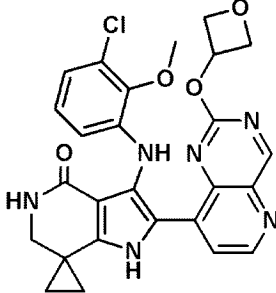
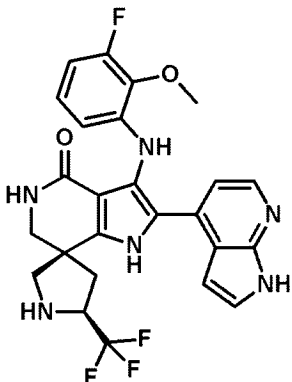
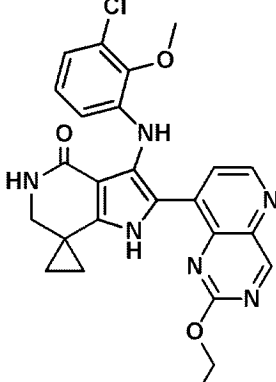
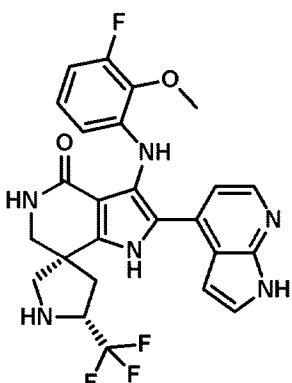
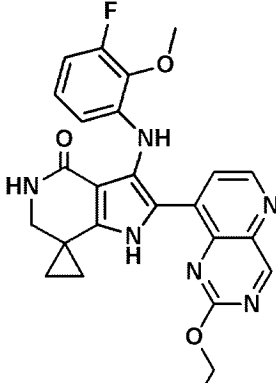
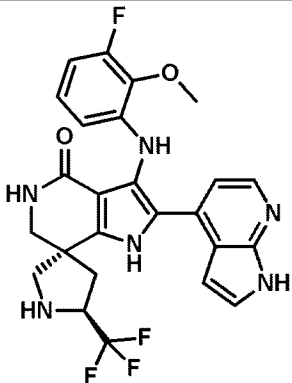
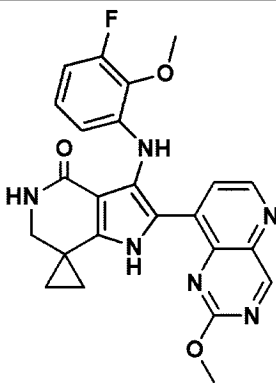
№.	Структура	№.	Структура
178b		362b	
179		363	
179a		363a	
179b		363b	

№.	Структура	№.	Структура
180		364	
180a		364a	
180b		364b	
181		365	

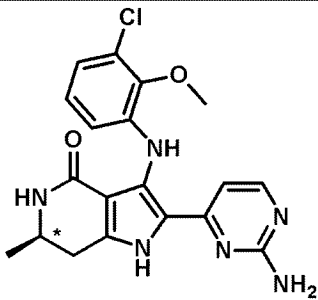
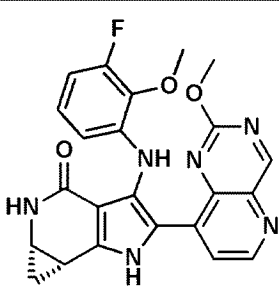
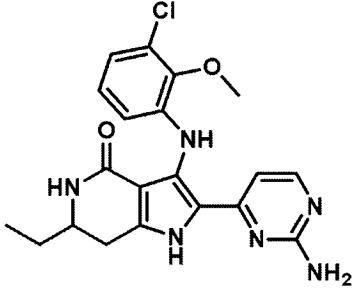
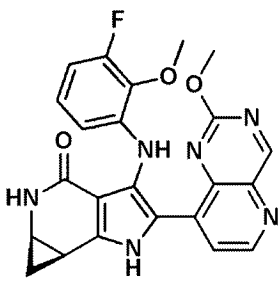
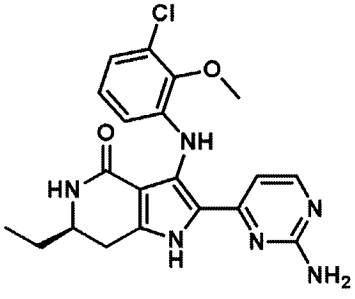
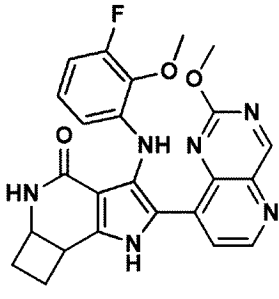
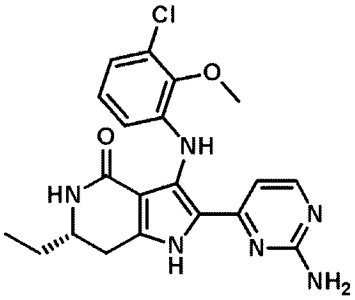
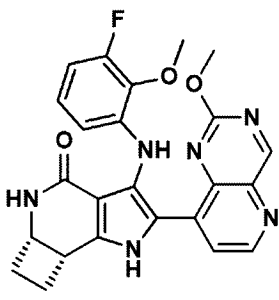
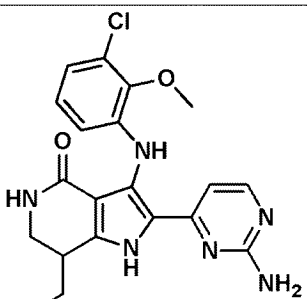
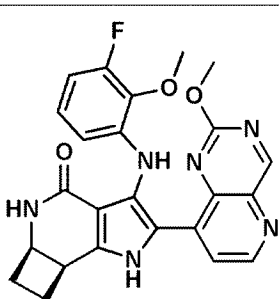
№.	Структура	№.	Структура
181a		366	
181b		367	
182		368	
182a		369	

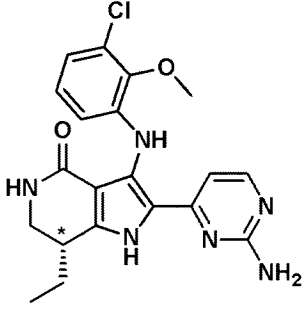
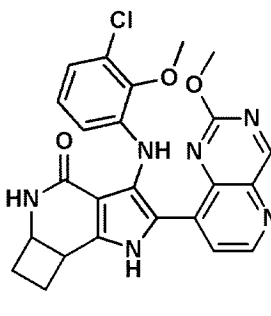
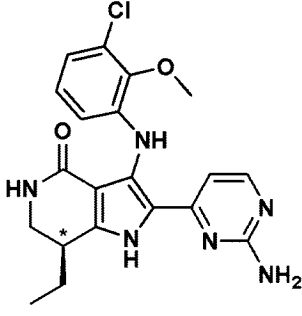
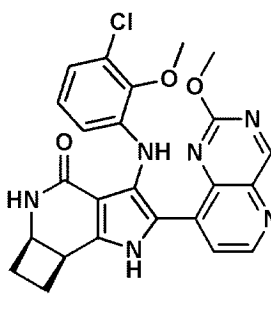
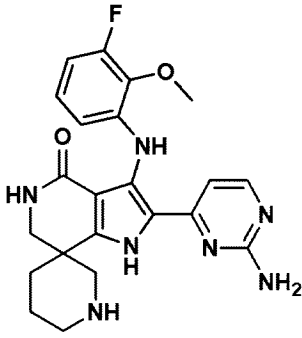
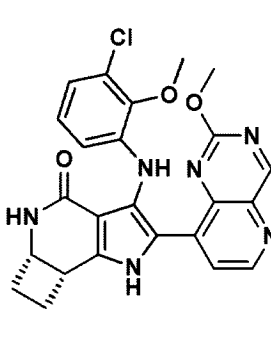
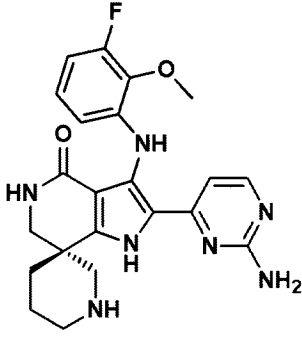
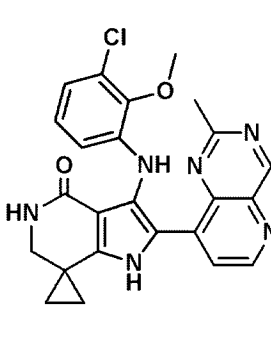
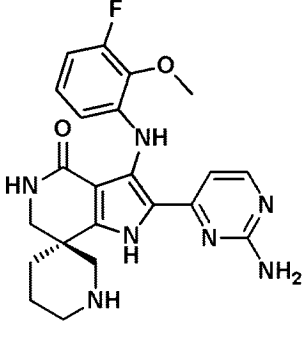
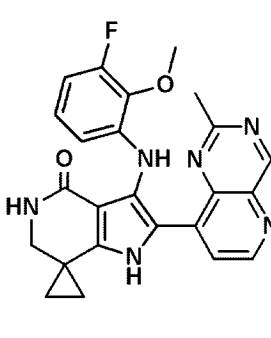
№.	Структура	№.	Структура
182b		370	
183		371	
183a		372	
183b		373	

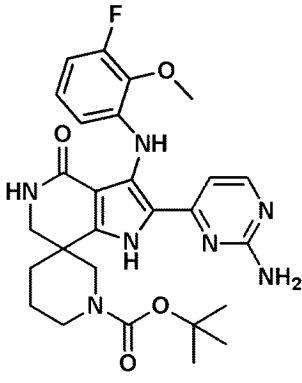
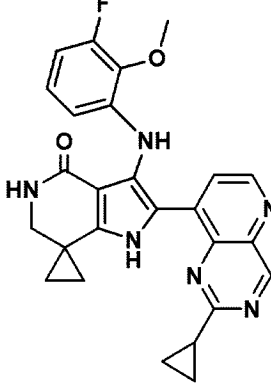
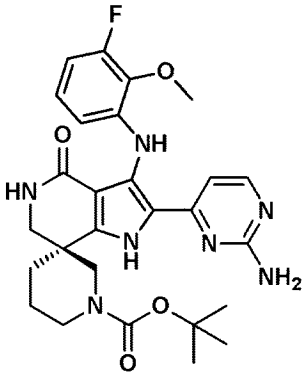
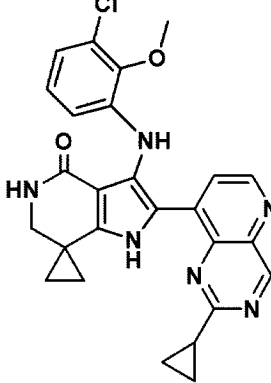
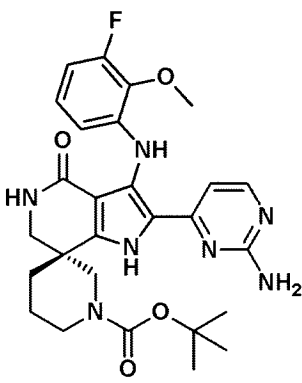
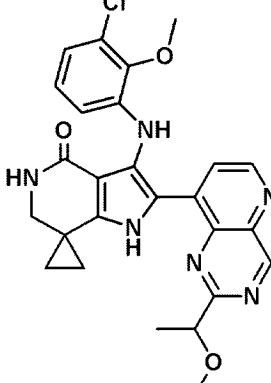
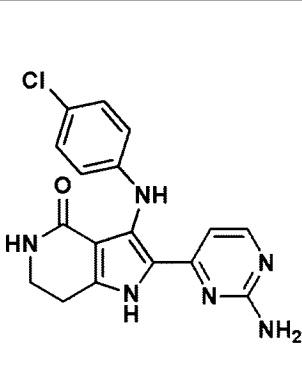
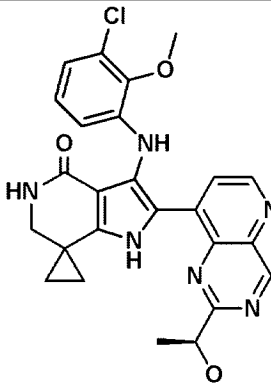
№.	Структура	№.	Структура
184		374	
184a		374a	
184b		374b	
185		375	

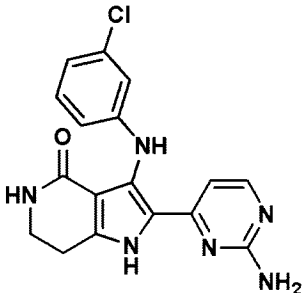
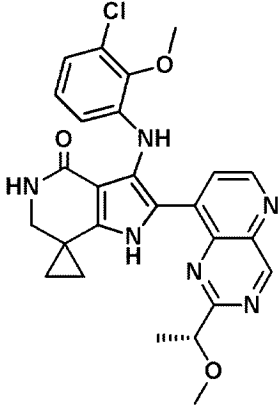
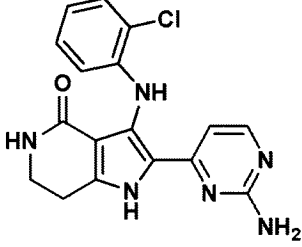
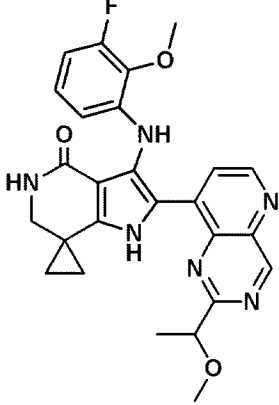
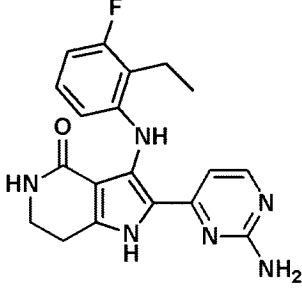
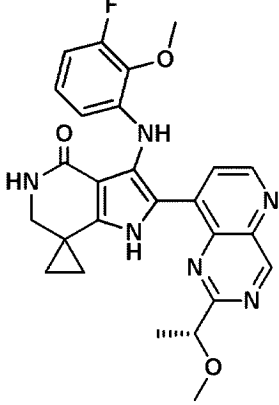
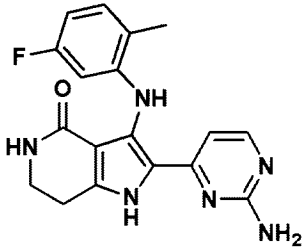
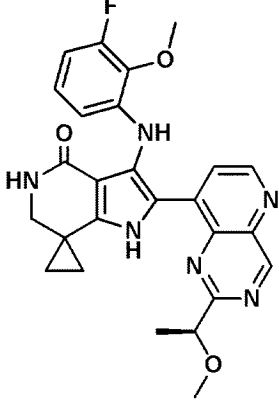
№.	Структура	№.	Структура
185a		376	
185b		377	
185c		378	
185d		379	

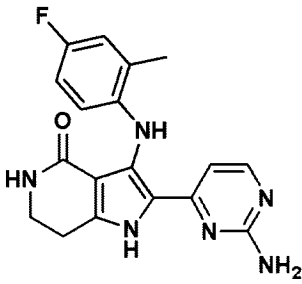
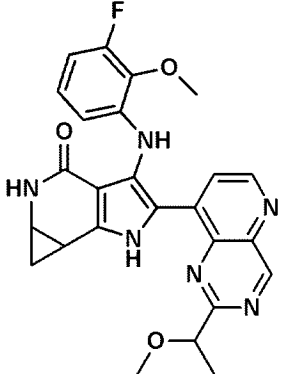
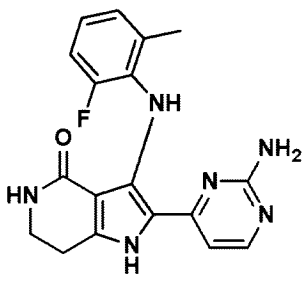
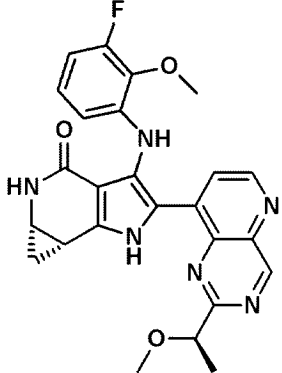
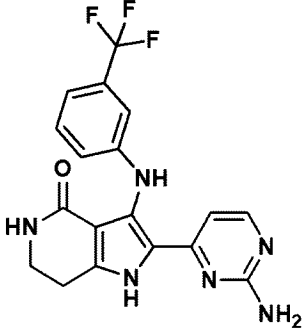
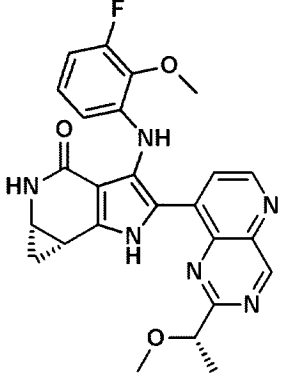
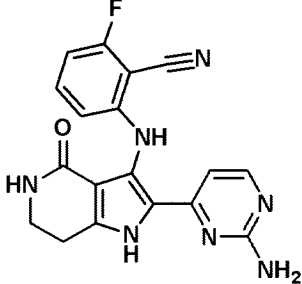
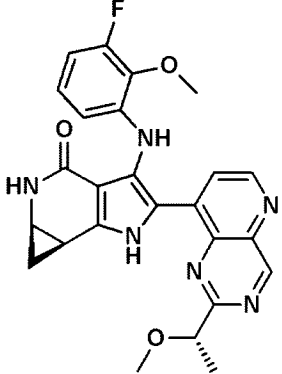
№.	Структура	№.	Структура
186		380	
186a		381	
186b		381a	
187		381b	
187a		382	

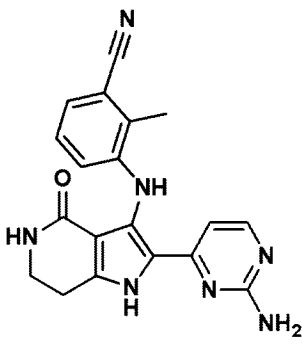
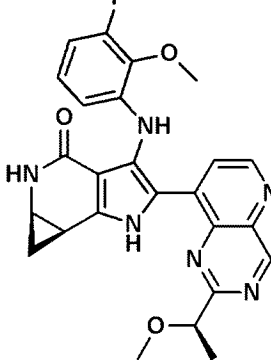
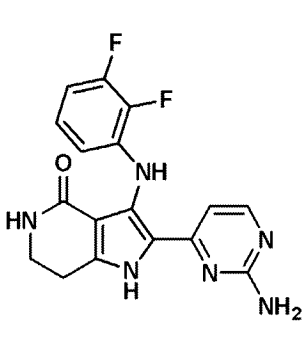
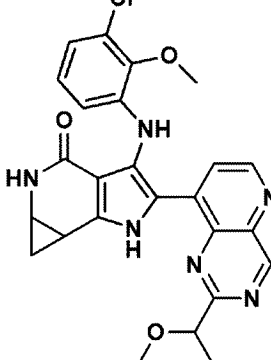
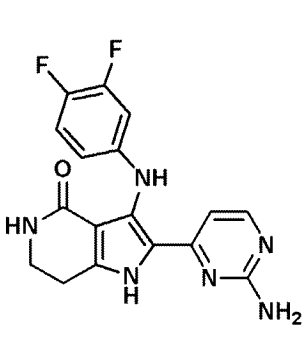
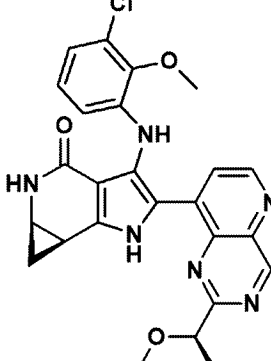
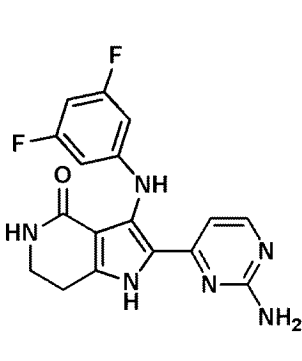
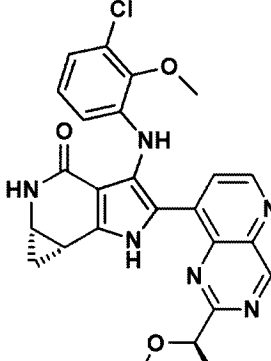
№.	Структура	№.	Структура
187b		382a	
188		382b	
188a		383	
188b		383a	
189		383b	

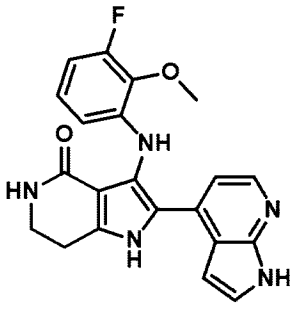
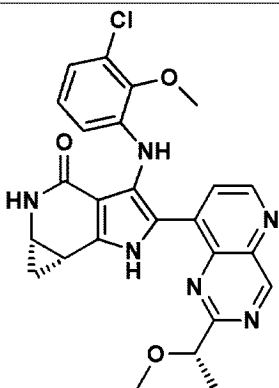
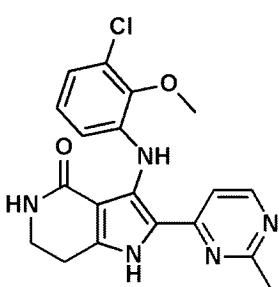
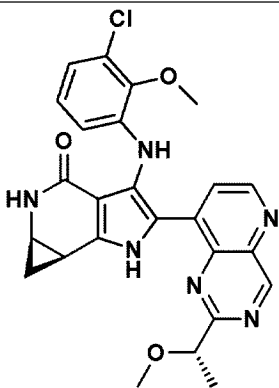
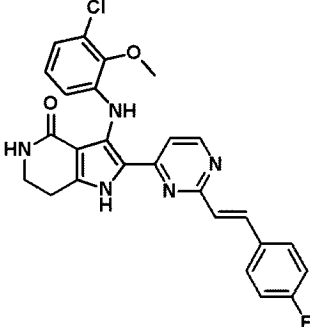
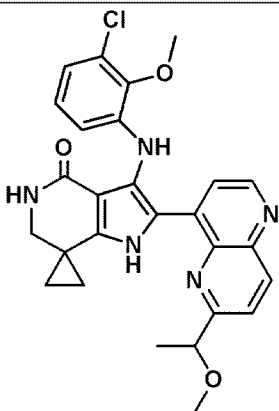
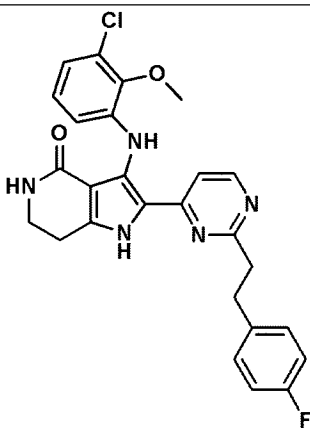
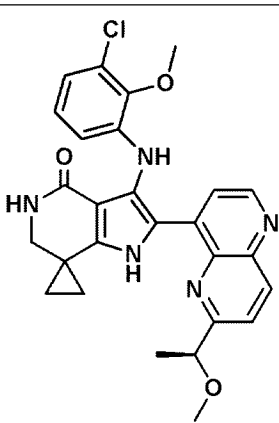
№.	Структура	№.	Структура
189a		384	
189b		384a	
190		384b	
190a		385	
190b		386	

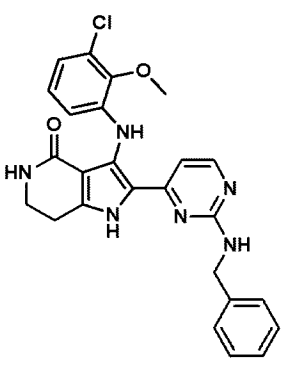
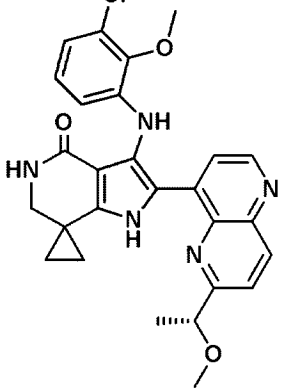
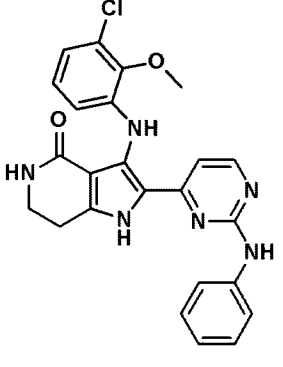
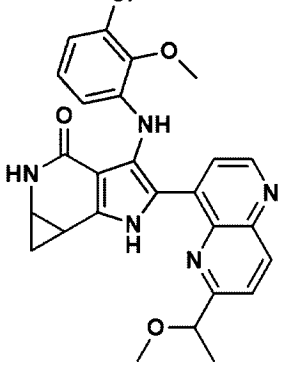
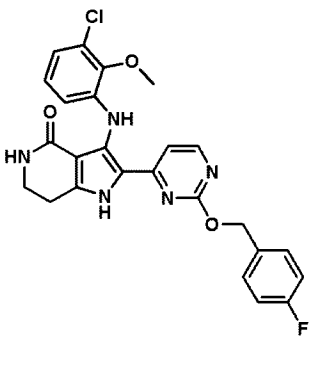
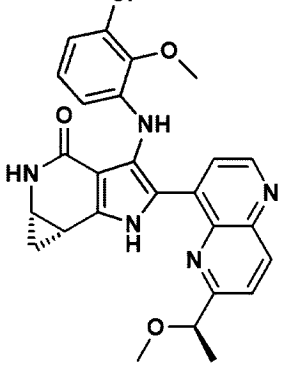
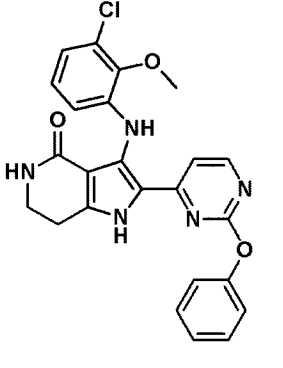
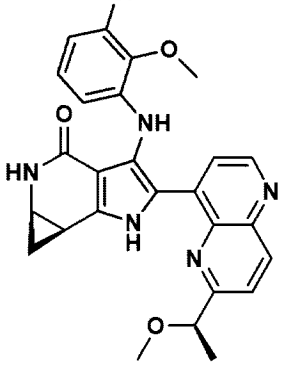
№.	Структура	№.	Структура
191		387	
191a		388	
191b		389	
192		389a	

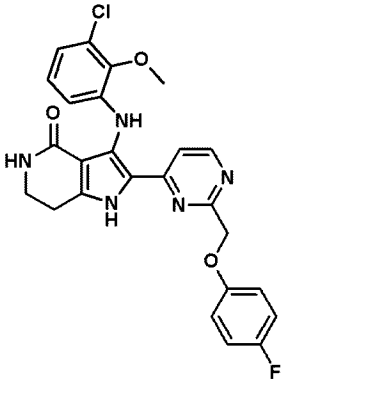
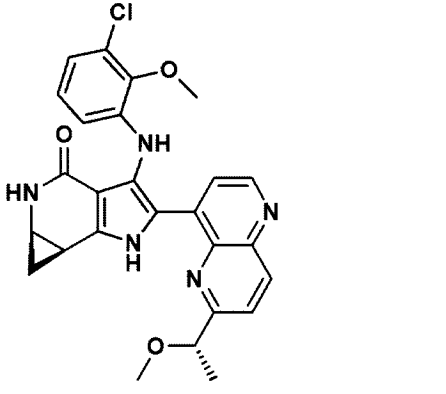
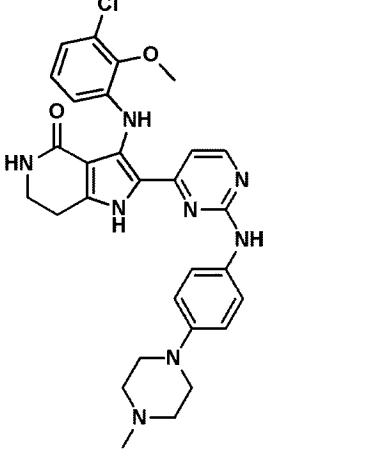
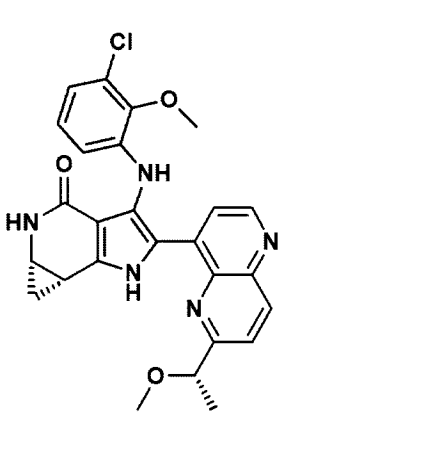
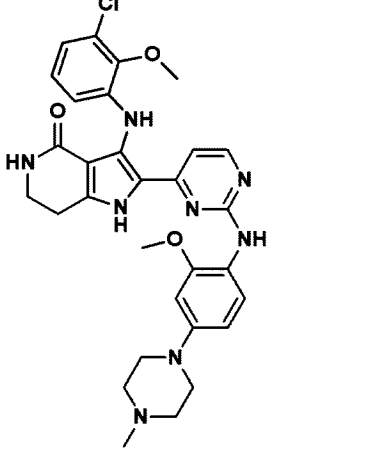
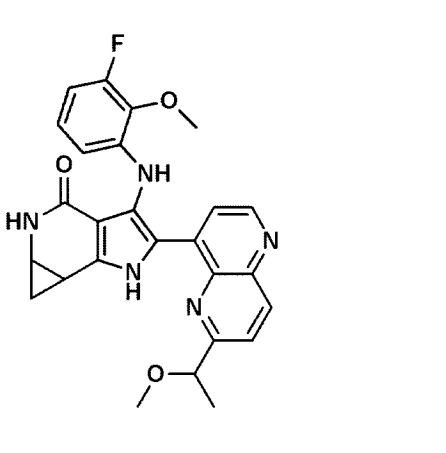
№.	Структура	№.	Структура
193		389b	
194		390	
195		390a	
196		390b	

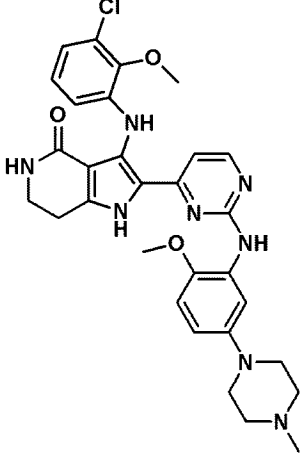
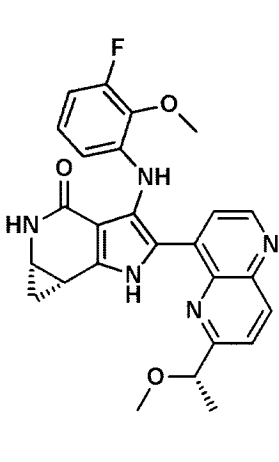
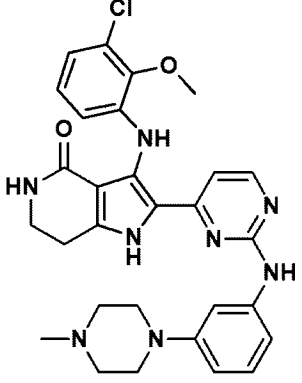
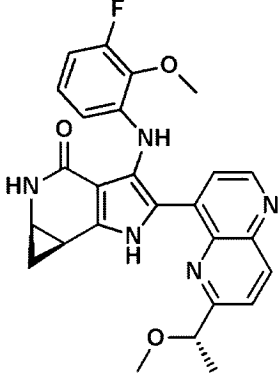
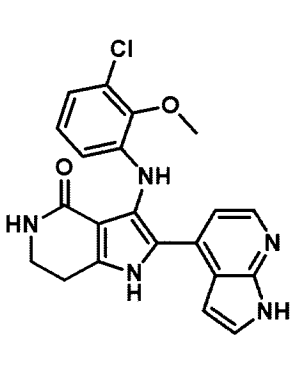
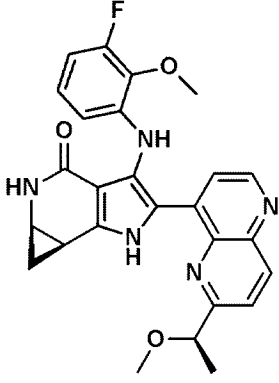
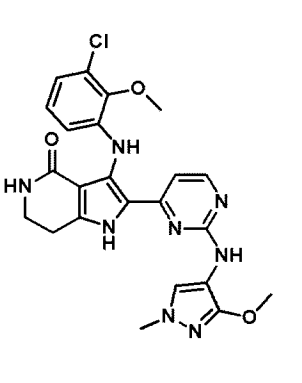
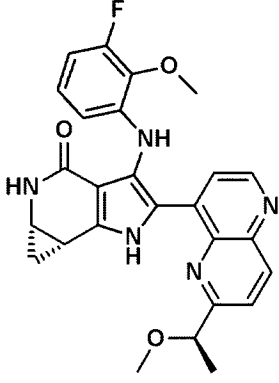
№.	Структура	№.	Структура
197		391	
198		391a	
199		391b	
200		391c	

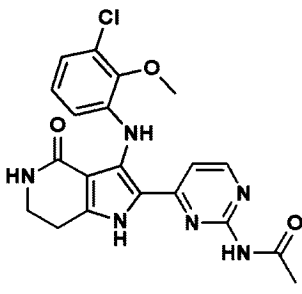
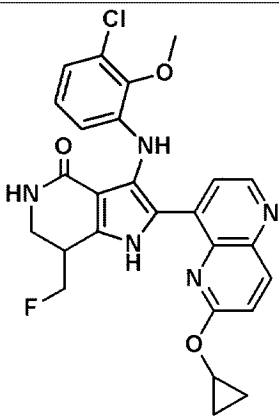
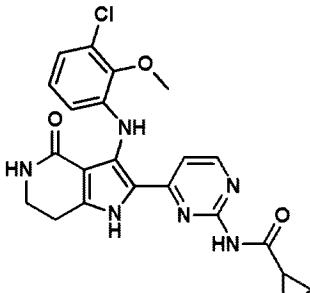
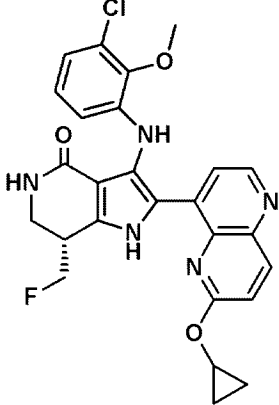
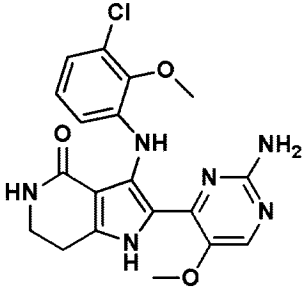
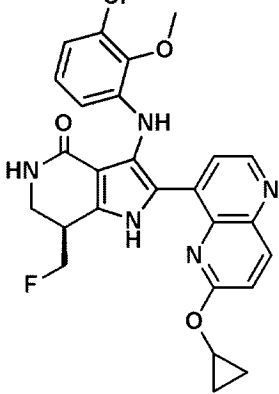
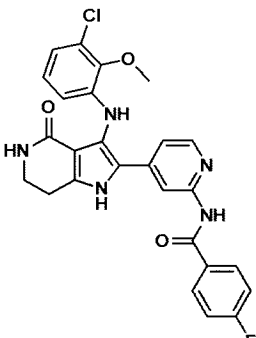
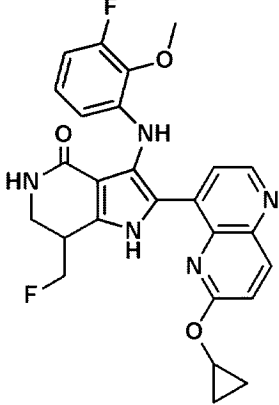
№.	Структура	№.	Структура
201		391d	
202		392	
203		392a	
204		392b	

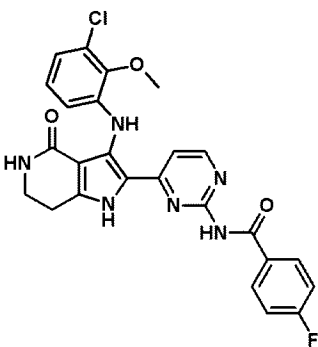
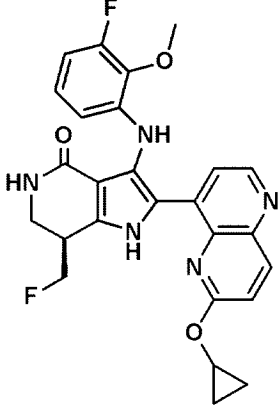
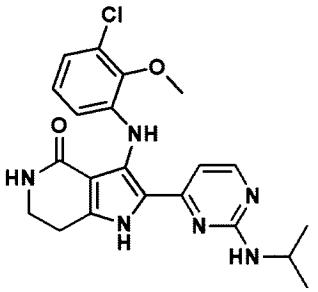
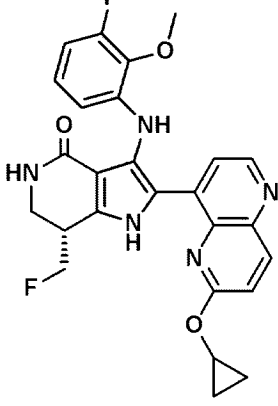
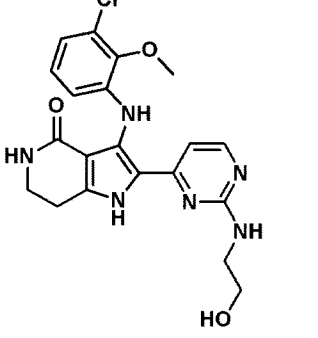
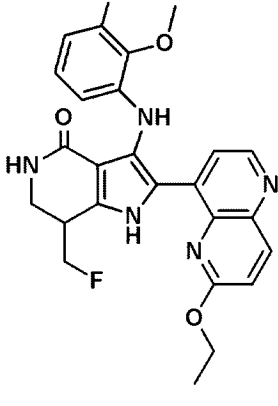
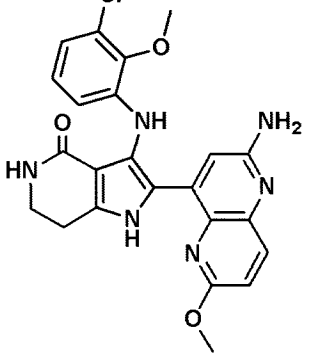
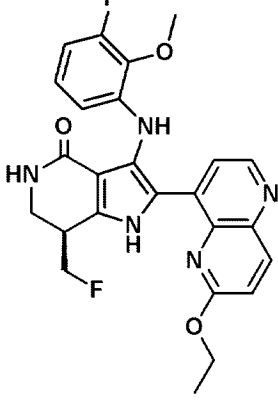
№.	Структура	№.	Структура
205		392c	
206		392d	
207		393	
208		393a	

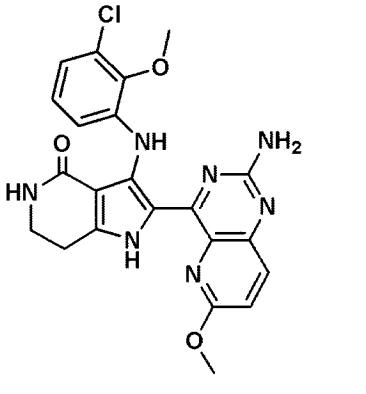
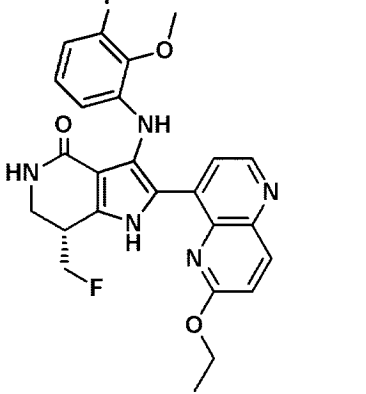
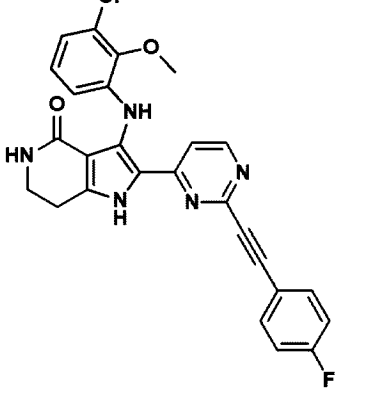
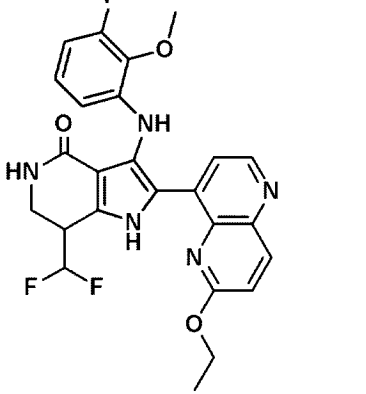
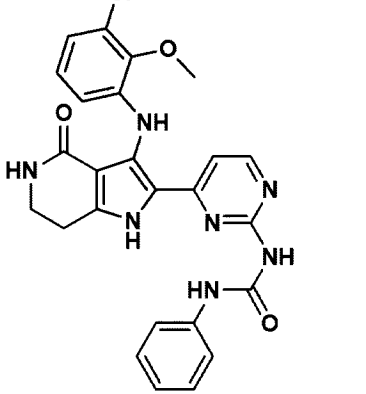
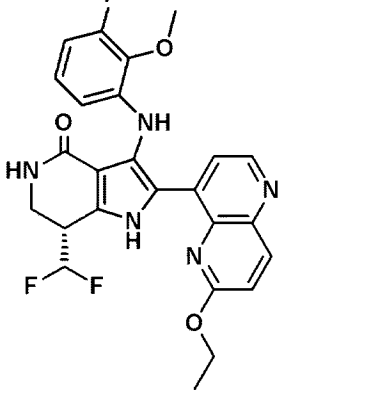
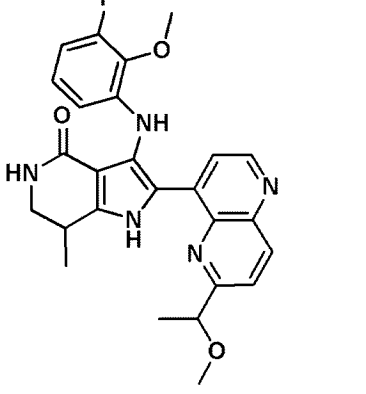
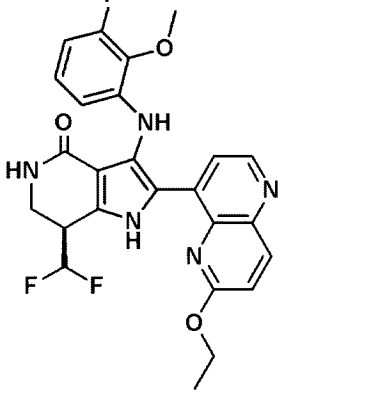
№.	Структура	№.	Структура
209		393b	
210		394	
211		394a	
212		394b	

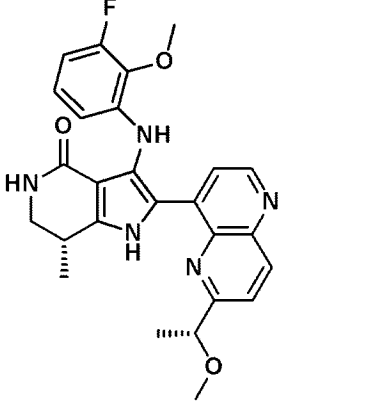
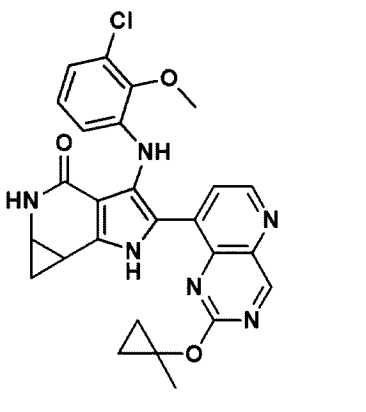
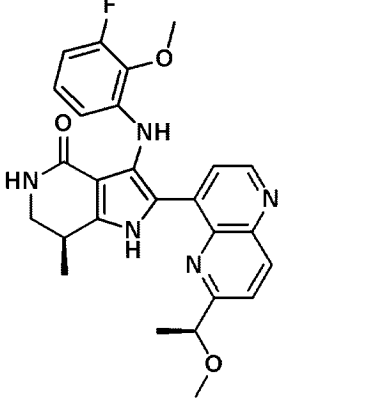
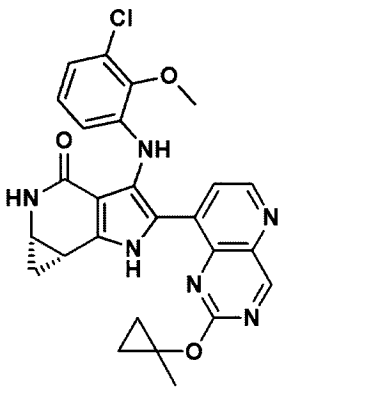
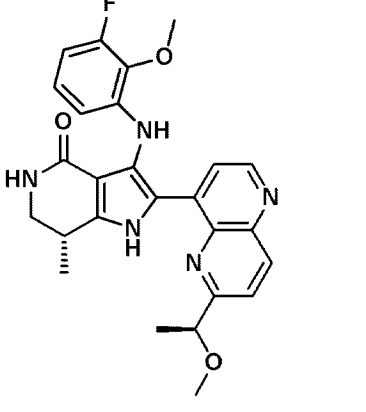
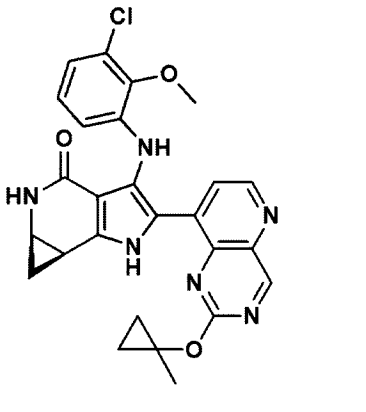
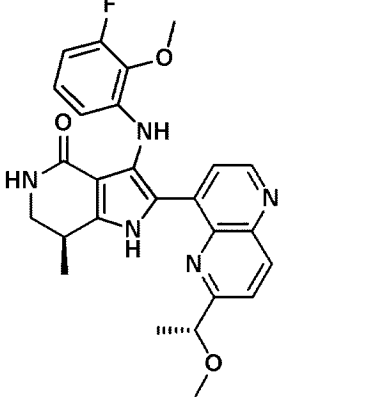
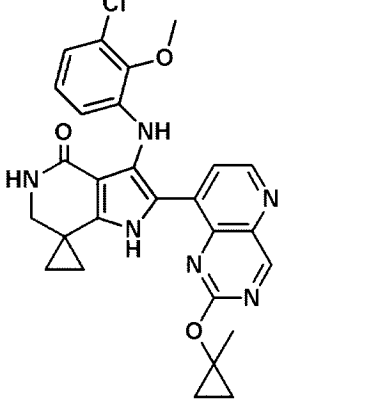
№.	Структура	№.	Структура
213		394c	
214		394d	
215		395	

№.	Структура	№.	Структура
216		395a	
217		395b	
218		395c	
219		395d	

№.	Структура	№.	Структура
220		396	
221		396a	
222		396b	
223		397	

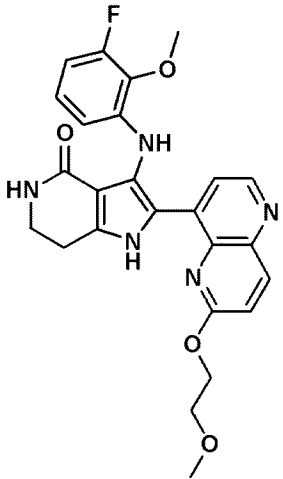
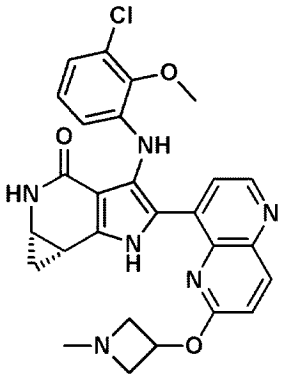
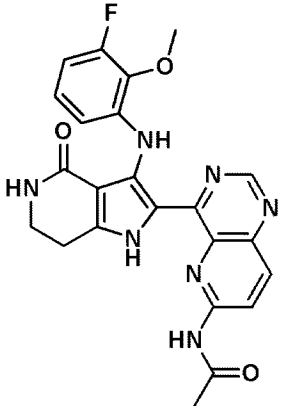
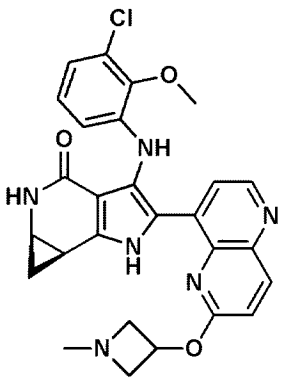
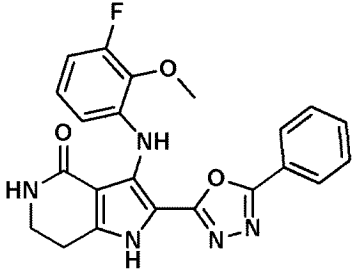
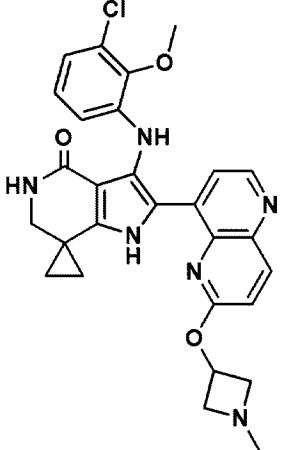
№.	Структура	№.	Структура
224		397a	
225		397b	
226		398	
227		398a	

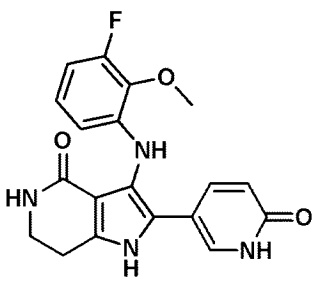
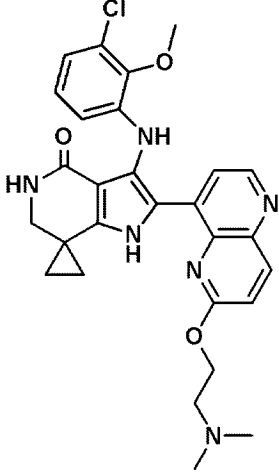
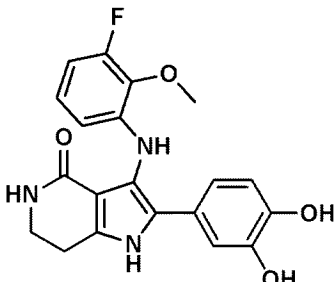
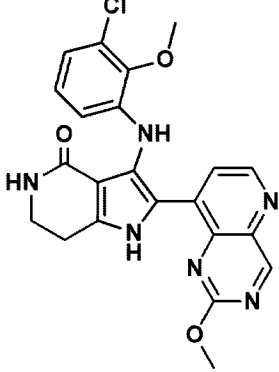
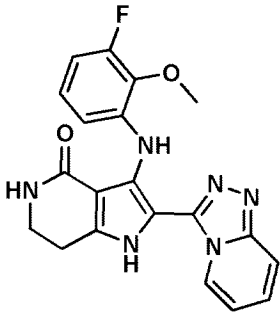
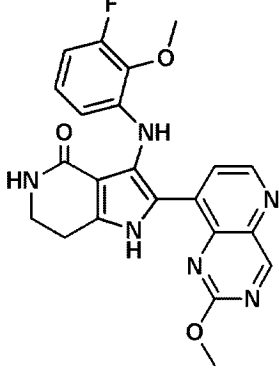
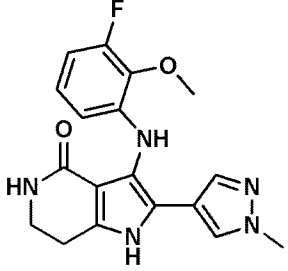
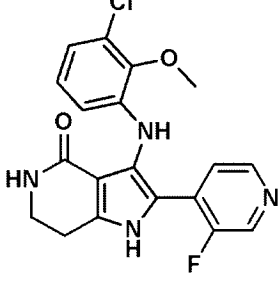
№.	Структура	№.	Структура
228		398b	
229		399	
230		399a	
231		399b	

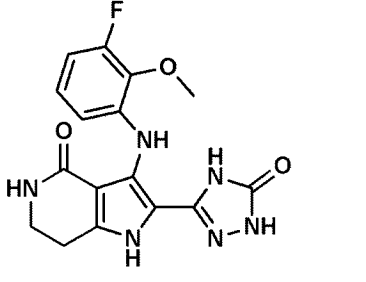
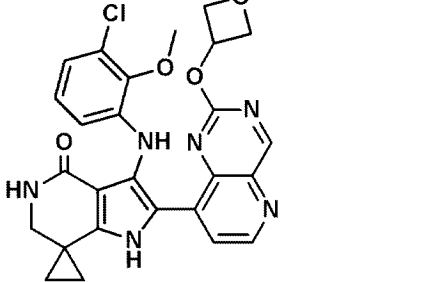
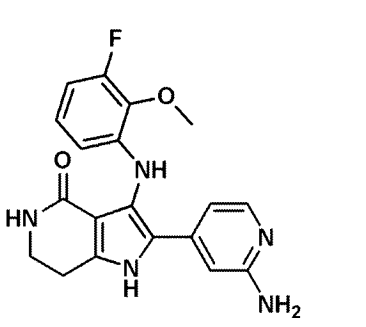
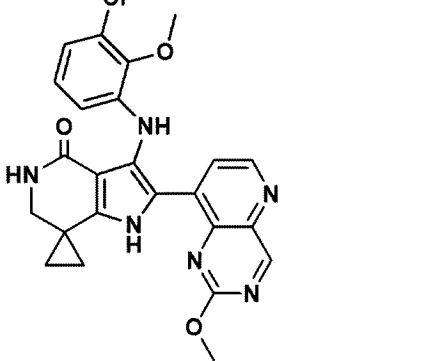
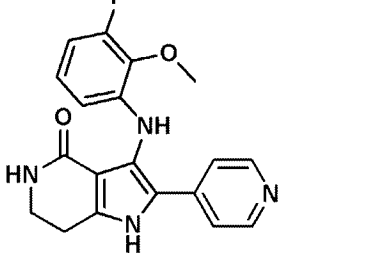
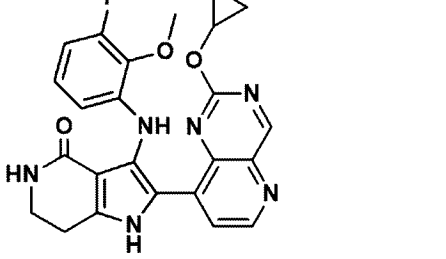
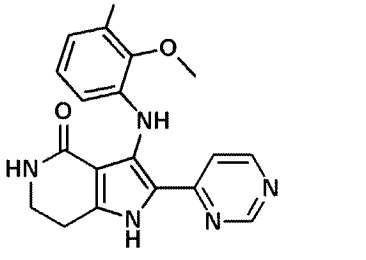
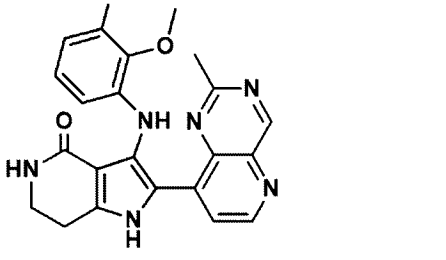
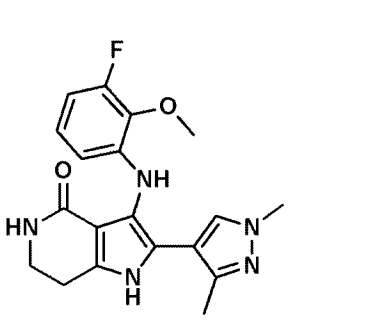
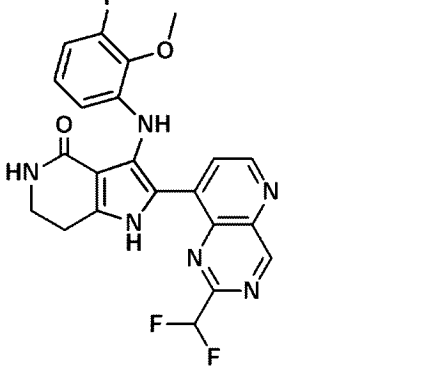
№.	Структура	№.	Структура
231a		400	
231b		400a	
231c		400b	
231d		401	

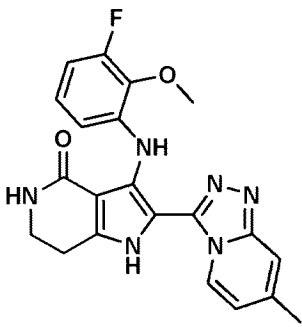
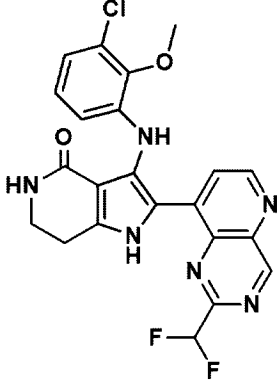
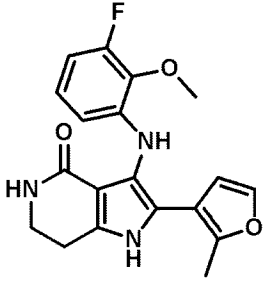
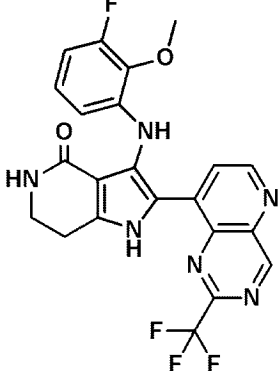
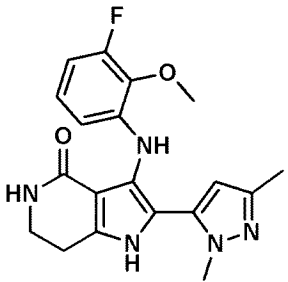
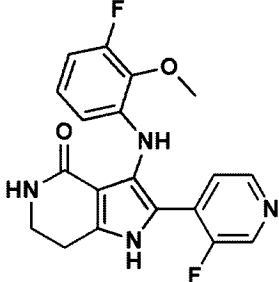
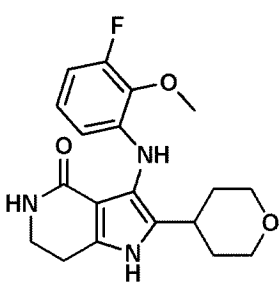
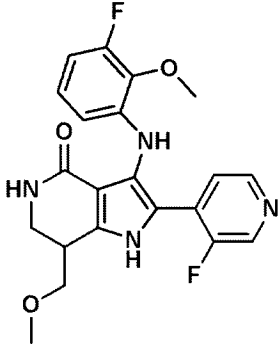
№.	Структура	№.	Структура
232		402	
232a		403	
232b		403a	
232c		403b	

№.	Структура	№.	Структура
232d		404	
233		404a	
233a		404b	
233b		405	

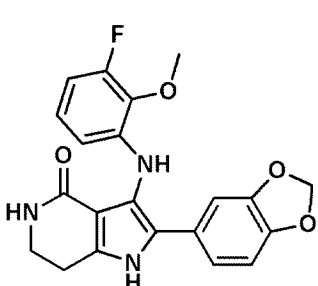
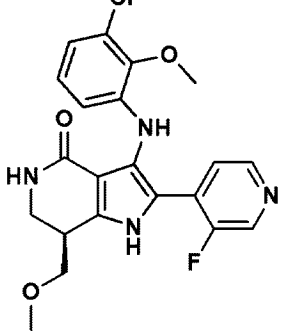
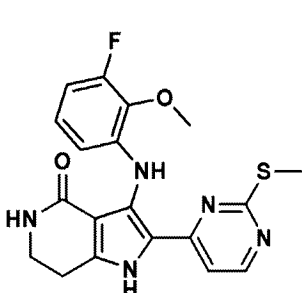
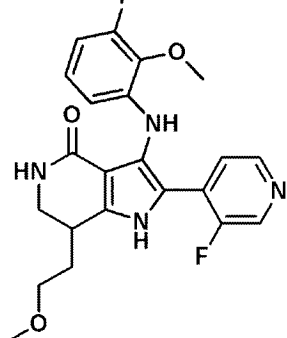
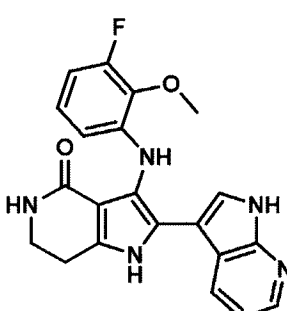
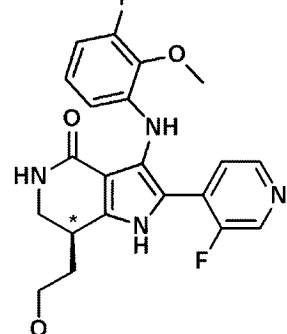
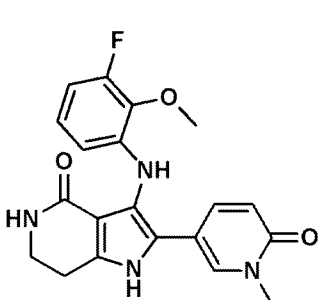
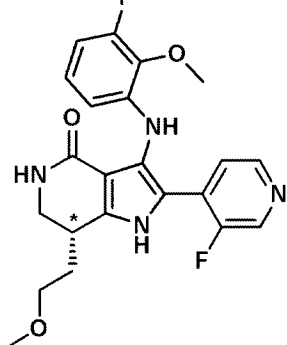
№.	Структура	№.	Структура
234		405a	
235		405b	
236		406	

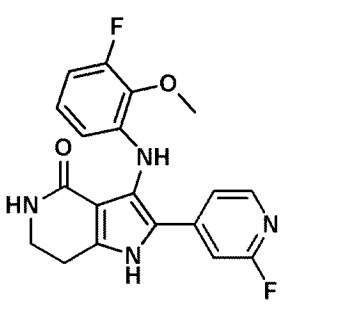
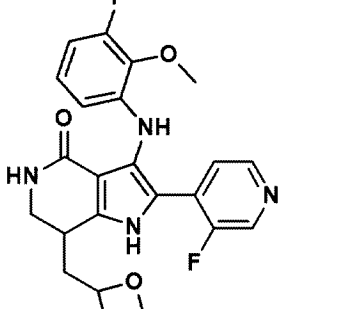
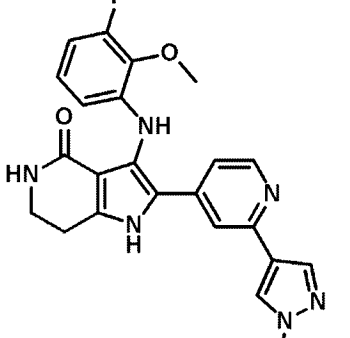
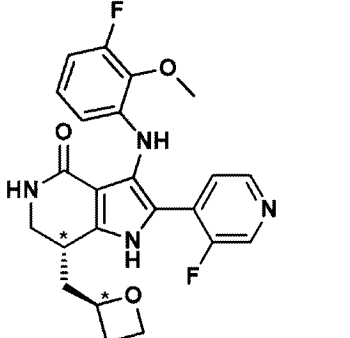
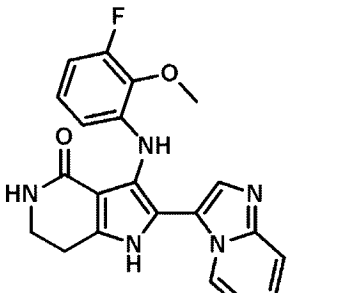
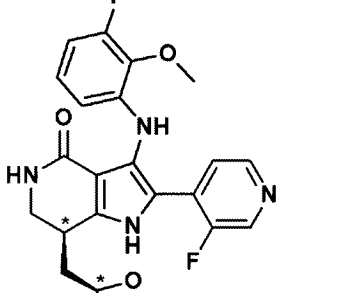
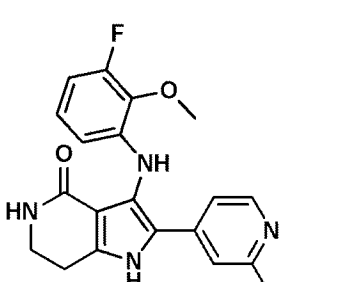
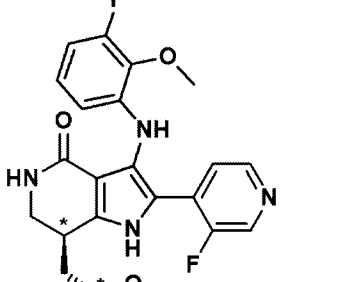
№.	Структура	№.	Структура
237		407	
238		408	
239		409	
240		410	

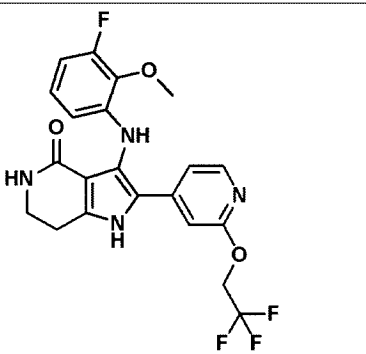
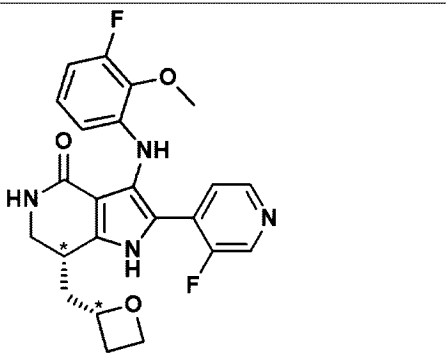
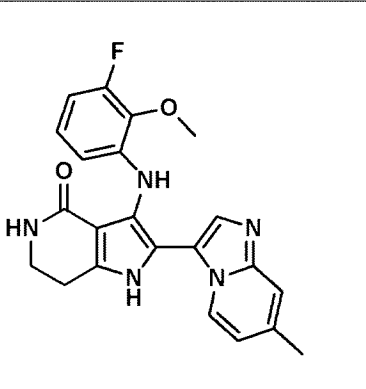
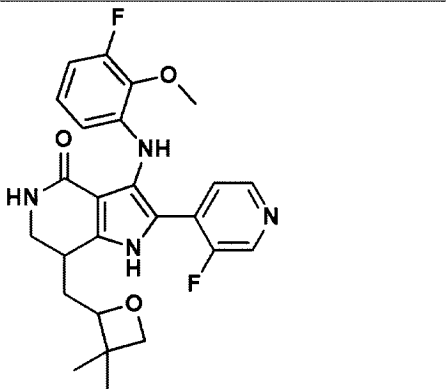
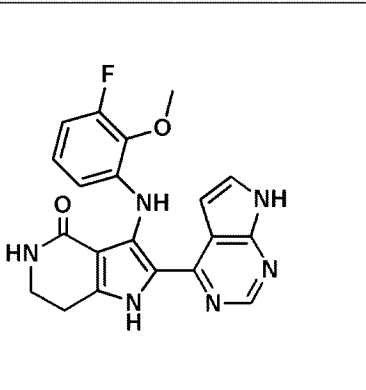
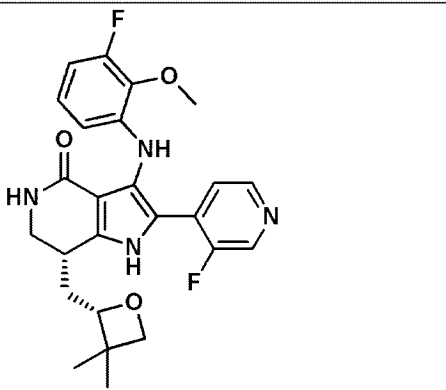
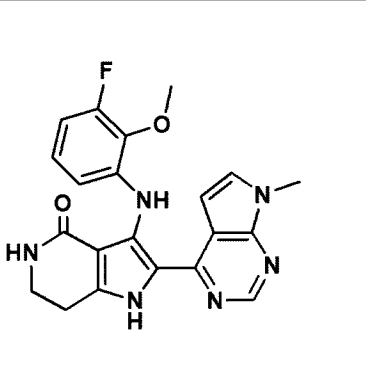
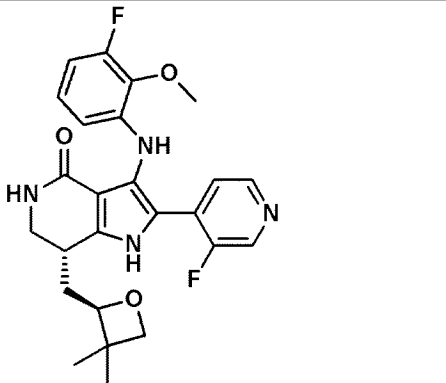
№.	Структура	№.	Структура
241		411	
242		412	
243		413	
244		414	
245		415	

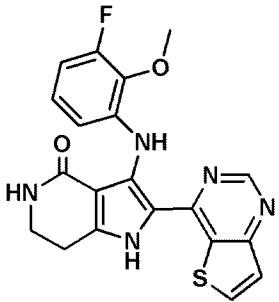
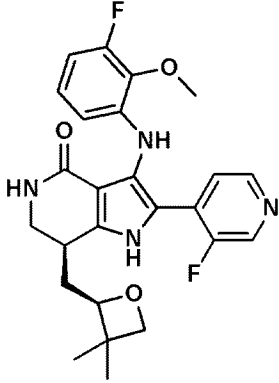
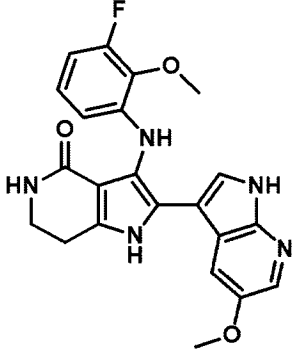
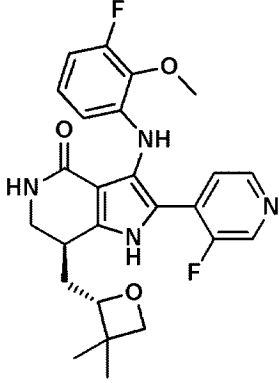
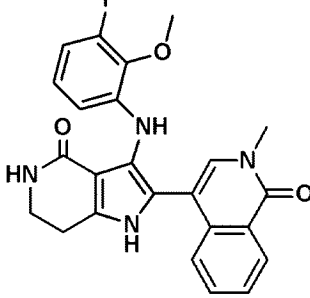
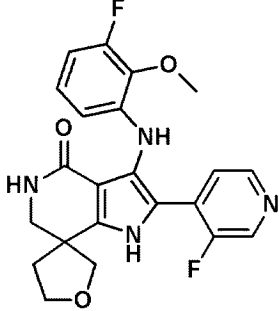
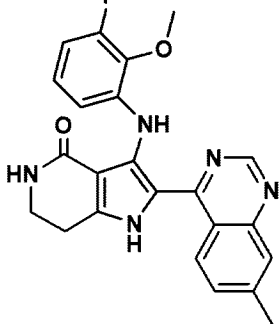
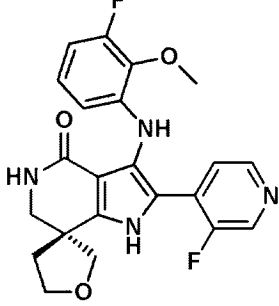
№.	Структура	№.	Структура
246		416	
247		417	
248		418	
249		419	

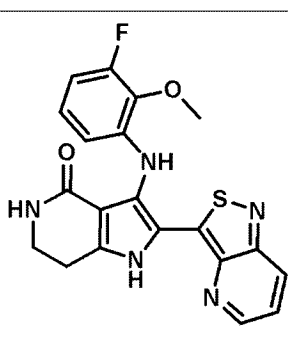
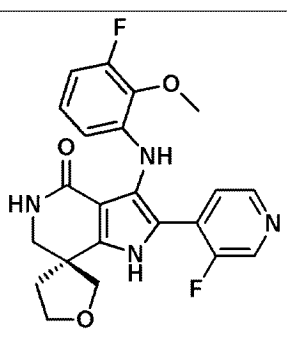
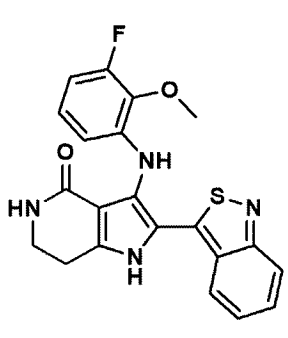
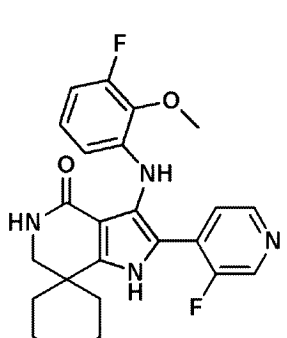
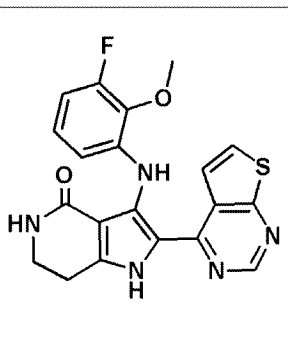
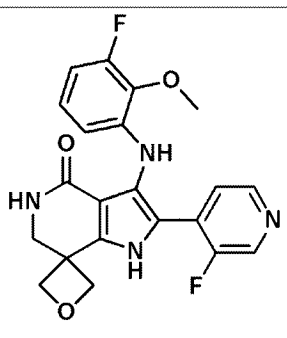
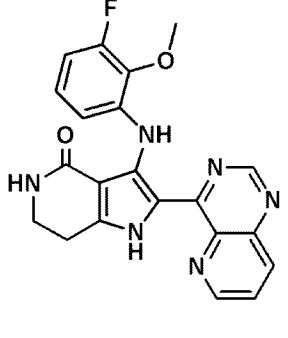
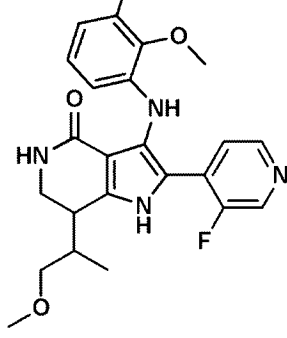
№.	Структура	№.	Структура
250		419a	
251		419b	
252		420	
253		420a	

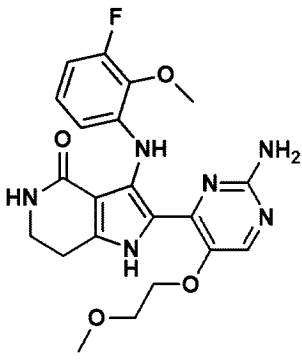
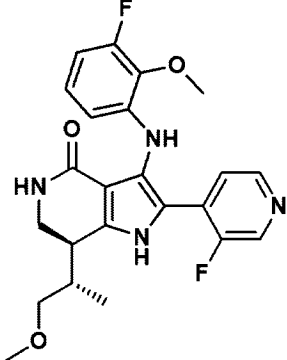
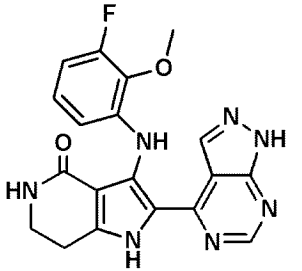
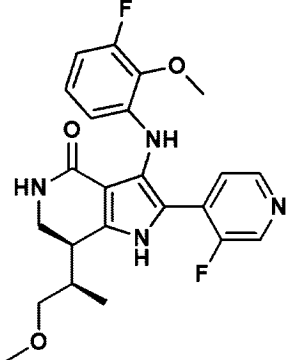
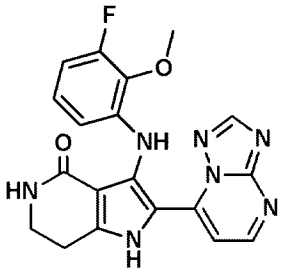
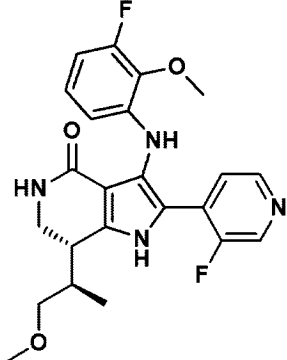
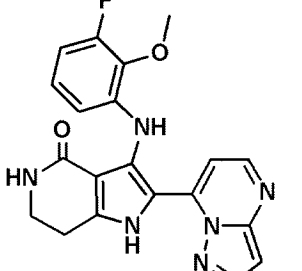
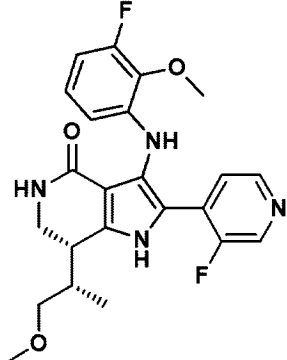
№.	Структура	№.	Структура
254		420b	
255		421	
256		421a	
257		421b	

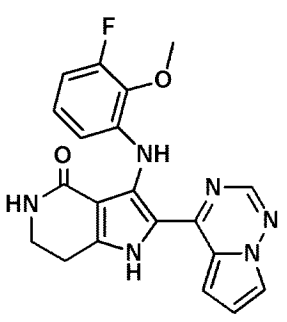
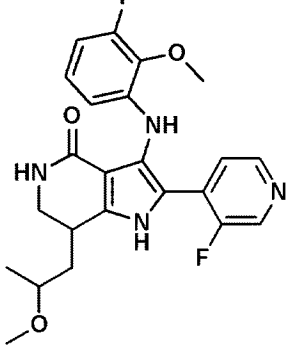
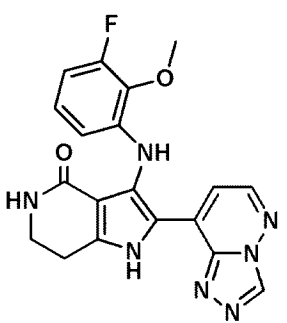
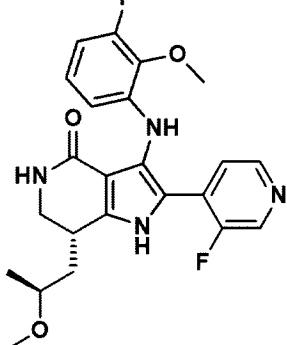
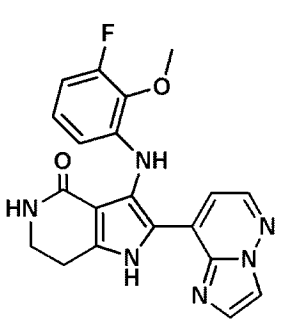
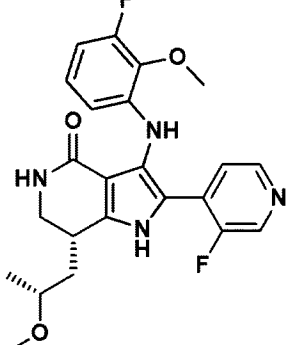
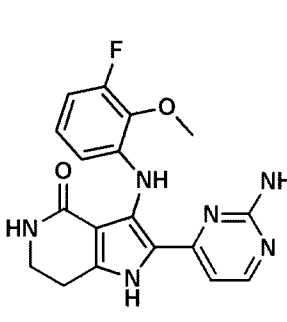
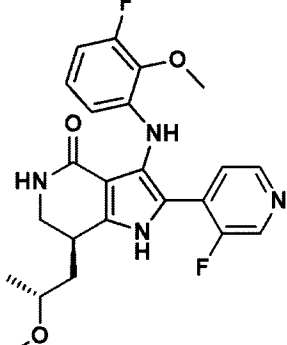
№.	Структура	№.	Структура
258		422	
259		422a	
260		422b	
261		422c	

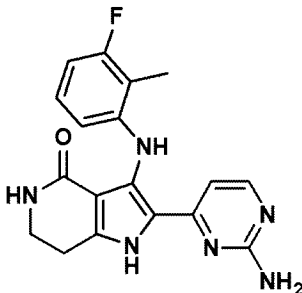
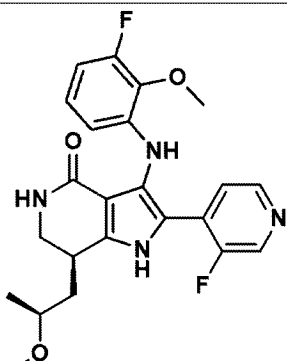
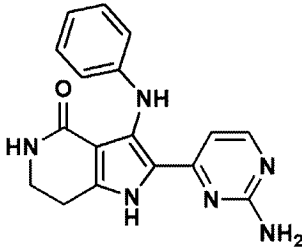
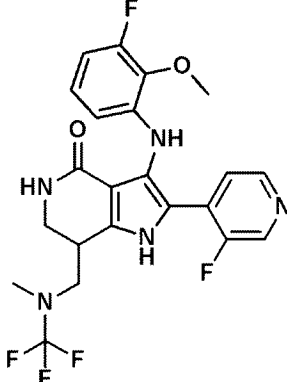
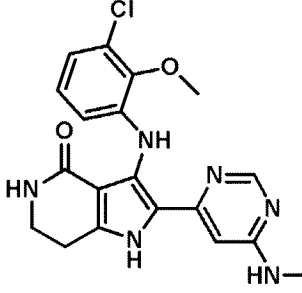
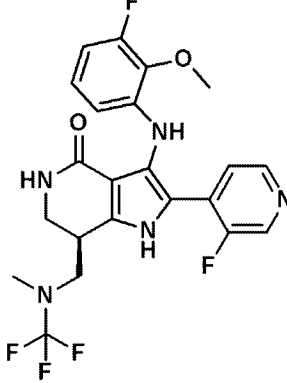
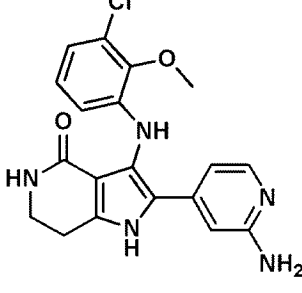
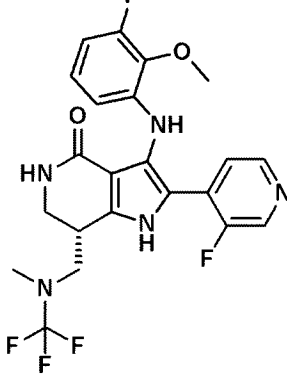
№.	Структура	№.	Структура
262		422d	
263		423	
264		423a	
265		423b	

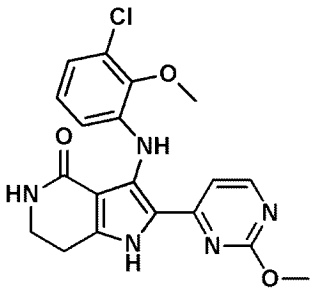
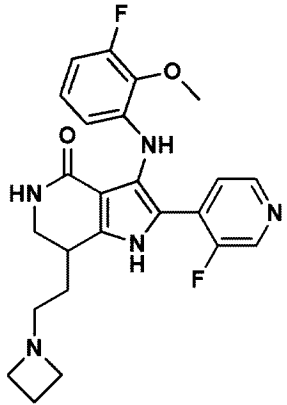
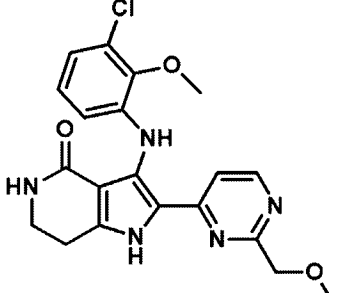
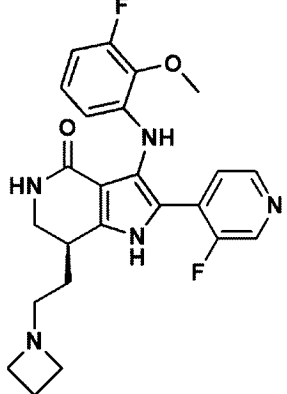
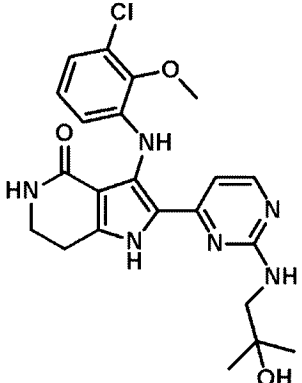
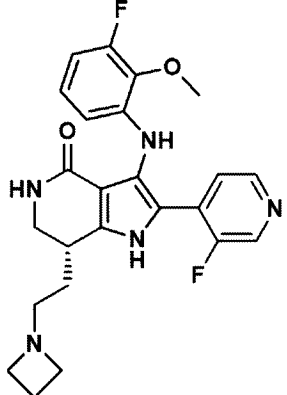
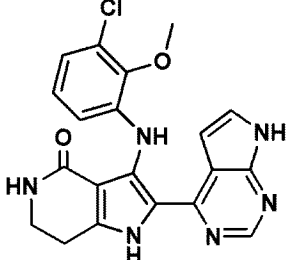
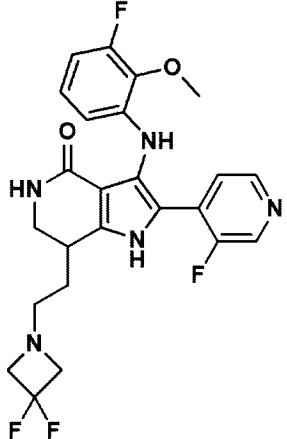
№.	Структура	№.	Структура
266		423c	
267		423d	
268		424	
269		424a	

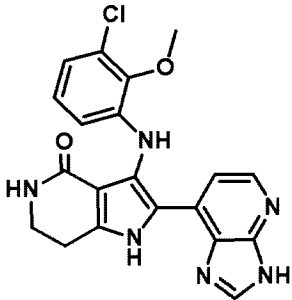
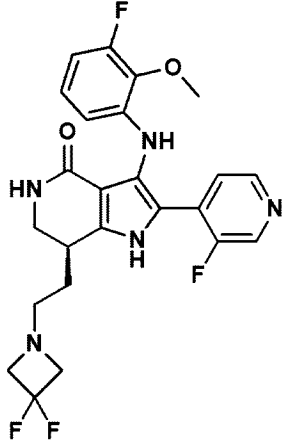
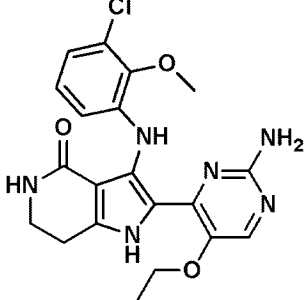
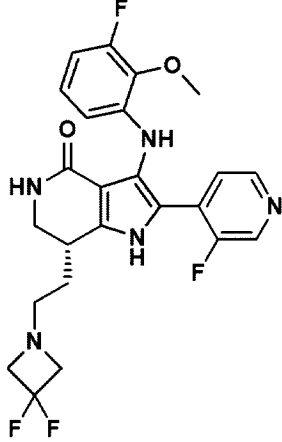
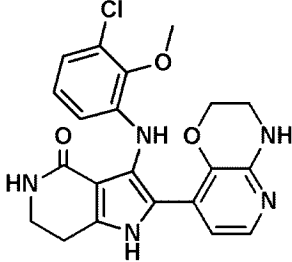
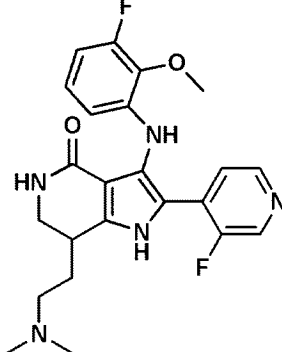
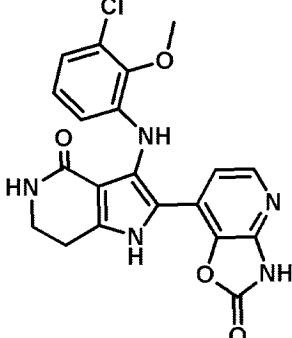
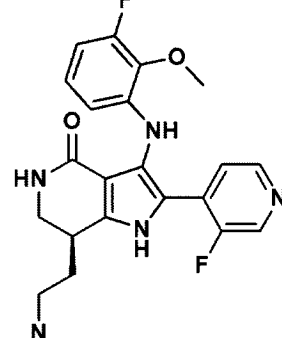
№.	Структура	№.	Структура
270		424b	
271		425	
272		426	
273		427	

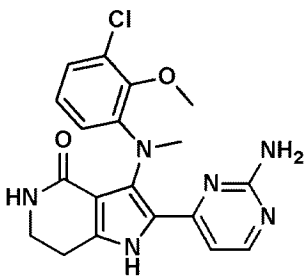
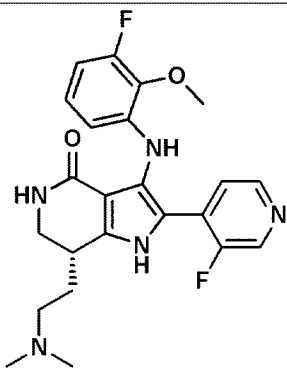
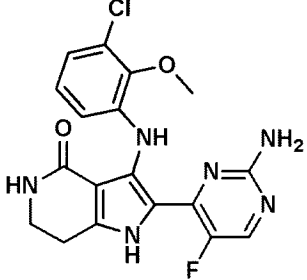
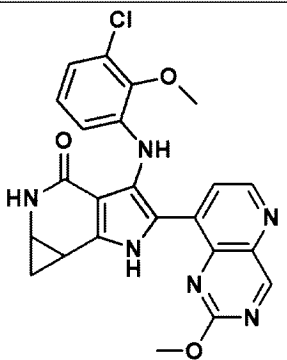
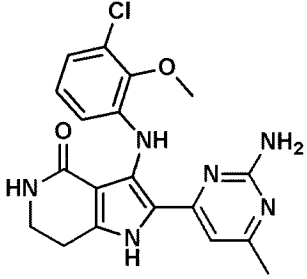
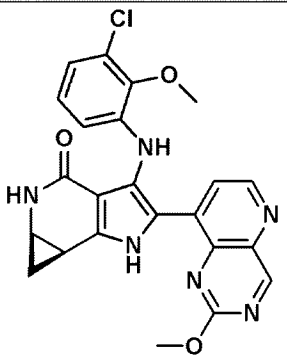
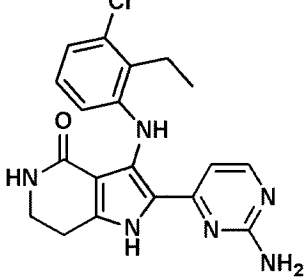
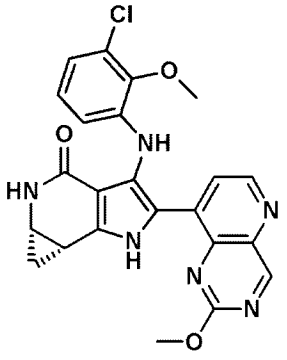
№.	Структура	№.	Структура
274		427a	
275		427b	
276		427c	
277		427d	

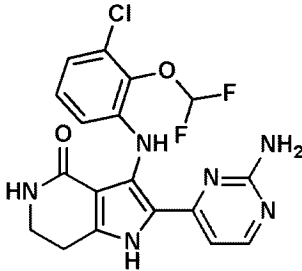
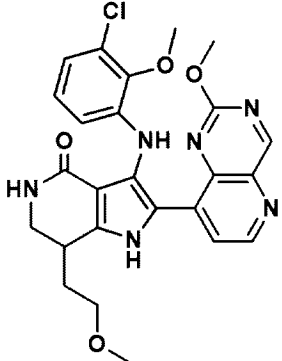
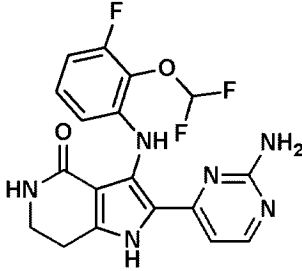
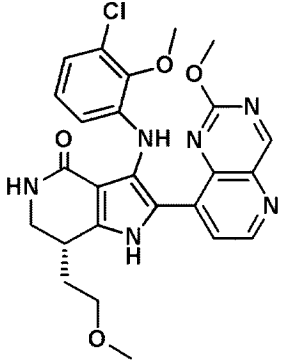
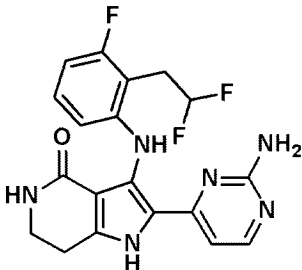
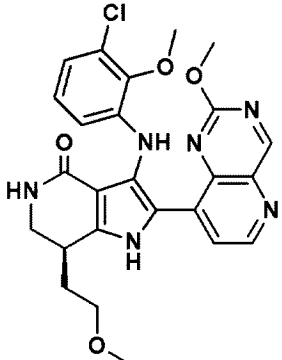
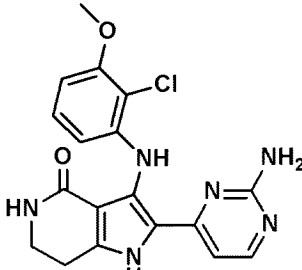
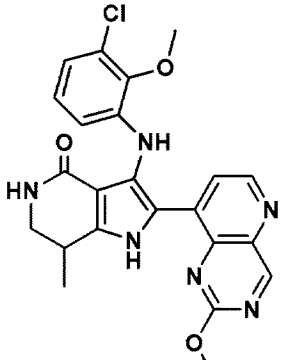
№.	Структура	№.	Структура
278		428	
279		428a	
280		428b	
281		428c	

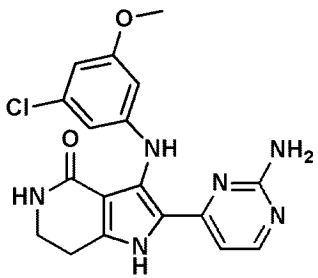
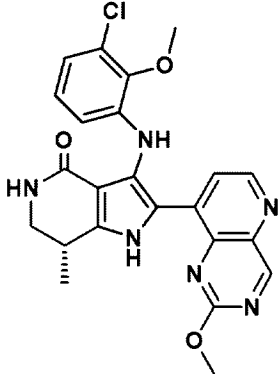
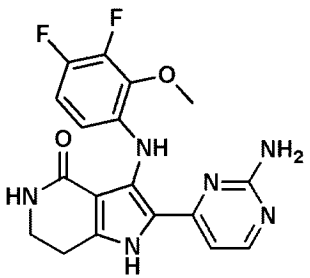
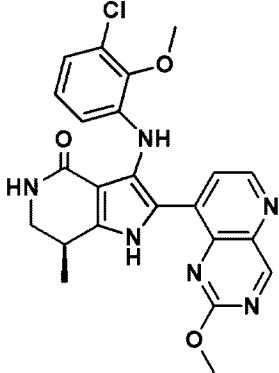
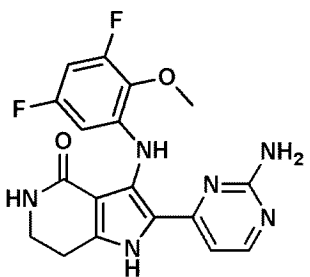
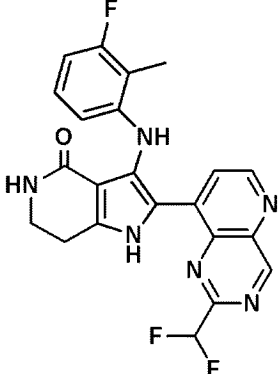
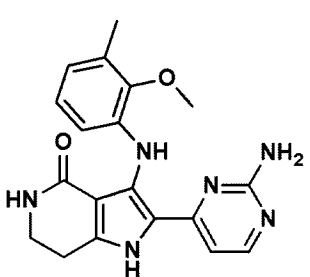
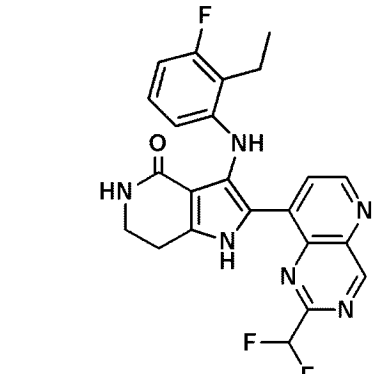
№.	Структура	№.	Структура
282		428d	
283			
284		429a	
285		429b	

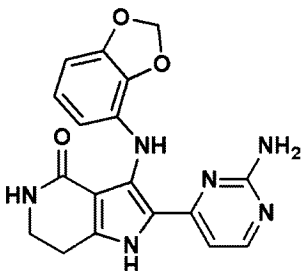
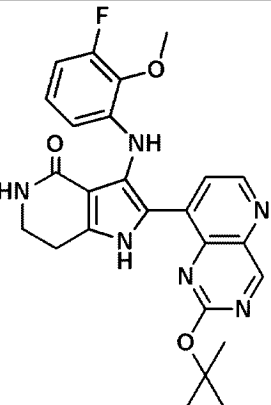
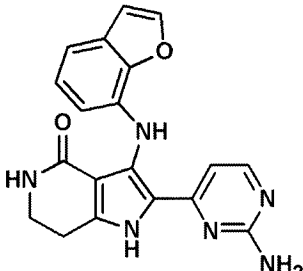
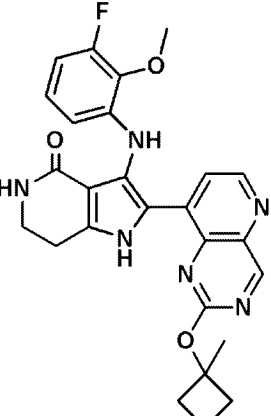
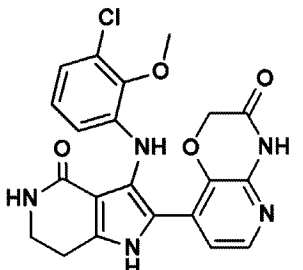
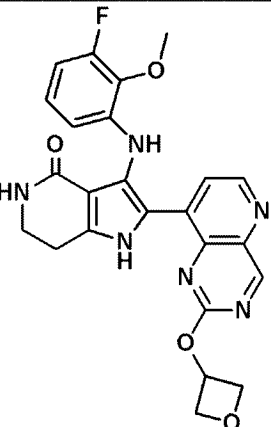
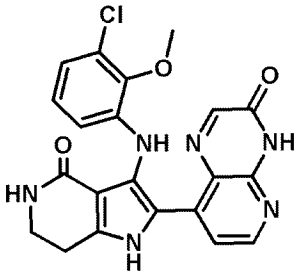
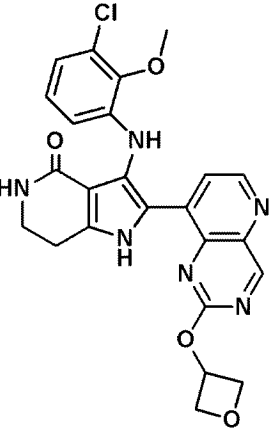
№.	Структура	№.	Структура
286		430	
287		430a	
288		430b	
289		431	

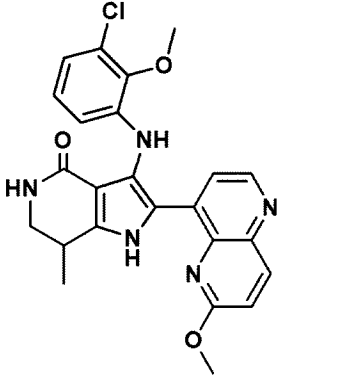
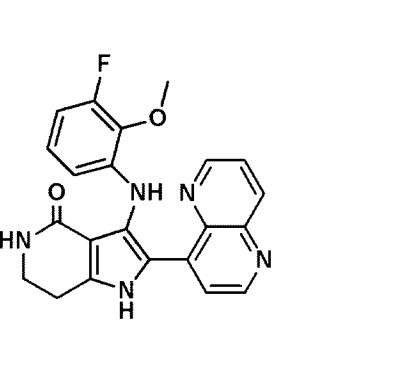
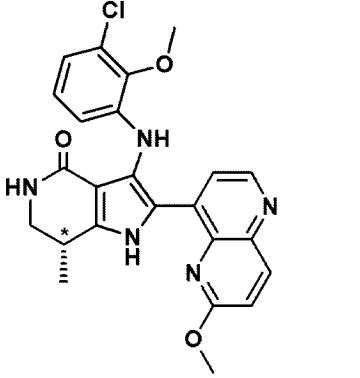
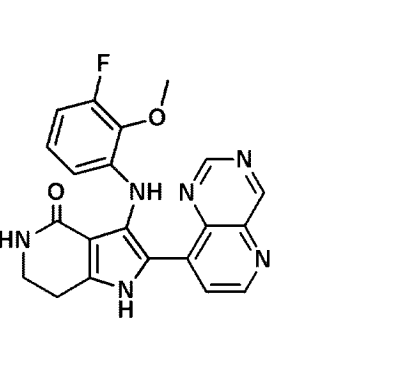
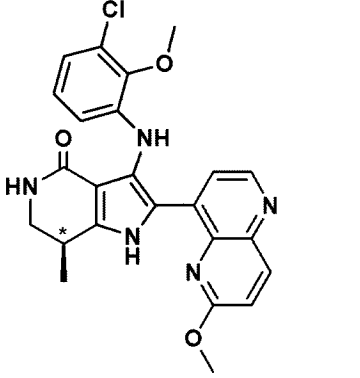
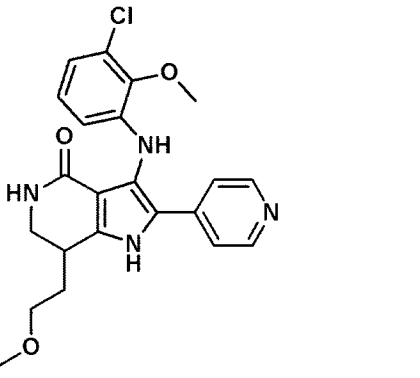
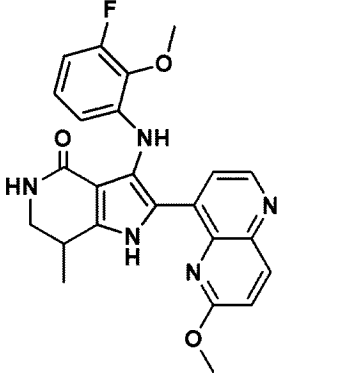
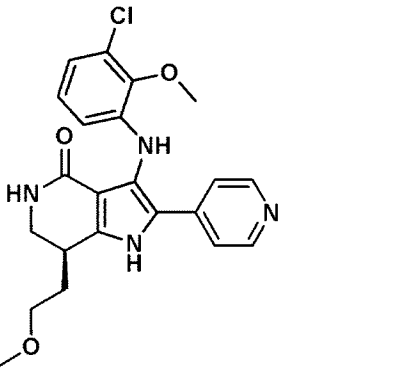
№.	Структура	№.	Структура
290		431a	
291		431b	
292		432	
293		432a	

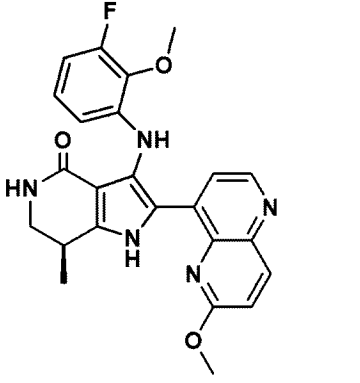
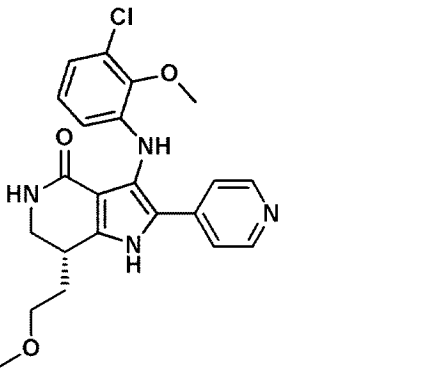
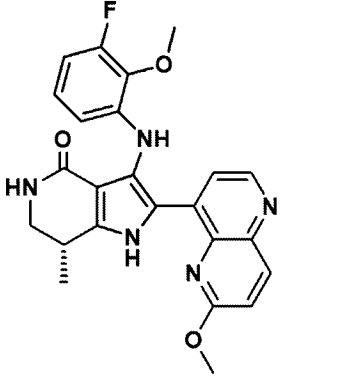
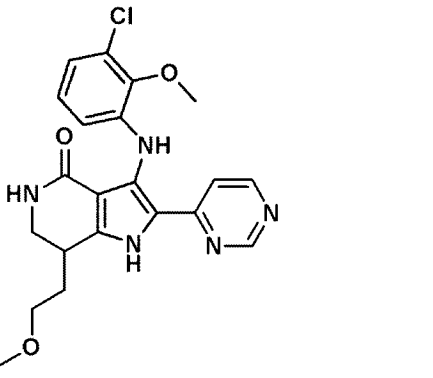
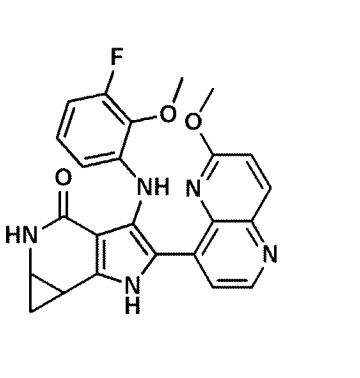
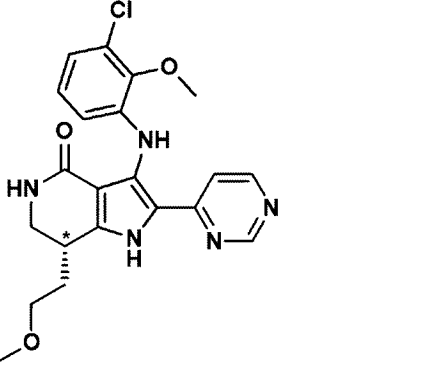
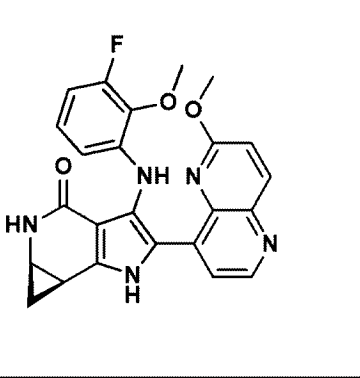
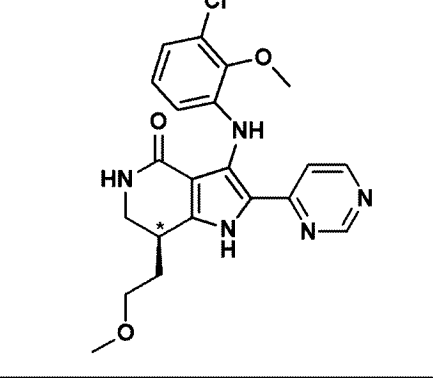
№.	Структура	№.	Структура
294		432b	
295		433	
296		433a	
297		433b	

№.	Структура	№.	Структура
298		434	
299		434a	
300		434b	
301		435	

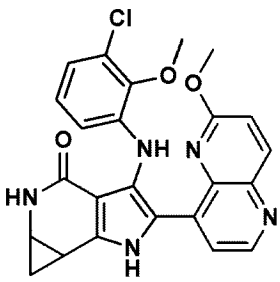
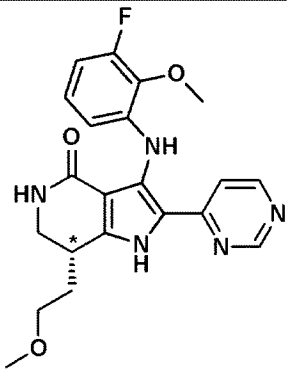
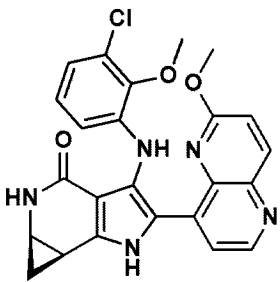
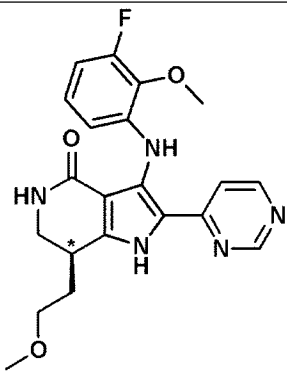
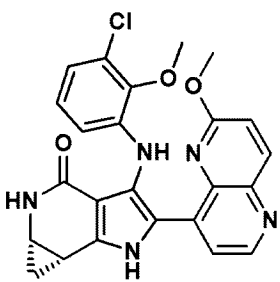
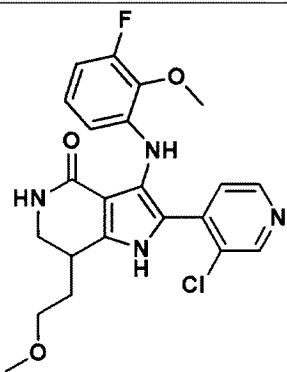
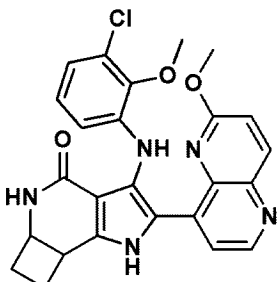
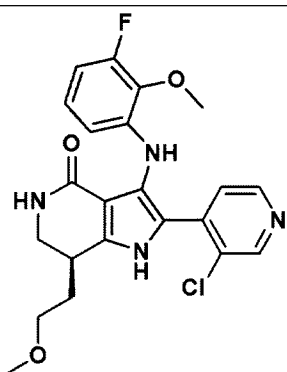
№.	Структура	№.	Структура
302		435a	
303		435b	
304		436	
305		437	

№.	Структура	№.	Структура
306		438	
307		439	
308		440	
309		441	

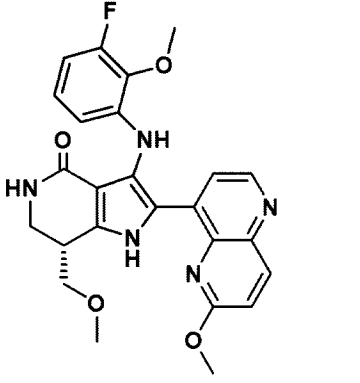
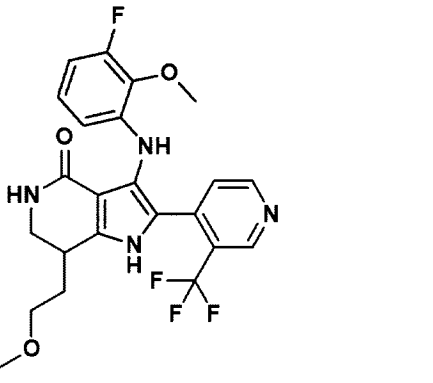
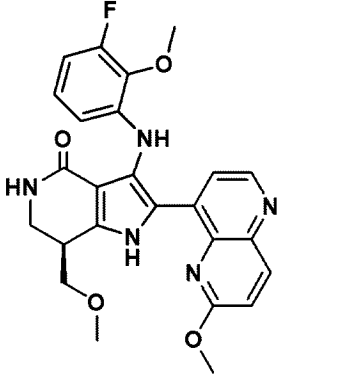
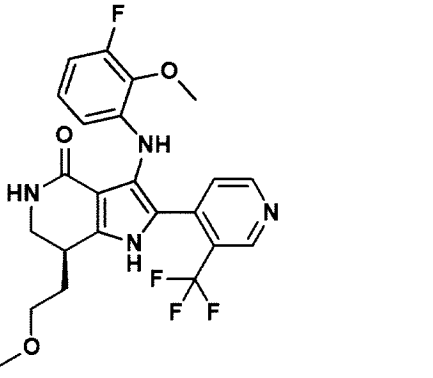
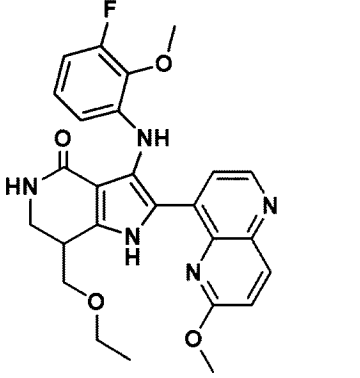
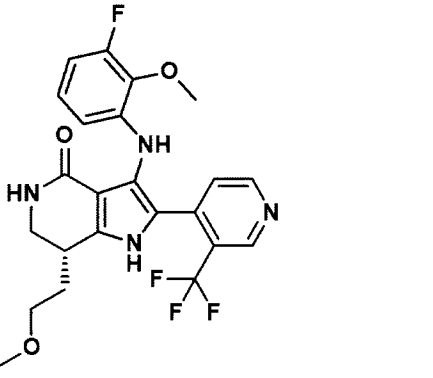
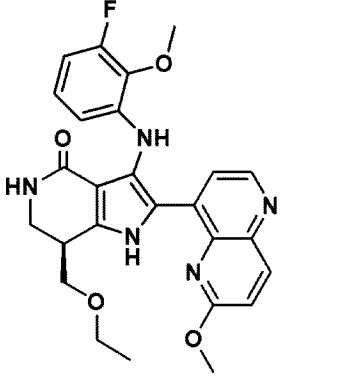
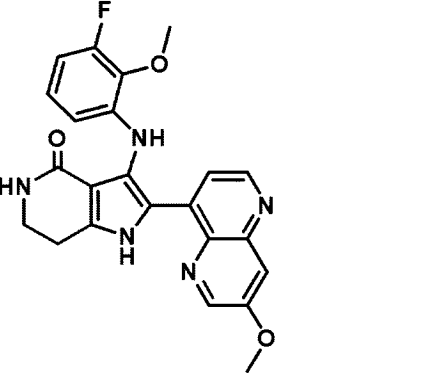
№.	Структура	№.	Структура
310		442	
310a		443	
310b		444	
311		444a	

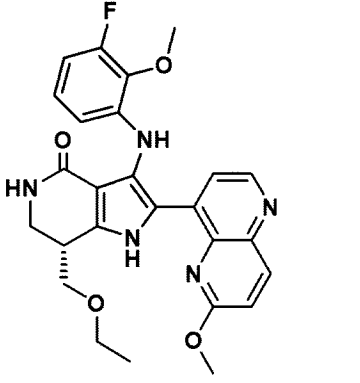
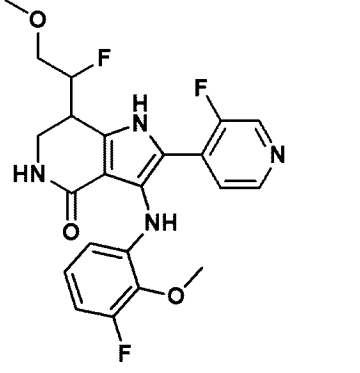
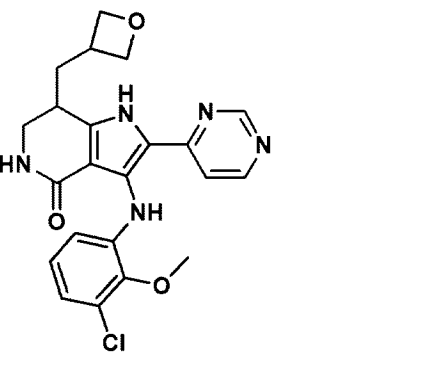
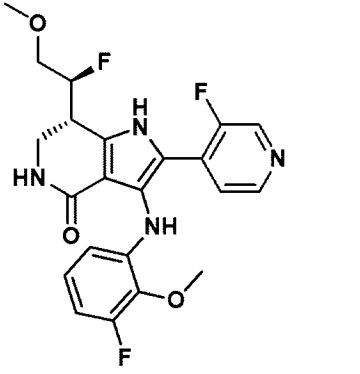
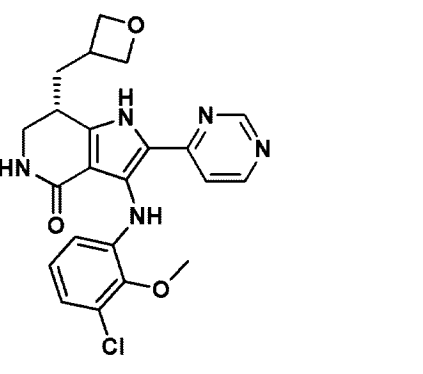
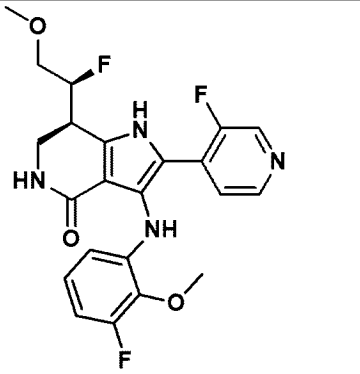
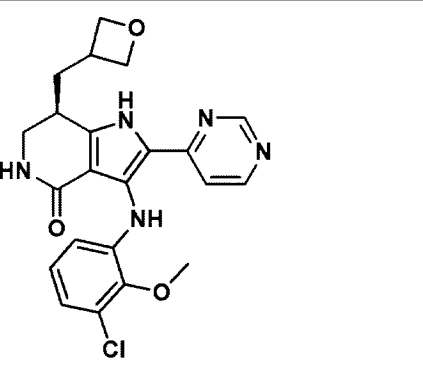
№.	Структура	№.	Структура
311a		444b	
311b		445	
312		445a	
312a		445b	

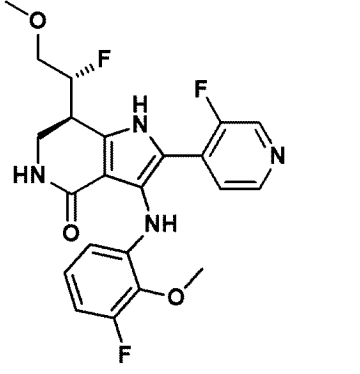
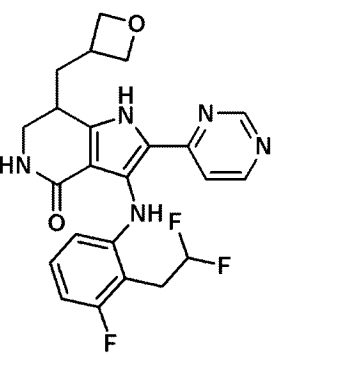
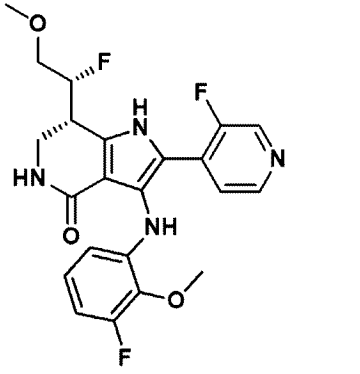
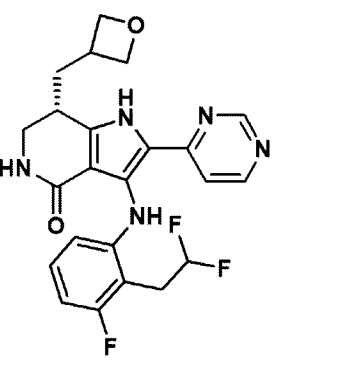
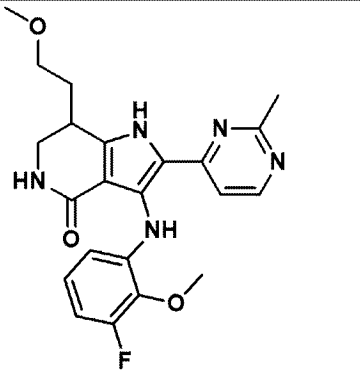
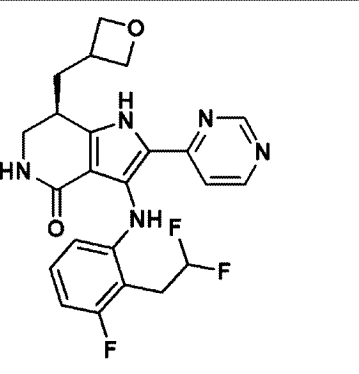
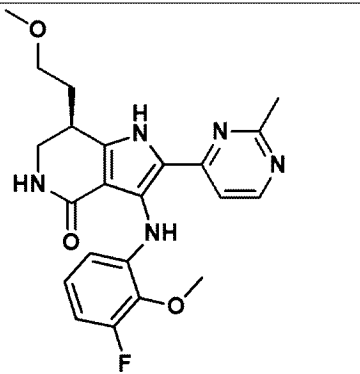
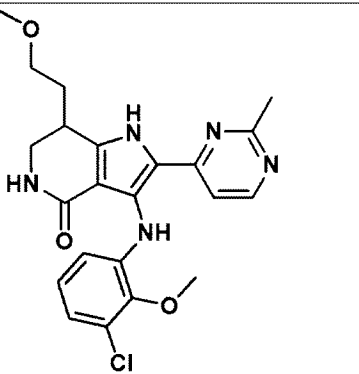
№.	Структура	№.	Структура
312b		446	
313		446a	
313a		446b	
313b		447	

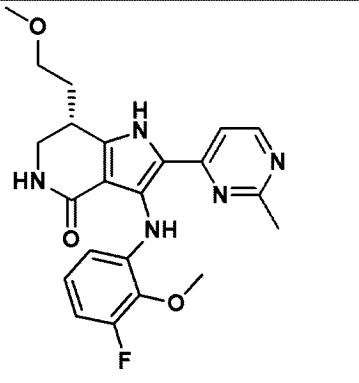
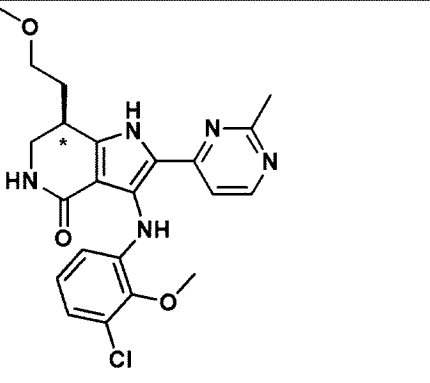
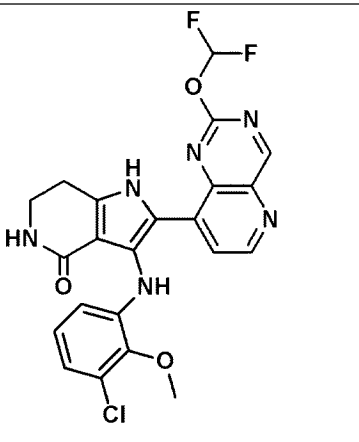
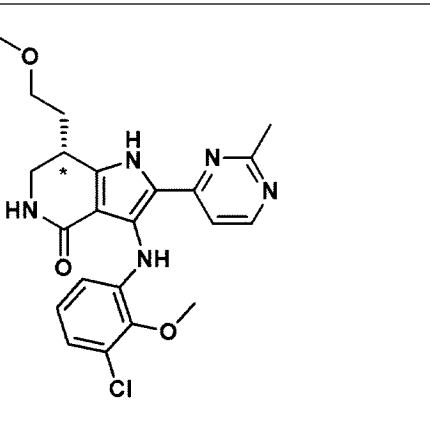
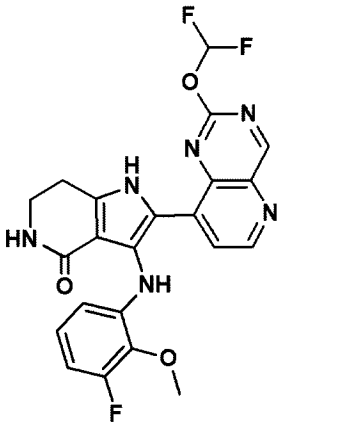
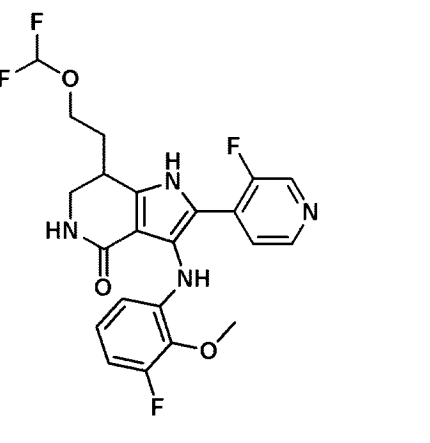
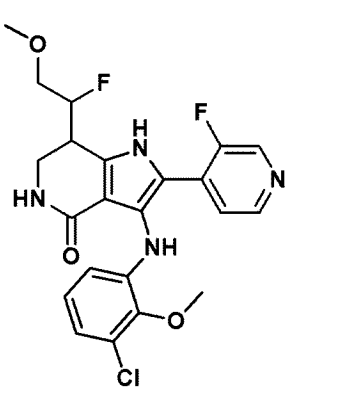
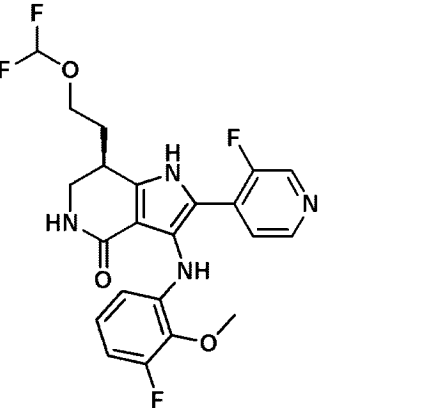
№.	Структура	№.	Структура
314		447a	
314a		447b	
314b		448	
315		448a	

№.	Структура	№.	Структура
315a		448b	
315b		449	
316		449a	
317		449b	

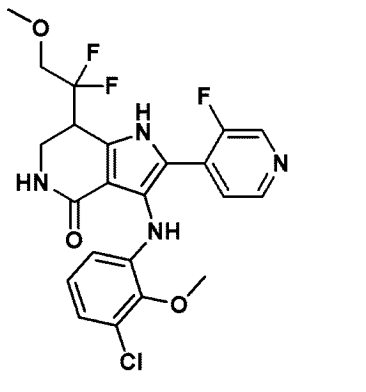
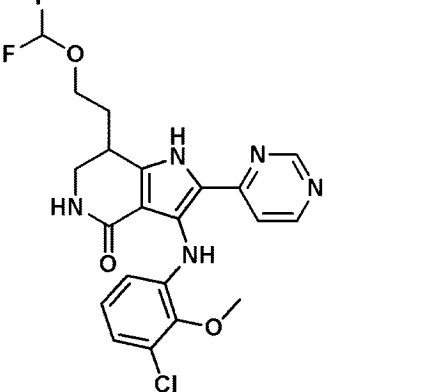
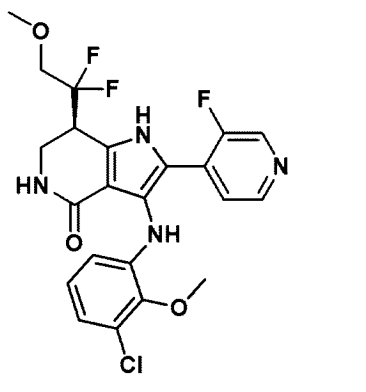
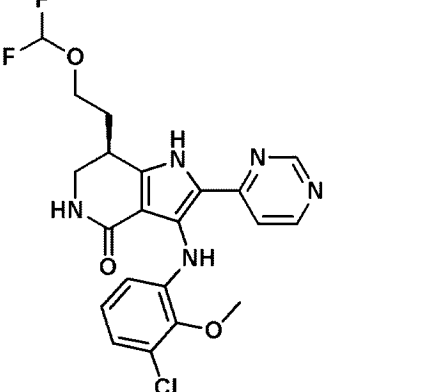
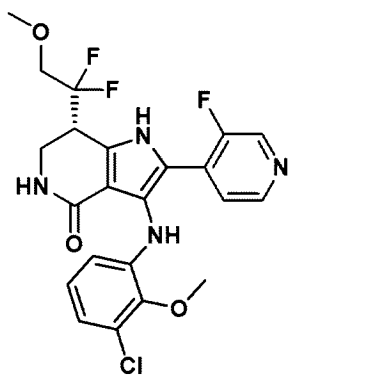
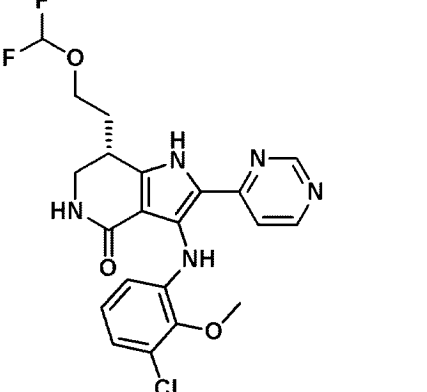
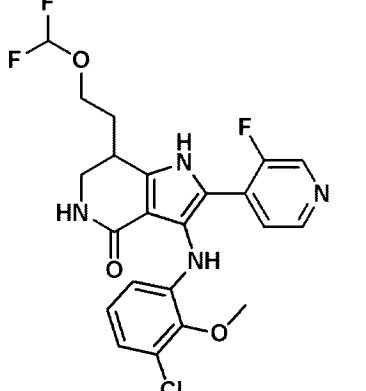
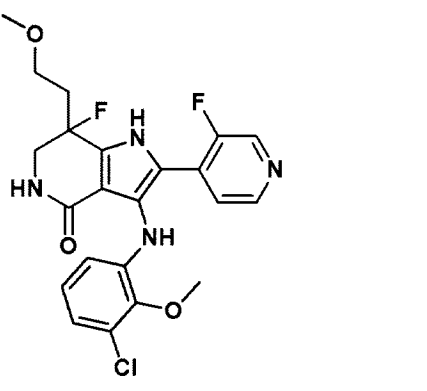
№.	Структура	№.	Структура
317a		450	
317b		450a	
318		450b	
318a		451	

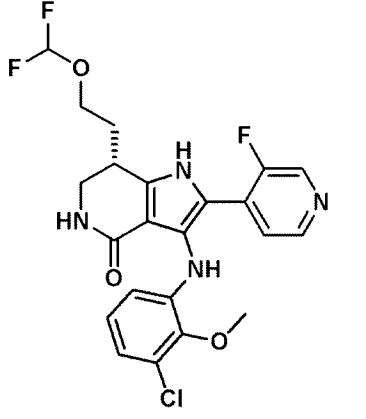
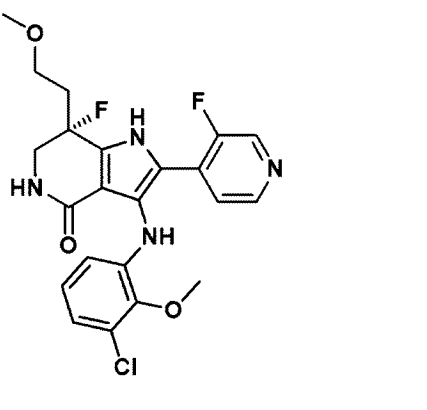
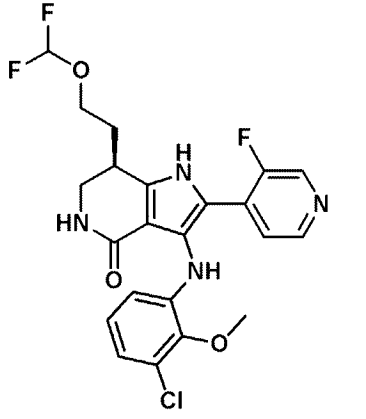
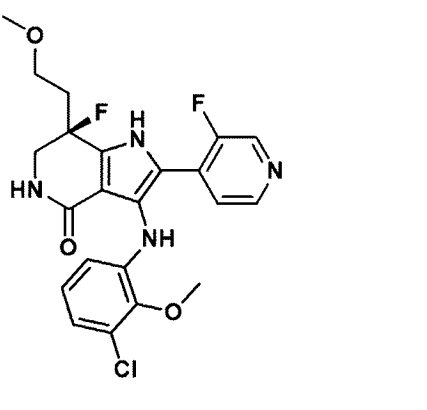
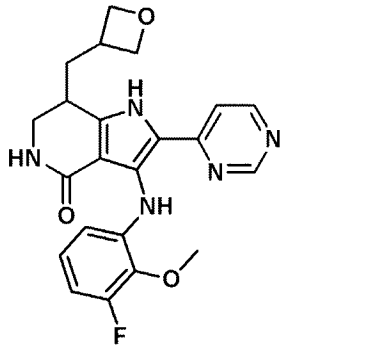
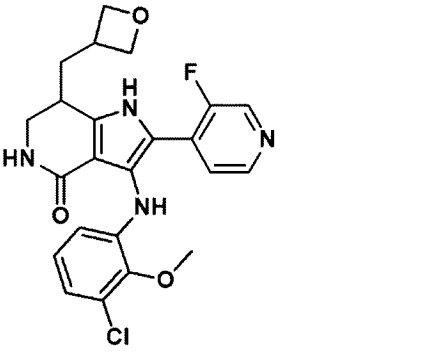
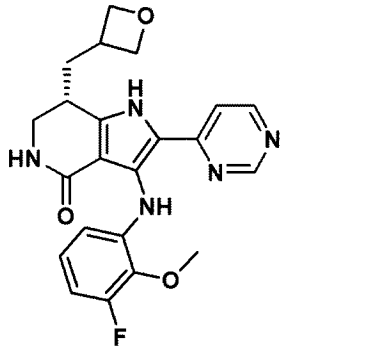
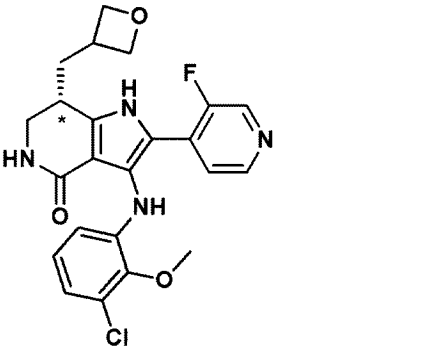
№.	Структура	№.	Структура
318b			
452		461	
452a		461a	
452b		461b	

№.	Структура	№.	Структура
452c		462	
452d		462a	
453		462b	
453a		463	

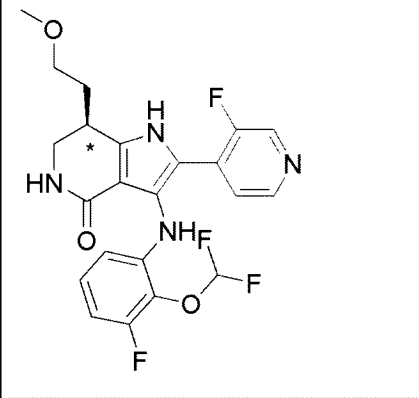
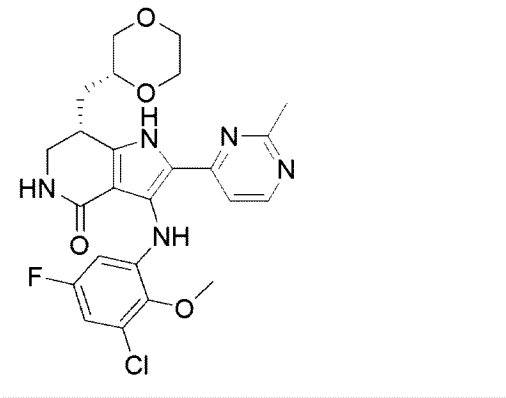
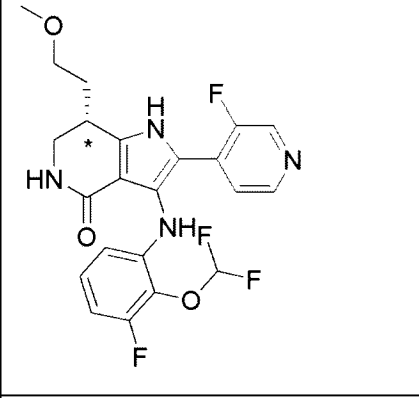
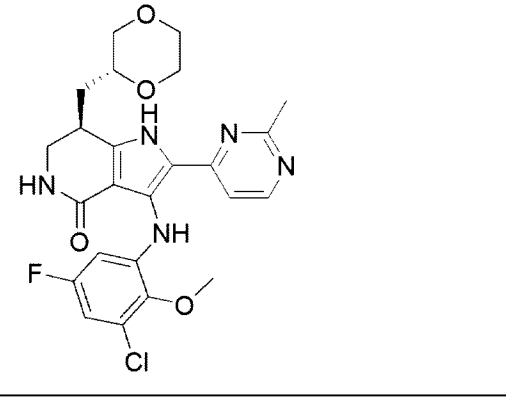
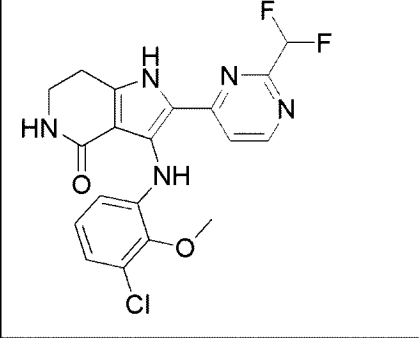
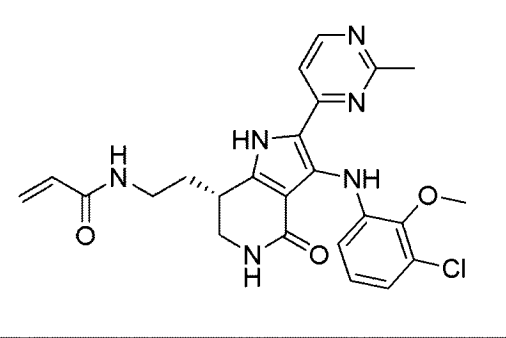
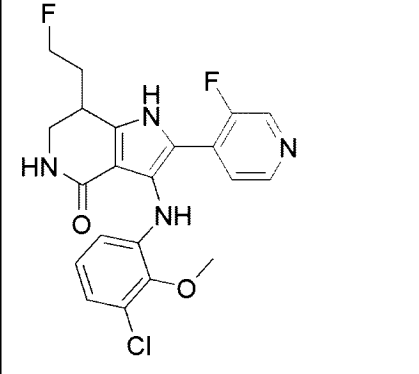
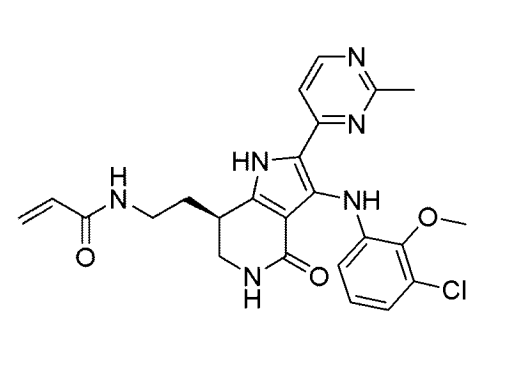
№.	Структура	№.	Структура
453b		463a	
454		463b	
455		464	
456		464a	

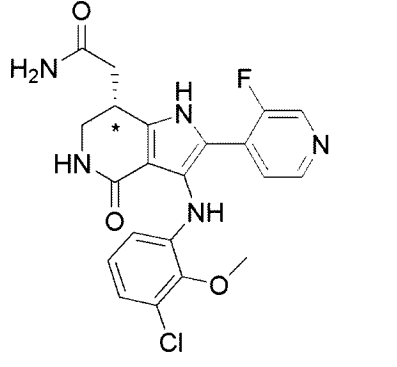
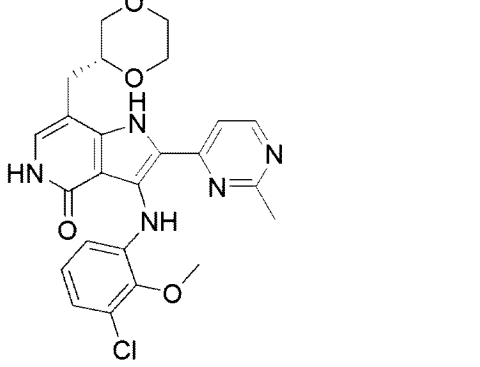
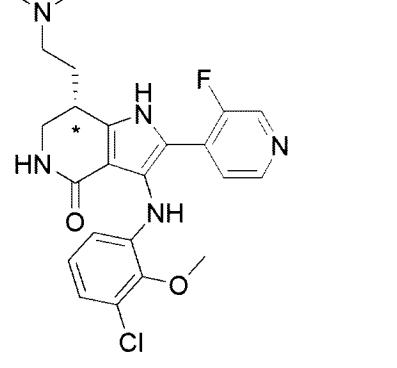
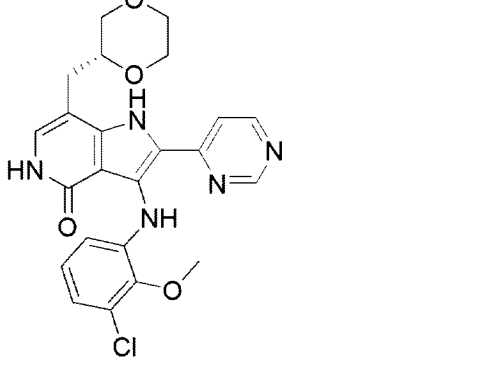
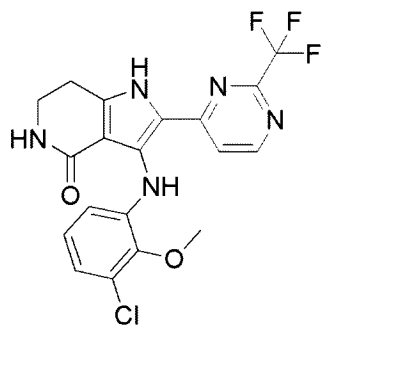
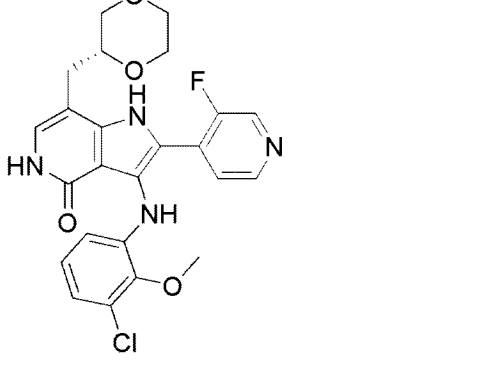
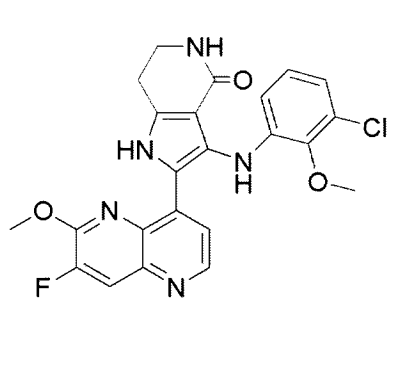
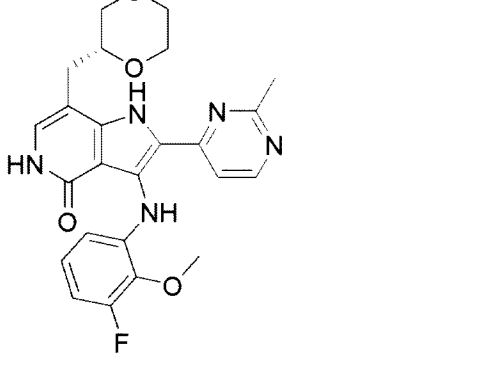
№.	Структура	№.	Структура
456a		464b	
456b		465	
456c		465a	
456d		465b	

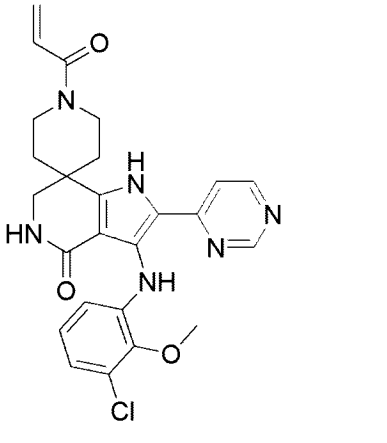
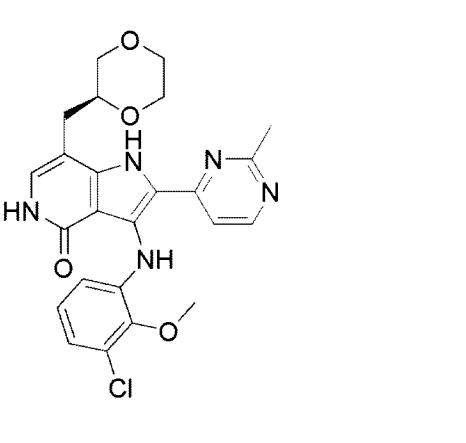
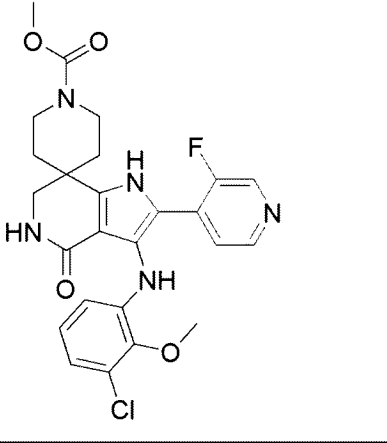
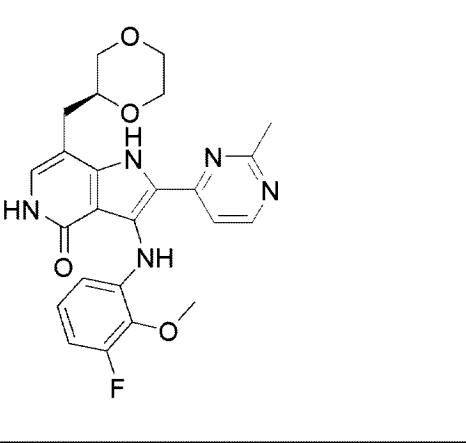
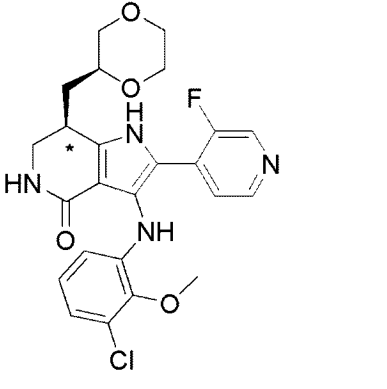
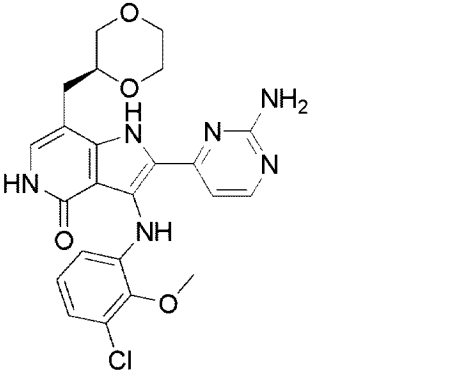
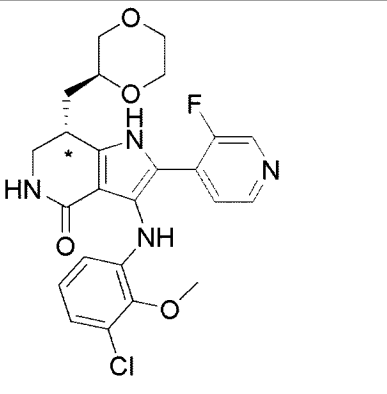
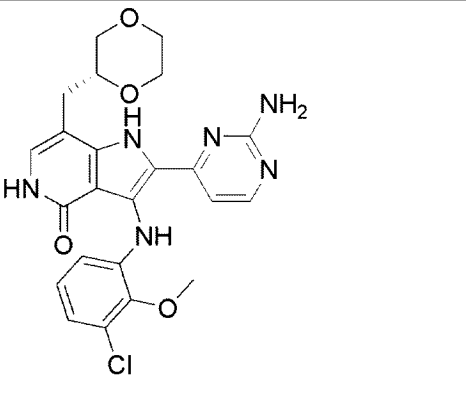
№.	Структура	№.	Структура
457		466	
457a		466a	
457b		466b	
458		467	

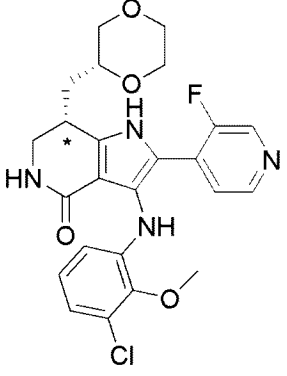
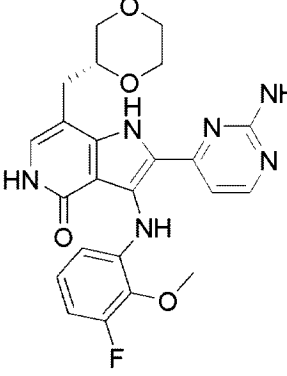
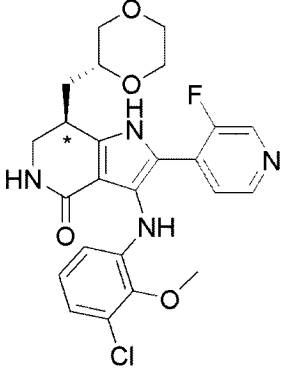
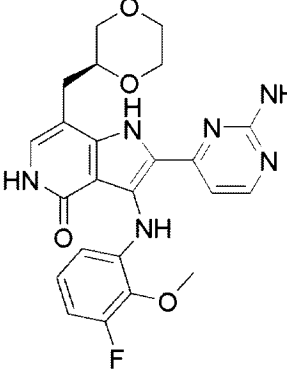
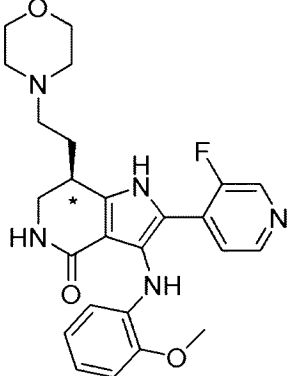
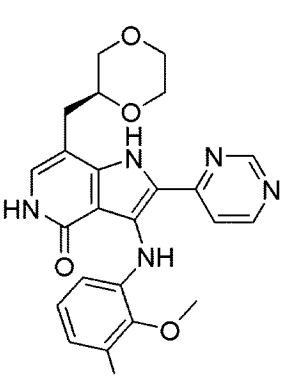
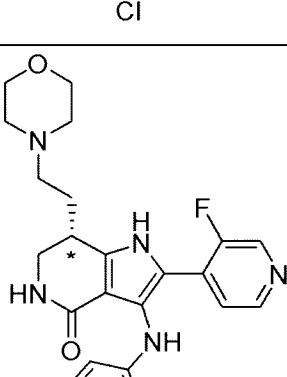
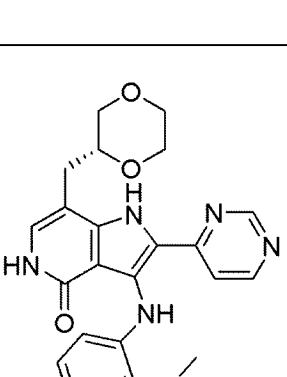
№.	Структура	№.	Структура
458a		467a	
458b		467b	
459		468	
459a		468a	

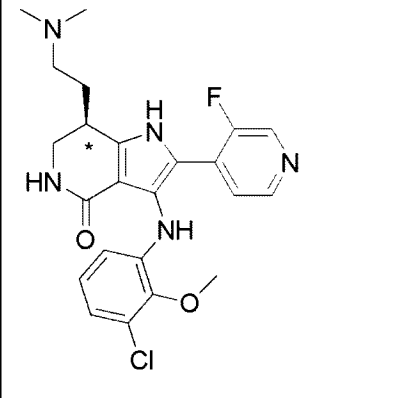
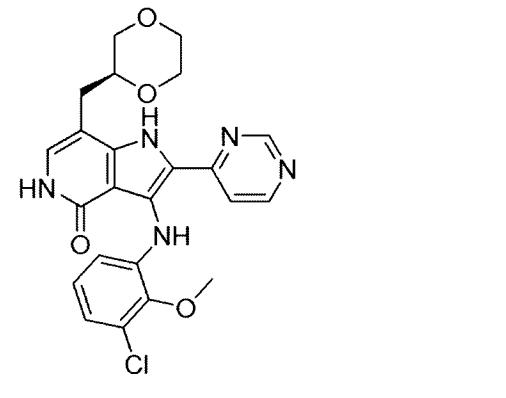
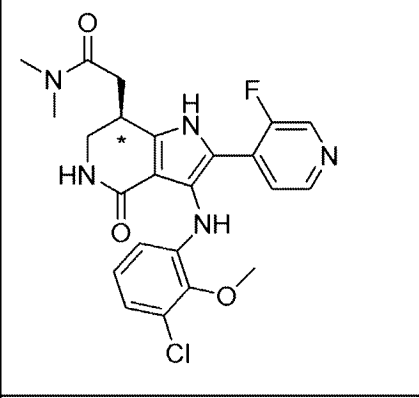
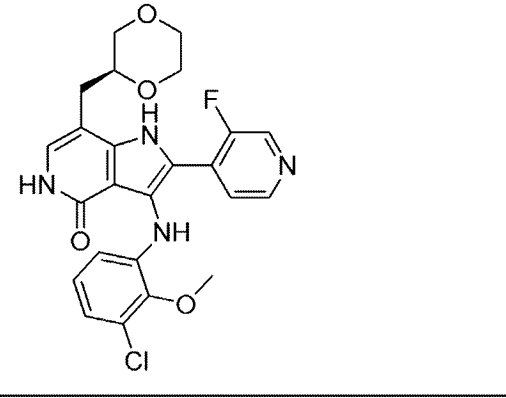
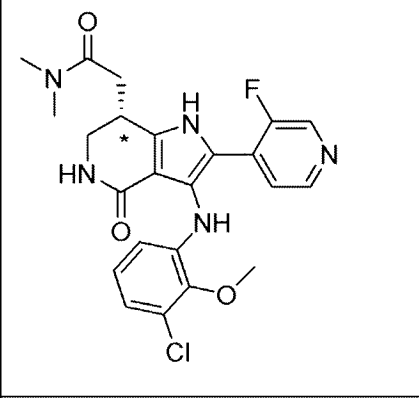
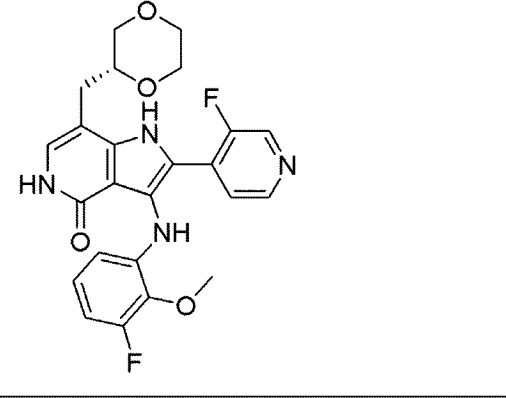
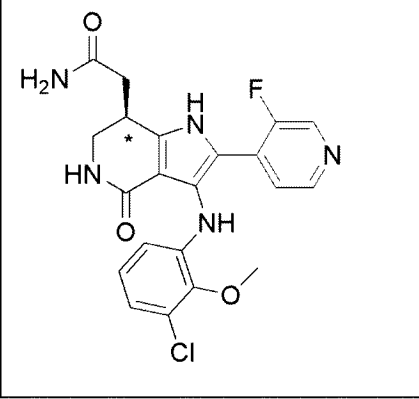
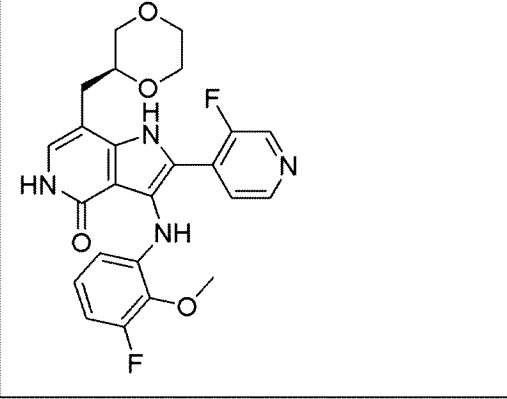
№.	Структура	№.	Структура
459b		468b	
460		469	
460a		469a	
460b		469b	

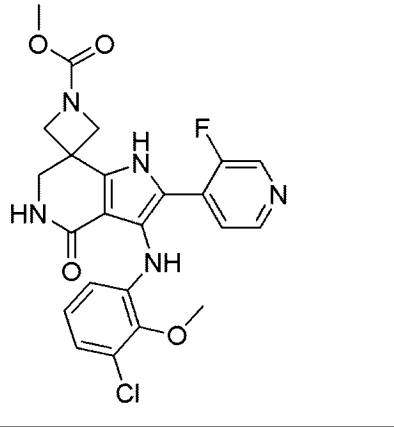
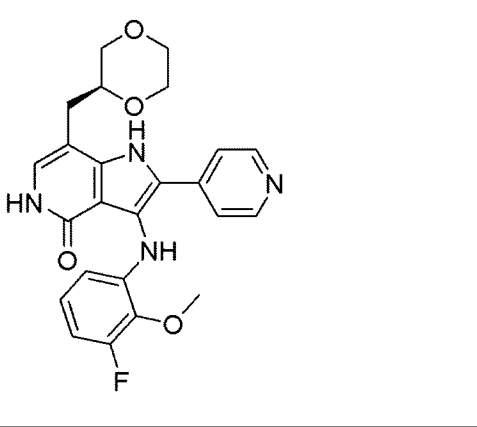
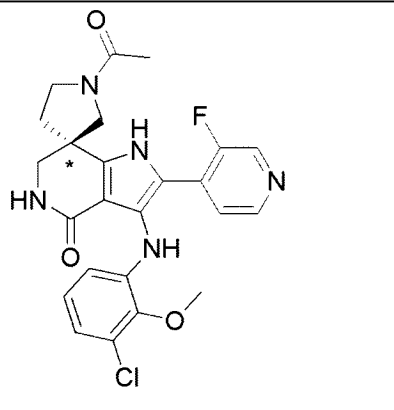
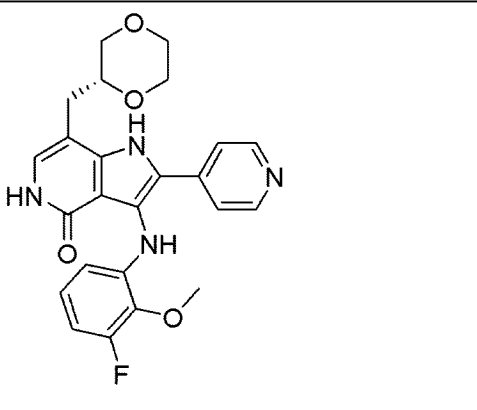
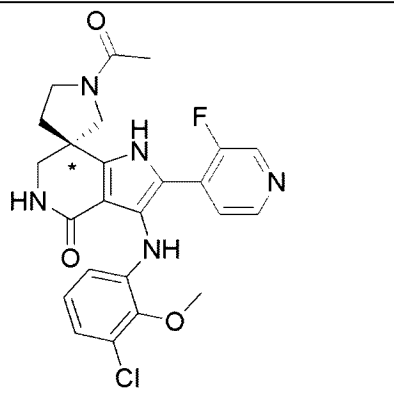
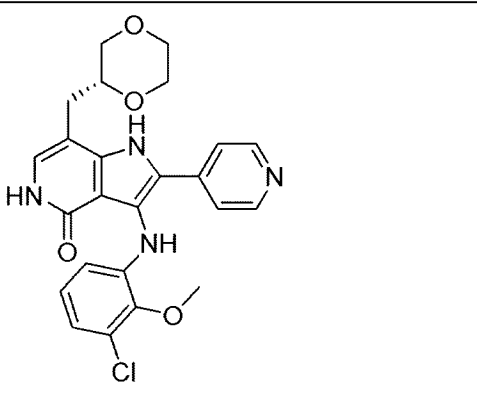
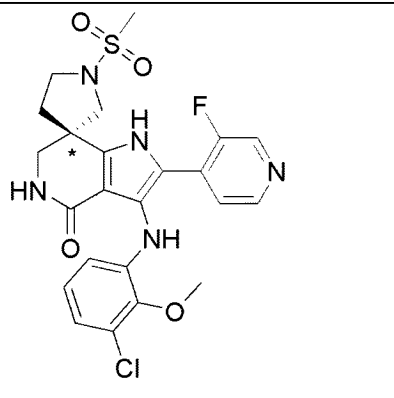
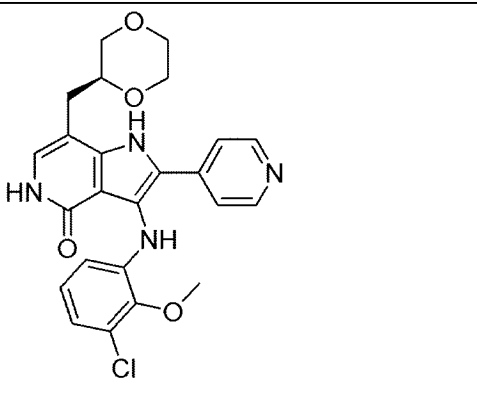
470		651	
471		652	
472		653	
473		654	

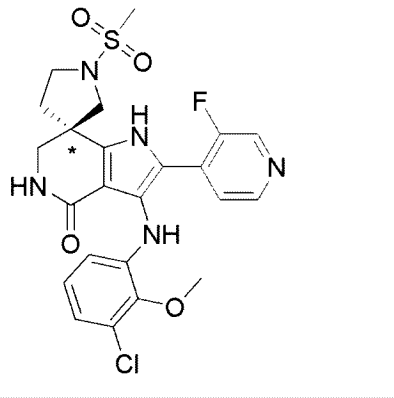
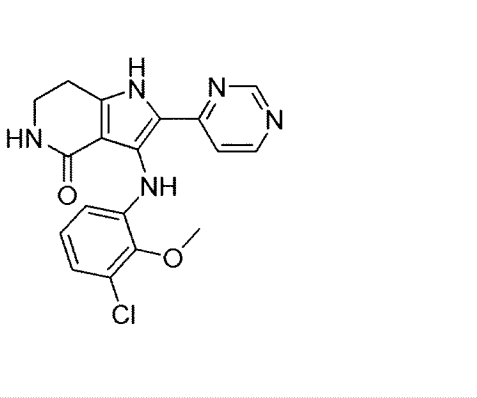
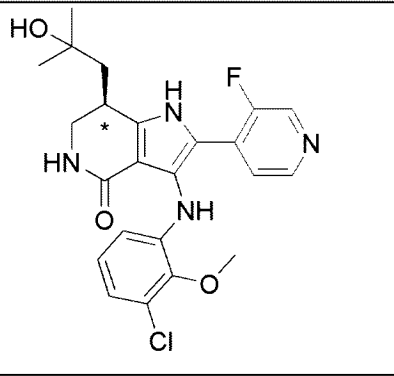
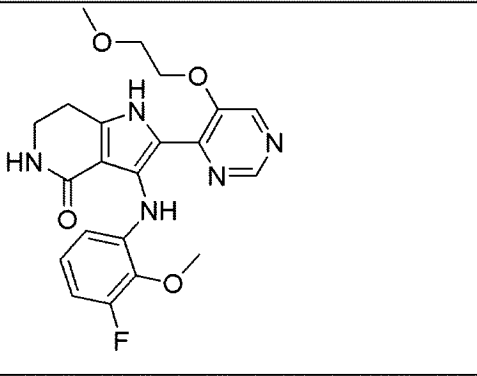
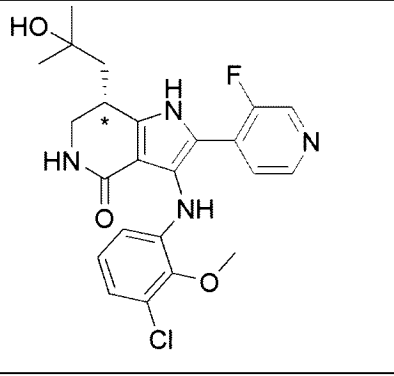
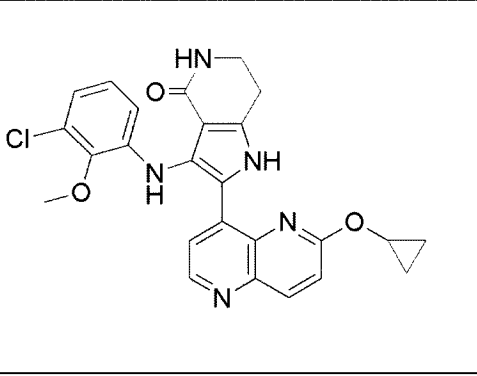
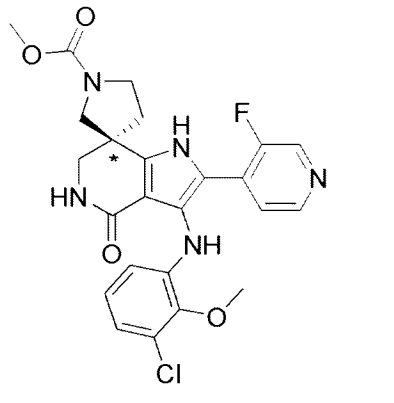
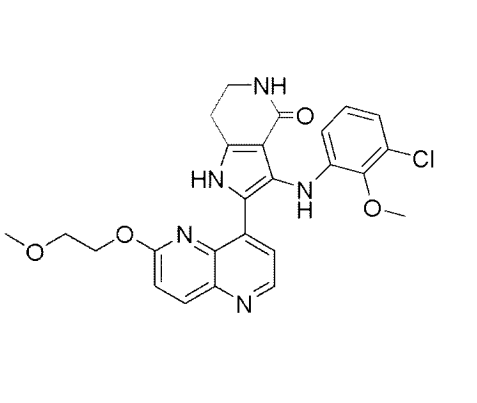
474		655	
475		656	
476		657	
477		658	

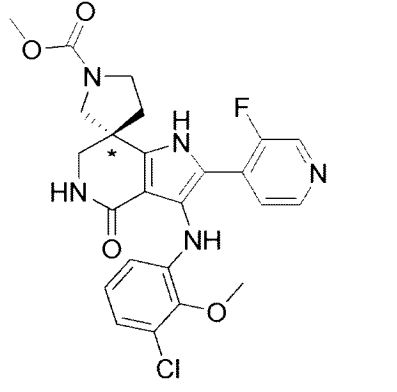
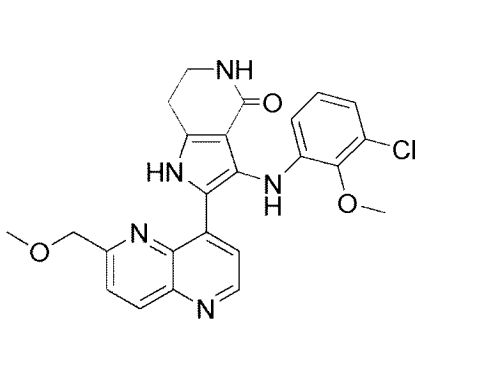
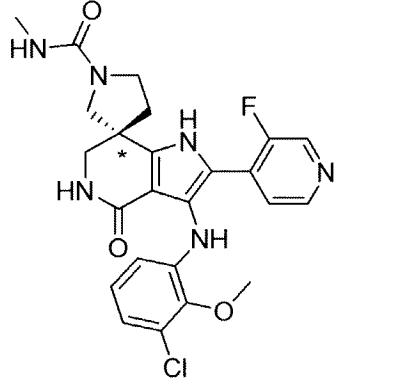
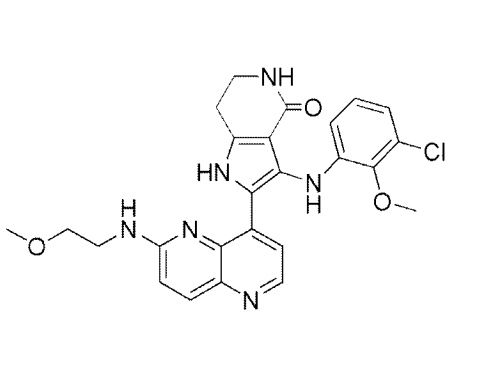
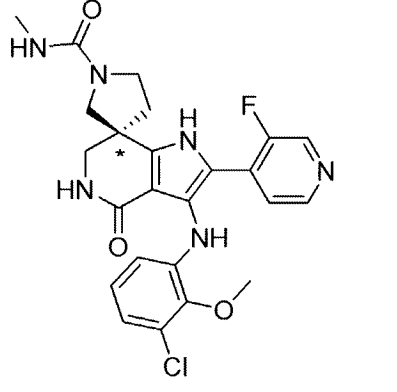
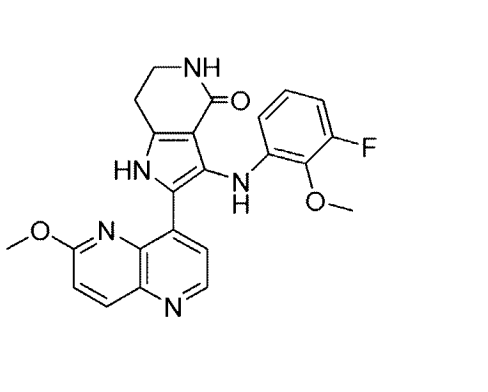
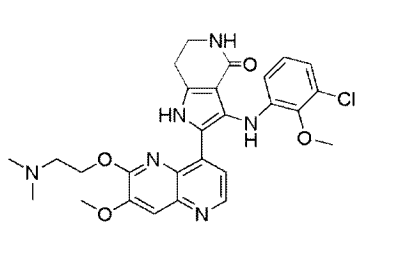
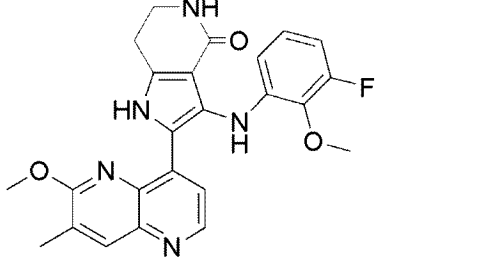
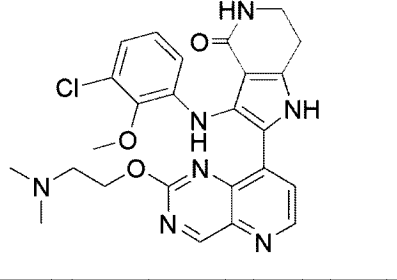
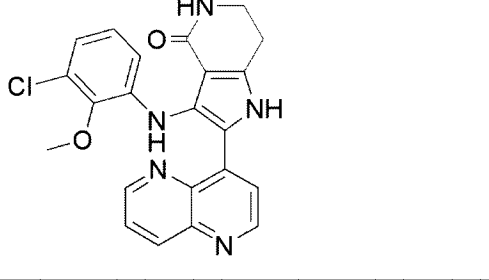
478		659	
479		660	
480		661	
481		662	

482		663	
483		664	
484		665	
485		666	

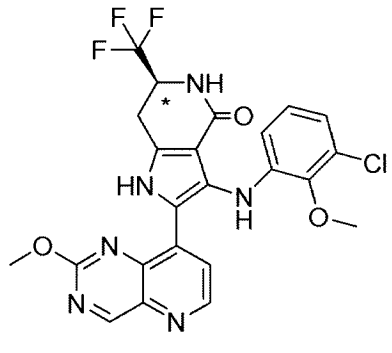
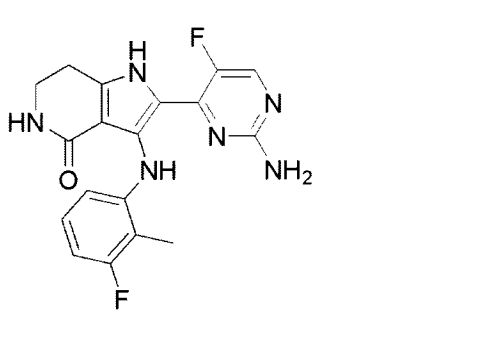
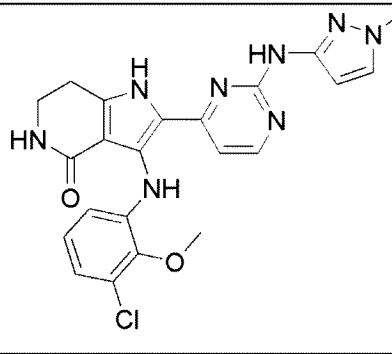
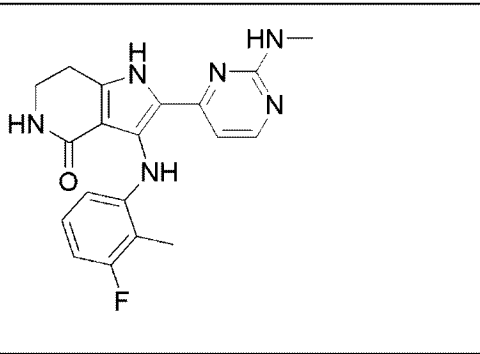
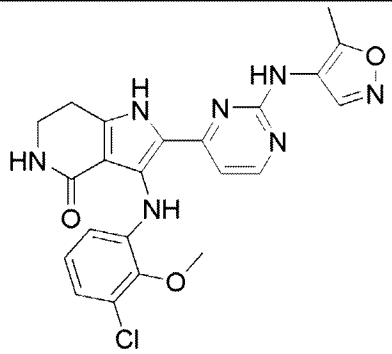
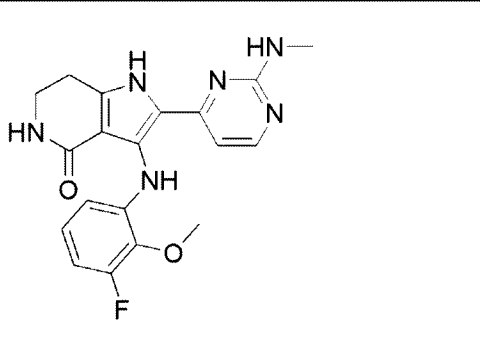
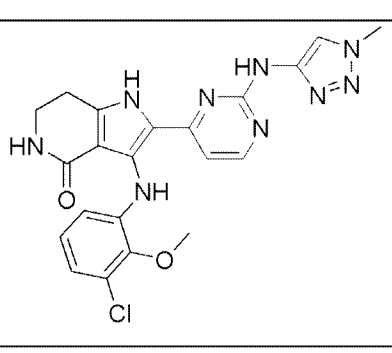
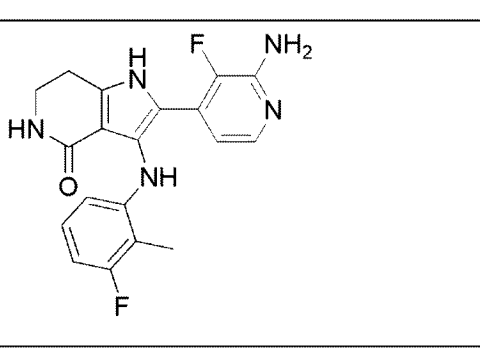
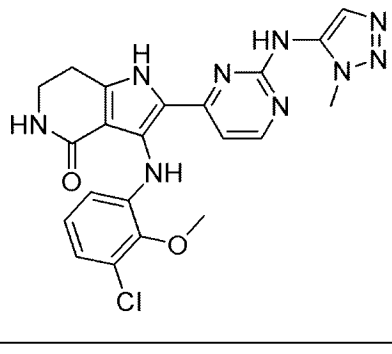
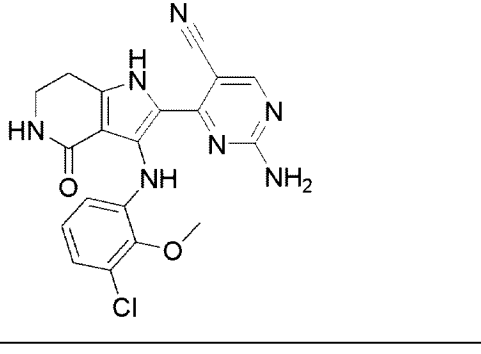
486		667	
487		668	
488		669	
489		670	

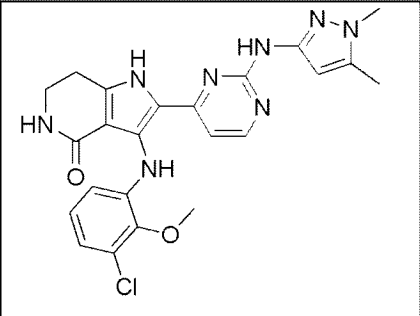
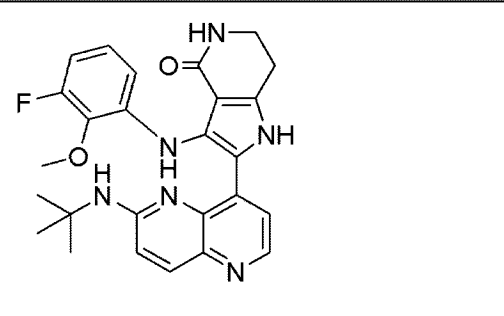
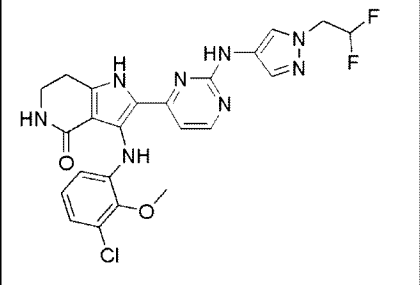
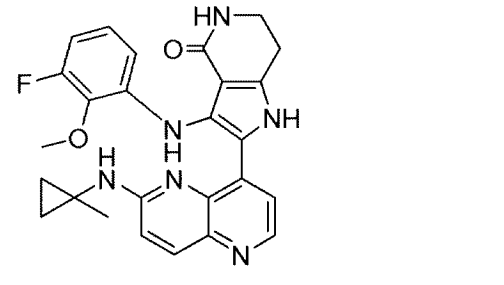
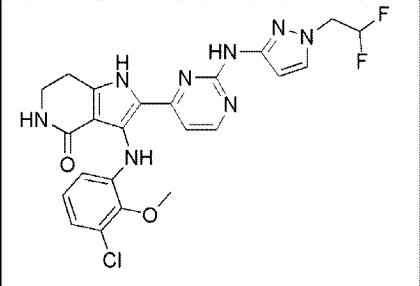
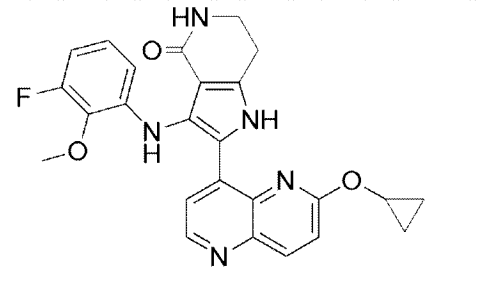
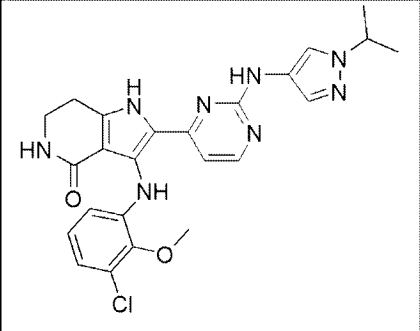
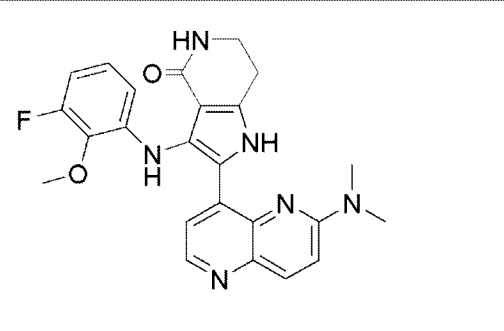
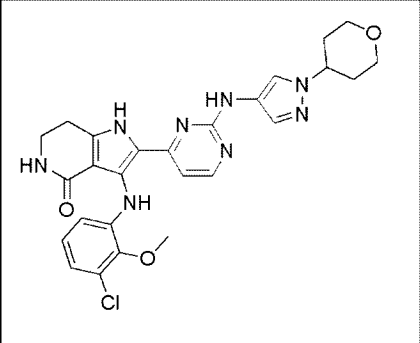
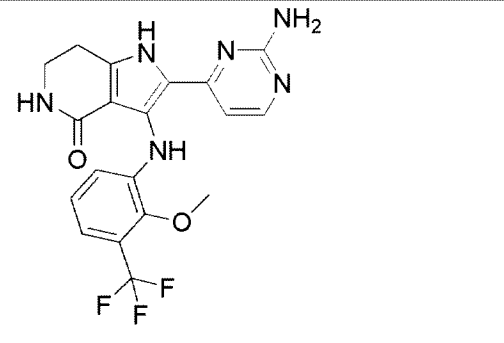
490		671	
491		672	
492		673	
493		674	

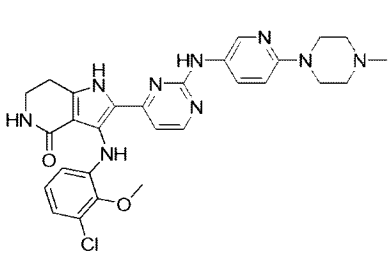
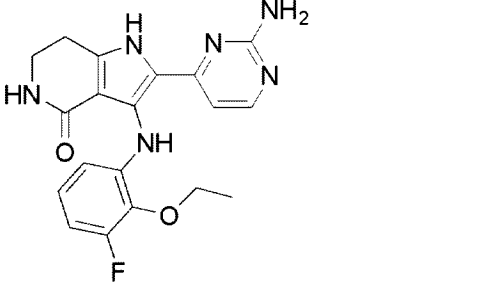
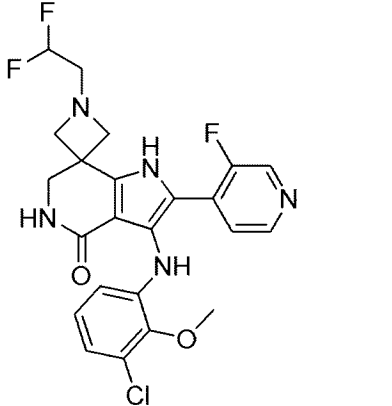
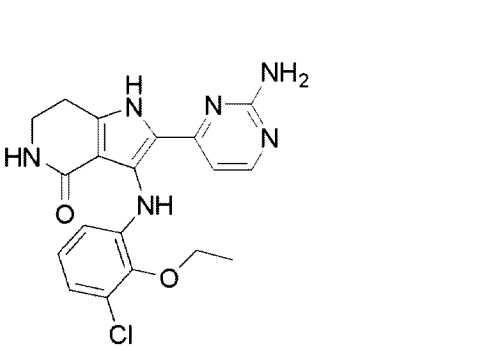
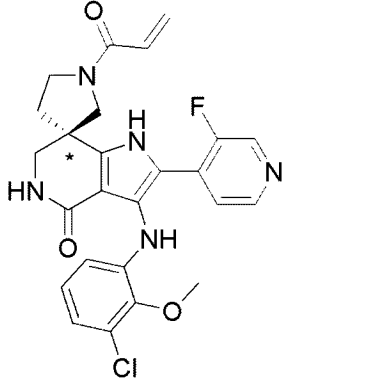
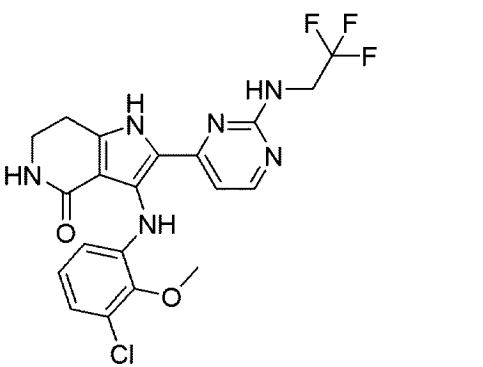
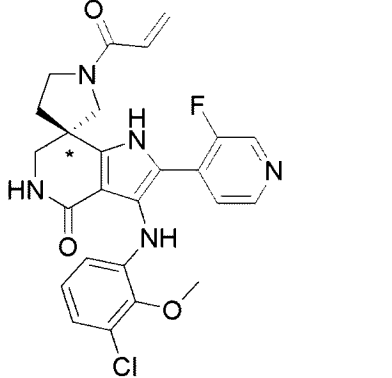
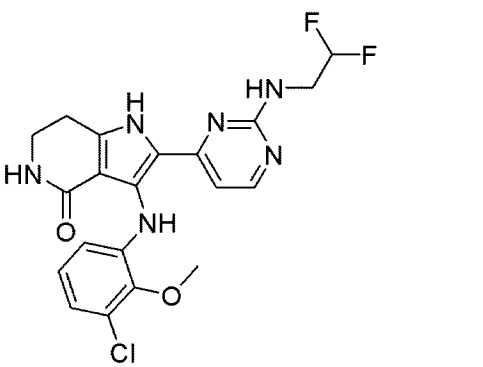
494		675	
495		676	
496		677	
497		678	

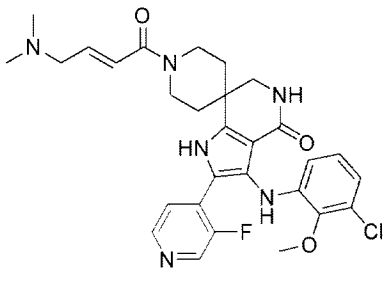
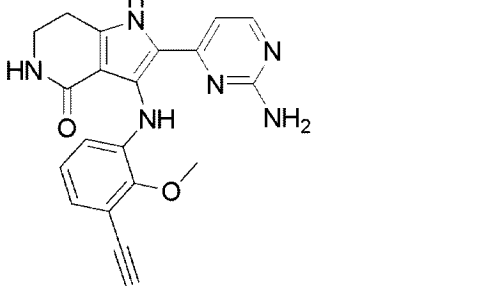
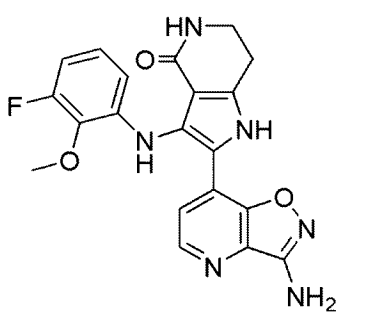
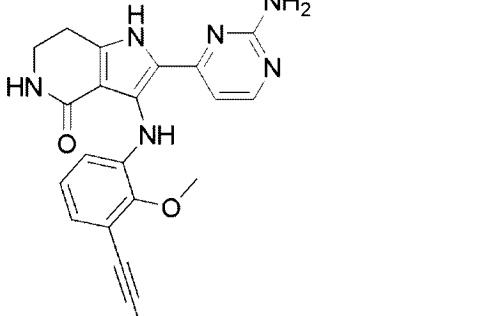
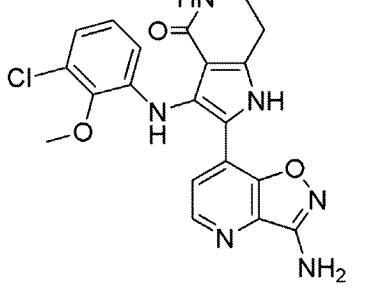
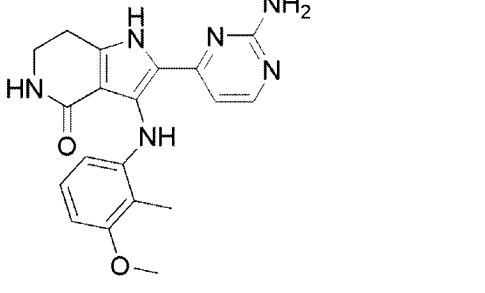
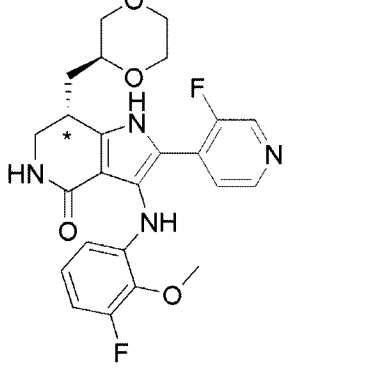
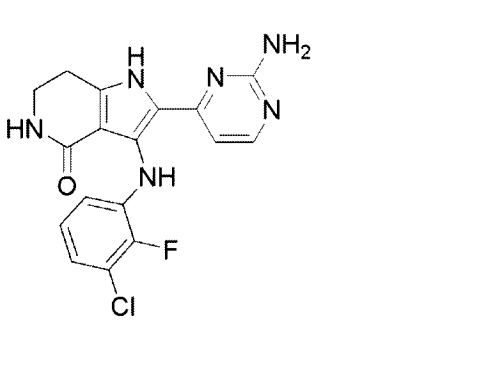
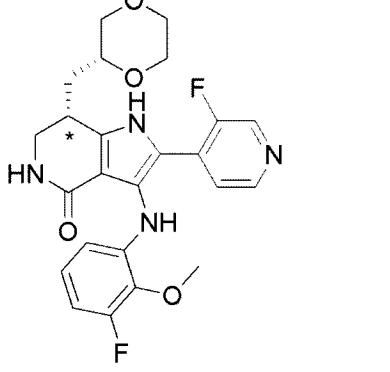
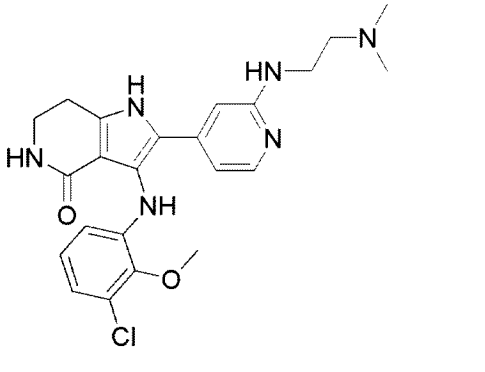
498		679	
499		680	
500		681	
501		682	
502		683	

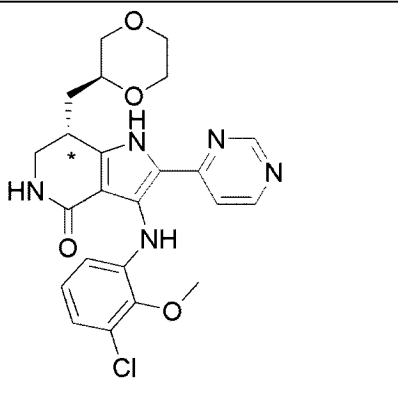
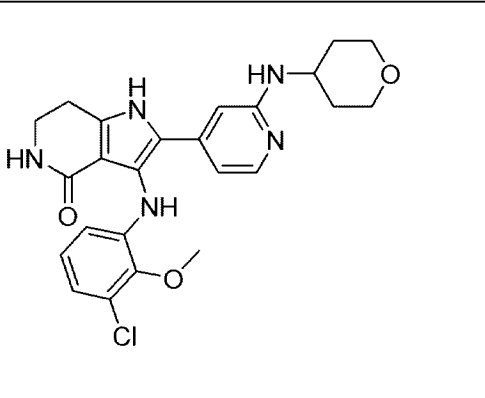
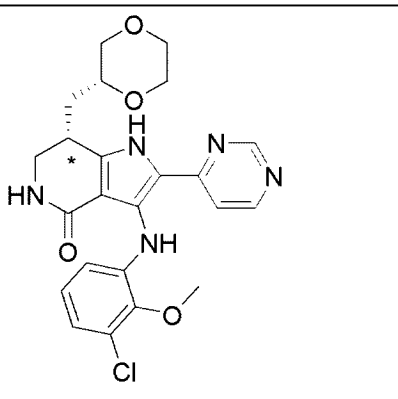
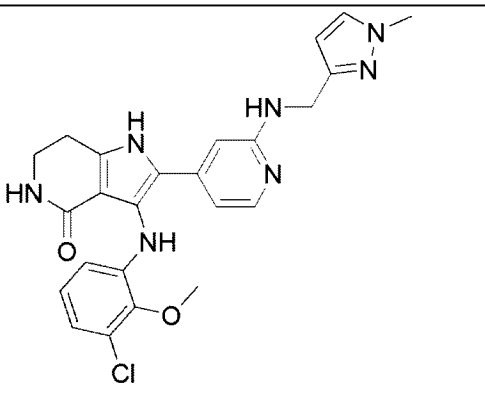
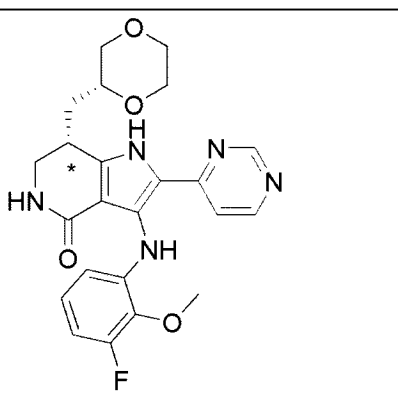
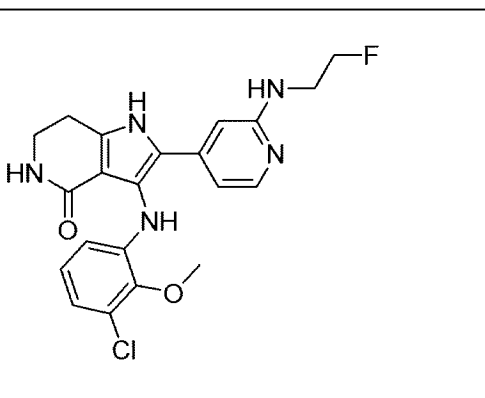
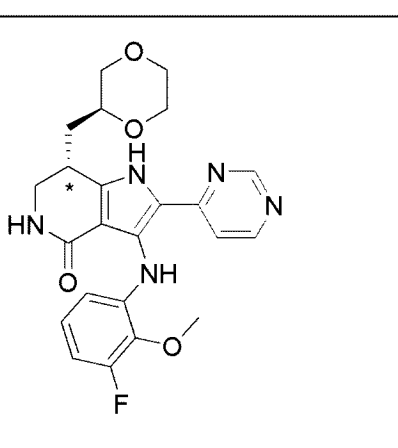
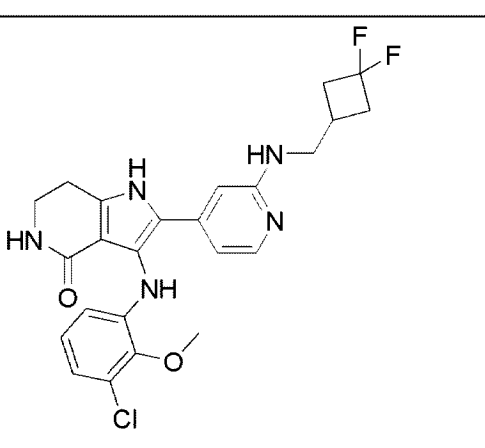
503		684	
504		685	
505		686	
506		687	
507		688	

508		689	
509		690	
510		691	
511		692	
512		693	

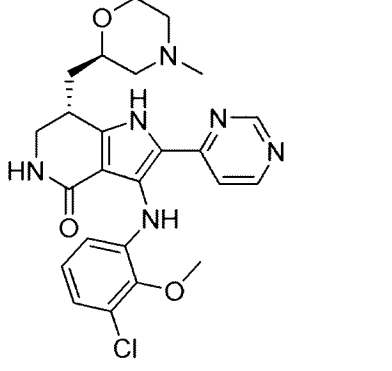
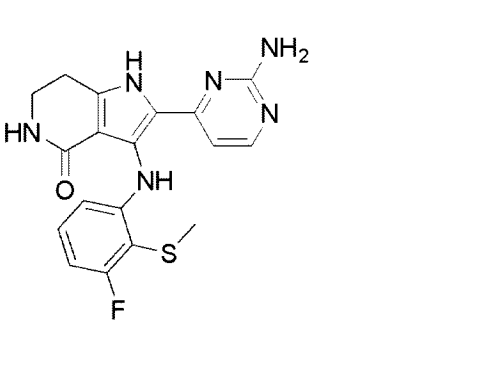
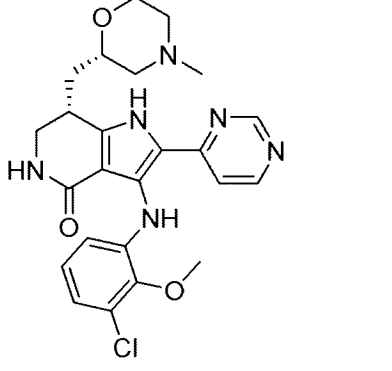
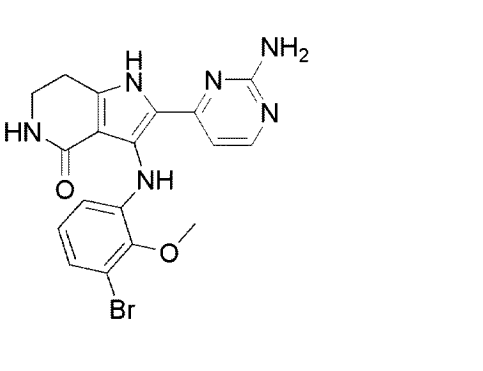
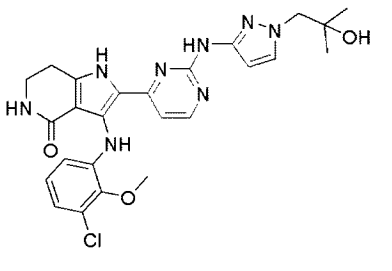
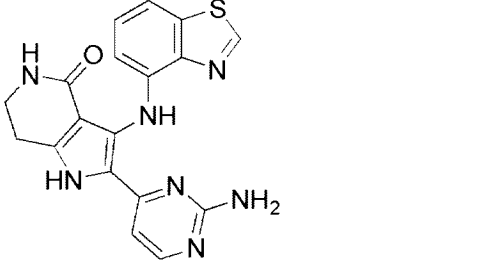
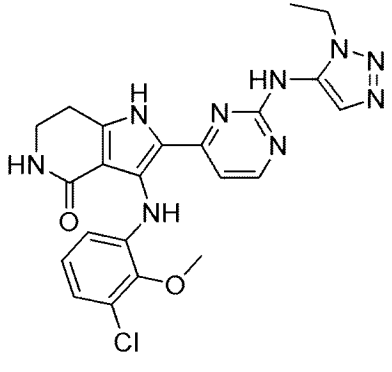
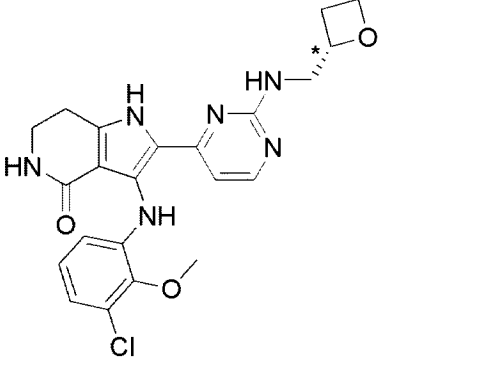
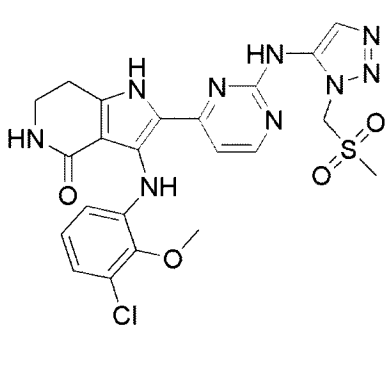
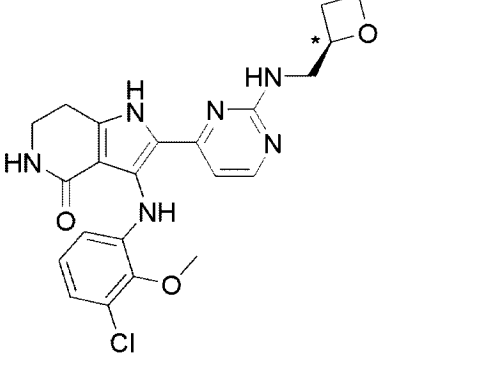
513		694	
514		695	
515		696	
516		697	
517		698	

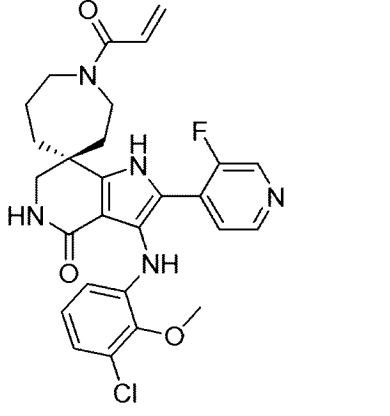
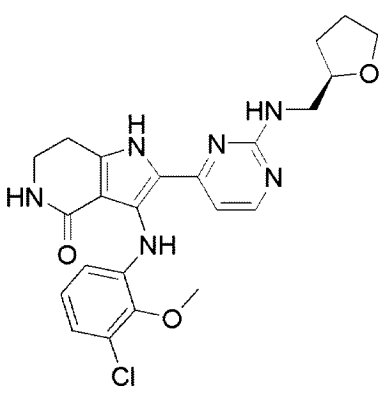
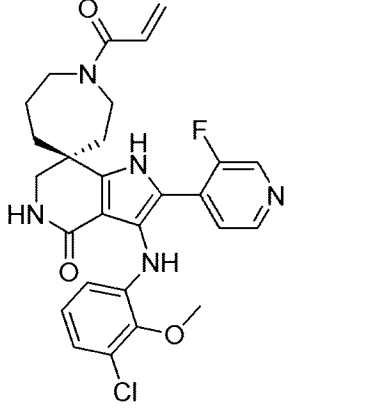
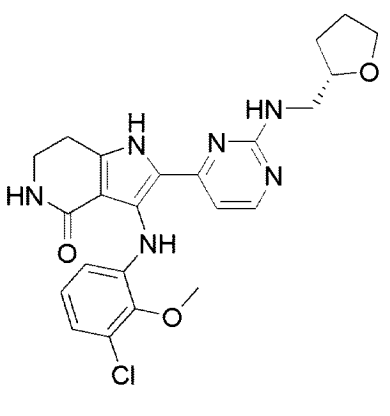
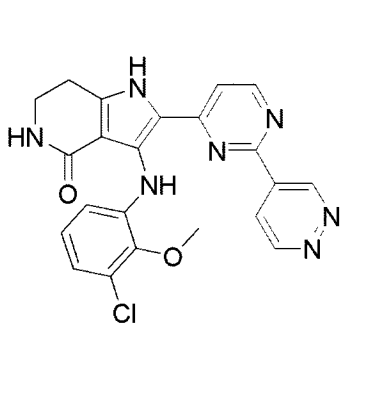
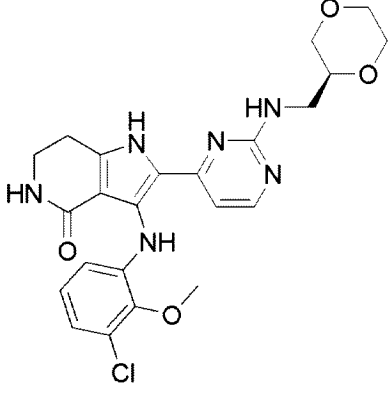
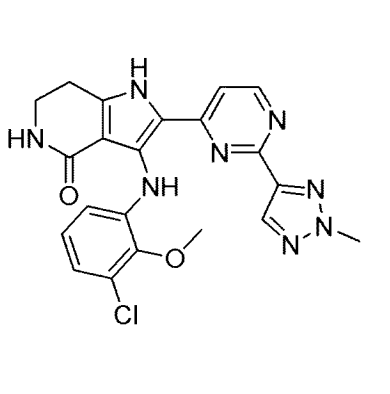
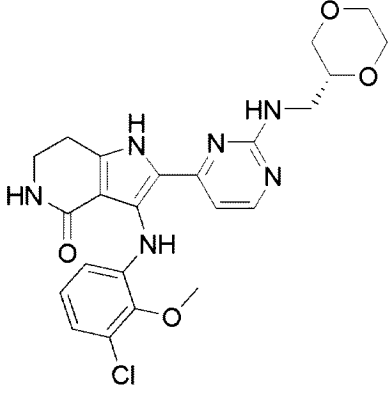
518		699	
519		700	
520		701	
521		702	

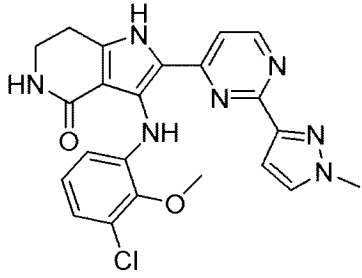
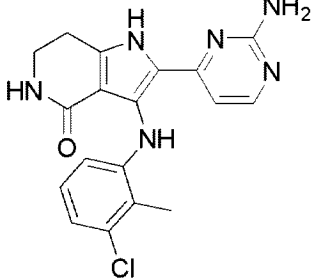
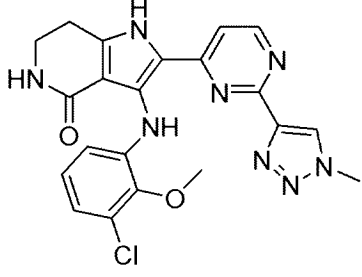
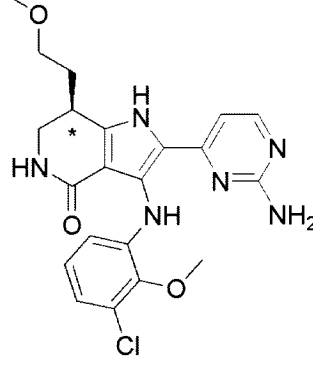
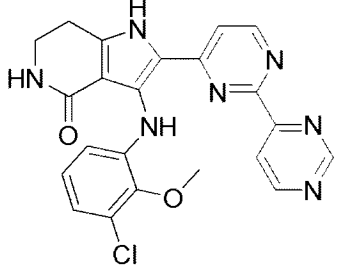
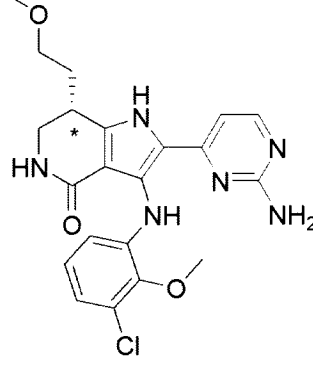
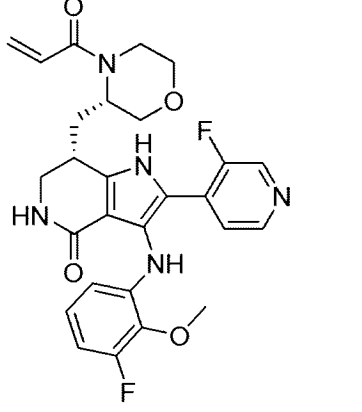
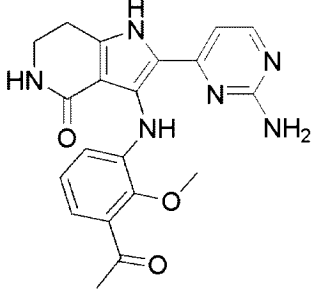
522		703	
523		704	
524		705	
525		706	
526		707	

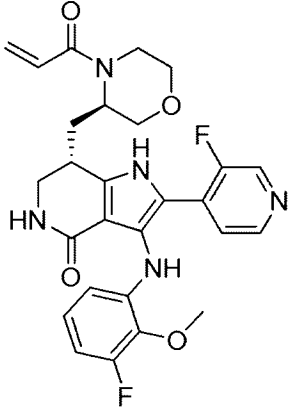
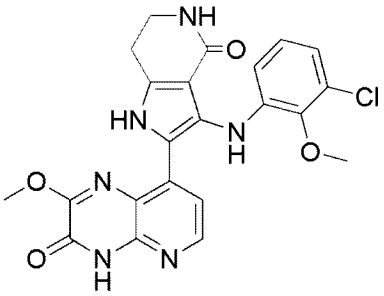
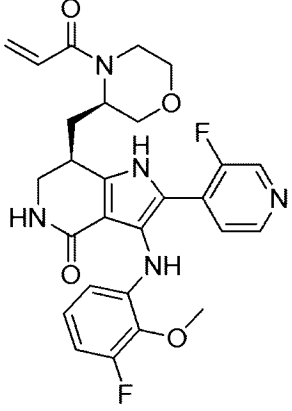
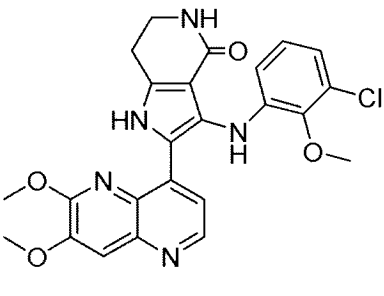
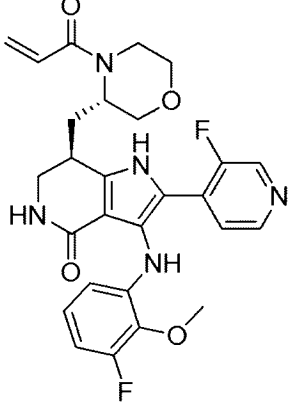
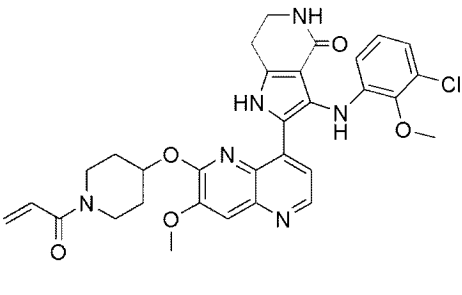
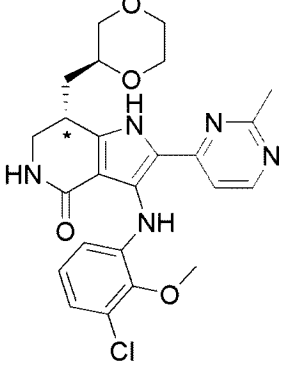
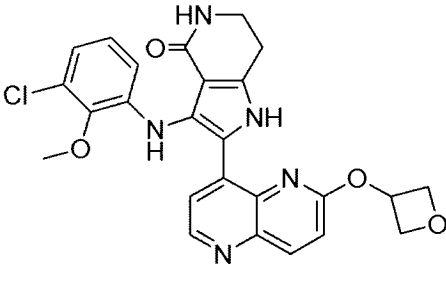
527		708	
528		709	
529		710	
530		711	

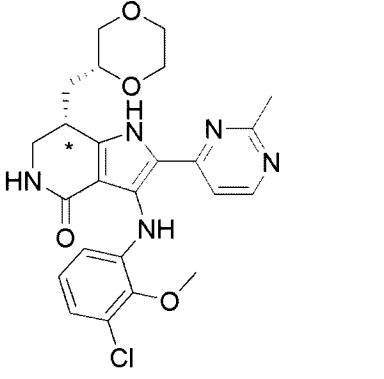
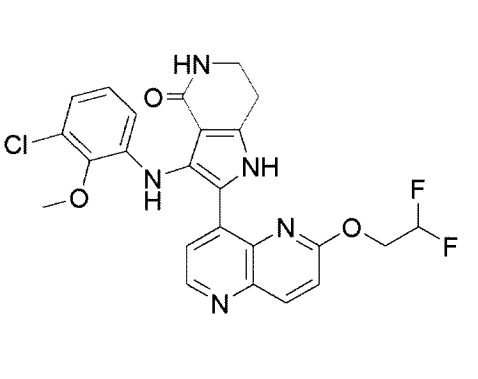
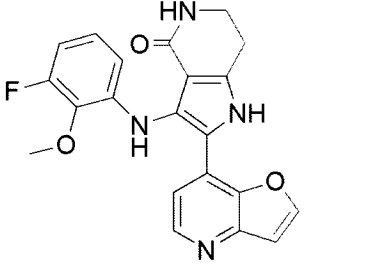
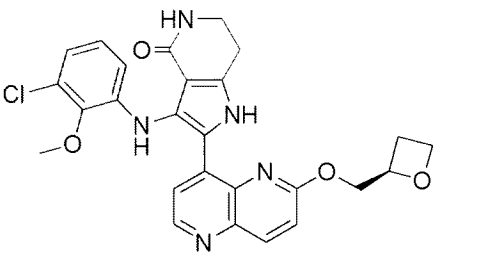
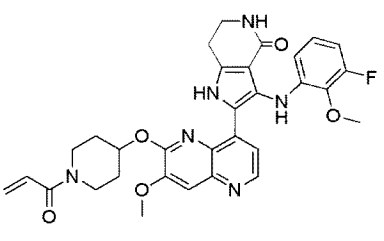
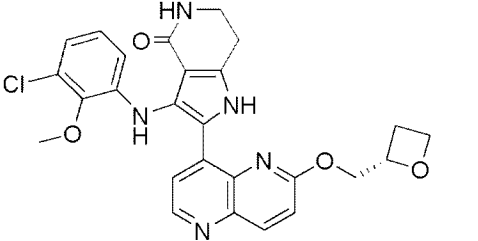
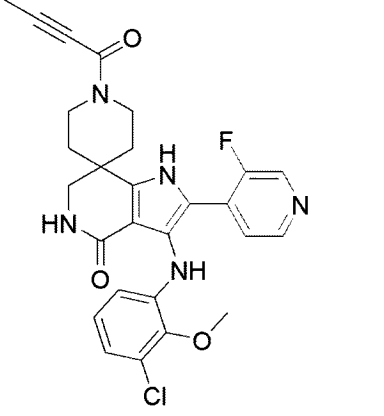
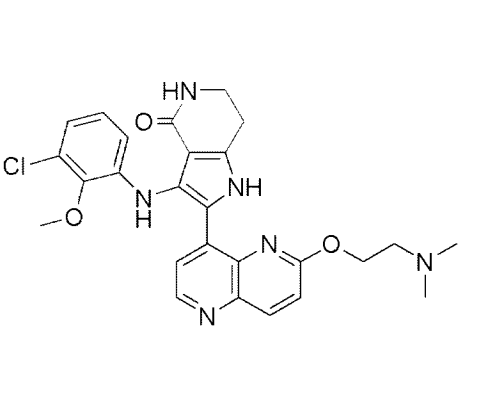
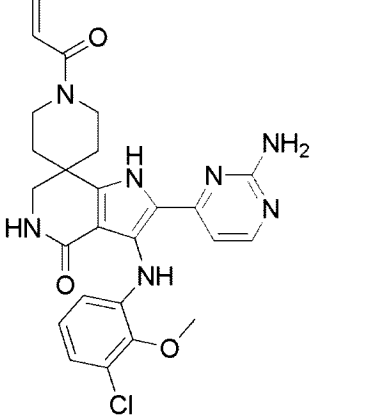
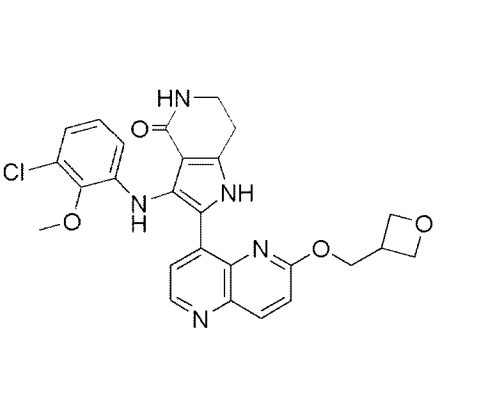
531		712	
532		713	
533		714	
534		715	

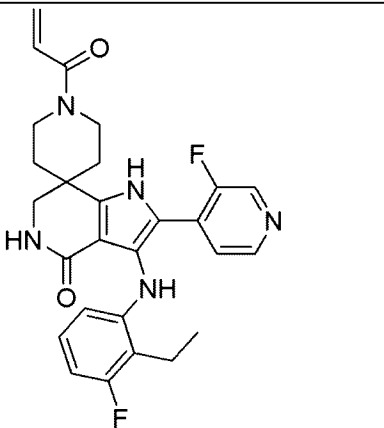
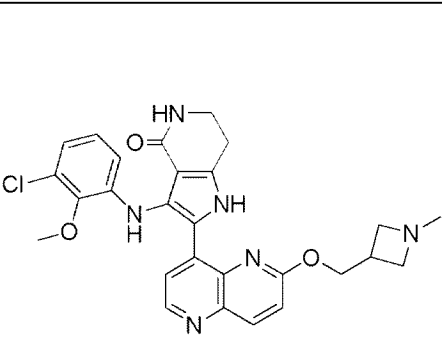
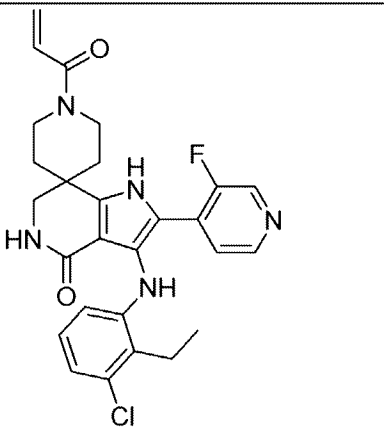
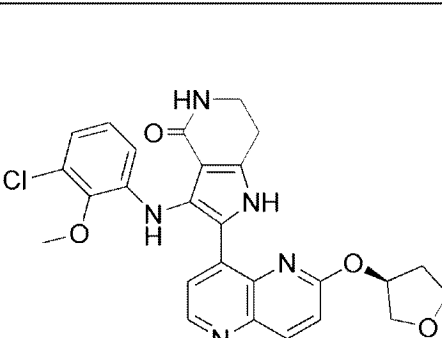
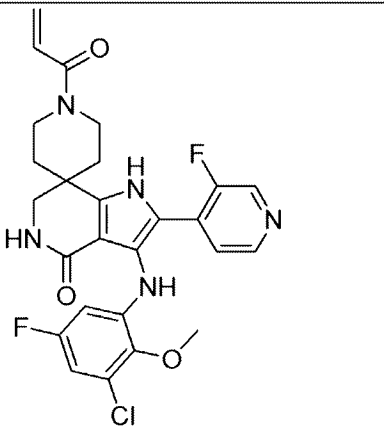
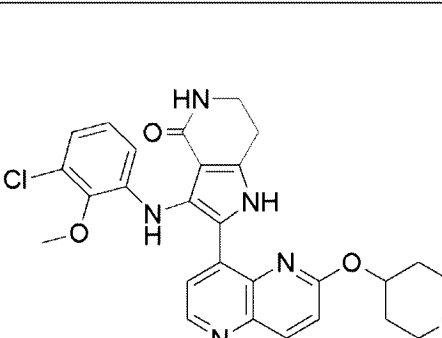
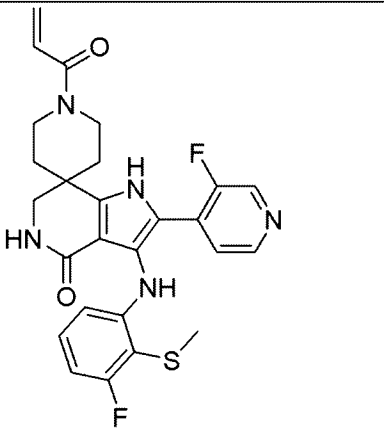
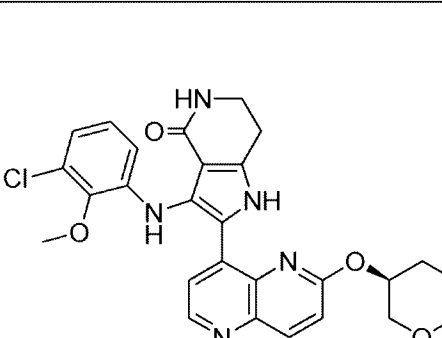
535		716	
536		717	
537		718	
538		719	
539		720	

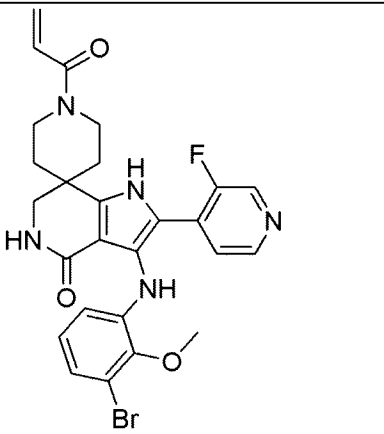
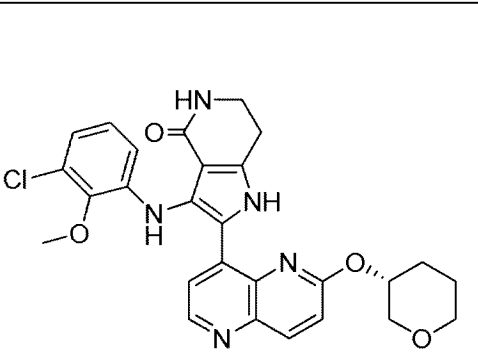
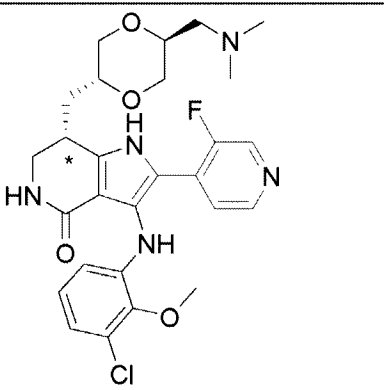
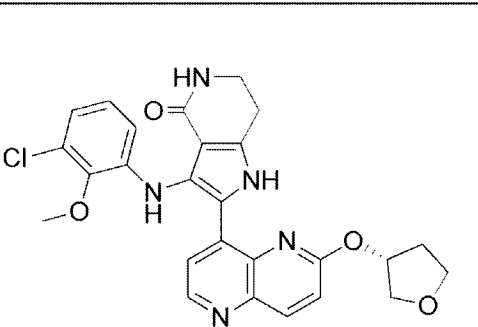
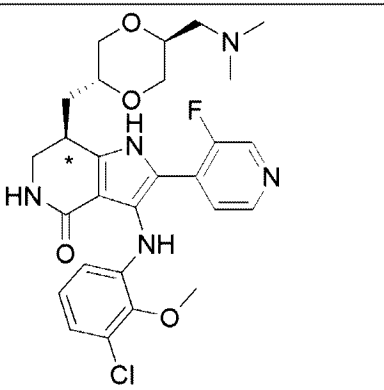
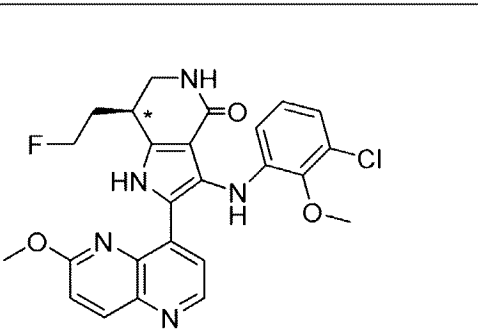
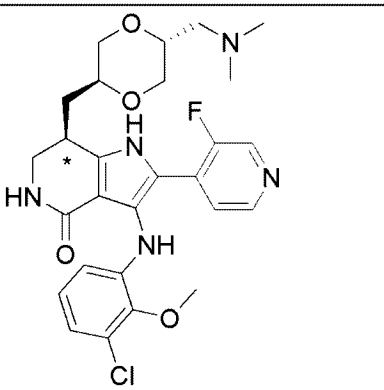
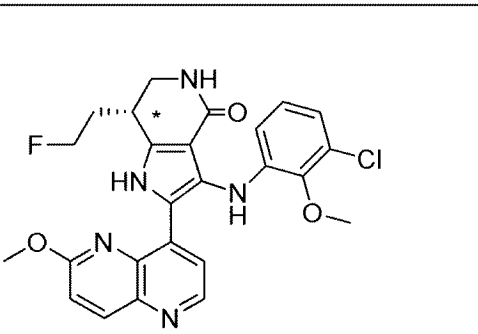
540		721	
541		722	
542		723	
543		724	

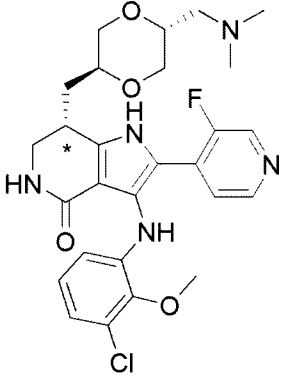
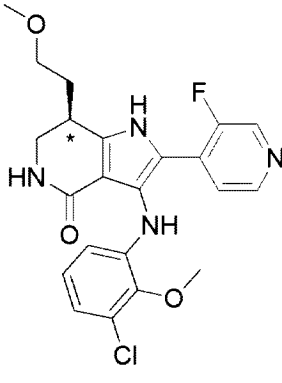
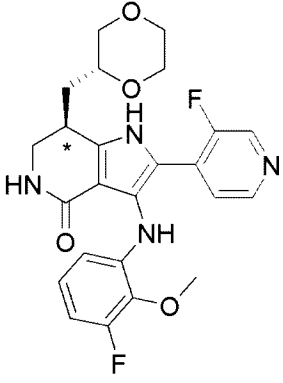
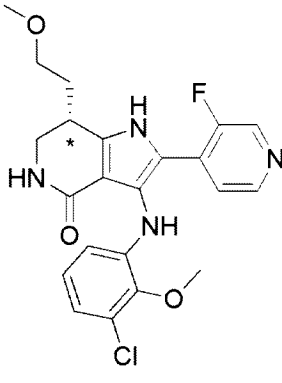
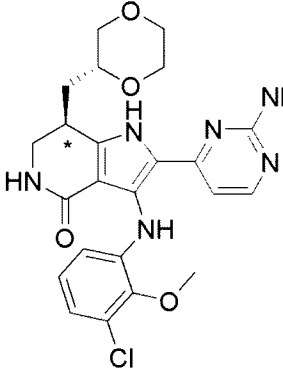
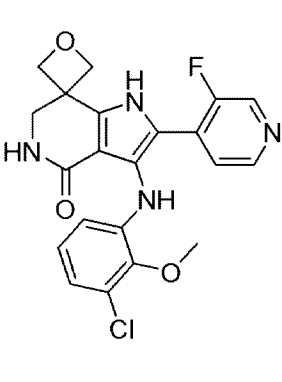
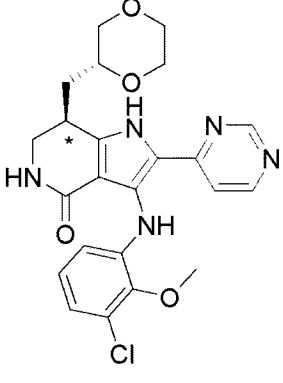
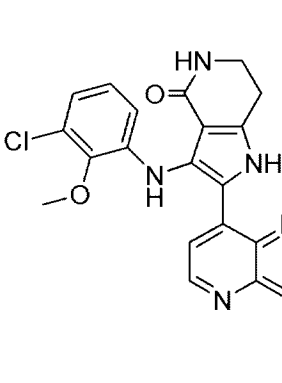
544		725	
545		726	
546		727	
547		728	

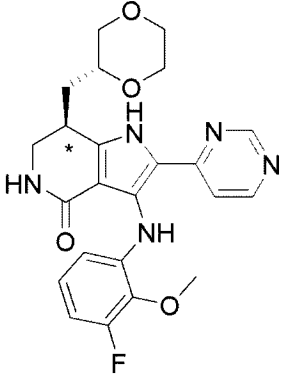
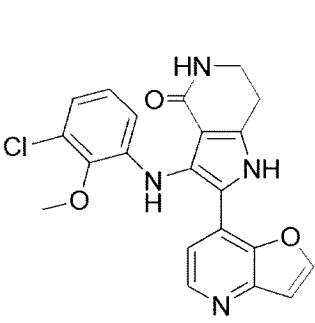
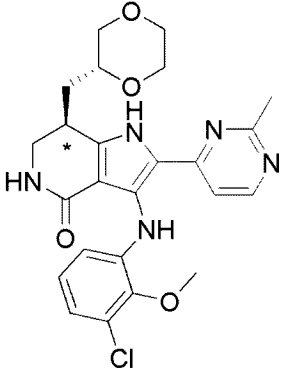
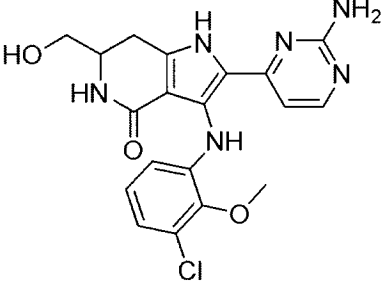
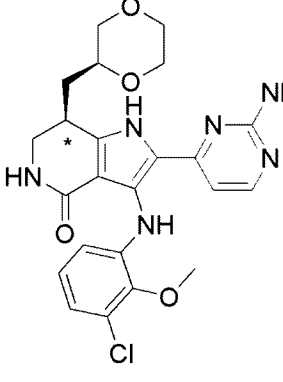
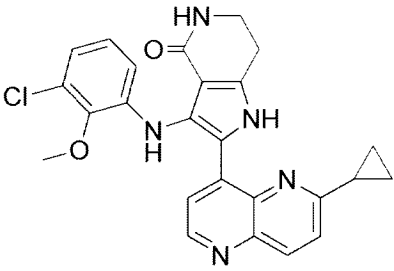
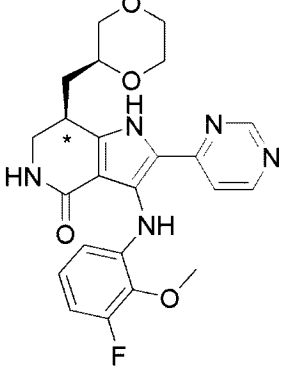
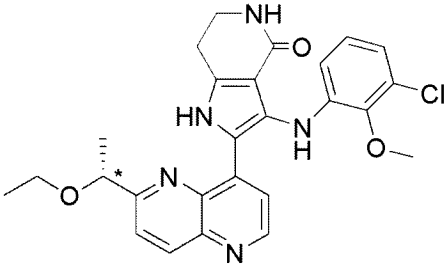
548		729	
549		730	
550		731	
551		732	

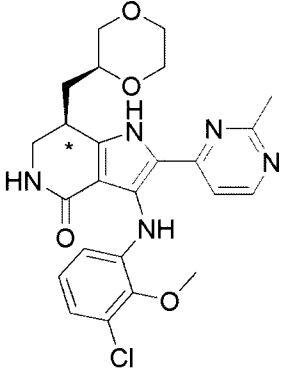
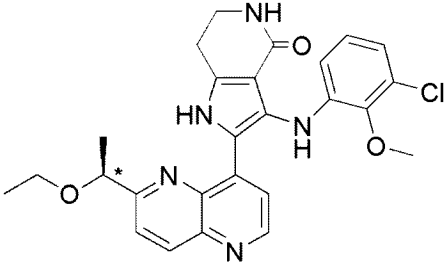
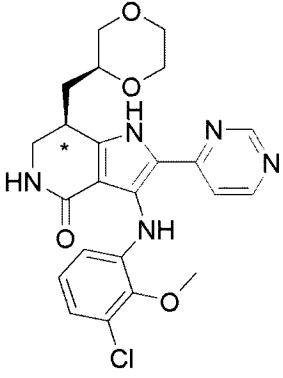
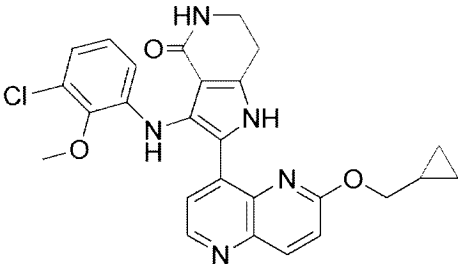
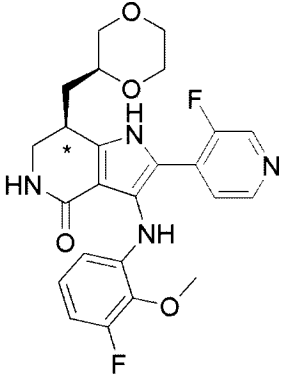
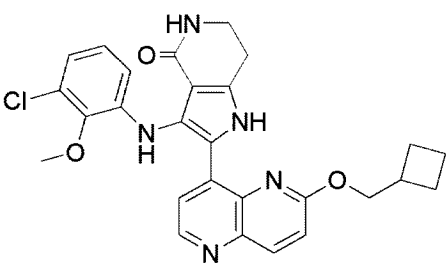
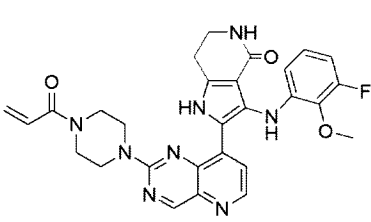
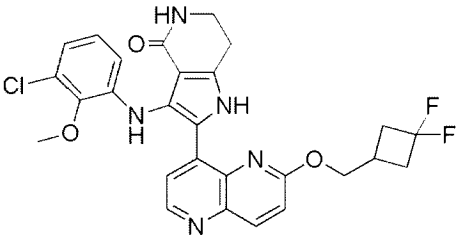
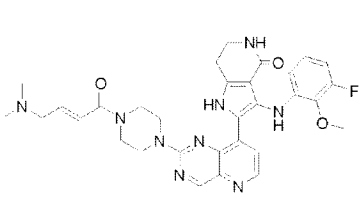
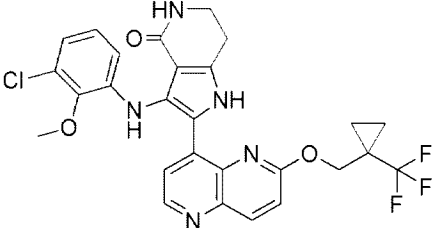
552		733	
553		734	
554		735	
555		736	
556		737	

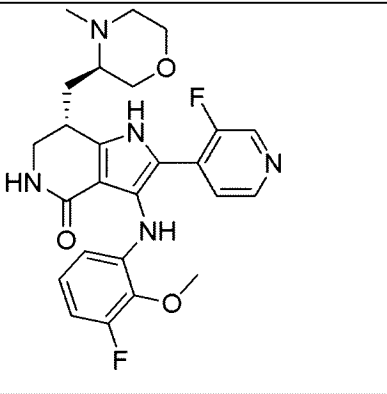
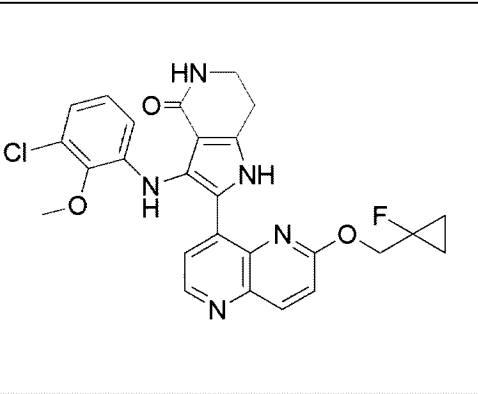
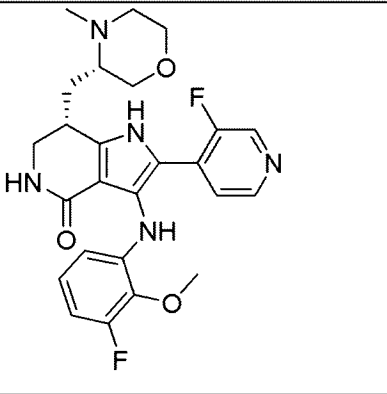
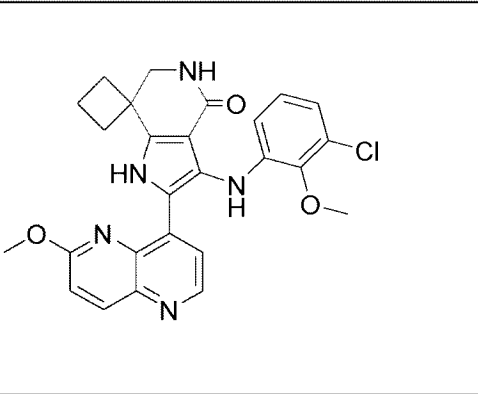
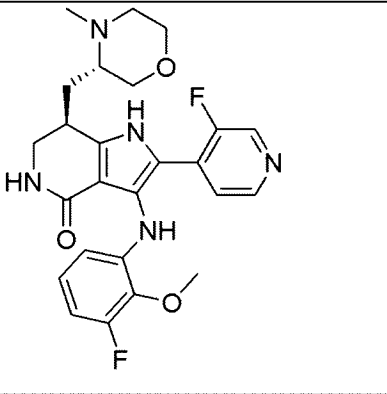
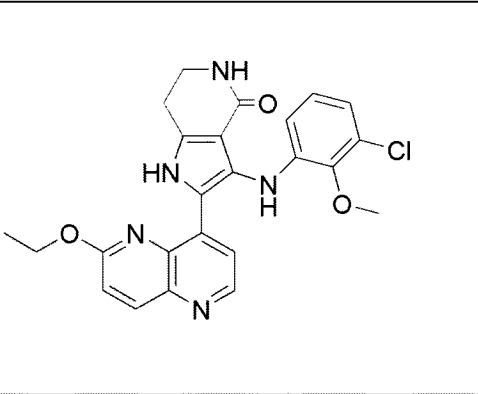
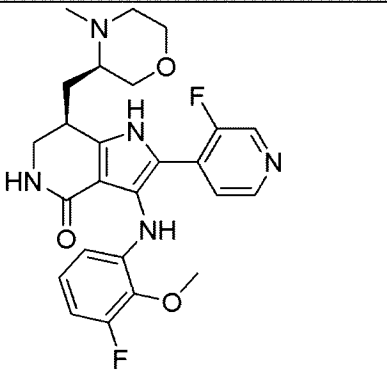
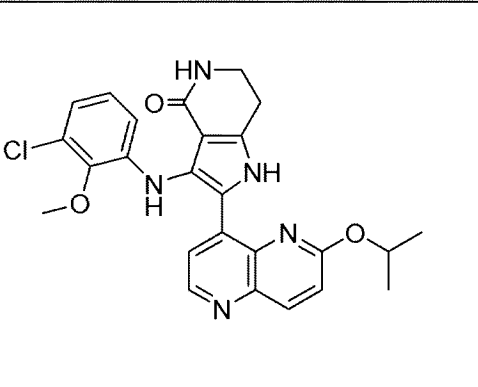
557		738	
558		739	
559		740	
560		741	

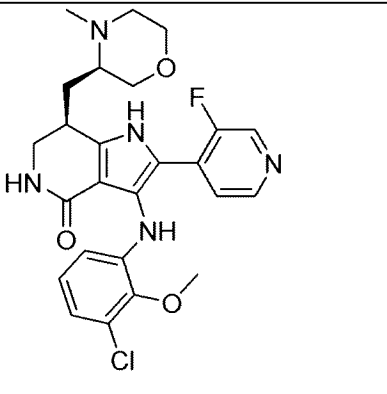
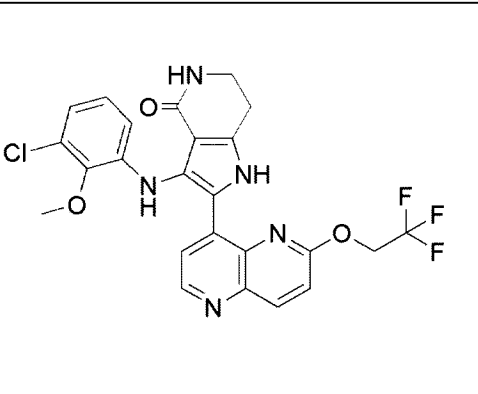
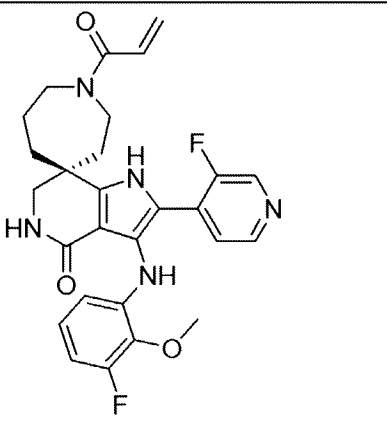
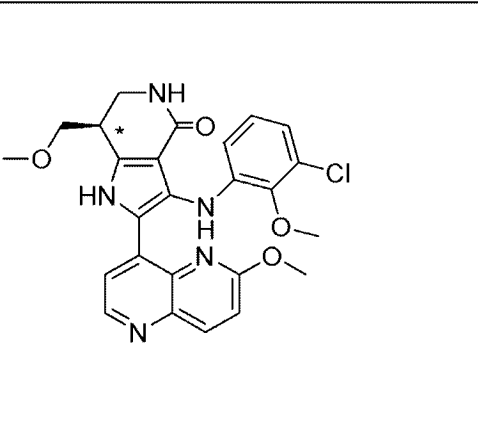
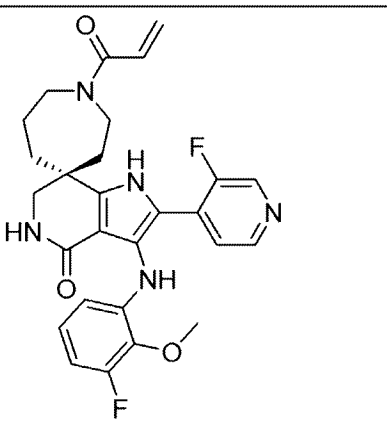
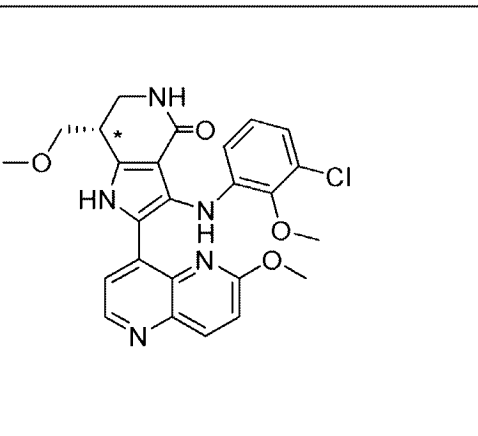
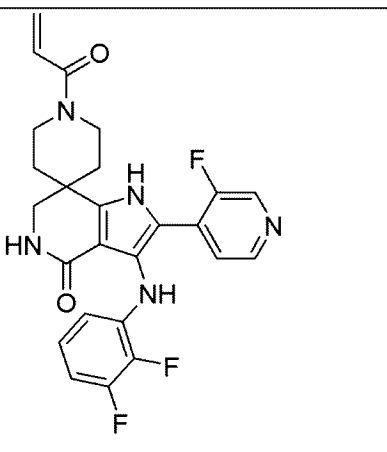
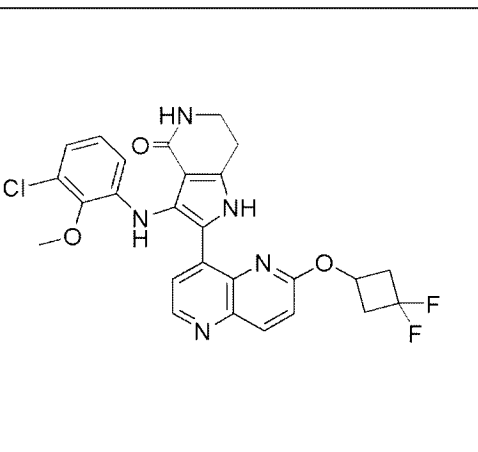
561		742	
562		743	
563		744	
564		745	

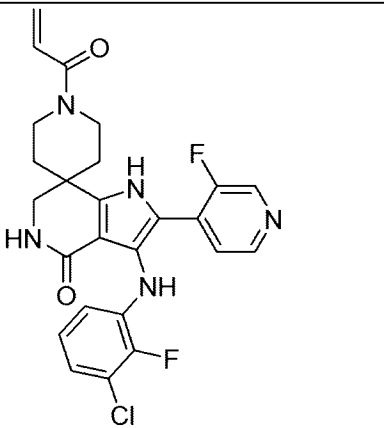
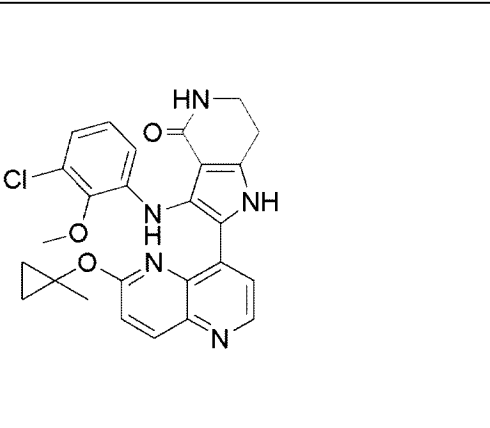
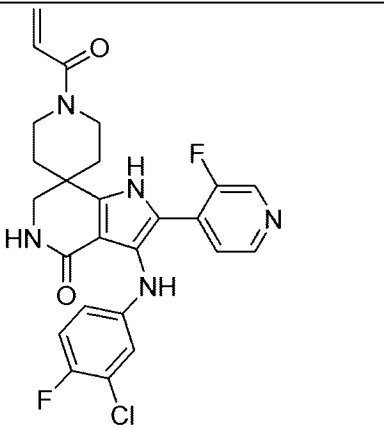
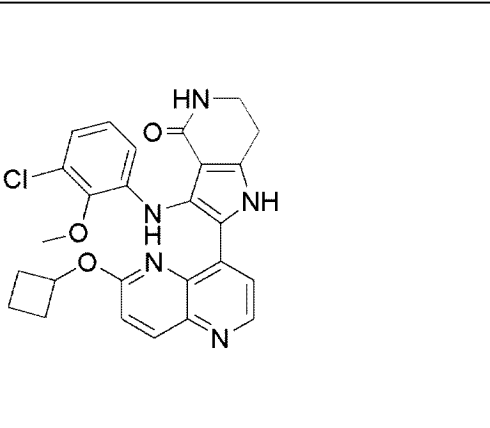
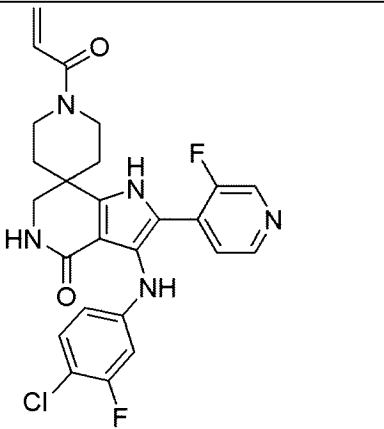
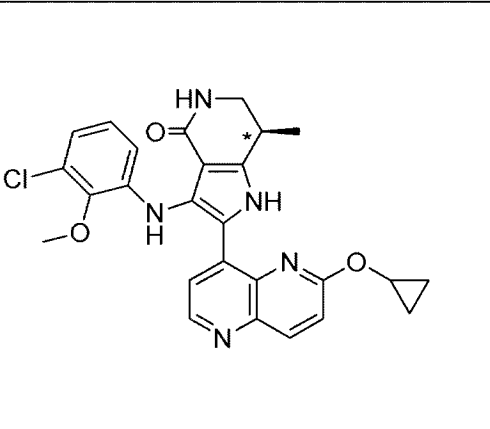
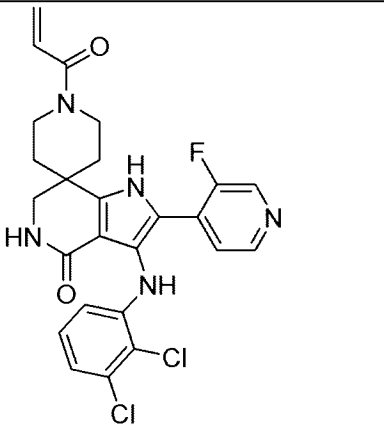
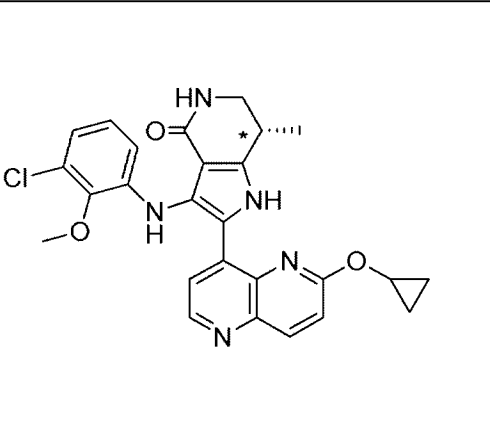
565		746	
566		747	
567		748	
568		749	

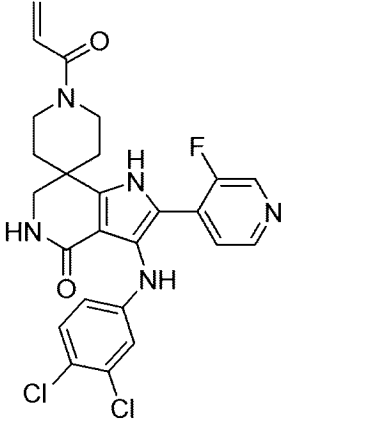
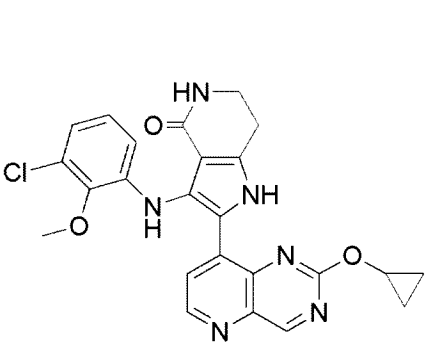
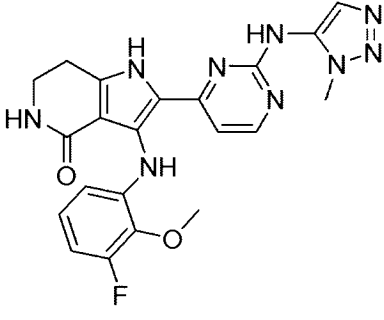
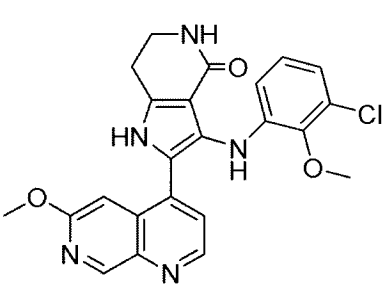
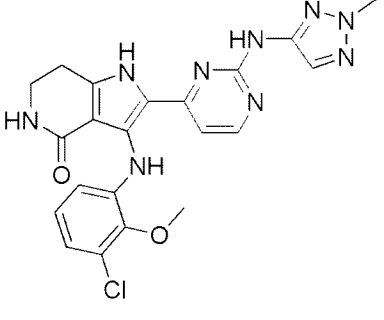
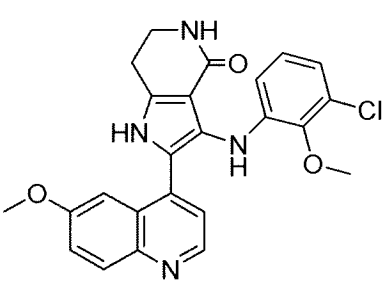
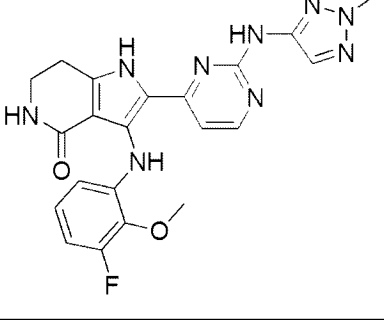
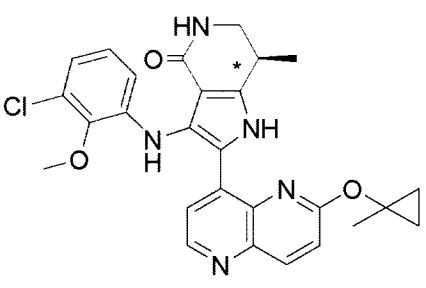
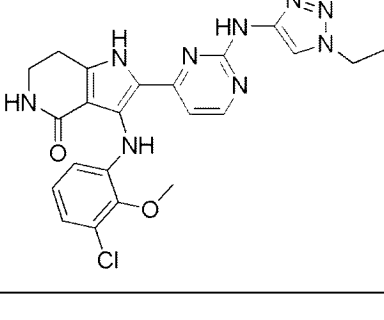
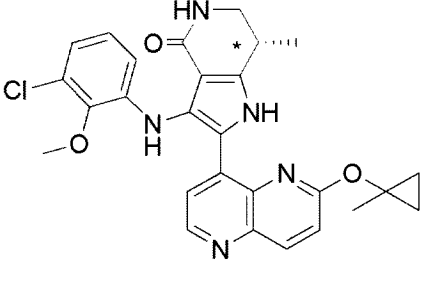
569		750	
570		751	
571		752	
572		753	

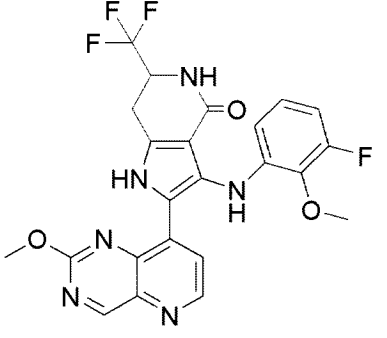
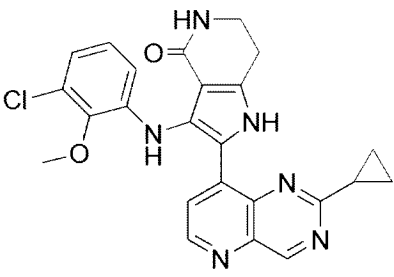
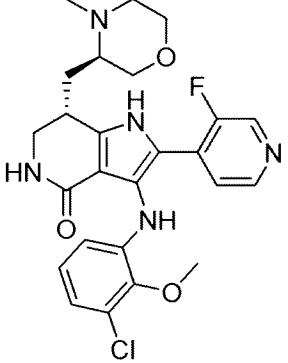
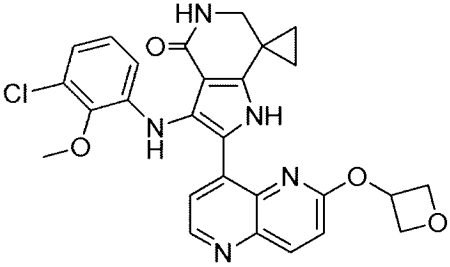
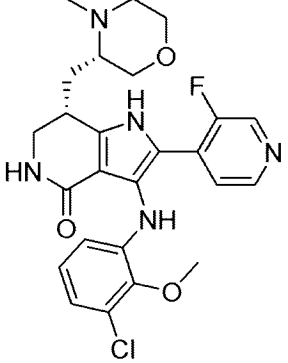
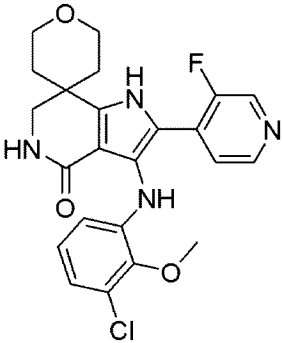
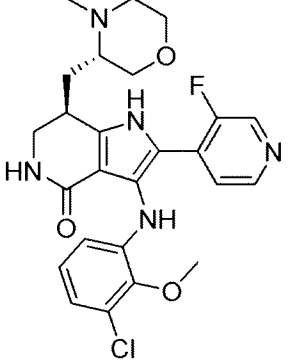
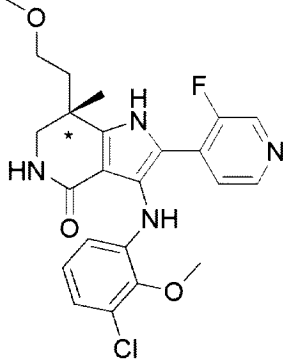
573		754	
574		755	
575		756	
576		757	
577		758	

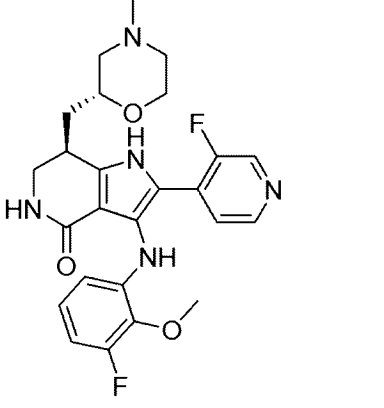
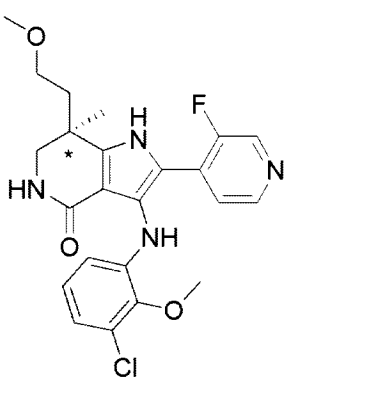
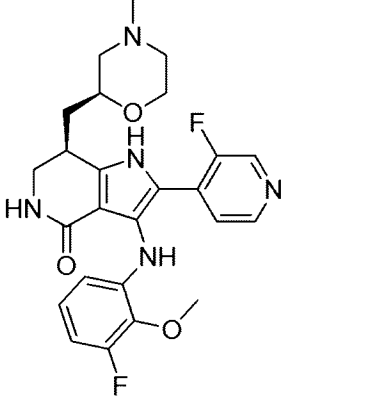
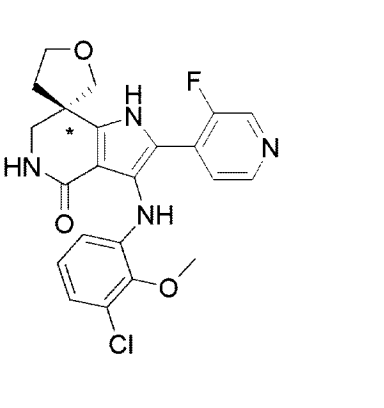
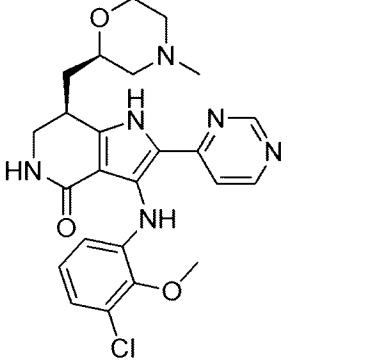
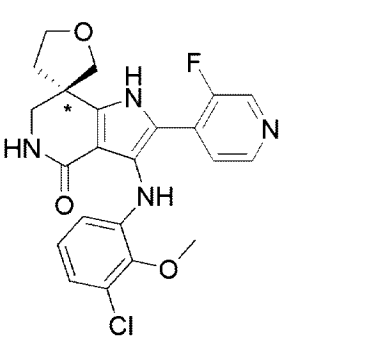
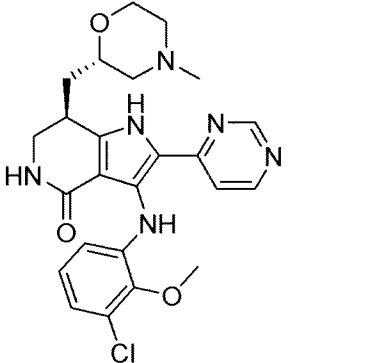
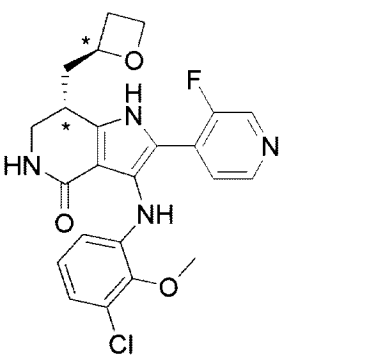
578		759	
579		760	
580		761	
581		762	

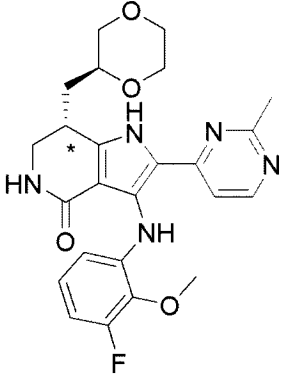
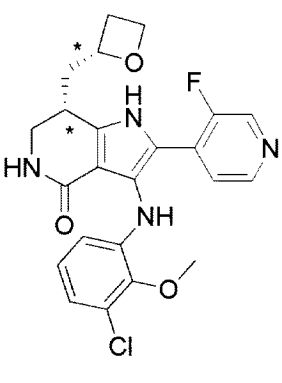
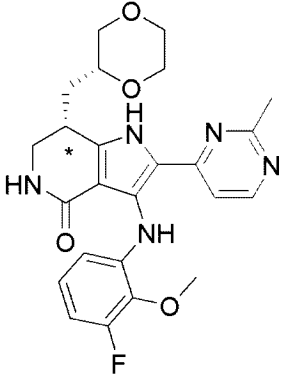
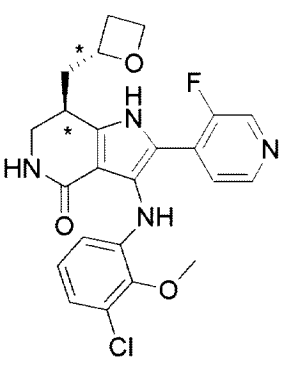
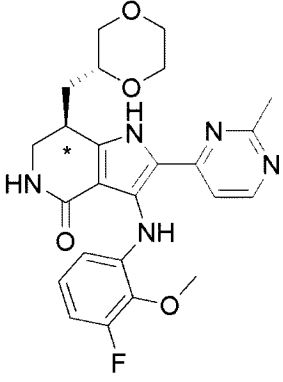
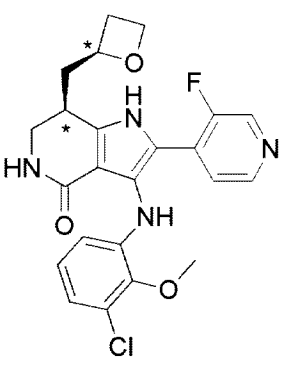
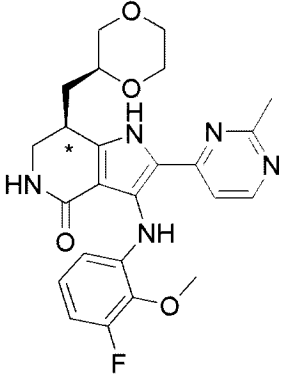
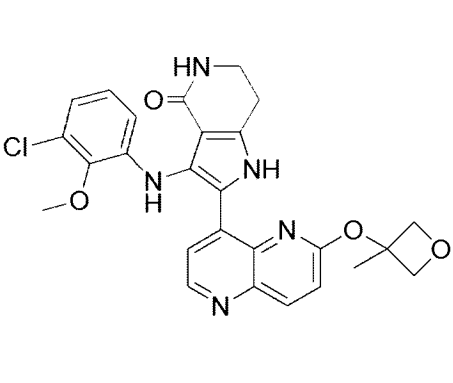
582		763	
583		764	
584		765	
585		766	

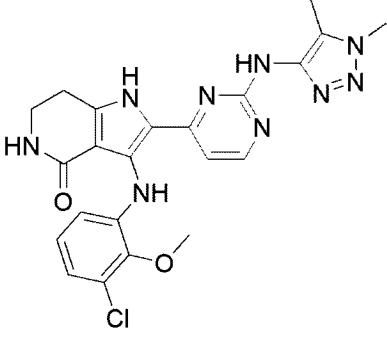
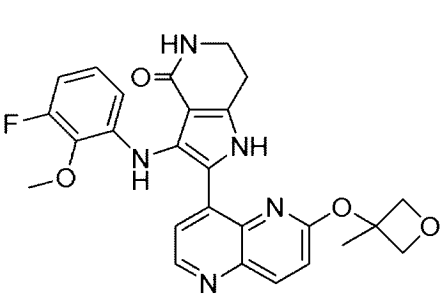
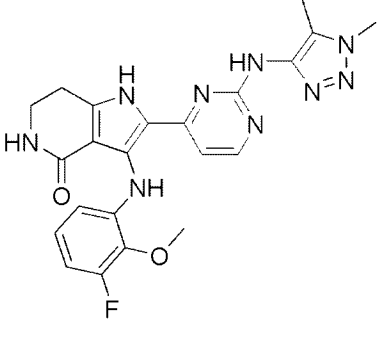
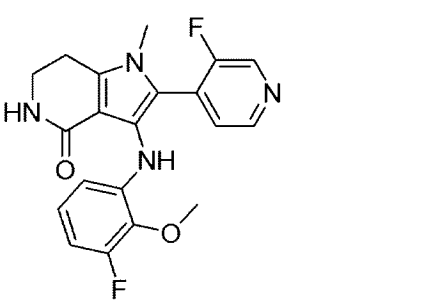
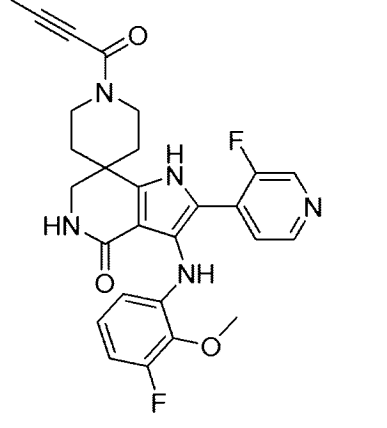
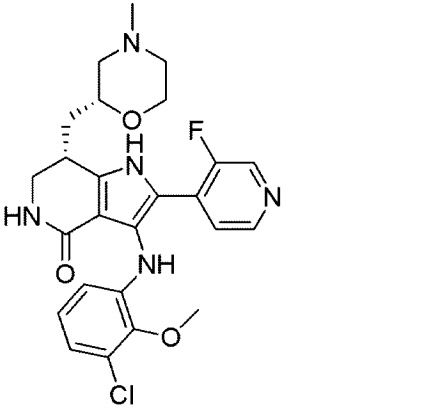
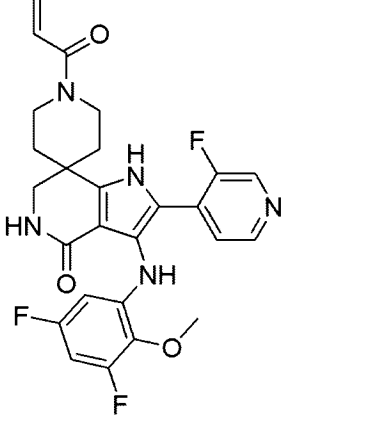
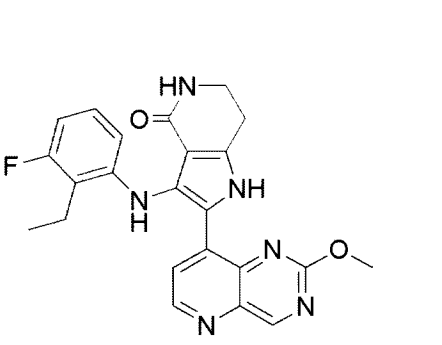
586		767	
587		768	
588		769	
589		770	

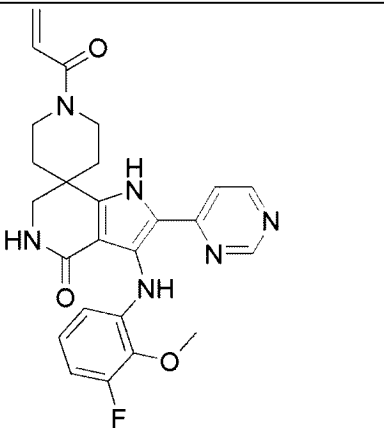
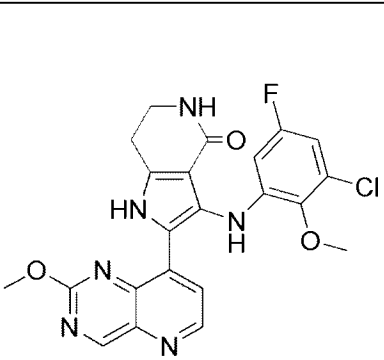
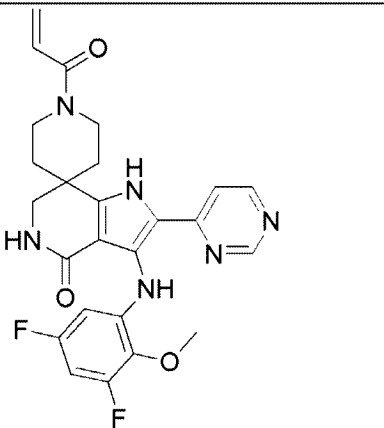
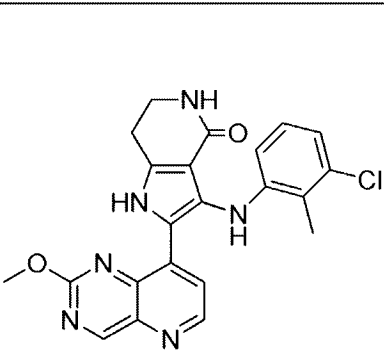
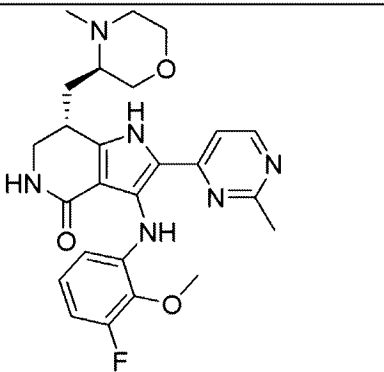
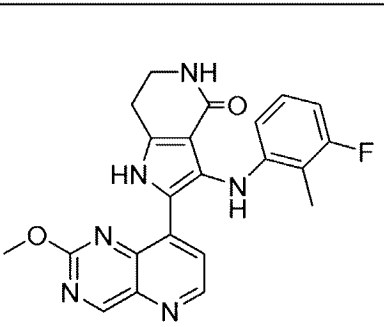
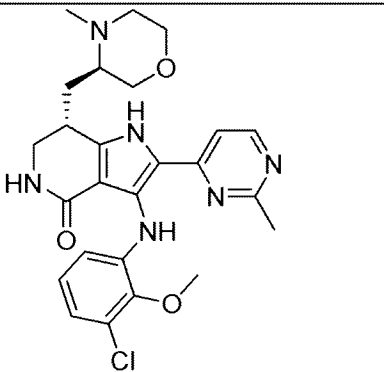
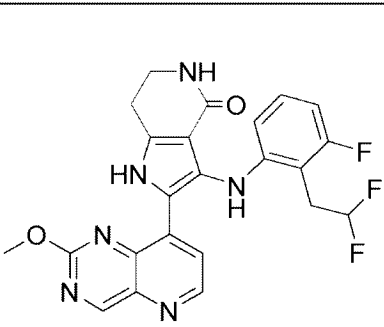
590		771	
591		772	
592		773	
593		774	
594		775	

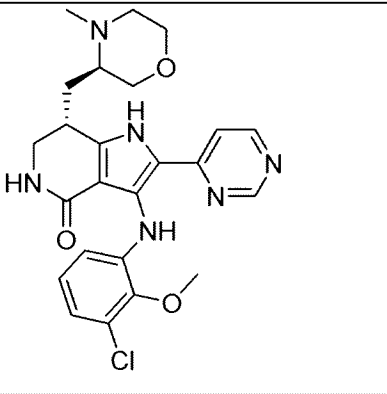
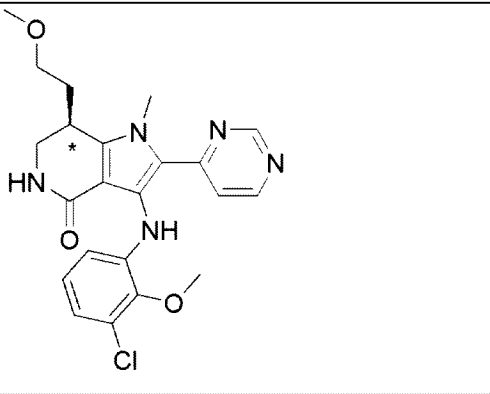
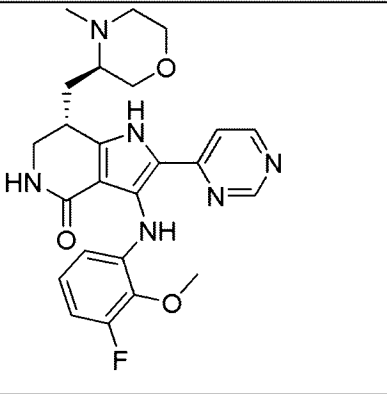
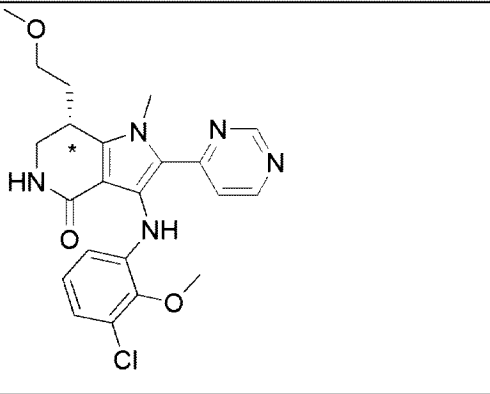
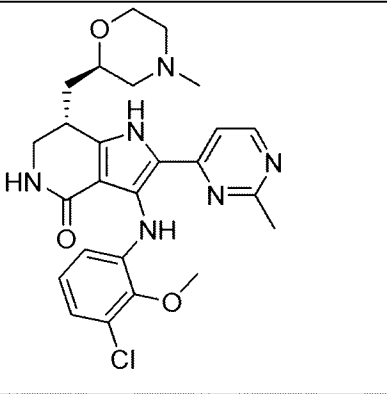
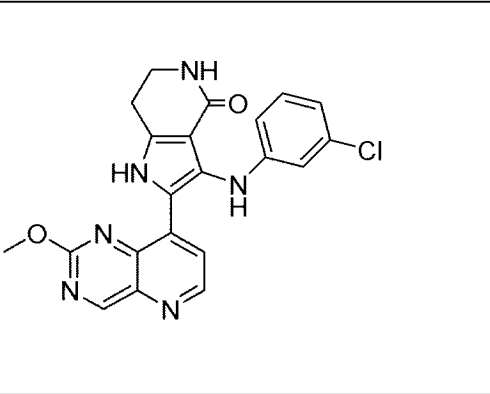
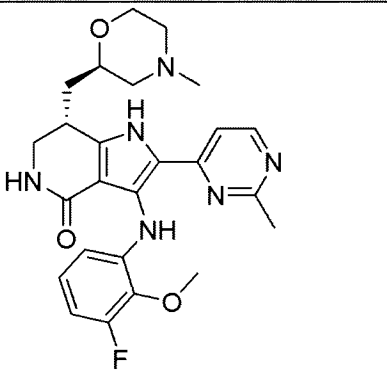
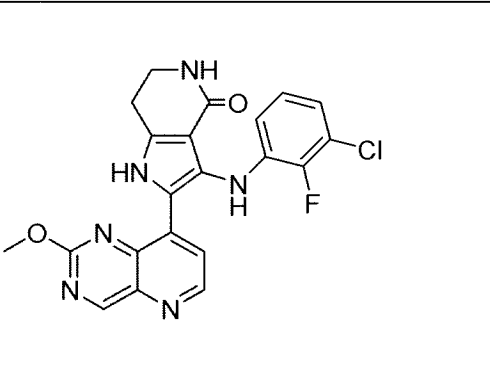
595		776	
596		777	
597		778	
598		779	

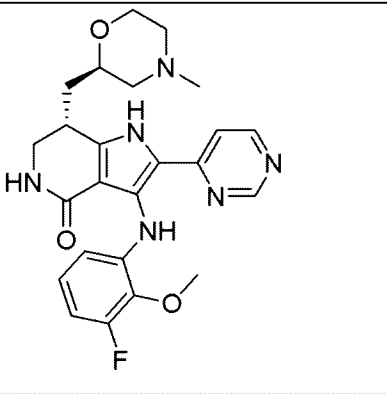
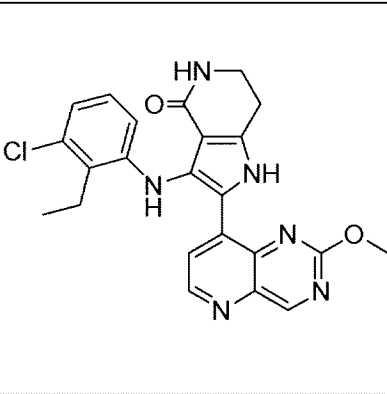
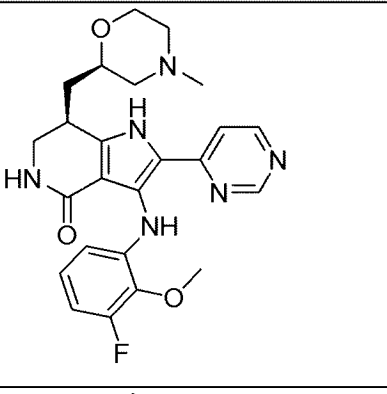
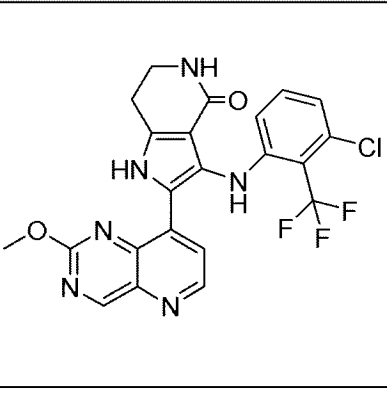
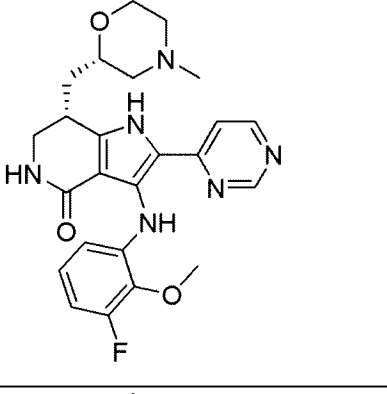
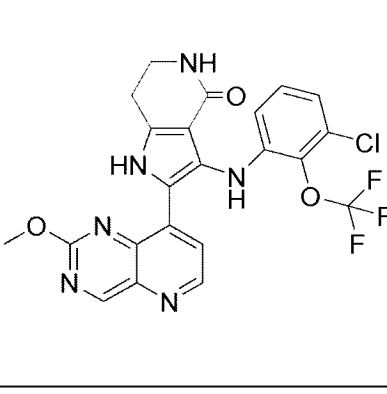
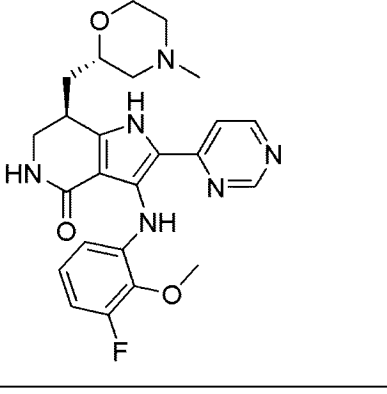
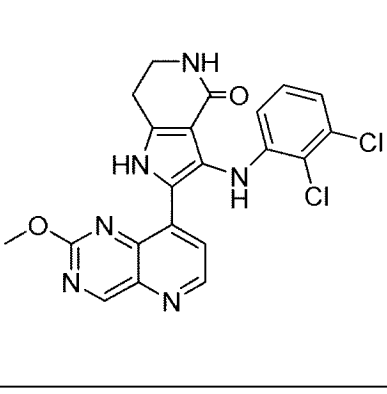
599		780	
600		781	
601		782	
602		783	

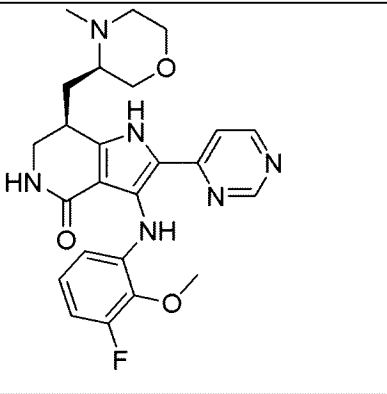
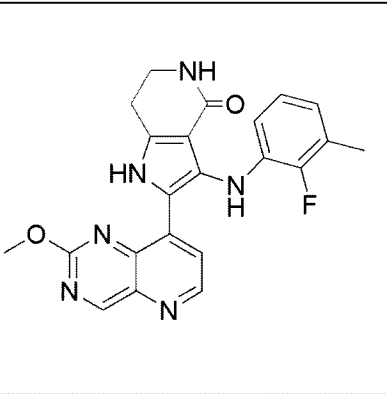
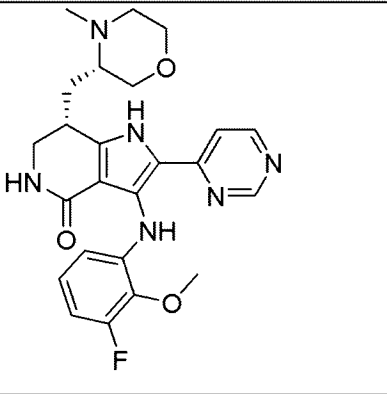
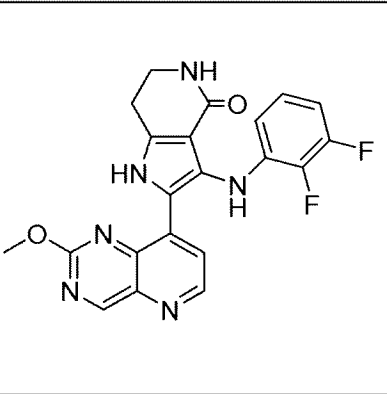
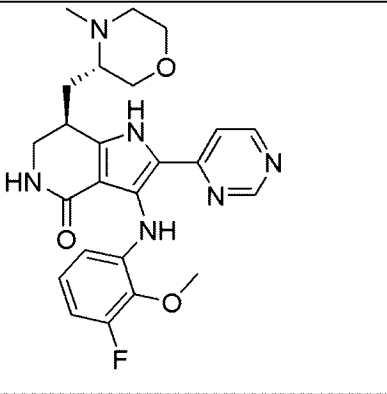
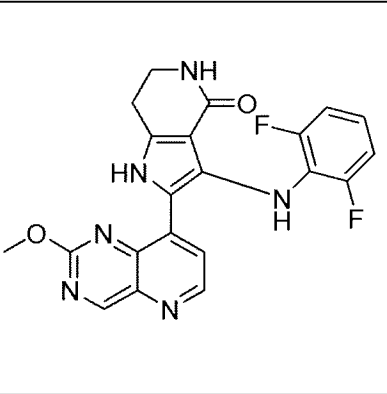
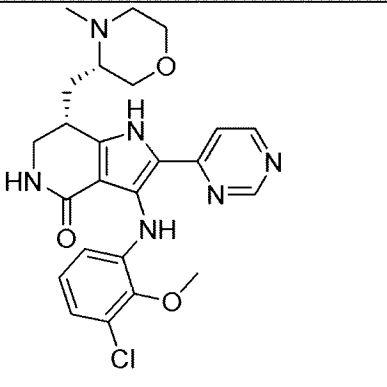
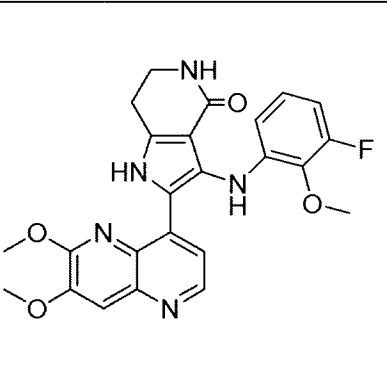
603		784	
604		785	
605		786	
606		787	

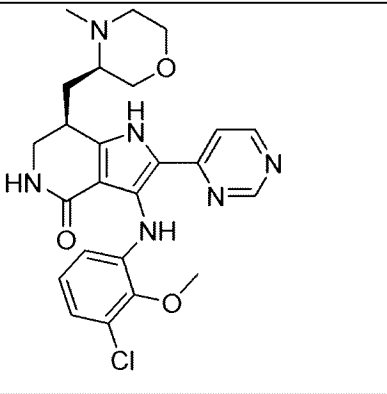
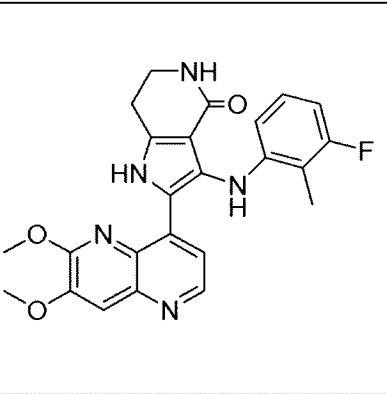
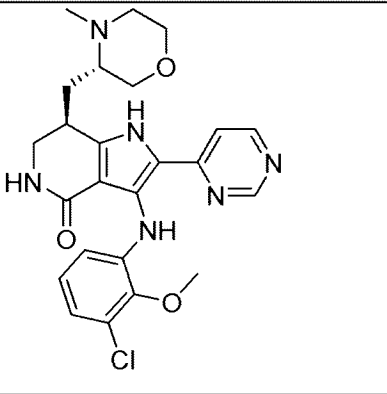
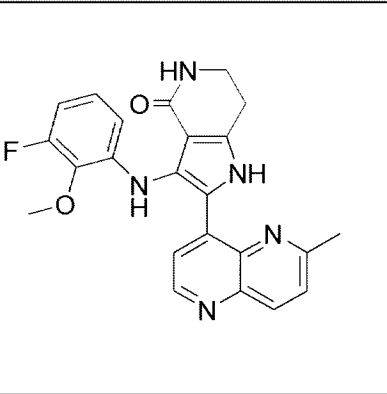
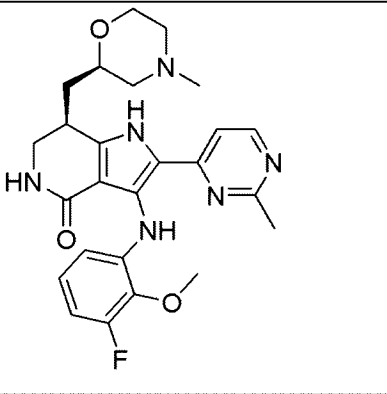
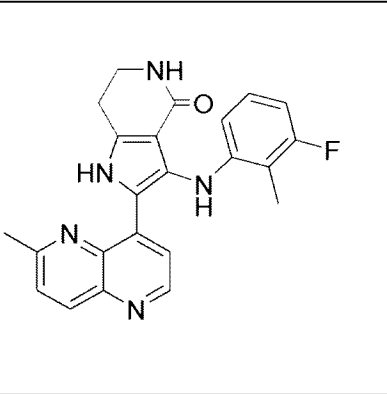
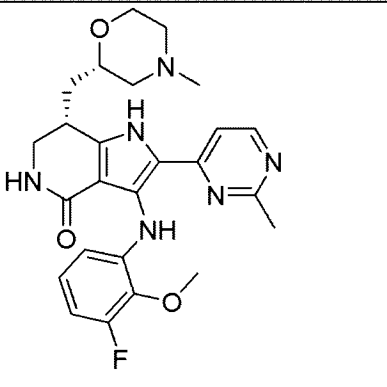
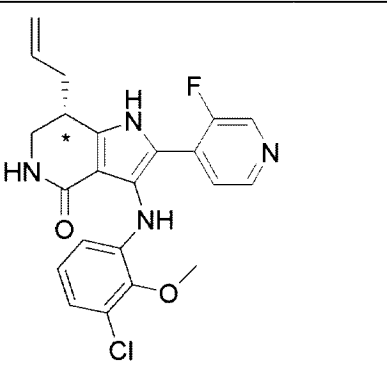
607		788	
608		789	
609		790	
610		791	

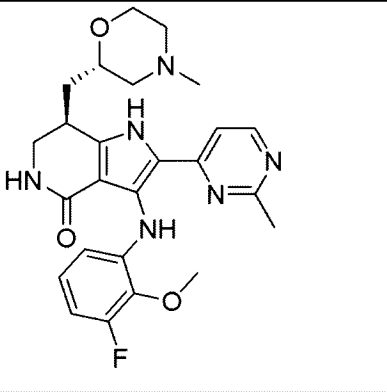
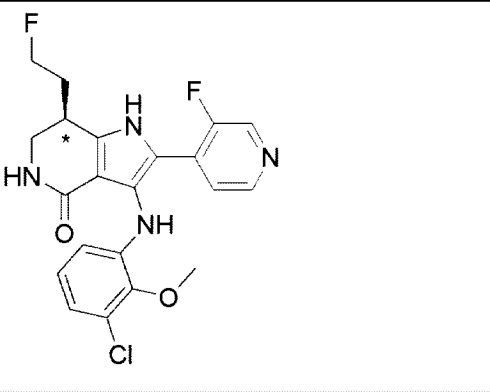
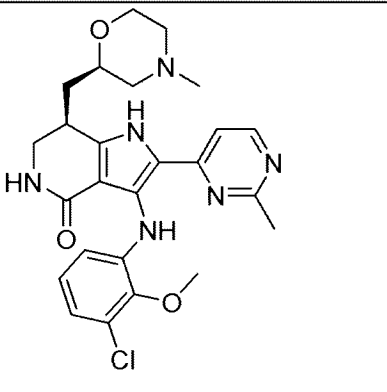
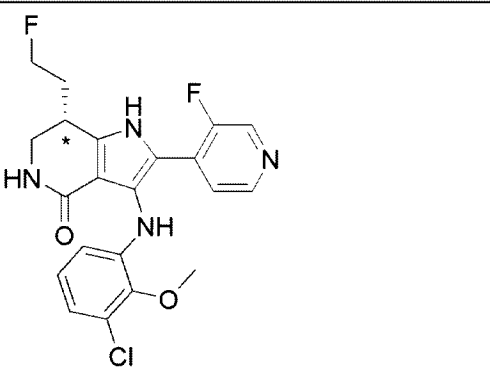
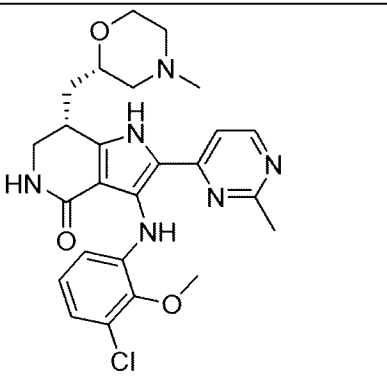
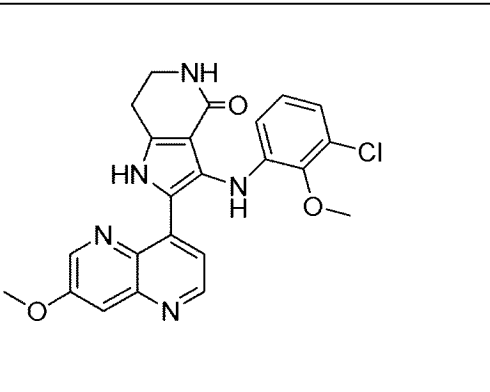
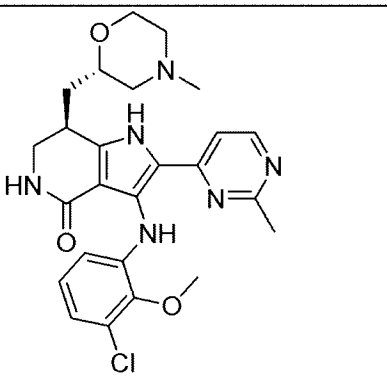
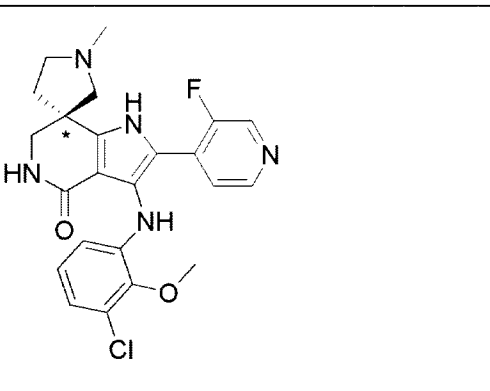
611		792	
612		793	
613		794	
614		795	

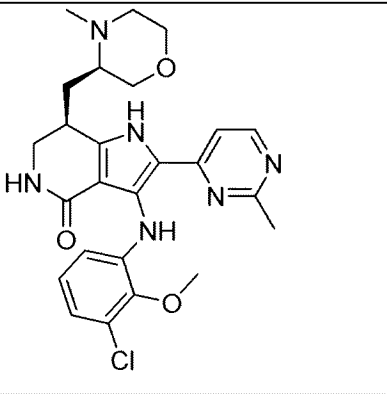
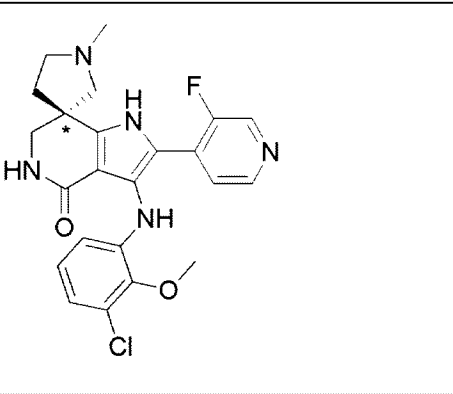
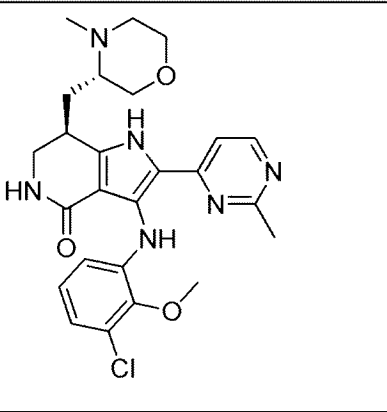
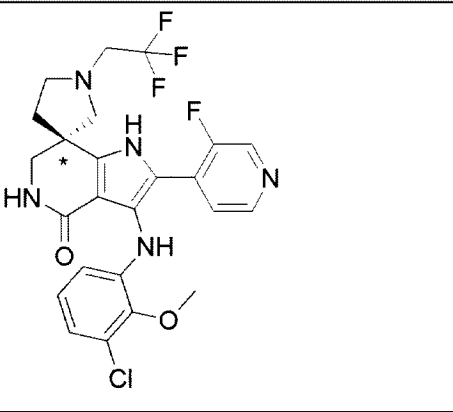
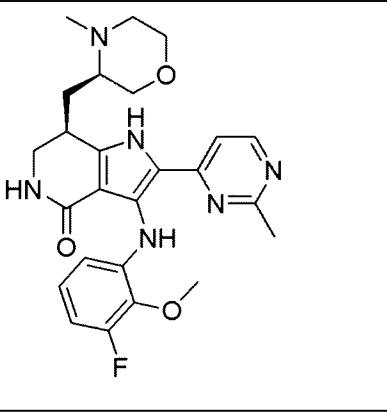
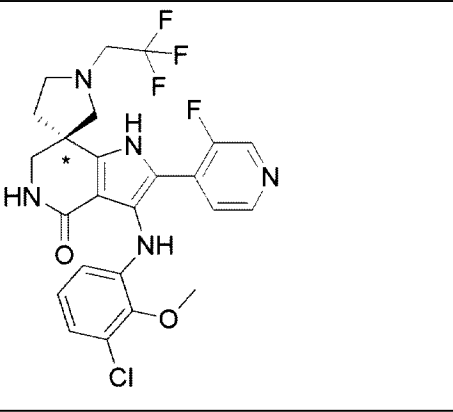
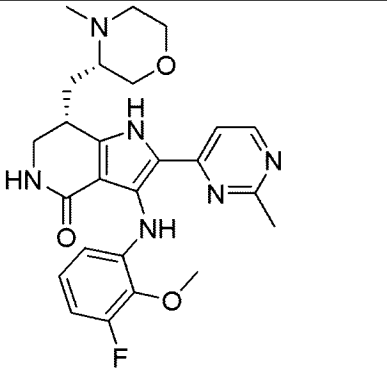
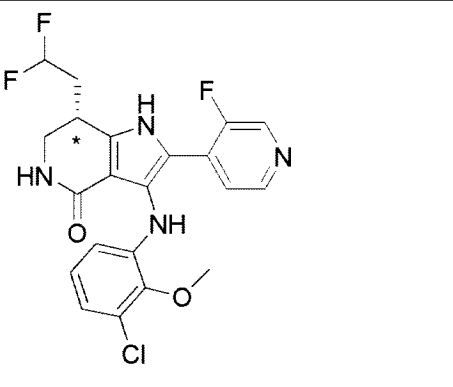
615		796	
616		797	
617		798	
618		799	

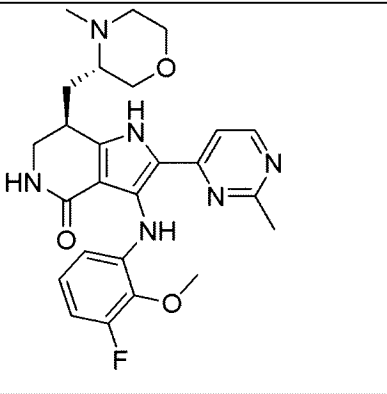
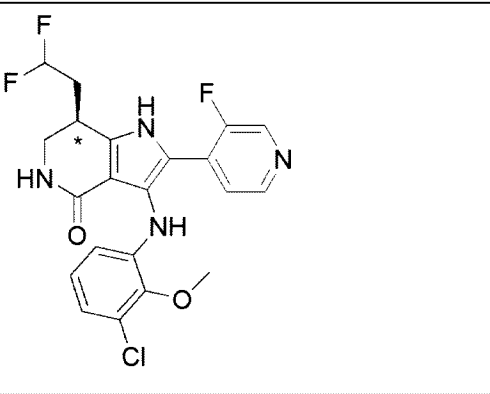
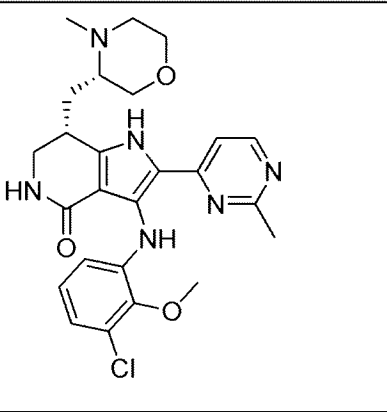
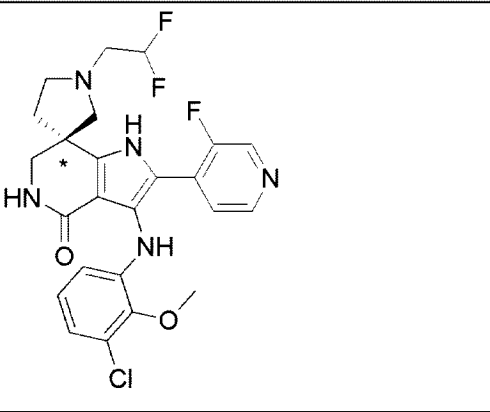
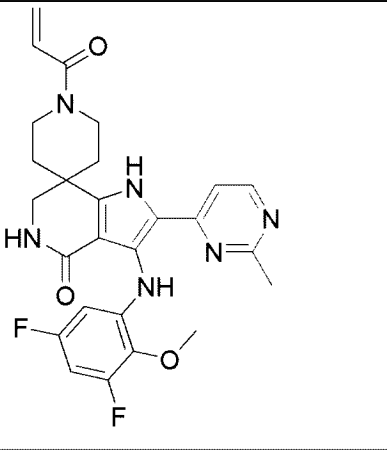
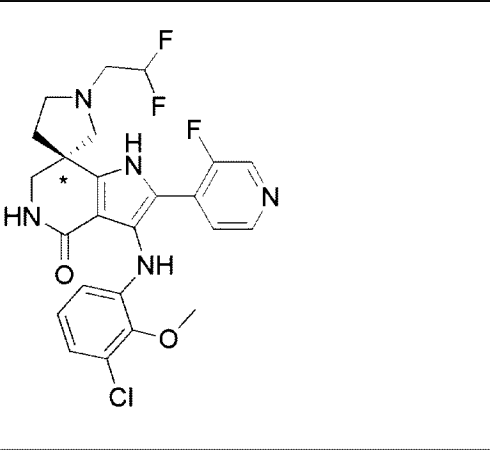
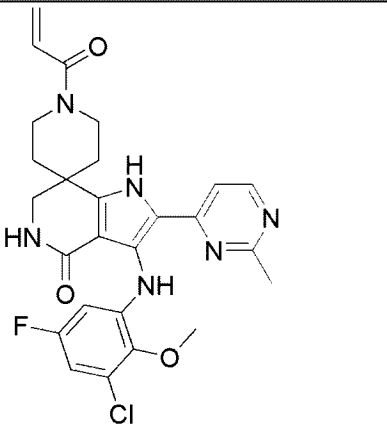
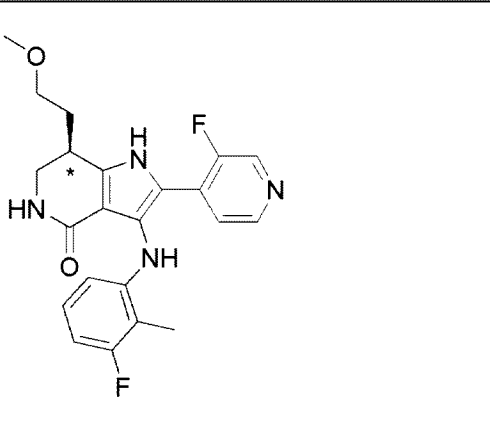
619		800	
620		801	
621		802	
622		803	

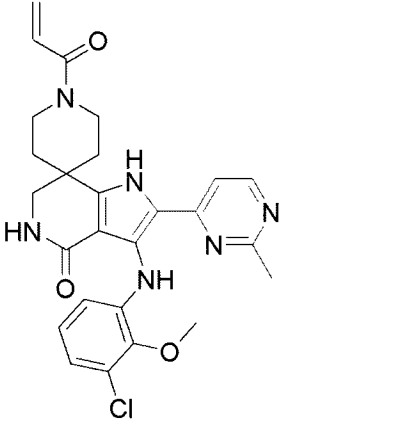
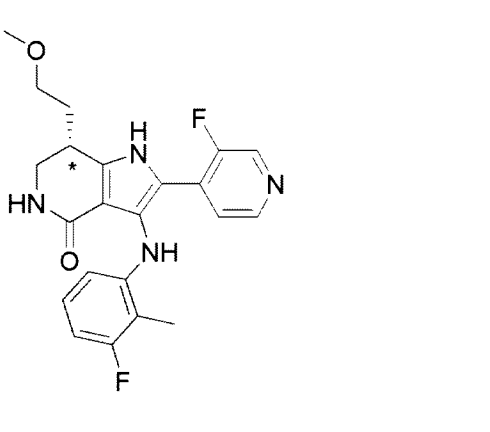
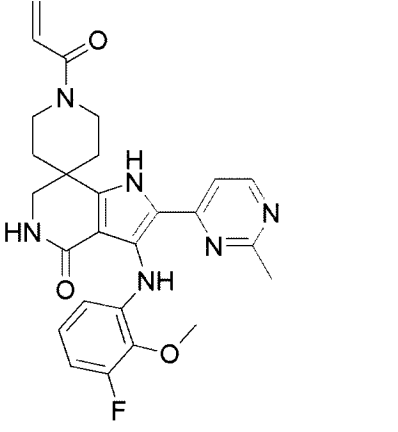
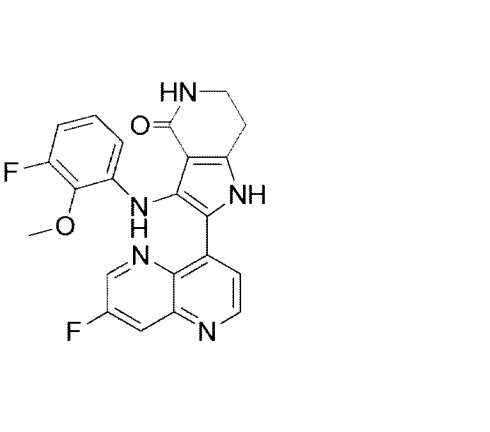
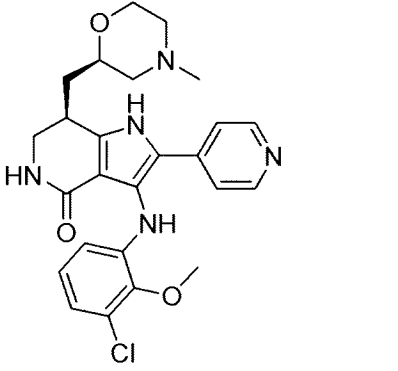
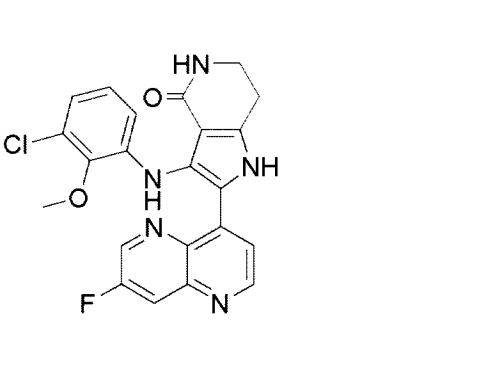
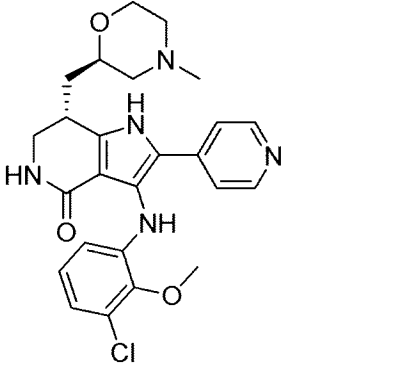
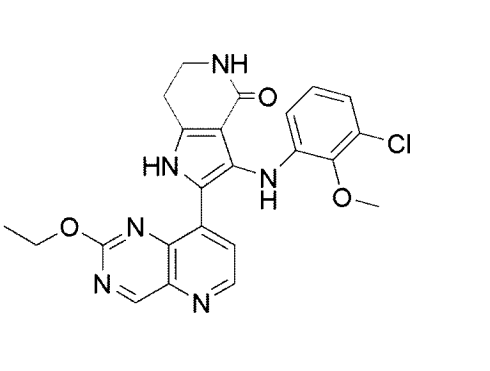
623		804	
624		805	
625		806	
626		807	

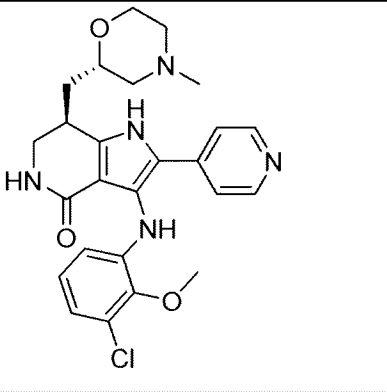
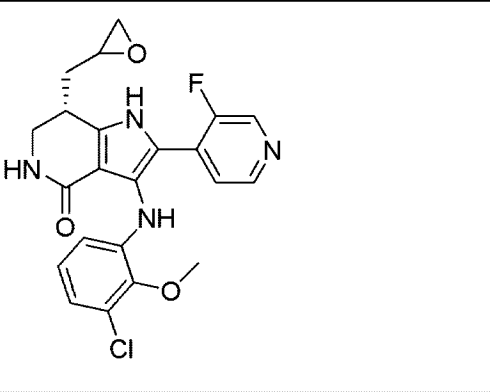
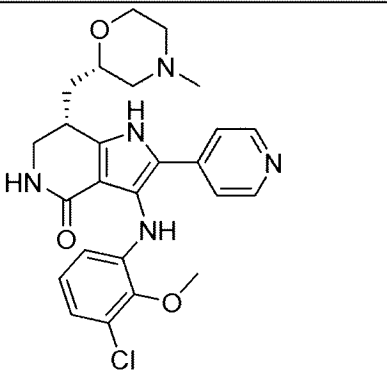
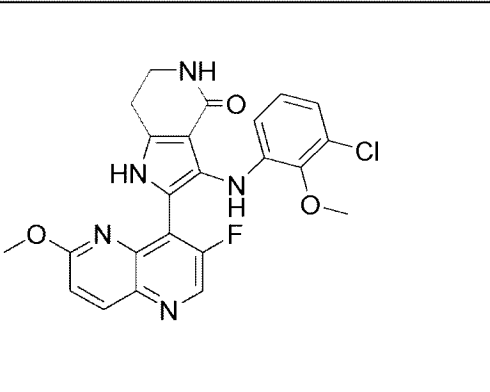
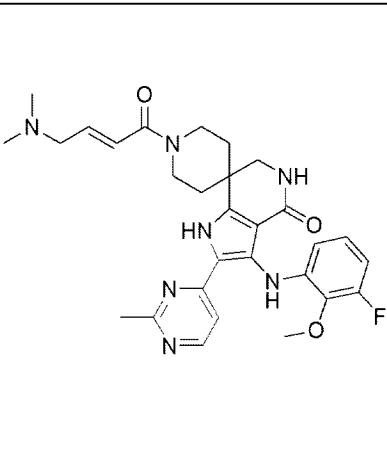
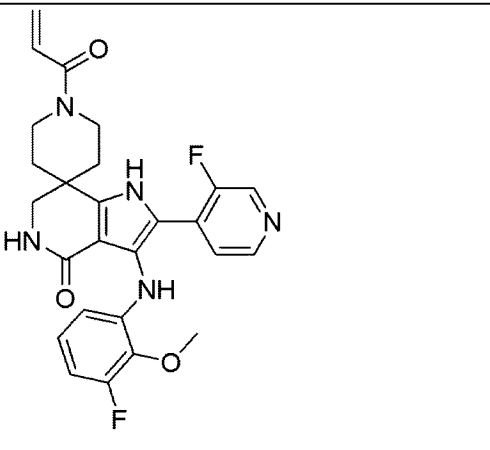
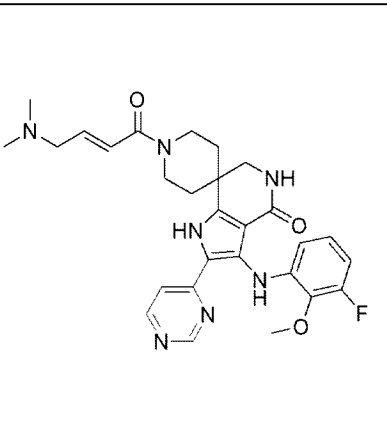
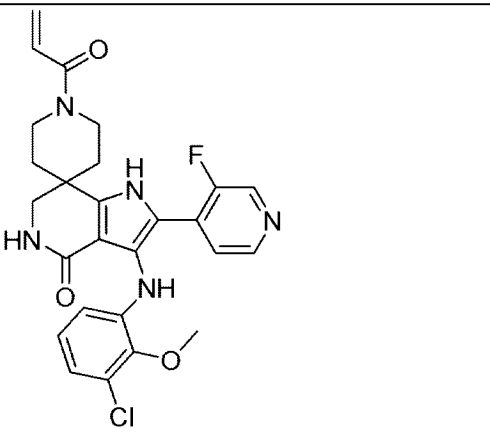
627		808	
628		809	
629		810	
630		811	

631		812	
632		813	
633		814	
634		815	

635			
636		817	
637		818	
638		819	

639		820	
640		821	
641		822	
642		823	

643		824	
644		825	
645		826	
646		827	

647		828	
648		829	
649		830	
650		831	

Фармацевтические композиции и введение

Общие положения

В некоторых вариантах осуществления, химическое соединение (например, соединение, которое ингибирует EGFR и/или HER2, или его фармацевтически

приемлемую соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или его лекарственную комбинацию) вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает химическое соединение и одно или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и, необязательно, один или несколько дополнительных терапевтических агентов, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, химические соединения можно вводить в комбинации с одним или несколькими обычными фармацевтическими эксципиентами. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но не ограничены ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как сукцинат d- α -токоферола полиэтиленгликоля 1000, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tween, поллоксамеры или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, трис, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок полимеры полиэтилена и полиоксипропилена и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрины, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть использованы для усиления доставки описанных в настоящем документе соединений. Могут быть приготовлены дозированные формы или композиции, содержащие химическое соединение, как описано в настоящем документе, в диапазоне от 0,005% до 100%, где остаток состоит из нетоксичного эксципиента. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001%-100% химического соединения, предложенного в настоящем документе, в одном варианте 0,1-95%, в другом варианте 75-85%, в еще одном варианте 20-80%. Реальные способы приготовления таких дозированных форм известны или очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012).

Пути введения и компоненты композиции

В некоторых вариантах осуществления, химические соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтические композиции можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, любым приемлемым путем введения. Приемлемые способы введения включают, но не ограничены ими, буккальный, кожный, эндоцервикальный, эндосинуиальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный, интерстициальный, внутрибрюшной, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, интрацеребральный, интрацистернальный, интракоронарный, интрадермальный,

внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, интраэпидермальный, интраэзофагеальный, внутрижелудочный, внутридесневой, внутриподвздошный, внутрилимфатический, интрамедуллярный, интраменингеальный, внутримышечный, внутрияичниковый, внутрибрюшинный, в предстательную железу, внутрилегочный, внутрисинусный, интраспинальный, интрасиновиальный, интратестикулярный, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный, назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляционный), подкожный, подязычный, подслизистый, местный, трансдермальный, трансмукозальный, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный и вагинальный. В некоторых вариантах осуществления, предпочтительным путем введения является парентеральный (например, внутриопухолевый).

Композиции могут быть составлены для парентерального введения, например, могут быть составлены для инъекции внутривенным, внутримышечным, подкожным или даже внутрибрюшинным путями. Как правило, такие композиции могут быть приготовлены в виде инъекций, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий; также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для приготовления растворов или суспензий при добавлении жидкости перед инъекцией; и препараты также могут быть эмульгированы. Приготовление таких составов будет известно специалистам в данной области техники в свете настоящего описания.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, включающие кунжутное масло, арахисовое масло или водный раствор пропиленгликоля; и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях, форма должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести. Она также должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Носителем также может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования, и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предупредить действие микроорганизмов можно с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и подобных. Во многих случаях, предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть обеспечена за счет использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата

алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активных соединений в необходимом количестве в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными способами приготовления являются методы вакуумной сушки и сушки вымораживанием, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Внутриопухолевые инъекции обсуждаются, например, в Lammers, et al., *“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems” Neoplasia*. **2006**, *10*, 788-795.

Фармакологически приемлемые эксципиенты, используемые в ректальной композиции в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают, без ограничения, любой один или несколько глицеридов какао-масла, синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ (такой как мази ПЭГ), глицерин, глицеринсодержащий желатин, гидрогенизированные растительные масла, полочксамеры, смеси полиэтиленгликолей различной молекулярной массы и эфиров жирных кислот полиэтиленгликоля, Вазелин, безводный ланолин, масло печени акулы, сахаринат натрия, ментол, масло сладкого миндаля, сорбит, бензоат натрия, аноксид SBN, эфирное масло ванили, аэрозоль, парабены в феноксиэтаноле, метил-п-оксибензоат натрия, пропил-п-оксибензоат натрия, диэтиламин, карбомеры, карбопол, метилоксибензоат, макрогол цетостеариловый эфир, кокоилкаприлокапрат, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, жидкий парафин, ксантановую камедь, карбоксиметабисульфит, эдетат натрия, бензоат натрия, метабисульфит калия, экстракт семян грейпфрута, метилсульфонилметан (MSM), молочную кислоту, глицин, витамины, такие как витамин А и Е, и ацетат калия.

В некоторых вариантах осуществления, суппозитории могут быть приготовлены путем смешивания описанных в настоящем документе химических соединений с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В других вариантах осуществления, композиции для ректального введения находятся в форме клизмы.

В других вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтическая композиция подходят для местной доставки в пищеварительный тракт или ЖК тракт путем перорального введения (например, в виде твердых или жидких дозированных форм).

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах, химическое соединение смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или: а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими агентами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими агентами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма может также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные.

В одном варианте осуществления, композиции будут иметь форму стандартной дозированной формы, такой как пилюля или таблетка, и, таким образом, композиция может содержать, наряду с химическим веществом, предложенным в настоящем документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальцийфосфат или подобное; смазывающий агент, такой как стеарат магния или подобный; и связующий агент, такой как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или подобный. В другой твердой дозированной форме, порошок, маруме, раствор или суспензия (*например*, в пропиленкарбонате, растительных маслах, ПЭГ, полоксамере 124 или триглицеридах) инкапсулируют в капсулу (капсулу на желатиновой или целлюлозной основе). Также рассматриваются стандартные дозированные формы, в которых один или несколько химических компонентов, предложенных в настоящем документе, или дополнительные активные агенты физически разделены; *например*, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; двухкамерные гелевые капсулы и т.д. Также рассматриваются пероральные дозированные формы с энтеросолюбильным покрытием или дозированные формы с отсроченным высвобождением.

Другие физиологически приемлемые соединения включают смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты или консерванты, которые особенно полезны для профилактики роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты хорошо известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления, эксципиенты являются стерильными и, как

правило, не содержат нежелательных веществ. Эти композиции можно стерилизовать обычными, хорошо известными способами стерилизации. Для различных эксципиентов пероральных дозированных форм, таких как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Обычно достаточно стандарта USP/NF.

В некоторых вариантах осуществления, твердые пероральные дозированные формы могут дополнительно включать один или несколько компонентов, которые химически и/или структурно предрасполагают композицию к доставке химического соединения в желудок или нижний отдел ЖКТ; например, восходящую ободочная кишка и/или поперечную ободочная кишка, и/или дистальный отдел толстой кишки и/или тонкую кишку. Типовые методики составления описаны, например, в публикации Filipski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2013**, *13*, 776-802, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры включают методы таргетирования верхних отделов ЖКТ, например, Accordion Pill (Intec Pharma), плавающие капсулы и материалы, способные прилипать к стенкам слизистой оболочки.

Другие примеры включают методы таргетирования нижних отделов ЖКТ. Для таргетирования различных областей кишечного тракта доступны несколько энтеросолюбильных/pH-чувствительных покрытий и эксципиентов. Эти материалы, как правило, представляют собой полимеры, предназначенные для растворения или эрозии при определенных диапазонах pH, выбранных на основе области ЖКТ, в которой желательно высвобождение лекарственного средства. Эти материалы также служат для защиты кислотолабильных лекарственных средств от желудочного сока или ограничения воздействия в случаях, когда активный ингредиент может вызывать раздражение верхних отделов ЖКТ (например, серия фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, Coateric (фталат поливинилацетата), фталат ацетата целлюлозы, сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, серия Eudragit (сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата) и Marcoat). Другие методы включают дозированные формы, которые отвечают на местную флору в ЖК тракте, капсулы для доставки в толстую кишку с контролируемым давлением и Pulsincap.

Глазные композиции могут включать, без ограничения, одну или несколько из следующих: вискогены (например, карбоксиметилцеллюлоза, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, Плуроник (триблок-сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, ЭДТК, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (стабилизированный оксихлоркомплекс; Allergan, Inc.)).

Композиции для местного применения могут включать мази и кремы. Мази представляют собой полутвердые препараты на основе вазелина или других производных нефти. Кремы, содержащие выбранный активный агент, обычно представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, часто либо масло-в-воде, либо вода-в-масле. Кремовые основы обычно смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и

водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая «внутренней» фазой, обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает по объему масляную фазу и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатор в составе крема обычно представляет собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Как и в случае других носителей или носителей, основа для мази должна быть инертной, стабильной, не раздражающей и не сенсибилизирующей.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут включать один или несколько из следующих компонентов: липиды, многослойные везикулы со сшивками между бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе поли(D, L-молочной-со-гликолевой кислоты) [PLGA] или на основе полиангирида и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои.

Дозировки

Дозировки могут варьироваться в зависимости от потребности пациента, тяжести состояния, подлежащего лечению, и конкретного используемого соединения. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации может определить специалист в области медицины. Общая суточная доза может быть разделена и введена частями в течение дня или средствами, обеспечивающими непрерывную доставку.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, вводят в дозе от примерно 0,001 мг/кг до примерно 500 мг/кг (например, от примерно 0,001 мг/кг до примерно 200 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 200 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 150 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 200 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 150 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг).

Схемы

Вышеуказанные дозы можно вводить ежедневно (например, в виде разовой дозы или в виде двух или нескольких разделенных доз) или не ежедневно (например, через день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю, два раза в неделю, раз в две недели, раз в месяц).

В некоторых вариантах осуществления, период введения описанного в настоящем документе соединения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев,

6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев и более. В другом варианте осуществления, период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев и более. В одном варианте осуществления, терапевтическое соединение вводят индивидууму в течение периода времени, за которым следует отдельный период времени. В другом варианте осуществления, терапевтическое соединение вводят в течение первого периода и второго периода, следующего за первым периодом, с прекращением введения в течение второго периода, за которым следует третий период, когда начинают введение терапевтического соединения, и затем четвертый период, следующий за третьим периодом, когда введение прекращают. В аспекте этого варианта осуществления, период введения терапевтического соединения, за которым следует период прекращения введения, повторяется в течение определенного или неопределенного периода времени. В другом варианте осуществления, период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев и более. В другом варианте осуществления, период, в течение которого введение прекращают, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев и более.

Способы лечения

Показания

В настоящем документе предложены способы ингибирования тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Например, в настоящем документе предложены ингибиторы EGFR, применимые для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с нарушением регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них (т.е. EGFR-ассоциированного заболевания или нарушения), таких как заболевание центральной нервной системы, легочное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, ишемия, заболевание печени, желудочно-кишечное расстройство, вирусная или бактериальная инфекция, воспалительное и/или аутоиммунное заболевание или рак (например, EGFR-ассоциированный рак). В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены ингибиторы HER2, применимые для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессией, активностью или уровнем любого из них, например рака (например, HER2-

ассоциированного рака). В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены ингибиторы EGFR и HER2.

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор EGFR» включает любое соединение, демонстрирующее инактивирующую активность в отношении EGFR (например, ингибирующую или снижающую). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор EGFR может быть селективным в отношении киназы EGFR, имеющей одну или несколько мутаций. Например, ингибитор EGFR может связываться с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) в тирозинкиназном домене. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор EGFR представляет собой аллостерический ингибитор.

Предложенные в настоящем документе соединения могут ингибировать EGFR. В некоторых вариантах осуществления, соединения могут связываться с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) EGFR в тирозинкиназном домене.

Способность тестируемых соединений действовать как ингибиторы EGFR можно продемонстрировать с помощью анализов, известных в данной области техники. Активность соединений и композиций, предложенных в настоящем описании в качестве ингибиторов EGFR, можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, определяющие ингибирование активности киназы и/или АТФазы. Альтернативные анализы *in vitro* позволяют количественно оценить способность ингибитора связываться с протеинкиназой, и могут быть измерены либо путем мечения соединения радиоактивным изотопом до связывания, выделения комплекса соединение/киназа и определения количества связанной радиоактивной метки, либо путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые соединения инкубируют с киназой, связанной с известными радиолигандами. В некоторых случаях, ингибитор EGFR можно оценить по его влиянию на начальную скорость фосфорилирования пептидов, катализируемого тирозинкиназой EGFR (например, Yun et al. *Cancer Cell*. 2007; 11(3):217-227). В некоторых вариантах осуществления, константа связывания ингибитора EGFR может быть определена с использованием кинетики флуоресценции (например, Yun et al. *Cancer Cell*. 2007; 11(3):217-227). Примеры анализов связывания поверхностного плазмонного резонанса (SPR) включают анализы, описанные в Li, Shiqing, et al. *Cancer Cell* 7,4 (2005): 301-311. Дополнительные анализы ингибиторов EGFR можно найти, например, в WO 2019/246541 и WO 2019/165358, обе из которых полностью включены посредством ссылки).

Анализы могут включать, например, анализы ингибирования пролиферации, такие как анализы, которые измеряют ингибирование роста клеток, такие как анализ MTS или анализ жизнеспособности люминесцентных клеток Cell Titer Glo (Promega®). Для проведения такого анализа клетки высевают и выращивают в чашках для культивирования клеток перед тем, как подвергать воздействию тестируемого соединения с разной продолжительностью. Затем проводят оценку жизнеспособности клеток после этого воздействия. Данные нормализуют по отношению к необработанным клеткам и они

могут быть отображены графически. Кривые роста могут быть построены с использованием модели нелинейной регрессии с сигмоидальной зависимостью ответа от дозы. В качестве другого примера можно использовать вестерн-блот анализ. В таких анализах, клетки высевают и выращивают в культуральных планшетах, и затем на следующий день обрабатывают тестируемым соединением с разной продолжительностью. Клетки промывают PBS и лизируют. Гели SDS-PAGE используют для разделения лизатов, которые переносят на нитроцеллюлозные мембраны и зондируют соответствующими антителами (например, фосфо-EGFR (Tyr1068)(3777), общий EGFR (2232), p-Akt (Ser473) (4060), общий Akt (9272), p-ERK (Thr202/Tyr204)(4370), общий ERK (9102) и HSP90 (SC-7947)).

Дополнительные анализы могут включать, например, анализы, основанные на ALPHALISA TECHNOLOGY® (например, см. набор для связывания ALPHALISA® EGF/EGFR от Promega). В таких анализах используют люминесцентную химию с каналированием кислорода для обнаружения представляющих интерес молекул, например, в буфере, среде для культивирования клеток, сыворотке и плазме. Например, биотинилированный EGF связывается с покрытыми стрептавидином донорными микроносителями Alpha, и EGFR-Fc захватывается Fc-специфическими акцепторными микроносителями AlphaLISA против IgG человека. Когда EGF связывается с EGFR, донорные микроносители и акцепторные микроносители оказываются в непосредственной близости друг от друга, и возбуждение донорных микроносителей провоцирует высвобождение молекул синглетного кислорода, что запускает каскад передачи энергии в акцепторных микроносителях. Это приводит к резкому пику светового излучения при 615 нм. Такие анализы можно использовать, например, в экспериментах по конкурентному связыванию.

Дополнительные примеры анализов могут включать анализы, основанные на технологии Sox (например, см. анализы PHOSPHOSENS® Sox на основе гомогенных, кинетических или конечных точек/красной флуоресценции от ASSAYQUANT®). В таких анализах используется усиленная хелатированием флуоресценция (CHEF) с использованием хромофора сульфонамидоксина (Sox) в пептидных или белковых субстратах для создания датчиков фосфорилирования в реальном времени. См., например, патенты США №№ 8,586,570 и 6,906,194.

Эффективность ингибитора EGFR, предложенного в настоящем документе, можно определить по значению EC₅₀. Соединение с более низким значением EC₅₀, определенным в по существу аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением EC₅₀. В некоторых вариантах осуществления, по существу аналогичные условия включают определение уровня EGFR-зависимого фосфорилирования *in vitro* или *in vivo* (например, в опухолевых клетках, клетках A431, клетках Ва/Ф3 или клетках 3Т3, экспрессирующих EGFR дикого типа, мутантный EGFR или фрагмент любого из них).

Активность предложенного в настоящем документе ингибитора EGFR также

можно определить по значению IC_{50} . Соединение с более низким значением IC_{50} , определенным в по существу аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением IC_{50} . В некоторых вариантах осуществления, по существу аналогичные условия включают определение EGFR-зависимого уровня фосфорилирования *in vitro* или *in vivo* (например, в опухолевых клетках, клетках A431, клетках Ba/F3 или клетках 3T3, экспрессирующих EGFR дикого типа, мутантный EGFR или фрагмент любого из них).

Селективность между EGFR дикого типа и EGFR, содержащим одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, также можно измерить с помощью анализов клеточной пролиферации, где пролиферация клеток зависит от активности киназы. Например, могут применяться клетки Ba/F3 мыши, трансфицированные подходящей версией EGFR дикого типа (такой как VIII; содержащий киназный домен EGFR дикого типа), или клетки Ba/F3, трансфицированные L858R/T790M, Del/T790M/L718Q, L858R/T790M/L718Q, L858R/T790M/C797S, Del/T790M/C797S, L858R/T790M/I941R, делецией экзона 19/T790M или вставкой экзона 20, такой как V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX или H773_V774insX (например, A767_V769dupASV, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insNPY, D770_N771insSVD, D770_N771insGL, N771_H773dupNPH, N771_P772insN, N771_P772insH, N771_P772insV, P772_H773insDNP, P772_H773insPNP, H773_V774insNPH, H773_V774insH, H773_V774insPH, H773_V774insAH или P772_H773insPNP). Анализы пролиферации проводят в диапазоне концентраций ингибитора (например, 10 мкМ, 3 мкМ, 1,1 мкМ, 330 нМ, 110 нМ, 33 нМ, 11 нМ, 3 нМ, 1 нМ) и рассчитывают EC_{50} .

Альтернативным способом измерения влияния на активность EGFR является анализ фосфорилирования EGFR. EGFR дикого типа или мутантный (L858R/T790M, Del/T790M, Del/T790M/L718Q, L858R/T790M/C797S, Del/T790M/C797S, L858R/T790M/I941R или L858R/T790M/L718Q) можно трансфицировать в клетки, которые обычно не экспрессируют эндогенный EGFR, и можно оценить способность ингибитора (например, с использованием указанных выше концентраций) ингибировать фосфорилирование EGFR. Клетки подвергают воздействию увеличивающихся концентраций ингибитора и стимулируют EGF. Влияние на фосфорилирование EGFR оценивают с помощью вестерн-блоттинга с использованием фосфо-специфических антител к EGFR.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут демонстрировать сильное и селективное ингибирование EGFR. Например, соединения, предложенные в настоящем документе, могут связываться с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) EGFR в тирозинкиназном домене. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, могут демонстрировать наномолярную эффективность в отношении киназы EGFR, включая активирующую мутацию или мутацию резистентности к ингибитору EGFR,

включая, например, мутации резистентности в **Таблице 2a** и **2b** (например, L747S, D761Y, T790M и T854A) с минимальной активностью в отношении родственных киназ (например, EGFR дикого типа). Ингибирование EGFR дикого типа может вызвать нежелательные побочные эффекты (например, диарею и кожную сыпь), которые могут повлиять на качество жизни и соблюдение схемы лечения. В некоторых случаях, ингибирование EGFR дикого типа может привести к ограничивающей дозу токсичности. См., например, Morphy. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 4, 1413-1437 and Peters. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 22, 8955-8971.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут селективно таргетировать киназу EGFR. Например, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут избирательно таргетировать киназу EGFR по сравнению с другой киназой или некиназной мишенью.

В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе (например, одну или несколько мутаций, как описано в **Таблице 1a** и **1b**), по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать по меньшей мере 2-кратно, 3-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 25-кратно, 50-кратно или 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, относительно ингибирования EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать до 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать до 10000-кратно большее ингибирование EGFR, имеющего комбинацию мутаций, описанных в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 2-кратно до примерно 10-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 10 до примерно

100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 100 до примерно 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 1000 до примерно 10000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа.

В других вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе (например, одну или несколько мутаций, как описано в **Таблице 1a** и **1b**) относительно ингибирования EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать по меньшей мере 2-кратно, 3-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 25-кратно, 50-кратно или 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать до 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать в 10000-кратно большее ингибирование EGFR, имеющего комбинацию мутаций, описанных в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа.

В других вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать от примерно 2-кратно до примерно 10-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать от примерно 10 до примерно 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая

соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать от примерно 100 до примерно 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать от примерно 1000 до примерно 10000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием EGFR дикого типа.

Соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты применимы для лечения заболеваний и нарушений, которые можно лечить с помощью ингибитора EGFR, таких как EGFR-ассоциированные заболевания и нарушения, например, заболевания центральной нервной системы (например, нейродегенеративные заболевания), заболевания легких, сердечно-сосудистые заболевания, ишемия, заболевания печени, желудочно-кишечные расстройства, вирусные или бактериальные инфекции, воспалительные и/или аутоиммунные заболевания (например, псориаз и атопический дерматит) и пролиферативные заболевания, такие как рак, включая гемобластозы и солидные опухоли (например, прогрессирующие солидные опухоли).

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор HER2» включает любое соединение, проявляющее активность по инактивации HER2 (например, ингибирование или снижение). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор HER2 может быть селективным в отношении киназы HER2, имеющей одну или несколько мутаций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор HER2 может связываться с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) HER2 в тирозинкиназном домене.

Предложенные в настоящем документе соединения могут ингибировать HER2. Например, соединения могут связываться с сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) HER2 в тирозинкиназном домене. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут ингибировать HER2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут ингибировать HER2, имеющий одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе.

Способность тестируемых соединений действовать как ингибиторы HER2 может быть продемонстрирована с помощью анализов, известных в данной области техники. Активность соединений или композиций, предложенных в настоящем описании в качестве ингибиторов HER2, можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, определяющие ингибирование активности киназы и/или АТФазы. Альтернативные анализы *in vitro* позволяют количественно оценить способность ингибитора связываться с протеинкиназой, и могут быть измерены либо путем мечения соединения радиоактивным изотопом до связывания, выделения комплекса соединение/киназа и определения количества связанной радиоактивной метки, либо путем

проведения конкурентного эксперимента, в котором новые соединения инкубируют с киназой, связанной с известными радиолигандами. В некоторых случаях, ингибитор HER2 можно оценить по его влиянию на начальную скорость фосфорилирования пептидов, катализируемого тирозинкиназой HER2 (например, Yun et al. *Cancer Cell*. 2007; 11(3):217-227). Например, можно использовать анализ, который косвенно измеряет АДФ, образующийся в результате реакции киназы HER2 (см., например, системы анализа, связанные с АТФ/NADH, и анализы люминесцентной киназы, такие как анализ киназы ADP-GLO™ от Promega). См., например, Hanker et al. *Cancer Discov*. 2017 Jun;7(6):575-585; Robichaux et al. *Nat Med*. 2018 May; 24(5): 638-646; и Yun et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 12;105(6):2070-5. В некоторых вариантах осуществления, можно использовать анализ, который обнаруживает фосфорилирование субстрата с использованием меченого антитела против фосфотирозина (см., например, Rabindran et al. *Cancer Res*. 2004 Jun 1; 64(11):3958-65). В некоторых вариантах осуществления, константа связывания ингибитора HER2 может быть определена с использованием кинетики флуоресценции (например, Yun et al. *Cancer Cell*. 2007; 11(3):217-227). Примеры анализов связывания SPR включают анализы, описанные в Li, Shiqing, et al. *Cancer cell* 7,4 (2005): 301-311. В некоторых вариантах осуществления, ковалентное связывание ингибитора HER2 с HER2 можно обнаружить с помощью масс-спектрометрии, см., например, Irie et al. *Mol Cancer Ther*. 2019 Apr;18(4):733-742. Дополнительные анализы ингибиторов HER2 можно найти, например, в патенте США № 9,920,060, WO 2019/241715 и публикации США № 2017/0166598, каждая из которых полностью включена посредством ссылки.

Активность ингибитора HER2, предложенного в настоящем документе, можно определить по значению EC₅₀. Соединение с более низким значением EC₅₀, определенным в по существу аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением EC₅₀. В некоторых вариантах осуществления, по существу аналогичные условия включают определение уровня HER2-зависимого фосфорилирования *in vitro* или *in vivo* (например, в опухолевых клетках или клетках Ва/F3, экспрессирующих HER2 дикого типа, мутантный HER2 или любой их фрагмент).

Эффективность предложенного в настоящем документе ингибитора HER2 также можно определить по значению IC₅₀. Соединение с более низким значением IC₅₀, определенным в по существу аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением IC₅₀. В некоторых вариантах осуществления, по существу аналогичные условия включают определение уровня HER2-зависимого фосфорилирования *in vitro* или *in vivo* (например, в опухолевых клетках или клетках Ва/F3, экспрессирующих HER2 дикого типа, мутантный HER2 или любой их фрагмент).

Анализы могут включать, например, анализы ингибирования пролиферации, такие как анализы, которые измеряют ингибирование роста клеток, такие как анализ MTS или анализ жизнеспособности люминесцентных клеток Cell Titer Glo (Promega®). Для проведения такого анализа, клетки высевают и выращивают в планшетах для

культивирования клеток перед тем, как подвергать воздействию тестируемого соединения с различной продолжительностью. Затем проводят оценку жизнеспособности клеток после этого воздействия. Данные нормализованы по отношению к необработанным клеткам и могут быть отображены графически. Кривые роста могут быть построены с использованием модели нелинейной регрессии с сигмоидальной зависимостью ответа от дозы. В качестве другого примера, можно использовать вестерн-блот анализ. В таких анализах, клетки высевают и выращивают в культуральных планшетах, и затем на следующий день обрабатывают тестируемым соединением с различной продолжительностью. Клетки промывают PBS и лизируют. Гели SDS-PAGE используют для разделения лизатов, которые переносят на нитроцеллюлозные мембраны и зондируют соответствующими антителами (например, фосфо-HER2(Tyr1248)(2247), фосфо-EGFR-Tyr1173, фосфо-HER2-Tyr877, фосфо-HER2-Tyr1221, общий HER2, фосфо-AKT-Thr308, фосфо-AKT-Ser374, общий AKT, фосфо-p44/42 MAPK-Thr202/Tyr204 и p44/42 MAPK).

Селективность между HER2 дикого типа и HER2, содержащим одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, также можно измерить с использованием анализов клеточной пролиферации, где пролиферация клеток зависит от активности киназы. Например, можно использовать клетки Ва/Ф3 мыши, трансфицированные подходящей версией HER2 дикого типа, или клетки Ва/Ф3, трансфицированные HER2, имеющие одну или несколько мутаций, таких как S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L, V842I, M774AYVM, M774del insWLV, A775_G776insYVMA, A775_G776insAVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVAG, A775insV G776C, A775_G776insI, G776del insVC2, G776del insVV, G776del insLC, G776C V777insC, G776C V777insV, V777_G778insCG, G778_S779insCPG или P780_Y781insGSP. Анализы пролиферации проводят в диапазоне концентраций ингибитора (например, 10 мкМ, 3 мкМ, 1,1 мкМ, 330 нМ, 110 нМ, 33 нМ, 11 нМ, 3 нМ, 1 нМ) и рассчитывают EC₅₀.

Альтернативным способом измерения воздействия на активность HER2 является анализ фосфорилирования HER2. HER2 дикого типа или мутантный (S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L, V842I, M774AYVM, M774del insWLV, A775_G776insYVMA, A775_G776insAVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVAG, A775insV G776C, A775_G776insI, G776del insVC2, G776del insVV, G776del insLC, G776C V777insC, G776C V777insV, V777_G778insCG, G778_S779insCPG или P780_Y781insGSP) можно трансфицировать в клетки, которые в норме не экспрессируют эндогенный HER2, и можно оценить способность ингибитора (например, с использованием указанных выше концентраций) ингибировать фосфорилирование HER2. Клетки подвергают воздействию увеличивающихся концентраций ингибитора и стимулируют EGF. Влияние на фосфорилирование HER2 оценивают с помощью вестерн-блоттинга с использованием фосфо-специфических HER2 антител.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут демонстрировать сильное и селективное ингибирование HER2. Например, соединения, предложенные в настоящем документе, могут связываться с

сайтом связывания аденозинтрифосфата (АТФ) HER2 в тирозинкинажном домене. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, могут демонстрировать наномолярную эффективность в отношении киназы HER2, включая активирующую мутацию или мутацию резистентности к ингибитору HER2, включая, например, вставки экзона 20 и/или мутации резистентности в **Таблице 5** (например, L755S, L755P, T798I и T798M) с минимальной активностью в отношении родственных киназ (например, EGFR дикого типа).

В некоторых вариантах осуществления, соединения **Формулы (I)** (например, **Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j)** или **(I-k)**) или их фармацевтически приемлемая соль могут селективно таргетировать киназу HER2. Например, соединение **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль могут избирательно таргетировать киназу HER2 по сравнению с другой киназой (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишенью. Может оказаться желательным селективное таргетирование киназы HER2 по сравнению с киназой EGFR дикого типа из-за нежелательных побочных эффектов (например, диареи и кожной сыпи), которые могут повлиять на качество жизни и соблюдение схемы лечения. См., например, Morphy. J. Med. Chem. 2010, 53, 4, 1413-1437 and Peters. J. Med. Chem. 2013, 56, 22, 8955-8971.

В некоторых вариантах осуществления, соединения **Формулы (I)** (например, **Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j)** или **(I-k)**) или их фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащих одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе (например, одну или несколько мутаций, как описано в **Таблице 3**), по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединения **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать по меньшей мере 2-кратно, 3-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 25-кратно, 50-кратно или 100-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединения **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать до 1000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, дикой тип EGFR) или не киназой мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединения **Формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать до 10000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, имеющего комбинацию мутаций, описанных в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, киназы дикого типа EGFR) или не киназой мишени.

В некоторых вариантах осуществления, соединения **Формулы (I)** (например, **Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j)** или **(I-k)**) или их

фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 2-кратно до примерно 10-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 10 до примерно 100-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 100 до примерно 1000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 1000 до примерно 10000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени.

В других вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR может демонстрировать большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе (например, одну или несколько мутаций, как описано в **Таблице 3**) по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 может демонстрировать по меньшей мере 2-кратно, 3-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 25-кратно, 50-кратно или 100-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 может демонстрировать до 1000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 может демонстрировать до 10000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, имеющего комбинацию мутаций,

описанных в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени.

В других вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 может демонстрировать от примерно 2-кратно до примерно 10-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 могут демонстрировать от примерно 10 до примерно 100-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описанное в настоящем документе по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 может демонстрировать от примерно 100 до примерно 1000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором HER2 может демонстрировать от примерно 1000 до примерно 10000-кратно большее ингибирование HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени.

Соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты применимы для лечения заболеваний и нарушений, которые можно лечить с помощью ингибитора HER2, таких как HER2-ассоциированные заболевания и нарушения, например, пролиферативные нарушения, такие как рак (например, HER2-ассоциированный рак), включая гемобластозы и солидные опухоли (например, распространенные солидные опухоли).

В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут также ингибировать EGFR и HER2, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут демонстрировать сильное и селективное ингибирование EGFR и HER2. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут демонстрировать наномолярную эффективность в отношении киназы EGFR, имеющей одну или несколько мутаций, включая, например, одну или несколько мутаций в Таблицах 1a, 1b, 2a и 2b, и киназы HER2, имеющей одну или несколько

мутаций, включая, например, мутации в **Таблице 3**, с минимальной активностью в отношении родственных киназ (например, EGFR дикого типа).

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут селективно таргетировать EGFR и HER2 киназу. Например, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут селективно таргетировать киназу EGFR и киназу HER2, а не другую киназу или не киназную мишень.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе (например, одну или несколько мутаций, как описано в **Таблицах 3-5**) по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать по меньшей мере 2-кратно, 3-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 25-кратно, 50-кратно или 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать до 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать 10000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, имеющего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 2-кратно до примерно 10-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или больше мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не

киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 10 до примерно 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или больше мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 100 до примерно 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или больше мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут демонстрировать от примерно 1000 до примерно 10000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или больше мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени.

В других вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 могут демонстрировать большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе (например, одну или несколько мутаций, как описано в **Таблице 3**) по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 могут демонстрировать по меньшей мере 2-кратно, 3-кратно, 5-кратно, 10-кратно, 25-кратно, 50-кратно или 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 могут демонстрировать до 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с

ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или HER2 могут демонстрировать до 10000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2 дикого типа или HER2, имеющего комбинацию мутаций, описанных в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназной мишени.

В других вариантах осуществления, соединение Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 могут демонстрировать от примерно 2-кратно до примерно 10-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 может демонстрировать от примерно 10 до примерно 100-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 может демонстрировать от примерно 100 до примерно 1000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и второго HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишени. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации со вторым ингибитором EGFR и/или вторым ингибитором HER2 может демонстрировать от примерно 1000 до примерно 10000-кратно большее ингибирование EGFR, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, и HER2, содержащего одну или несколько мутаций, как описано в настоящем документе, по сравнению с ингибированием другой киназы (например, EGFR дикого типа) или не киназой мишени.

Также в настоящем документе предложены способы ингибирования киназы BUB (почкования, не ингибируемого бензимидазолом, BUB1-3). Например, в настоящем документе предложены ингибиторы киназы BUB1, применимые для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, связанных с усиленными неконтролируемыми

пролиферативными клеточными процессами, таких как, например, рак, воспаление, артрит, вирусные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания или грибковые заболевания. См., например, WO 2013/050438, WO 2013/092512, WO 2013/167698, WO 2014/147203, WO 2014/147204, WO 2014/202590, WO 2014/202588, WO 2014/202584, WO 2014/202583, WO 2015/063003, WO2015/193339, WO 2016/202755 и WO 2017/021348. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой рак.

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор BUB1» включает любое соединение, проявляющее инактивирующую BUB1 активность (например, ингибирующую или снижающую активность). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор BUB1 может быть селективным в отношении BUB1 по сравнению с другими киназами (например, EGFR дикого типа).

Предлагаемые в настоящем документе соединения могут ингибировать киназу Bub. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, могут ингибировать киназу BUB1.

Способность тестируемых соединений действовать как ингибиторы BUB1 может быть продемонстрирована с помощью анализов, известных в данной области техники. Активность соединений и композиций, предлагаемых в настоящем документе в качестве ингибиторов BUB1, можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, определяющие ингибирование киназы. Например, ингибирование BUB1 соединением, предложенным в настоящем документе, можно определить с помощью анализа времяразрешенного переноса энергии флуоресценции (TR-FRET), который измеряет фосфорилирование синтетического пептида (например, биотин-АНХ-VLLPKKSFAEPG (С-конец в амидной форме) с помощью (рекомбинантного) каталитического домена BUB1 человека (аминокислоты 704-1085), экспрессированного в клетках насекомых Ni5 с N-концевой His6-меткой и очищенного с помощью аффинной (Ni-NTA) и эксклюзионной хроматографии. См., например, WO 2017/021348. Кроме того, активность BUB1 можно определить при высокой концентрации АТФ с использованием TR-FRET анализа киназы BUB1 с высоким содержанием АТФ с использованием способов, аналогичных описанным выше (см., например, WO 2019/081486).

В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, демонстрируют пенетрантность через центральную нервную систему (ЦНС). Например, такие соединения могут преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и ингибировать киназу EGFR и/или HER2 в головном мозге и/или других структурах ЦНС. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер в терапевтически эффективном количестве. Например, лечение пациента с раком (например, EGFR-ассоциированным раком или HER2-ассоциированным раком, таким как EGFR- или HER2-ассоциированный рак головного мозга или ЦНС, или EGFR-ассоциированным или HER2-ассоциированным раком с метастазами в головной мозг или ЦНС) может включать

введение (например, пероральное введение) соединения пациенту.

Способность соединений, описанных в настоящем документе, пересекать ГЭБ можно продемонстрировать с помощью анализов, известных в данной области техники. Такие анализы включают модели ГЭБ, такие как система трансвелл, модель полого волокна (динамический ГЭБ *in vitro*), другие микрожидкостные системы ГЭБ, сфероидную платформу ГЭБ и другие модели ГЭБ на основе клеточных агрегатов. См., например, Cho et al. *Nat Commun.* 2017; 8: 15623; Bagchi et al. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 3591-3605; Gastfriend et al. *Curr Opin Biomed Eng.* 2018 Mar; 5: 6-12; и Wang et al. *Biotechnol Bioeng.* 2017 Jan; 114(1): 184-194. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, являются флуоресцентно мечеными, и флуоресцентную метку можно обнаружить с помощью микроскопии (например, конфокальной микроскопии). В некоторых таких вариантах осуществления, способность соединения проникать через поверхностный барьер модели может быть представлена интенсивностью флуоресценции на заданной глубине под поверхностью. В некоторых анализах, таких как анализ на основе кальцеина-АМ, флуоресцентная метка не флуоресцирует до тех пор, пока не проникнет в живые клетки и не гидролизуется внутриклеточными эстеразами с образованием флуоресцентного соединения, которое сохраняется в клетке и может быть определено количественно с помощью спектрофотометра. Неограничивающие примеры флуоресцентных меток, которые можно использовать в описанных в настоящем документе анализах, включают Cy5, родамин, инфракрасный IRDye® CW-800 (LICOR № 929-71012), дальний красный IRDye® 650 (LICOR № 929-70020), флуоресцеин натрия (Na-F), люцифер желтый (LY), 5'-карбоксифлуоресцеин и кальцеин-ацетоксиметиловый эфир (кальцеин-АМ). В некоторых вариантах осуществления, модель ГЭБ (например, ткань или клеточный агрегат) можно разделить на срезы, и соединение, описанное в настоящем документе, можно обнаружить в одном или нескольких срезах с помощью масс-спектрометрии (например, анализов MALDI-MSI). В некоторых вариантах осуществления, способность соединения, описанного в настоящем документе, пересекать ГЭБ через систему трансцеллюлярного транспорта, такую как рецептор-опосредованный транспорт (PMT), носитель-опосредованный транспорт (CMT) или активный эффлюксный транспорт (AET), может быть продемонстрирована анализами, известными в данной области техники. См., например, Wang et al. *Drug Deliv.* 2019; 26(1): 551-565. В некоторых вариантах осуществления, анализы для определения того, могут ли соединения выводиться Р-гликопротеином (Pgp), включают анализы эффлюкса монослоя, в которых перемещение соединений через Pgp количественно оценивается путем измерения движения дигоксина, модельного субстрата Pgp (см., например, Doan et al. 2002. *J Pharmacol Exp Ther.* 303(3):1029-1037). Альтернативные анализы *in vivo* для выявления соединений, проникающих через гематоэнцефалический барьер, включают системы на основе фагов (см., например, Peng et al. 2019. *ChemRxiv. Preprint doi.org/10.26434/chemrxiv.8242871.v1*). В некоторых вариантах осуществления, связывание соединений, описанных в настоящем

документе, с тканью головного мозга определяют количественно. Например, анализ связывания с тканью головного мозга может быть выполнен с использованием равновесного диализа, и фракция соединения, описанного в настоящем документе, не связанного с тканью головного мозга, может быть обнаружена с помощью ЖХ-МС/МС (Cyprotex: Brain Tissue Binding Assay www.cyprotex.com/admepk/protein_binding/brain-tissue-binding/).

Соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты применимы для лечения заболеваний и нарушений, которые можно лечить с помощью ингибитора EGFR, ингибитора HER2, двойного ингибитора EGFR и HER2 и/или ингибитора BUB1, такого как описано в настоящем документе, например, рака. Соответственно, в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения, как указано в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой рак.

Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическим или паллиативным мерам. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены ими, полное или частичное облегчение симптомов, связанных с заболеванием, нарушением или состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния (например, одного или нескольких симптомов заболевания) и ремиссия (частичная или полная), определяемая или неопределяемая. «Лечение» также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

Используемые в настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах осуществления, субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления, субъект испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, подлежащего лечению и/или профилактике.

В некоторых вариантах осуществления, у субъекта был идентифицирован или диагностирован рак с нарушением регуляции гена *EGFR*, белка EGFR или экспрессии или активности, или уровня любого из них (EGFR-ассоциированный рак) (например, по данным одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет опухоль, положительную в отношении нарушения регуляции гена *EGFR*, белка EGFR или экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, по данным одобренного регулирующим

органом анализа или набора). Например, у субъекта имеется опухоль, положительная по мутации, как описано в **Таблице 1a** и **1b**. Субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая(ые) является(ются) положительной(ыми) в отношении нарушения регуляции гена *EGFR*, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, идентифицированной как положительная с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). Субъект может быть субъектом, в опухолях которого нарушена регуляция гена *EGFR*, белка EGFR или его экспрессии или активности, или его уровня (например, если опухоль идентифицирована как таковая с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревают EGFR-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется история болезни, указывающая на то, что у субъекта имеется опухоль с нарушением регуляции гена *EGFR*, белка EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (и необязательно история болезни указывает, что субъекта следует лечить любой из предложенных в настоящем документе композиций).

В некоторых вариантах осуществления, у субъекта был идентифицирован или диагностирован рак с нарушением регуляции гена *HER2*, белка HER2 или экспрессии или активности, или уровня любого из них (HER2-ассоциированный рак) (например, по данным одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет опухоль, положительную в отношении нарушения регуляции гена *HER2*, белка HER2 или экспрессии или активности, или уровня любого из них (например, по данным одобренного регулирующим органом анализа или набора). Например, у субъекта имеется опухоль, положительная по мутации, как описано в **Таблице 3**. Субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая(ые) является(ются) положительной(ыми) в отношении нарушения регуляции гена *HER2*, белка HER2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (например, идентифицированной как положительная с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). Субъект может быть субъектом, в опухолях которого нарушена регуляция гена *HER2*, белка HER2 или его экспрессии или активности, или их уровня (например, если опухоль идентифицирована как таковая с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревают HER2-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет историю болезни, указывающую на то, что у субъекта имеется опухоль с нарушением регуляции гена *HER2*, белка HER2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них (и необязательно, история болезни указывает, что субъекта следует лечить любой из предложенных в настоящем документе композиций).

В некоторых вариантах осуществления, субъектом является педиатрический субъект.

Термин «педиатрический субъект», используемый в настоящем документе, относится к субъекту в возрасте до 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» можно дополнительно разделить на различные подгруппы, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (до, но не включая, двадцатидвухлетия)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах осуществления, педиатрический субъект находится в возрасте от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до возраста менее двух лет, от двух лет до возраста менее 12 лет или от 12 лет до возраст 21 года (до, но не включая, двадцать второго дня рождения). В некоторых вариантах осуществления, педиатрический субъект находится в возрасте от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до возраста менее 1 года, от возраста одного месяца до возраста менее четырех месяцев, от возраста трех месяцев до возраста менее семи месяцев, от возраста шести месяцев до возраста менее 1 года, от возраста 1 года до возрасте менее 2 лет, от возраста 2 лет до возраста менее 3 лет, от возраста 2 лет от возраста до возраста менее семи лет, от возраста 3 лет до возраста менее 5 лет, от возраста 5 лет до возраста менее 10 лет, от возраста 6 лет до возраста менее 13 лет, от возраста 10 лет до возраста менее 15 лет или от возраста от 15 лет до возрасте менее 22 лет.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, применимы для профилактики заболеваний и нарушений, как определено в настоящем документе (например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний легких, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемии, заболеваний печени, желудочно-кишечных расстройств, вирусных или бактериальных инфекций, заболеваний центральной нервной системы (например, нейродегенеративных заболеваний) и рака). Термин «профилактика», используемый в настоящем документе, означает задержку возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, заболевания или состояния, описанного в настоящем документе, или его симптома.

Термин «EGFR-ассоциированное заболевание или нарушение», используемый в настоящем документе, относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с нарушением регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR (также называемой в настоящем документе белком киназы EGFR) или экспрессией, или активностью, или уровнем любого (например, одного или нескольких) из них (например, любого из типов нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR, домена киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них, описанных в настоящем документе). Неограничивающие примеры EGFR-ассоциированного заболевания или нарушения включают, например, рак,

заболевание центральной нервной системы, заболевание легких, сердечно-сосудистое заболевание, ишемию, заболевание печени, желудочно-кишечное расстройство, вирусную или бактериальную инфекцию и воспалительное заболевание и/или аутоиммунное заболевание (например, псориаз, экзема, атопический дерматит и атеросклероз).

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в настоящем документе способов или применений, воспалительное и/или аутоиммунное заболевание выбрано из артрита, системной красной волчанки, атеросклероза и кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и атопический дерматит. См., например, Wang et al. *Am J Transl Res*. 2019; 11(2): 520-528; Starosyla et al. *World J Pharmacol*. Dec 9, 2014; 3(4): 162-173; Choi et al. *Biomed Res Int*. 2018 May 15;2018:9439182; и Wang et al. *Sci Rep*. 2017; 7: 45917.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в настоящем документе способов или применений, заболевание центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах осуществления, заболевание центральной нервной системы выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, повреждения спинного мозга, периферической невропатии, ишемии головного мозга и психического расстройства, такого как шизофрения. См., например, Iwakura and Nawa. *Front Cell Neurosci*. 2013 Feb 13;7:4; and Chen et al. *Sci Rep*. 2019 Feb 21;9(1):2516.

Термин «EGFR-ассоциированный рак», как он используется в настоящем документе, относится к видам рака, связанным или имеющим нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR (также называемой в настоящем документе белком киназы EGFR), или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них. В настоящем документе описаны не ограничивающие примеры EGFR-ассоциированного рака.

Фраза «нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, мутации в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии белка EGFR, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком EGFR дикого типа, мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии белка EGFR с одной или несколькими точечными мутациями по сравнению с белком EGFR дикого типа, мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии белка EGFR по меньшей мере с одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком EGFR дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка EGFR в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промотора и/или энхансера), которая приводит к повышенному уровню белка EGFR в клетке), варианту альтернативного сплайсинга мРНК EGFR, который приводит к белку EGFR с делецией по меньшей мере одной аминокислоты в белке EGFR по сравнению с белком EGFR дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенных уровней) киназы EGFR дикого типа в клетке млекопитающего из-за aberrантной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной не раковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена

EGFR, белка EGFR или экспрессии или активности, или уровня любого из них может быть мутацией в гене *EGFR*, который кодирует белок EGFR, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном *EGFR*, который не включает мутацию. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы EGFR описаны в **Таблице 1a** и **1b**. Дополнительными примерами мутаций белка киназы EGFR (например, точечных мутаций) являются мутации резистентности к ингибитору EGFR (например, мутации ингибитора EGFR). Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибитору EGFR описаны в **Таблице 2a** и **2b**. Например, одна или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR могут включать аминокислотную замену в положении 718, 747, 761, 790, 797 или 854 (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S или T854A). Такая мутация и сверхэкспрессия связаны с развитием различных видов рака (Shan et al., *Cell* 2012, 149(4) 860-870).

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них может быть вызвано активирующей мутацией в гене *EGFR*. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности, или уровня любого из них может быть вызвано генетической мутацией, которая приводит к экспрессии киназы EGFR, обладающей повышенной резистентностью к ингибитору EGFR, ингибитору тирозинкиназы (TKI) и/или мультитаргетному ингибитору киназы (MKI), например, по сравнению с киназой EGFR дикого типа (см., например, аминокислотные замены в **Таблице 2a** и **2b**). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них может быть вызвано мутацией в нуклеиновой кислоте, кодирующей измененный белок EGFR (например, белок EGFR, имеющий мутацию (например, первичную мутацию)), что приводит к экспрессии измененного белка EGFR, обладающего повышенной резистентностью к ингибированию ингибитором EGFR, ингибитором тирозинкиназы (TKI) и/или мультитаргетным ингибитором киназы (MKI), например, по сравнению с киназой EGFR дикого типа (см., например, аминокислотные замены в **Таблице 2a** и **2b**). Типовые точечные мутации, вставки и делеции киназы EGFR, показанные в **Таблицах 1a, 1b, 2a** и **2b**, могут быть вызваны активирующей мутацией и/или могут приводить к экспрессии киназы EGFR, обладающей повышенной резистентностью к ингибитору EGFR, ингибитору тирозинкиназы (TKI) и/или мультитаргетному ингибитору киназы (MKI).

В некоторых вариантах осуществления, у индивидуума есть две или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, которые повышают резистентность рака к первому ингибитору EGFR. Например, у индивидуума могут быть две мутации резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления, две мутации происходят в одном и том же белке EGFR. В некоторых вариантах осуществления, две мутации происходят в отдельных белках EGFR. В некоторых вариантах осуществления, у

индивидуума могут быть три мутации резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления, три мутации происходят в одном и том же белке EGFR. В некоторых вариантах осуществления, три мутации происходят в отдельных белках EGFR. Например, у индивидуума есть две или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, выбранных из Del 19/L718Q, Del 19/T790M, Del 19/L844V, Del 19/T790M/L718Q, Del/T790M/C797S, Del 19/T790M/L844V, L858R/L718Q, L858R/L844V, L858R/T790M, L858R/T790M/L718Q, L858R/T790M/C797S и L858R/T790M/I941R или любой их комбинации; например, любые две из вышеупомянутых мутаций резистентности к ингибитору EGFR.

Термин «активирующая мутация» по отношению к EGFR описывает мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии киназы EGFR, обладающей повышенной киназной активностью, например, по сравнению с киназой EGFR дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. Например, активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии киназы EGFR, имеющей одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замен (например, любую комбинацию любой из аминокислотных замен, описанных в настоящем документе), которые обладают повышенной киназной активностью, например, по сравнению с киназой EGFR дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере, активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии киназы EGFR, имеющей одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) удаленных аминокислот, например, по сравнению с киназой EGFR дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере, активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к экспрессии киназы EGFR, имеющей по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 20) вставленных аминокислот по сравнению с киназой EGFR дикого типа, например, типовой киназой EGFR дикого типа, описанной в настоящем документе, например, при анализе в идентичных условиях. Дополнительные примеры активирующих мутаций известны в данной области техники.

Термин «дикий тип» или «дикий тип» описывает последовательность нуклеиновой кислоты (например, гена *EGFR* или мРНК EGFR) или белка (например, белка EGFR), которая обычно обнаруживается у субъекта, не страдающего заболеванием или нарушением, связанным с эталонной нуклеиновой кислотой или белком.

Термин «EGFR дикого типа» или «EGFR дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту EGFR (например, ген *EGFR* или мРНК EGFR) или белок (например, белок EGFR), обнаруженный у субъекта, не имеющего EGFR-ассоциированное заболевание, например, EGFR-ассоциированный рак (и необязательно также не имеющий повышенного риска

развития EGFR-ассоциированного заболевания и/или нет подозрения на EGFR-ассоциированного заболевания), или обнаруженный в клетке или ткани субъекта, у которого нет EGFR-ассоциированного заболевания, например, EGFR-ассоциированного рака (и, необязательно, также нет повышенного риска развития EGFR-ассоциированного заболевания и/или нет подозрения на EGFR-ассоциированное заболевание).

В настоящем документе предложен способ лечения рака (например, EGFR-ассоциированного рака) у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Например, в настоящем документе предложены способы лечения EGFR-ассоциированного рака, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где способ включает: а) обнаружение нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них в пробе от субъекта; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или несколько точечных мутаций/вставок белка киназы EGFR. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы EGFR описаны в **Таблице 1a** и **1b**. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы EGFR выбраны из группы, состоящей из G719S, G719C, G719A, L747S, D761Y, T790M, T854A, L858R, L861Q, делеции экзона 19 (например, L747_A750del) и вставки экзона 20 (например, V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX или H773_V774insX). В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы EGFR выбраны из группы, состоящей из L858R, делеций экзона 19 (например, L747_A750del), L747S, D761Y, T790M и T854A. В некоторых вариантах осуществления, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20. В некоторых вариантах осуществления, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX. Например, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: A767_V769dupASV, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insNPY, D770_N771insSVD, D770_N771insGL, N771_H773dupNPH, N771_P772insN, N771_P772insH, N771_P772insV, P772_H773insDNP, P772_H773insPNP, H773_V774insNPH, H773_V774insH, H773_V774insPH, H773_V774insAH и P772_H773insPNP; или любой их комбинации; например, любые две или несколько независимо выбранных вставок экзона 20; например, любые две независимо выбранные вставки экзона 20 (например, V769_D770insASV и D770_N771insSVD).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, EGFR-ассоциированный рак) выбран

из гематологического рака (например, острого лимфоцитарного рака, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы и лейкоза, такого как острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый промиелоцитарный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз (ALL)), рака ткани центральной или периферической нервной системы, эндокринного или нейроэндокринного рака, включая множественные нейроэндокринные опухоли I и II типа, опухолей Ли-Фраумени, альвеолярной рабдомиосаркомы, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака ануса, анального канала или аноректума, рака глаза, рака внутрипеченочных желчных протоков, рака суставов, рака шеи, желчного пузыря или плевры, рака носа, полости носа или среднего уха, рака полости рта, рака ротоглотки, рака носоглотки, рака органов дыхания, рака мочеполовой системы, рака вульвы, рака толстой кишки, рака пищевода, рака трахеи, рака шейки матки, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака гортаноглотки, рака почки, рака гортани, рака печени, рака легкого, злокачественной мезотелиомы, меланомы, множественной миеломы, рака носоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, включая рак островковых клеток поджелудочной железы, рака брюшины, сальника и брыжейки, рака глотки, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки (например, почечно-клеточного рака (RCC)), рака тонкой кишки, рака мягких тканей, рака желудка, рака яичек, рака щитовидной железы, рака паразитовидной железы, опухолей гипофиза, опухолей надпочечников, рака мочеочника, рака желчевыводящих путей и рака мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из: рака головы и шеи, яичников, шейки матки, рака мочевого пузыря и пищевода, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, желудка, молочной железы, рака эндометрия и толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака легких, например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), бронхиолоальвеолярной карциномы. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, меланому, рак толстой кишки, рак почки, лейкоз, рак легкого или рак молочной железы. В некоторых случаях, рак представляет собой меланому, рак толстой кишки, рак почки, лейкоз или рак молочной железы.

В некоторых таких вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, применимы для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, соединения можно использовать для лечения одной или нескольких глиом, таких как глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы и смешанные глиомы, менингиомы, медуллобластомы, ганглиоглиомы, шванномы (нейрилеммомы) и краниофарингиомы (см., например, Liu et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 May 23;38(1):219); and Ding et al. *Cancer Res.* 2003 Mar 1;63(5):1106-13). В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, например,

метастатическую опухоль головного мозга от рака легких, меланомы, рака молочной железы, рака яичников, колоректального рака, рака почки, рака мочевого пузыря или недифференцированной карциномы. В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга от рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого). В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, демонстрируют пенетрантность в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). В некоторых вариантах осуществления, пациент ранее лечился другим противораковым агентом, например, другим ингибитором EGFR и/или HER2 (например, соединением, которое не является соединением Формулы I) или мультитаргетным ингибитором киназы.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак В-клеточного происхождения. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, зависящий от происхождения. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, зависящий от происхождения, при котором EGFR или нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них играет роль в инициации и/или развитии рака.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения субъекта, у которого диагностирован или идентифицирован EGFR-ассоциированный рак, например, любой из типовых видов EGFR-ассоциированного рака, описанных в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или несколько делеций (например, аминокислотную делецию в положении 4), вставок или точечных мутаций в киназе EGFR. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну делецию, вставку или точечную мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к продуцированию киназы EGFR, которая имеет одну или несколько аминокислотных замен, вставок или делеций в **Таблице 1a** и **1b**. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает делецию одного или нескольких остатков из киназы EGFR, что приводит к конститутивной активности домена киназы EGFR.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к продуцированию киназы EGFR, имеющей одну или несколько аминокислотных замен, вставок или делеций по

сравнению с киназой EGFR дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные в **Таблице 1a** и **1b**). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *EGFR*, которая приводит к продуцированию киназы EGFR, имеющей одну или несколько аминокислотных замен, вставок или делеций в **Таблице 1a** и **1b**.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает вставку одного или нескольких остатков в экзон 20 гена EGFR (например, любую из вставок в экзон 20, описанных в **Таблице 1a** и **1b**). Экзон 20 EGFR имеет две основные области: с-спираль (остатки 762-766) и петлю, следующую за с-спиралью (остатки 767-774). Исследования предполагают, что для некоторых вставок экзона 20 (например, вставок после остатка 764), стабилизированная и ребристая активная конформация индуцирует резистентность к ингибиторам EGFR первого поколения. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает вставку одного или нескольких остатков в экзон 20, выбранных из группы, состоящей из: V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX. Например, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку в экзон 20, выбранную из группы, состоящей из: A767_V769dupASV, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insNPY, D770_N771insSVD, D770_N771insGL, N771_H773dupNPH, N771_P772insN, N771_P772insH, N771_P772insV, P772_H773insDNP, P772_H773insPNP, H773_V774insNPH, H773_V774insH, H773_V774insPH, H773_V774insAH и P772_H773insPNP; или любой их комбинации; например, любые две или несколько независимо выбранных вставок в экзон 20; например, любые две независимо выбранные вставки в экзон 20 (например, V769_D770insASV и D770_N771insSVD).

Таблица 1a. Аминокислотные замены/вставки/делеции в белок EGFR^A

Положения аминокислот	Неограничивающие типовые мутации	Неограничивающие типовые EGFR-ассоциированные раки
62	L62R ^{11,B}	
108	R108K ^{11,B}	
216	A216T ^{11,B}	
222	R222C ^{11,B}	
252	R252C ^{11,B}	
289	A289D, A289T, A289V ^{11,B}	
292	V292L ^{11,B}	
304	H304Y ^{11,B}	

306	S306L ^{11,B}	
492	S492R ^{11,B}	
596	P596L ^{11,B}	
598	G598V ^{11,B}	
688	L688F ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
689	V689L ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
703	L703I, L703P ^{11,B}	
706	I706T ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
709	E709A, E709G, E709K, E709H, E709V ^{2,6,9}	Аденокарцинома легкого ^{2,6} , NSCLC ⁹
709-710 (иногда также называется делеция экзона 18 или del_18)	E709_T710delinsD ⁹	NSCLC ⁹
714	K714R ^{11,B}	
718	L718Q ^{1,11,B}	
719	G719S, G719C, G719A, G719D ^{1,4}	NSCLC ³
719 и 706	G719A/I706T ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
719 и 709	G719S/E709K ⁶ , G719S/E709A ^{11,B} , G719C/E709A ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
719 и делеция экзона 18	G719X/del_18 ⁹	NSCLC ⁹
720	S720F ^{11,B}	
735	G735S ^{11,B}	
741	P741L ^{11,B}	
744	I744M ^{11,B}	
747	L747S ^{11,B}	
749	E749Q ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
750	A750P ^{5,10}	NSCLC ⁵ , аденокарцинома легкого ¹⁰
750 и 749	A750P/E749Q ⁶	
751	T751I ^{11,B}	
752	S752F ¹⁰	Аденокарцинома легкого ¹⁰

753	P753S ^{11,B}	
765	V765A ³ , V765M ^{11,B}	NSCLC ³
767	A767V ^{11,B}	
768	S768I ^{2,9}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ⁹
768 и 719	S768I/G719A ^{11,B} , S768I/G719C ^{11,B} , S768I/G719S ^{11,B} ,	
769	V769M ³ , V769L ^{11,B}	
771	N771F ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
773	H773Y ⁶ , H773L ^{11,B} , H773Y ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
774	V774M, V774A ^{2,3}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ³
774 и 773	V774M/H773L ¹⁰	NSCLC ¹⁰
776	R776H, R776C ⁶ , R776G ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
776 и 719	R776H/G719S ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
779	G779S ^{11,B}	
783	T783A ³	NSCLC ³
784	S784P ³	
785	T785I ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
786	V786M ^{11,B}	
790	T790M ³	NSCLC ³
790 и 719	T790M/G719A ^{11,B}	
790 и 948	T790M/V948R ¹	
797 и 790	C797S/T790M ^{11,B}	
798	P798H ^{11,B}	
802	V802I ^{11,B}	
813	Y813H ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
824	G824S ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
824 и 688	G824S/L688F ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
831	R831H, R831L ^{11,B}	
833	L833V ^{2,8} , L833F ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ⁸
834	V834L, V834M ^{11,B}	
835	H835L ^{11,B}	

835, 833 и 670	H835L/L833V/R670W ⁸	NSCLC ⁸
838	L838V ^{11,B}	
843	V843I ³	NSCLC ³
844	L844V ¹	
845	V845M ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
848	P848L ^{11,B}	
851	V851I ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
854	T854A ^{11,B}	
857	G857R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
857, 851, 845, 813 и 785	G857R/V851I/V845M/Y813H/T785I ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
858	L858R ¹	
858 и 108	L858R/R108K ^{11,B}	
858 и 289	L858R/A289T ^{11,B}	
858 и 292	L858R/V292L ^{11,B}	
858 и 306	L858R/S306L ^{11,B}	
858 и 703	L858R/L703I ^{11,B}	
858 и 709	L858R/E709A ^{11,B} , L858R/E709G ^{11,B} , L858R/E709K ^{11,B} , L858R/E709V ^{11,B} ,	
858 и 714	L858R/K714R ^{11,B}	
858 и 718	L858R/L718Q ¹	
858 и 720	L858R/S720F ^{11,B}	
858 и 744	L858R/I744M ^{11,B}	
858 и 768	L858R/S768I ^{11,B}	
858 и 769	L858R/V769L ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
858 и 776	L858R/R776H ⁶ , L858R/R776C ^{11,B} , L858R/R776G ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
858 и 790	L858R/T790M ^{11,B}	
858 и 833	L858R/L833V ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
858 и 838	L858R/L838V ^{11,B}	
858 и 843	L858R/V843I ^{11,B}	
858 и 844	L858R/L844V ¹	
858 и делеция экзона 18	L858R/del_18 ⁹	NSCLC ⁹

859	A859T ^{11,B}	
860	K860R ^{11,B}	
861	L861Q, L861R, L681G ^{1,5,6,7,9}	Аденокарцинома легкого ⁶ , NSCLC ^{5,9}
861 и 719	L861Q/G719X ¹⁰ , L861Q/G719A ^{11,B} , L861R/G719A ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ¹⁰
861 и 858	L861Q/L858R ^{11,B}	
861, 768 и 719	L861Q/S768I/G719X ¹⁰	Аденокарцинома легкого ¹⁰
864	A864T ^{11,B}	
865	E865K ^{11,B}	
870	H870R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
870 и 858	H870R/L858R	
871	A871E, A871G ^{3,6} , A871T ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
871 и 858	A871G/L858R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
873	G873E ^{11,B}	
874	G874S ^{11,B}	
941	I941R ¹	
948	V948R ¹	
1118	A1118T ^{11,B}	
1153	S1153I ^{11,B}	
Вставка экзона 19 (иногда также называемая ins_19)		
	V738_K739insKIPVAI ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
	I744_K745insKIPVAI ^{9,10}	NSCLC ^{9,10}
	K745_E746insTPVAIK ^{9,10}	NSCLC ^{9,10}
	K745_E746insVPVAIK ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	K745_E746insIPVAIK ^{9,10}	NSCLC ^{9,10}
Делеция экзона 19 (иногда также называемая del_19)^{1,2}		
	E746_A750del ¹	
	E746_A750delinsP ¹	
	E746_A750delinsIP ^{11,B}	
	E746_A750del/T790M ^{11,B}	
	E746_A750del/A1118T ^{11,B}	
	E746_T751delinsV ^{11,B}	
	E746_S752delinsV ²	Аденокарцинома легкого ²

	E746_S752delinsV/A216T ^{11,B}	
	L747_E749del ⁵	NSCLC ⁵
	L747_A750del ³	NSCLC ³
	L747_A750delinsP ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_T751del ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_T751delinsA ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	L747_T751delinsP ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	L747_T751delinsS ^{11,B}	
	L747_T751delinsQ ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_S752del ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_P753del ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	L747_P753delinsS ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_P753delinsQ ^{11,B}	
	L747_P753delinsVS ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	T751_I759delinsN ^{11,B}	
	S752_I759del ^{2,10}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ¹⁰
Делеция экзона 19 и 706	Del_19 и I706T ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
Делеция экзона 19 и 718	Del_19 и L718Q ¹	
Делеция экзона 19 и 844	Del_19 и L844V ¹	
Делеция экзона 19 и 858	Del_19 и L858R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
Делеция экзона 19 и Делеция экзона 18	Del_19 и del_18 ⁹	NSCLC ⁹
Делеция экзона 20 (иногда также называемая ins_20)¹		
	D761_E762insX ⁵ , например, D761_E762insEAFQ ¹⁰	NSCLC ⁵
	A763_Y764insX ⁵ , например, A763_Y764insFQEA ^{5,9,10}	NSCLC ^{5,9,10}
	Y764_V765insX ⁵ , например,	NSCLC ⁵

	V764_V765insHH ¹³	
	V765_M766insX ⁵	NSCLC ⁵
	M766_A767insASV ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
	A767_S768insX ⁵ ; A767insASV ¹⁴	NSCLC ⁵
	A767_V769dupASV ⁵	NSCLC ⁵
	S768_V769insX ¹² ; S768dupSVD ¹⁴	NSCLC
	V769_D770insX ⁵ , например, V769_D770insASV ^{8,9,10}	NSCLC ^{5,8,10}
	D770delinsGY ^{5,10}	NSCLC ^{5,10}
	D770_N771insX ⁵ , например, D770_N771insNPG ^{2,5,9} , D770_N771insG+N771T ⁶ , D770_N771insNPY ⁶ , D770_N771insSVD ^{9,10} , D770_N771insGL ¹³	NSCLC ^{3,5,10}
	D770_N771insX и положение аминокислоты 773, например, D770_N771insNPY/H773Y ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
	N771_P772insX ⁵ , например, N771_P772insN ¹⁰ , N771_P772insH ¹³ , N771_P772insV ¹³	NSCLC ^{5,10}
	N771_H773dupNPH ⁵	NSCLC ⁵
	N771delinsGY ¹³ ; N771del insFH ¹⁴	
	P772_H773insX ⁵ , например, P772_H773insDNP ⁹ , P772_H773insPNP ⁹	NSCLC ^{5,9}
	H773_V774insX ⁵ , например, H773_V774insNPH ⁹ , H773_V774insH ¹⁰ , H773_V774insPH ¹⁰ , H773_V774insAH ¹⁰ , P772_H773insPNP ¹³	NSCLC ^{5,9,10}
	H773_dupH ¹³	
	V774_C775insX ⁵ , например, V774_C775insHV ¹⁰	NSCLC ⁵
	A775_G776insX, например, A775_G776insYVMA ¹³	

Дупликация домена киназы (KDD)	Дупликация экзонов 18-25, 18-26, 14-26 или 17-25 ⁹	NSCLC ⁹
--------------------------------	---	--------------------

^A Показанные мутации EGFR могут быть активирующими мутациями и/или придавать повышенную резистентность EGFR к ингибитору EGFR и/или мультитаргетному ингибитору киназы (МКИ), например, по сравнению с EGFR дикого типа

^B Потенциально онкогенный вариант. См., например, Kohsaka, Shinji, et al. Science translational medicine 9,416 (2017): eaan6566.

¹ Публикация патентной заявки PCT № WO2019/246541.

² Grosse A, Grosse C, Rechsteiner M, Soltermann A. Diagn Pathol. 2019;14(1):18. Published 2019 Feb 11. doi:10.1186/s13000-019-0789-1.

³ Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(1):67-81. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.06.

⁴ Pines, Gur, Wolfgang J. Köstler и Yosef Yarden. FEBS letters 584,12 (2010): 2699-2706.

⁵ Yasuda, Hiroyuki, Susumu Kobayashi и Daniel B. Costa. The Lancet Oncology 13,1 (2012): e23-e31.

⁶ Kim EY, Cho EN, Park HS, et al. Cancer Biol Ther. 2016;17(3):237-245. doi:10.1080/15384047.2016.1139235.

⁷ Shah, Riyaz и Jason F. Lester. Clinical Lung Cancer (2019).

⁸ Aran, Veronica и Jasminka Omerovic. International journal of molecular sciences 20,22 (2019): 5701. doi: 10.3390/ijms20225701.

⁹ Beau-Faller, Michele, et al. (2012): 10507-10507. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015.

¹⁰ Masood, Ashiq, Rama Krishna Kancha и Janakiraman Subramanian. Seminars in oncology. WB Saunders, 2019. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.08.004.

¹¹ Kohsaka, Shinji, et al. Science translational medicine 9,416 (2017): eaan6566.

¹² Vyse и Huang et al. Signal Transduct Target Ther. 2019 Mar 8;4:5. doi: 10.1038/s41392-019-0038-9.

¹³ Публикация патентной заявки PCT № WO2019/046775.

¹⁴ Публикация патентной заявки PCT № WO 2018/094225.

Таблица 1b. Аминокислотные замены/вставки/делеции белка EGFR^A

Положения аминокислот	Неограничивающие типовые мутации	Неограничивающие типовые EGFR-ассоциированные раки
62	L62R ^{11,B}	
108	R108K ^{11,B}	

216	A216T ^{11,B}	
222	R222C ^{11,B}	
252	R252C ^{11,B}	
289	A289D, A289T, A289V ^{11,B}	
292	V292L ^{11,B}	
304	H304Y ^{11,B}	
306	S306L ^{11,B}	
492	S492R ^{11,B}	
596	P596L ^{11,B}	
598	G598V ^{11,B}	
688	L688F ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
689	V689L ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
703	L703I, L703P ^{11,B}	
706	I706T ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
709	E709A, E709G, E709K, E709H, E709V ^{2,6,9}	Аденокарцинома легкого ^{2,6} , NSCLC ⁹
709-710 (иногда также называемая делеция экзона 18 или del_18)	E709_T710delinsD ⁹	NSCLC ⁹
714	K714R ^{11,B}	
718	L718Q ^{1,11,B}	
719	G719S, G719C, G719A, G719D ^{1,4}	NSCLC ³
719 и 706	G719A/I706T ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
719 и 709	G719S/E709K ⁶ , G719S/E709A ^{11,B} , G719C/E709A ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
719 и делеция экзона 18	G719X/del_18 ⁹	NSCLC ⁹
720	S720F ^{11,B}	
735	G735S ^{11,B}	
741	P741L ^{11,B}	

744	I744M ^{11,B}	
747	L747S ^{11,B}	
749	E749Q ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
750	A750P ^{5,10}	NSCLC ⁵ , аденокарцинома легкого ¹⁰
750 и 749	A750P/E749Q ⁶	
751	T751I ^{11,B}	
752	S752F ¹⁰	Аденокарцинома легкого ¹⁰
753	P753S ^{11,B}	
765	V765A ³ , V765M ^{11,B}	NSCLC ³
767	A767V ^{11,B}	
768	S768I ^{2,9}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ⁹
768 и 719	S768I/G719A ^{11,B} , S768I/G719C ^{11,B} , S768I/G719S ^{11,B} ,	
769	V769M ³ , V769L ^{11,B}	
771	N771F ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
773	H773Y ⁶ , H773L ^{11,B} , H773Y ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
774	V774M, V774A ^{2,3}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ³
774 и 773	V774M/H773L ¹⁰	NSCLC ¹⁰
776	R776H, R776C ⁶ , R776G ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
776 и 719	R776H/G719S ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
779	G779S ^{11,B}	
783	T783A ³	NSCLC ³
784	S784P ³	
785	T785I ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
786	V786M ^{11,B}	
790	T790M ³	NSCLC ³
790 и 719	T790M/G719A ^{11,B}	
790 и 948	T790M/V948R ¹	
797 и 790	C797S/T790M ^{11,B}	
798	P798H ^{11,B}	
802	V802I ^{11,B}	

813	Y813H ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
824	G824S ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
824 и 688	G824S/L688F ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
831	R831H, R831L ^{11,B}	
833	L833V ^{2,8} , L833F ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ⁸
834	V834L, V834M ^{11,B}	
835	H835L ^{11,B}	
835, 833 и 670	H835L/L833V/R670W ⁸	NSCLC ⁸
838	L838V ^{11,B}	
843	V843I ³	NSCLC ³
844	L844V ¹	
845	V845M ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
848	P848L ^{11,B}	
851	V851I ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
854	T854A ^{11,B}	
857	G857R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
857, 851, 845, 813 и 785	G857R/V851I/V845M/Y813H/T785I ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
858	L858R ¹	
858 и 108	L858R/R108K ^{11,B}	
858 и 289	L858R/A289T ^{11,B}	
858 и 292	L858R/V292L ^{11,B}	
858 и 306	L858R/S306L ^{11,B}	
858 и 703	L858R/L703I ^{11,B}	
858 и 709	L858R/E709A ^{11,B} , L858R/E709G ^{11,B} , L858R/E709K ^{11,B} , L858R/E709V ^{11,B} ,	
858 и 714	L858R/K714R ^{11,B}	
858 и 718	L858R/L718Q ¹	
858 и 720	L858R/S720F ^{11,B}	
858 и 744	L858R/I744M ^{11,B}	
858 и 768	L858R/S768I ^{11,B}	
858 и 769	L858R/V769L ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶

858 и 776	L858R/R776H ⁶ , L858R/R776C ^{11,B} , L858R/R776G ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
858 и 790	L858R/T790M ^{11,B}	
858 и 833	L858R/L833V ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
858 и 838	L858R/L838V ^{11,B}	
858 и 843	L858R/V843I ^{11,B}	
858 и 844	L858R/L844V ¹	
858 и делеция экзона 18	L858R/del_18 ⁹	NSCLC ⁹
859	A859T ^{11,B}	
860	K860R ^{11,B}	
861	L861Q, L861R, L681G ^{1,5,6,7,9}	Аденокарцинома легкого ⁶ , NSCLC ^{5,9}
861 и 719	L861Q/G719X ¹⁰ , L861Q/G719A ^{11,B} , L861R/G719A ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ¹⁰
861 и 858	L861Q/L858R ^{11,B}	
861, 768 и 719	L861Q/S768I/G719X ¹⁰	Аденокарцинома легкого ¹⁰
864	A864T ^{11,B}	
865	E865K ^{11,B}	
870	H870R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
870 и 858	H870R/L858R	
871	A871E, A871G ^{3,6} , A871T ^{11,B}	Аденокарцинома легкого ⁶
871 и 858	A871G/L858R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
873	G873E ^{11,B}	
874	G874S ^{11,B}	
941	I941R ¹	
948	V948R ¹	
1118	A1118T ^{11,B}	
1153	S1153I ^{11,B}	
Вставка экзона 19 (иногда также называемая ins_19)		
	V738_K739insKIPVAI ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
	I744_K745insKIPVAI ^{9,10}	NSCLC ^{9,10}
	K745_E746insTPVAIK ^{9,10}	NSCLC ^{9,10}

	K745_E746insVPVAIK ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	K745_E746insIPVAIK ^{9,10}	NSCLC ^{9,10}
Делеция экзона 19 (иногда также называемая del_19)^{1,2}		
	E746_A750del ¹	
	E746_A750delinsP ¹	
	E746_A750delinsIP ^{11,B}	
	E746_A750del/T790M ^{11,B}	
	E746_A750del/A1118T ^{11,B}	
	E746_T751delinsV ^{11,B}	
	E746_S752delinsV ²	Аденокарцинома легкого ²
	E746_S752delinsV/A216T ^{11,B}	
	L747_E749del ⁵	NSCLC ⁵
	L747_A750del ³	NSCLC ³
	L747_A750delinsP ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_T751del ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_T751delinsA ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	L747_T751delinsP ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	L747_T751delinsS ^{11,B}	
	L747_T751delinsQ ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_S752del ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_P753del ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	L747_P753delinsS ²	Аденокарцинома легкого ²
	L747_P753delinsQ ^{11,B}	
	L747_P753delinsVS ¹⁰	NSCLC ¹⁰
	T751_I759delinsN ^{11,B}	
	S752_I759del ^{2,10}	Аденокарцинома легкого ² , NSCLC ¹⁰
Делеция экзона 19 и 706	Del_19 и I706T ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
Делеция экзона 19 и 718	Del_19 и L718Q ¹	
Делеция	Del_19 и L844V ¹	

экзона 19 и 844		
Делеция экзона 19 и 858	Del_19 и L858R ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
Делеция экзона 19 и Делеция экзона 18	Del_19 и del_18 ⁹	NSCLC ⁹
Делеция экзона 20 (иногда также называемая ins_20)¹		
	D761_E762insX ⁵ , например, D761_E762insEAFQ ¹⁰	NSCLC ⁵
	A763_Y764insX ⁵ , например, A763_Y764insFQEA ^{5,9,10}	NSCLC ^{5,9,10}
	Y764_V765insX ⁵ , например, V764_V765insHH ¹³	NSCLC ⁵
	V765_M766insX ⁵	NSCLC ⁵
	M766_A767insASV ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
	M766delinsMASVx2 ¹⁵	Педиатрическая биталамическая глиома ¹⁵
	A767_S768insX ⁵ ; A767insASV ¹⁴	NSCLC ⁵
	A767_V769dupASV ⁵	NSCLC ⁵
	A767delinsASVDx3; A767delinsASVG ¹⁵	Педиатрическая биталамическая глиома ¹⁵
	S768_V769insX ¹² ; S768dupSVD ^{14, 16}	NSCLC ^{12, 14} ; Синоназальная плоскоклеточная карцинома ¹⁶
	V769_D770insX ⁵ , например, V769_D770insASV ^{8,9,10}	NSCLC ^{5,8,10}
	D770delinsGY ^{5,10} ; D770delinsDN; D770delinsDNPH ¹⁵	NSCLC ^{5,10} ; Педиатрическая биталамическая глиома ¹⁵
	D770_N771insX ^{5, 16} , например, D770_N771insNPG ^{2,5,9} , D770_N771insG+N771T ⁶ ,	NSCLC ^{3,5,10} ; Синоназальная плоскоклеточная карцинома ¹⁶

	D770_N771insNPY ⁶ , D770_N771insSVD ^{9,10} , D770_N771insGL ¹³	
	D770_N771insX и положение аминокислоты 773, например, D770_N771insNPY/H773Y ⁶	Аденокарцинома легкого ⁶
	N771_P772insX ^{5, 16} , например, N771_P772insN ¹⁰ , N771_P772insH ¹³ , N771_P772insV ¹³	NSCLC ^{5,10} ; Синоназальная плоскоклеточная карцинома ¹⁶
	N771_H773dupNPH ⁵	NSCLC ⁵
	N771delinsGY ¹³ ; N771del insFH ¹⁴ ; N771delinsNPH ¹⁵	NSCLC ^{13,14} ; Педиатрическая биталамическая глиома ¹⁵
	N771_H773dup ¹⁶	Синоназальная плоскоклеточная карцинома ¹⁶
	P772_H773insX ⁵ , например, P772_H773insDNP ⁹ , P772_H773insPNP ⁹	NSCLC ^{5,9}
	H773_V774insX ⁵ , например, H773_V774insNPH ⁹ , H773_V774insH ¹⁰ , H773_V774insPH ¹⁰ , H773_V774insAH ¹⁰ , P772_H773insPNP ¹³	NSCLC ^{5,9,10}
	H773_dupH ¹³	
	V774_C775insX ⁵ , например, V774_C775insHV ¹⁰	NSCLC ⁵
	A775_G776insX, например, A775_G776insYVMA ¹³	
Дупликация домена киназы (KDD)	Дупликация экзонов 18-25, 18-26, 14-26 или 17-25 ⁹	NSCLC ⁹

^A Показанные мутации EGFR могут быть активирующими мутациями и/или придавать повышенную резистентность EGFR к ингибитору EGFR и/или мультитаргетному ингибитору киназы (МКИ), например, по сравнению с EGFR дикого типа

^B Потенциально онкогенный вариант. См., например, Kohsaka, Shinji, et al. Science

translational medicine 9,416 (2017): eaan6566.

¹ Публикация патентной заявки PCT № WO2019/246541.

² Grosse A, Grosse C, Rechsteiner M, Soltermann A. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):18. Published 2019 Feb 11. doi:10.1186/s13000-019-0789-1.

³ Stewart EL, Tan SZ, Liu Г, Tsao MS. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):67-81. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.06.

⁴ Pines, Gur, Wolfgang J. Köstler и Yosef Yarden. *FEBS letters* 584,12 (2010): 2699-2706.

⁵ Yasuda, Hiroyuki, Susumu Kobayashi и Daniel B. Costa. *The Lancet Oncology* 13,1 (2012): e23-e31.

⁶ Kim EY, Cho EN, Park HS, et al. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(3):237-245. doi:10.1080/15384047.2016.1139235.

⁷ Shah, Riyaz и Jason F. Lester. *Clinical Lung Cancer* (2019).

⁸ Aran, Veronica и Jasminka Omerovic. *International journal of molecular sciences* 20,22 (2019): 5701. doi: 10.3390/ijms20225701.

⁹ Beau-Faller, Michele, et al. (2012): 10507-10507. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015.

¹⁰ Masood, Ashiq, Rama Krishna Kancha и Janakiraman Subramanian. *Seminars in oncology.* WB Saunders, 2019. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.08.004.

¹¹ Kohsaka, Shinji, et al. *Science translational medicine* 9,416 (2017): eaan6566.

¹² Vyse и Huang et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2019 Mar 8;4:5. doi: 10.1038/s41392-019-0038-9.

¹³ Публикация патентной заявки PCT № WO2019/046775.

¹⁴ Публикация патентной заявки PCT № WO 2018/094225.

¹⁵ Mondal, Gourish, et al. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(6): 1071-1088

¹⁶ Udager, Aaron M., et al. *Cancer Res.* 2015; 75(13): 2600-2606

В некоторых вариантах осуществления, нарушенная регуляция гена *EGFR*, киназы *EGFR* или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает сплайсинг вариацию мРНК *EGFR*, которая дает экспрессированный белок, который представляет собой альтернативно сплайсированный вариант *EGFR*, имеющий по меньшей мере один удаленный остаток (по сравнению с киназой *EGFR* дикого типа), что дает конститутивную активность домена киназы *EGFR*.

В некоторых вариантах осуществления, нарушенная регуляция гена *EGFR*, киназы *EGFR*, или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *EGFR*, которая дает продуцирование киназы *EGFR*, которая имеет одну или несколько аминокислотных замен или вставок или делеций в гене *EGFR*, которая дает продуцирование киназы *EGFR*, которая имеет одну или несколько вставленных или удаленных аминокислот по сравнению с киназой *EGFR* дикого типа. В некоторых случаях, полученная киназа *EGFR* более резистентна к ингибированию (например, ингибированию ее сигнальной активности) одним или несколькими первыми

ингибиторами EGFR, по сравнению с киназой EGFR дикого типа или киназой EGFR, не включающей такую же мутацию. Такие мутации, необязательно, не снижают чувствительность раковой клетки или опухоли, имеющей киназу EGFR, для лечения соединением Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или их фармацевтически приемлемой солью (например, по сравнению в раковой клеткой или опухолью, которая не включает мутацию резистентности к конкретному ингибитору EGFR).

В других вариантах осуществления, нарушенная регуляция гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает, по меньшей мере, одну точечную мутацию гена *EGFR*, которая дает продуцирование киназы EGFR, которая имеет одну или несколько аминокислотных замен, по сравнению с киназой EGFR дикого типа, и которая имеет повышенную резистентность к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, по сравнению с киназой EGFR дикого типа или киназой EGFR, не включающей ту же мутацию. В таких вариантах осуществления, мутация резистентности к ингибитору EGFR может давать киназу EGFR, которая имеет одну или несколько из повышенной V_{max} , пониженной K_m и пониженной K_D в присутствии соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, по сравнению с киназой EGFR дикого типа или киназой EGFR не имеющей той же мутации, в присутствии того же соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Типовая последовательность зрелого белка EGFR человека (№ UniProtKB P00533) (SEQ ID NO: 1)

```
MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKKV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS
LQRMFNCEV VLG NLEITYV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP
LENLQIRGN MYYENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVRF
SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW
GAGEENCQKL TKIICAQQCS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRES DCLV
CRKFRDEATC KDTCPPMLLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKKCPRNYV
VTDHGSCVRA CGADSYEMEE DGVRKCKKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS
INATNIKHFK NCTSISGDLH ILPVAFRGDS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE
ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGQFSLAV VSLNITSLGL
RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKKL FGTS GQKTKI ISNRGENSCK
ATGQVCHALC SPEGCWGPEP RDCVSCRNVS RGRECVDKCN LLEGEPREFV
ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCPAGVM
GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCTG PGLEGCP TNG PKIPSIATGM
VGALLLLL VV ALGIGLFMRR RHIVRKRTL RLLQERELVE PLTPSGEAPN
QALLRILKET EFKKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPEGKVKI PVAIKELREA
TSPKANKEIL DEAYVMASVD NPHVCRLGI CLTSTVQLIT QLMPFGCLLD
YVREHKDNIG SQYLLNWC VQ IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNVLVKTPQH
VKITDFGLAK LLGAEKEYH AEGGKVPKW MALESILHRI YTHQSDVWSY
GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPICT IDVYMIMVKC
```

WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHLP SPTDSNFYRA
 LMDEEDMDDV VDADEYLIPQ QGFFSSPSTS RTPLLSSLSA TSNNSTVACI
 DRNGLQSCPI KEDSFLQRYSDPTGALTED SIDDTFLPVP EYINQSVPKR
 PAGSVQNPVY HNQPLNPAPS RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST
 FDSPANWAQK GSHQISLDNP DYQQDFFPKE AKPNGIFKGS TAENAEYLRV
 APQSSEFIGA

В некоторых вариантах осуществления, нарушенная регуляция гена *EGFR*, киназы *EGFR*, или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает по меньшей мере одну мутацию резистентности к гену *EGFR* в гене *EGFR*, которая дает продуцирование киназы *EGFR*, которая имеет одну или несколько из аминокислотных замен, вставок или делеций, как описано в **Таблице 2а** и **2б**. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты используют при лечении субъектов, в которых развились раки с мутациями резистентности к гену *EGFR* (например, которые дают повышенную резистентность к первому ингибитору *EGFR*, например, замену в положении аминокислоты 718, 747, 761, 790, 797 или 854 (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S, T854A), и/или одну или несколько мутаций резистентности к гену *EGFR*, перечисленных в **Таблице 2а** и **2б**), путем либо дозирования в комбинации, либо в качестве последующей или дополнительной (например, последующей) терапии к существующим лекарственным методам лечения (например, другим ингибиторам *EGFR*; например, первому и/или второму ингибиторам *EGFR*).

Таблица 2а. Аминокислотные мутации резистентности белка *EGFR*

Аминокислотные положения	Неограничивающие типовые мутации	Неограничивающие типовые <i>EGFR</i> -ассоциированные раки
747	L747S ^{2,4,6} , L747P ⁶	NSCLC ²
761	D761Y ^{2,4}	NSCLC ²
769	V769M ²	NSCLC ²
790	T790M ^{1,4}	NSCLC ²
792	L792H ⁶	NSCLC ⁶
796	G796R ⁶	NSCLC ⁶
797	C797S ⁵	NSCLC ⁵
797 и 790	C797S/T790M ⁵	NSCLC ⁵
843	V843I ^{2,5}	NSCLC ²
854	T854A ^{2,4}	NSCLC ²
858 и 747	L858R/L747S ⁶	NSCLC ⁶

858 и 790	L858R/T790M ¹	
858, 797 и 790	L858R/C797S/T790M ¹	
871	A871E ²	NSCLC ²
941, 858 и 790	I941R/L858R/T790M ¹	
Делеция экзона 19 и 790	Del_19 и T790M ¹	
Делеция экзона 19, 844 и 790	Del_19 и T790M/L844V ¹	
Делеция экзона 19, 797 и 790	Del_19 и C797S/T790M ¹	
Делеция экзона 20 (также называемая ins_20)^{2,3}		
	A767_V769dupASV ⁵	NSCLC ⁵
	D770_N771insX ³ , например, D770_N771insNPG ^{2,3,7}	NSCLC ^{2,3}
	N771_H771dupNPH ³	NSCLC ³
	P772_H773insX ³ например, P772_H773insDNP ⁷	NSCLC ^{3,7}
	H773_V774insNPH ⁷	NSCLC ⁷

¹ Публикация патентной заявки PCT № WO2019/246541

² Stewart EL, Tan SZ, Liu Г, Tsao MS. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(1):67-81. doi:10,3978/j.issn,2218-6751,2014,11,06

³ Yasuda, Hiroyuki, Susumu Kobayashi и Daniel B. Costa. The Lancet Oncology 13,1 (2012): e23-e31.

⁴ Kim EY, Cho EN, Park HS, et al. Cancer Biol Ther. 2016;17(3):237-245. doi:10,1080/15384047,2016,1139235

⁵ Shah, Riyaz и Jason F. Lester. Clinical Lung Cancer (2019).

⁶ Aran, Veronica и Jasminka Omerovic. International journal of molecular sciences 20,22 (2019): 5701. doi: 10,3390/ijms20225701.

⁷ Beau-Faller, Michele, et al. (2012): 10507-10507. doi: 10,1016/j.semcancer,2019,09,015

⁸ Masood, Ashiq, Rama Krishna Kancha и Janakiraman Subramanian. Seminars in oncology. WB Saunders, 2019. doi: 10,1053/j.seminoncol,2019,08,004

Таблица 2b. Аминокислотные мутации резистентности белка EGFR

Аминокислотные положения	Неограничивающие типовые мутации	Неограничивающие типовые EGFR-ассоциированные раки
---------------------------------	---	---

747	L747S ^{2,4,6} , L747P ⁶	NSCLC ²
761	D761Y ^{2,4}	NSCLC ²
769	V769M ²	NSCLC ²
790	T790M ^{1,4}	NSCLC ²
792	L792H ⁶	NSCLC ⁶
796	G796R ⁶	NSCLC ⁶
797	C797S ⁵	NSCLC ⁵
797 и 790	C797S/T790M ⁵	NSCLC ⁵
843	V843I ^{2,5}	NSCLC ²
854	T854A ^{2,4}	NSCLC ²
858 и 747	L858R/L747S ⁶	NSCLC ⁶
858 и 790	L858R/T790M ¹	
858 и 797	L858R/C797S (или C797G) ⁹	NSCLC ⁹
858, 797 и 790	L858R/C797S/T790M ¹	
871	A871E ²	NSCLC ²
941, 858 и 790	I941R/L858R/T790M ¹	
Делеция экзона 19 и 790	Del_19 и T790M ¹	
Делеция экзона 19 и 797	Del_19 и C797S (или C797G) ⁹	NSCLC ⁹
Делеция экзона 19, 844 и 790	Del_19 и T790M/L844V ¹	
Делеция экзона 19, 797 и 790	Del_19 и C797S/T790M ¹	
Делеция экзона 20 (также называемая ins_20)^{2,3}		
	A767_V769dupASV ⁵	NSCLC ⁵
	D770_N771insX ³ , например, D770_N771insNPG ^{2,3,7}	NSCLC ^{2,3}
	N771_H771dupNPH ³	NSCLC ³
	P772_H773insX ³ например, P772_H773insDNP ⁷	NSCLC ^{3,7}
	H773_V774insNPH ⁷	NSCLC ⁷

¹ Публикация патентной заявки PCT № WO2019/246541

² Stewart EL, Tan SZ, Liu r, Tsao MS. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(1):67-81.

doi:10,3978/j.issn,2218-6751,2014,11,06

³ Yasuda, Hiroyuki, Susumu Kobayashi и Daniel B. Costa. *The Lancet Oncology* 13,1 (2012): e23-e31.

⁴ Kim EY, Cho EN, Park HS, et al. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(3):237-245. doi:10,1080/15384047,2016,1139235

⁵Shah, Riyaz и Jason F. Lester. *Clinical Lung Cancer* (2019).

⁶ Aran, Veronica и Jasminka Omerovic. *International journal of molecular sciences* 20,22 (2019): 5701. doi: 10,3390/ijms20225701.

⁷ Beau-Faller, Michele, et al. (2012): 10507-10507. doi: 10,1016/j.semcancer,2019,09,015

⁸ Masood, Ashiq, Rama Krishna Kancha и Janakiraman Subramanian. *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2019. doi: 10,1053/j.seminoncol,2019,08,004

⁹Papadimitrakopoulou, V.A., et al. *Annals of Oncology* 2018; 29 Supplement 8 VIII741

В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены/вставки/делеции белка EGFR включают любую одну или несколько или любые две или несколько (например, любые две) аминокислотных замен/вставок/делеций белка EGFR, описанных в Таблице 1a, 1b и /или Таблице 2a, 2b; например, любую одну или несколько или любые две или несколько (например, любые две) из следующих и независимо выбранных аминокислотных замен/вставок/делеций белка EGFR: V769L; V769M; M766delinsMASVx2; A767_V769dupASV; A767delinsASVDx3; A767delinsASVG; S768_V769insX; V769_D770insX; V769_D770insASV; D770delinsDN; D770delinsDNPH; D770_N771insSV; N771delinsNPH; N771_H773dup; L858R/C797S (или C797G); или Del_19 и C797S (или C797G), или любую их комбинацию.

Используемый в настоящем документе термин «первый ингибитор EGFR» или «первый ингибитор EGFR» представляет собой ингибитор EGFR, как определено в настоящем документе, но который не включает соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «второй ингибитор EGFR» или «второй ингибитор EGFR» представляет собой ингибитор EGFR, как определено в настоящем документе, но который не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Когда в способе, предложенном в настоящем документе, присутствуют как первый, так и второй ингибитор EGFR, первый и второй ингибиторы EGFR различаются. В некоторых вариантах осуществления, первый и/или второй ингибитор EGFR связывается в месте, отличном от соединения Формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления первый и/или второй ингибитор EGFR может ингибировать димеризацию EGFR, в то время как соединение Формулы (I) может ингибировать активный центр. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй ингибитор EGFR может представлять собой аллостерический ингибитор EGFR, в то время как соединение Формулы (I) может

ингибировать активный сайт EGFR.

Типовые первый и второй ингибиторы EGFR описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, первый или второй ингибитор EGFR можно выбрать из группы, состоящей из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 или WZ4002.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты применимы для лечения рака, который, как было установлено, имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR (которые приводят к повышенной резистентности к первому или второму ингибитору EGFR, например замену, описанную в **Таблице 2a** и **2b**, включая замены в положениях аминокислот 747, 761, 790, 797 или 854 (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S, T854A)). В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR встречаются в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей мутантный белок EGFR (например, мутантный белок EGFR, имеющий любую из мутаций, описанных в **Таблице 2a** и **2b**), что приводит к образованию мутантного белка EGFR, который проявляет резистентность к ингибиторам EGFR.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ (RTK) ErbB и выполняет важные функции в физиологии эпителиальных клеток (Schlessinger J (2014) *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 6, a008912). Он часто мутирует и/или сверхэкспрессируется при различных типах рака человека и является мишенью многих методов лечения рака, принятых в настоящее время в клинической практике (Yarden Y and Pines G (2012) *Nat Rev Cancer* 12, 553-563).

Соответственно, в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, у которого диагностирован (или который идентифицирован как имеющий) рак, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта, у которого выявлен или диагностирован EGFR-ассоциированный рак, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, субъект, у которого был идентифицирован или диагностирован EGFR-ассоциированный рак с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена EGFR, киназы *EGFR* или экспрессии, активности или уровня любого из них, у субъекта или в образце биопсии субъекта, или путем проведения любого из неограничивающих типовых анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, тест или анализ предоставляется в виде набора. В некоторых вариантах осуществления, рак

представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Например, EGFR-ассоциированный рак может представлять собой рак, который включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR.

Термин «регулирующее агентство» относится к агентству страны по утверждению медицинского использования фармацевтических агентов в стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

Также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает: (a) обнаружение EGFR-ассоциированного рака у субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора EGFR, второго соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее лечился первым ингибитором EGFR или ранее лечился другим противораковым методом лечения, например, по меньшей мере, частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта определяют EGFR-ассоциированный рак с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR, экспрессии или активности или уровня любого из них, у субъекта или в образце биопсии субъекта или путем выполнения любого из неограничивающих типовых анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, тест или анализ предоставляется в виде набора. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Например, EGFR-ассоциированный рак, может представлять собой рак, который включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR.

Также предложены способы лечения субъекта, которые включают проведение анализа образца, полученного от субъекта, для определения того, имеет ли субъект нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора EGFR, второго соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или иммунотерапии). В некоторых вариантах

осуществления этих способов, субъект ранее лечился первым ингибитором EGFR или ранее лечился другим противораковым методом лечения, например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой субъект с подозрением на EGFR-ассоциированный рак, субъект с одним или несколькими симптомами EGFR-ассоциированного рака или субъект с повышенным риском развития EGFR-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления, в анализе используется секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или FISH-анализ с распадом. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой жидкую биопсию. В настоящем документе описаны дополнительные неограничивающие анализы, которые могут быть использованы в этих способах. Дополнительные анализы также известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR.

Также предложено соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция для применения при лечении EGFR-ассоциированного рака у субъекта, у которого выявлен или диагностирован EGFR-ассоциированный рак, на стадии проведения анализа (например, анализа *in vitro*) на образце, полученном от субъекта, для определения наличия у субъекта нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них, где наличие нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них указывает на то, что у субъекта EGFR-ассоциированный рак. Также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, у которого выявлен или диагностирован EGFR-ассоциированный рак на стадии проведения анализа на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них, где наличие нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них идентифицирует наличие у субъекта EGFR-ассоциированного рака. Некоторые варианты осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, дополнительно включают запись в анамнезе субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что у субъекта установлено нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR, экспрессии или активности или уровня любого из них, посредством выполнения анализа, и ему следует вводить соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления, в анализе используется секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование,

иммуногистохимия или FISH-анализ с распадом. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой жидкую биопсию. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR.

Также предложено соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, или у субъекта, у которого выявлен или диагностирован EGFR-ассоциированный рак. Также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, у которого выявлен или диагностирован EGFR-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой EGFR-ассоциированный рак, например, EGFR-ассоциированный рак, имеющий одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта идентифицируется или диагностируется EGFR-ассоциированный рак посредством использования одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии или активности или уровня любого из них у субъекта или в образце биопсии субъекта. Как указано в настоящем документе, EGFR-ассоциированный рак, включает рак, описанный в настоящем документе и известный в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта был идентифицирован или диагностирован рак с нарушением регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект имеет опухоль, положительную в отношении нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая(ые) является(ются) положительной(ыми) в отношении нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект может быть субъектом, опухоли которого имеют нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта подозревают EGFR-ассоциированный рак (например, рак, имеющий одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR). В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены способы лечения EGFR-ассоциированного рака, у субъекта,

нуждающегося в таком лечении, где способ включает: а) обнаружение нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них в образце от субъекта; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или несколько точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы EGFR. Неограничивающие примеры точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы EGFR описаны в **Таблице 1a** и **1b**. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы EGFR выбраны из группы, состоящей из G719S, G719C, G719A, L747S, D761Y, T790M, T854A, L858R, L861Q, делеции экзона 19 (например, L747_A750del), и вставки экзона 20. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы EGFR выбраны из группы, состоящей из L858R, делеций экзона 19 (например, L747_A750del), L747S, D761Y, T790M и T854A. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR. Неограничивающие примеры мутаций резистентности к ингибитору EGFR описаны в **Таблице 2a** и **2b**. В некоторых вариантах осуществления, мутация резистентности к ингибитору EGFR представляет собой замену в положении аминокислоты 718, 747, 761, 790, 797 или 854 (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S и T854A). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или несколько точечных мутаций/вставок/делеций экзона 20. Неограничивающие примеры мутаций экзона 20 EGFR описаны в **Таблицах 1a, 1b** и **2a, 2b**. В некоторых вариантах осуществления, мутация экзона 20 EGFR представляет собой вставку экзона 20, такую как V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX. Например, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: A767_V769dupASV, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insNPY, D770_N771insSVD, D770_N771insGL, N771_H773dupNPH, N771_P772insN, N771_P772insH, N771_P772insV, P772_H773insDNP, P772_H773insPNP, H773_V774insNPH, H773_V774insH, H773_V774insPH, H773_V774insAH и P772_H773insPNP. В некоторых вариантах осуществления рак с нарушением регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с использованием одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA, анализа или набора. В некоторых вариантах осуществления, опухоль, положительная в отношении нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них, представляет собой опухоль, положительную в отношении одной или нескольких мутаций резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления, опухоль с нарушением

регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект имеет историю болезни, указывающую на то, что у субъекта имеется опухоль с нарушением регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них (например, опухоль, имеющая одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR). Также предложены способы лечения субъекта, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему историю болезни, указывающую на нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

В некоторых вариантах осуществления, способы, предложенные в настоящем документе, включают проведение анализа образца, полученного от субъекта, для определения наличия у субъекта нарушения регуляции гена EGFR, белка EGFR или экспрессии или уровня любого из них. В некоторых таких вариантах осуществления, способ также включает введение субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена *EGFR*, белка EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что у субъекта нарушена регуляция гена *EGFR*, белка EGFR или экспрессии или уровня любого из них, с помощью анализа, проведенного на образце, полученном от субъекта. В таких вариантах осуществления, способ также включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции в гене *EGFR*, белке киназы EGFR или экспрессии, активности или уровне любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *EGFR* (например, любую из одной или нескольких точечных мутаций EGFR, описанных в настоящем документе). Одна или несколько точечных мутаций в гене *EGFR* могут привести, например, к трансляции белка EGFR, имеющего одну или несколько из следующих аминокислотных замен, делеций и вставок: G719S, G719C, G719A, L747S, D761Y, T790M, T854A, L858R, L861Q, делеция экзона 19 (например, L747_A750del) и вставка экзона 20 (например, V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX). Одна или несколько мутаций в гене *EGFR* могут привести, например, к трансляции белка EGFR, имеющего одну или несколько из следующих аминокислотных замен или делеций: L858R, делеции экзона 19 (например, L747_A750del), L747S, D761Y, T790M и T854A. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции в гене *EGFR*, белке киназы EGFR или экспрессии, активности или

уровне любого из них представляет собой одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR (например, любую комбинацию одной или нескольких мутаций резистентности к ингибитору EGFR, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции в гене *EGFR*, белке киназы EGFR или экспрессии, активности или уровне любого из них представляет собой одну или несколько вставок экзона 20 EGFR (например, любую из вставок экзона 20, описанных в настоящем документе). В некоторых вариантах осуществления, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX. В некоторых вариантах осуществления, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX. В некоторых вариантах осуществления, вставка белка киназы EGFR представляет собой вставку экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: A767_V769dupASV, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insNPY, D770_N771insSVD, D770_N771insGL, N771_H773dupNPH, N771_P772insN, N771_P772insH, N771_P772insV, P772_H773insDNP, P772_H773insPNP, H773_V774insNPH, H773_V774insH, H773_V774insPH, H773_V774insAH и P772_H773insPNP. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора EGFR, второго соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или иммунотерапии).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, анализ, используемый для определения того, имеет ли субъект нарушение регуляции гена *EGFR* или киназы EGFR, или экспрессии, активности или уровня любого из них, с использованием образца от субъекта, может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, FISH-анализ с распадом, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, FACS-анализ, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в реальном времени). Как хорошо известно в данной области техники, анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В анализах можно использовать другие способы обнаружения, известные в данной области техники, для обнаружения нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровней любого из них (см., например, цитируемые в настоящем документе ссылки). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой биологический образец или образец биопсии (например, образец биопсии, залитый парафином) субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект

представляет собой субъекта с подозрением на EGFR-ассоциированный рак, субъекта, имеющего один или несколько симптомов EGFR-ассоциированного рака, и/или субъекта, имеющего повышенный риск развития EGFR-ассоциированного рака.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них можно идентифицировать с помощью жидкостной биопсии (по-разному называемой жидкостной биопсией или жидкофазной биопсией). См., например, Karachaliou et al., “Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Способы жидкостной биопсии можно использовать для выявления общей массы опухоли и/или нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них. Жидкие биопсии могут быть выполнены на биологических образцах, относительно легко полученных от субъекта (например, путем простого забора крови), и, как правило, являются менее инвазивными, чем традиционные способы, используемые для обнаружения опухолевой массы и/или нарушения регуляции гена EGFR, киназы *EGFR* или экспрессии или активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления, жидкие биопсии можно использовать для выявления наличия нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них на более ранней стадии, чем традиционные способы. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец, используемый для жидкой биопсии, может включать кровь, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, кистозную жидкость, кал, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток (СТС) можно использовать жидкую биопсию. В некоторых вариантах осуществления, для обнаружения бесклеточной ДНК можно использовать жидкую биопсию. В некоторых вариантах осуществления, бесклеточная ДНК, обнаруженная с помощью жидкой биопсии, представляет собой циркулирующую ДНК опухоли (цодНК), полученную из опухолевых клеток. Анализ цодНК (например, с использованием чувствительных методов обнаружения, таких как, помимо прочего, секвенирование следующего поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ) можно использовать для выявления нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или выражение или активность или уровень любого из них.

Термин «HER2-ассоциированное заболевание или нарушение», используемый в настоящем документе, относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровней любого (например, одного или нескольких) из них (например, любого из типов нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2, домена киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них, как описано в настоящем документе). Неограничивающие примеры HER2-ассоциированного заболевания или нарушения включают, например, рак.

Термин «HER2-ассоциированный рак», используемый в настоящем документе,

относится к видам рака, ассоциированным или имеющим нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* (также называемой в настоящем документе белком *HER2*), или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них. В настоящем документе описаны неограничивающие примеры *HER2*-ассоциированного рака.

В некоторых вариантах осуществления, *EGFR*-ассоциированный рак также представляет собой *HER2*-ассоциированный рак. Например, *EGFR*-ассоциированный рак, также может иметь нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них.

Фраза «нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них» относится к генетической мутации (например, мутации в гене *HER2*, которая приводит к экспрессии белка *HER2*, который включает делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком *HER2* дикого типа, мутацию в гене *HER2*, которая приводит к экспрессии белка *HER2* с одной или несколькими точечными мутациями по сравнению с белком *HER2* дикого типа, мутацию в гене *HER2*, которая приводит к экспрессии белка *HER2* по меньшей мере с одной вставленной аминокислотой по сравнению с белком *HER2* дикого типа, дупликации гена, которая приводит к повышенному уровню белка *HER2* в клетке, или мутации в регуляторной последовательности (например, промоторе и/или энхансере), которая приводит к повышенному уровню белка *HER2* в клетке), варианту альтернативного сплайсинга мРНК *HER2*, который приводит к белку *HER2* с делецией по меньшей мере одной аминокислоты в белке *HER2* по сравнению с белком *HER2* дикого типа), или повышенной экспрессии (например, повышенным уровнем) киназы *HER2* дикого типа в клетке млекопитающего из-за aberrантной клеточной передачи сигналов и/или нарушения регуляции аутокринной/паракринной передачи сигналов (например, по сравнению с контрольной не раковой клеткой). В качестве другого примера, нарушение регуляции гена *HER2*, белка *HER2*, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть мутацией в гене *HER2*, который кодирует белок *HER2*, который является конститутивно активным или имеет повышенную активность по сравнению с белком, кодируемым геном *HER2*, который не включает мутацию. Неограничивающие примеры белковых слияний киназы *HER2* и точечных мутаций/вставок/делеций описаны в **Таблицах 3-5**. Такая мутация и сверхэкспрессия связаны с развитием различных видов рака (Moasser. *Oncogene*. 2007 Oct 4; 26(45): 6469-6487).

Соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты применимы для лечения заболеваний и нарушений, таких как *HER2*-ассоциированные заболевания и нарушения, например, пролиферативные нарушения, такие как рак, включая гемобластоз и солидные опухоли (например, прогрессирующие солидные опухоли).

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них может быть вызвано

активирующей мутацией в гене *HER2*. Типовые слияния или точечные мутации, вставки и делеции киназы *HER2*, показанные в **Таблицах 3-5**, могут быть вызваны активирующей мутацией.

Термин «активирующая мутация» в отношении *HER2* описывает мутацию в гене *HER2*, которая приводит к экспрессии киназы *HER2*, обладающей повышенной киназной активностью, например, по сравнению с киназой *HER2* дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. Например, активирующей мутацией может быть мутация в гене *HER2* (которая приводит к экспрессии киназы *HER2*, имеющей одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) аминокислотных замены (например, любую комбинацию любой из аминокислотных замен, описанных в настоящем документе), которые обладают повышенной киназной активностью, например, по сравнению с киназой *HER2* дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере, активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене *HER2*, которая приводит к экспрессии киназы *HER2*, которая имеет одну или несколько (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) удаленных аминокислот, например, по сравнению с киназой *HER2* дикого типа, например, при анализе в идентичных условиях. В другом примере, активирующая мутация может представлять собой мутацию в гене *HER2*, которая приводит к экспрессии киназы *HER2*, которая имеет по меньшей мере одну (например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 14, по меньшей мере 16, по меньшей мере 18 или по меньшей мере 20) вставленную аминокислоту по сравнению с киназой *HER2* дикого типа, например, типовой киназой *HER2* дикого типа, описанной в настоящем документе, например, при анализе в идентичных условиях. Дополнительные примеры активирующих мутаций известны в данной области техники.

Термин «*HER2* дикого типа» или «киназа *HER2* дикого типа» описывает нуклеиновую кислоту *HER2* (например, ген *HER2* или мРНК *HER2*) или белок (например, белок *HER2*), который обнаруживается у субъекта, не имеющего *HER2*-ассоциированное заболевание, например, *HER2*-ассоциированный рак (и необязательно также не имеющего повышенного риска развития *HER2*-ассоциированного заболевания и/или не подозреваемого в наличии *HER2*-ассоциированного заболевания) или обнаруживается в клетке или ткани субъекта, у которого нет *HER2*-ассоциированного заболевания, например, *HER2*-ассоциированного рака (и, необязательно, также нет повышенного риска развития *HER2*-ассоциированного заболевания и/или нет подозрений на *HER2*-ассоциированное заболевание).

В настоящем документе предложен способ лечения *HER2*-ассоциированного рака (у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически

приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Например, в настоящем документе предложены способы лечения HER2-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где способ включает: а) обнаружение нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них в пробе от субъекта; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или несколько точечных мутаций/вставок белка киназы HER2. Неограничивающие примеры белковых слияний киназы HER2 и точечных мутаций/вставок/делеций описаны в **Таблицах 3-5**. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы HER2 выбраны из группы, состоящей из S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L, V842I, Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP и P780_Y781insGSP. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы HER2 представляют собой точечные мутации/вставки/делеции экзона 20, выбранные из группы, состоящей из V773M, G776C, G776V, G776S, V777L, V777M, S779T, P780L, S783P, M774AYVM, M774del insWLV, A775_G776insYVMA, A775_G776insAVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVAG, A775insV G776C, A775_G776insI, G776del insVC2, G776del insVV, G776del insLC, G776C V777insC, G776C V777insV, V777_G778insCG, G778_S779insCPG и P780_Y781insGSP. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы HER2 представляют собой точечные мутации/вставки/делеции экзона 20, выбранные из группы, состоящей из Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP и P780_Y781insGSP.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, рак (например, HER2-ассоциированный рак) выбран из гемобластоза (например, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы и лейкоза, такого как острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый промиелоцитарный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз (ALL)), альвеолярной рабдомиосаркомы, рака ткани центральной или периферической нервной системы, эндокринного или нейроэндокринного рака, включая множественные нейроэндокринные опухоли типа I и типа II, опухолей Ли-Фраумени, альвеолярной рабдомиосаркомы, рака кости, рака головного мозга, рака молочной железы, рака ануса, анального канала или аноректума, рака глаза, рака внутривисцеральных желчных протоков, рака суставов, рака шеи, желчного пузыря или плевры, рака носа, полости носа или среднего уха, рака трахеи, рака ротовой полости, рака ротоглотки, рака носоглотки, рака дыхательных путей, рака мочеполовой системы, рака вульвы, рака толстой кишки, рака пищевода, рака шейки матки, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, рака гортаноглотки, рака почки, рака гортани, рака печени, рака легкого, злокачественной мезотелиомы, меланомы, множественной миеломы, рака носоглотки, неходжкинской лимфомы, рака яичников, рака

поджелудочной железы, включая рак островковых клеток поджелудочной железы, рака брюшины, сальника и рака брыжейки, рака глотки, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки (например, почечно-клеточного рака (RCC)), рака тонкой кишки, рака мягких тканей, рака желудка, рака яичек, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, опухолей гипофиза, опухолей надпочечников, рака мочеточника, рака желчных путей и рака мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из: рака головы и шеи, яичников, шейки матки, рака мочевого пузыря и пищевода, рака поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, желудка, молочной железы, рака эндометрия и толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака легких, например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), бронхиолоальвеолярной карциномы. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, меланому, рак толстой кишки, рак почки, лейкоз, рак легкого или рак молочной железы. В некоторых случаях, рак представляет собой меланому, рак толстой кишки, рак почки, лейкоз или рак молочной железы.

В некоторых таких вариантах осуществления, соединения, представленные в настоящем документе, применимы для лечения первичной опухоли головного мозга или метастатической опухоли головного мозга. Например, соединения можно использовать для лечения одной или нескольких глиом, таких как глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома), астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом и смешанных глиом, менингиом, медуллобластом, ганглиоглиом, шванном (нейрилеммом) и краниофарингиом (см., например, Liu et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 May 23;38(1):219); и Ding et al. *Cancer Res.* 2003 Mar 1;63(5):1106-13). В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга, например, метастатическую опухоль головного мозга от рака легких, меланомы, рака молочной железы, рака яичников, колоректального рака, рака почки, рака мочевого пузыря или недифференцированной карциномы. В некоторых вариантах осуществления, опухоль головного мозга представляет собой метастатическую опухоль головного мозга от рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого). В некоторых вариантах осуществления, соединения, предложенные в настоящем документе, проявляют пенетрантность в головной мозг и/или центральную нервную систему (ЦНС). В некоторых вариантах осуществления, пациент ранее лечился другим противораковым агентом, например, другим ингибитором EGFR и/или HER2 (например, соединением, которое не является соединением Формулы I) или мультитаргетным ингибитором киназы.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак В-клеточного происхождения. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, зависящий от происхождения. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, зависящий от происхождения, при котором HER2 или нарушение регуляции

гена *HER2*, киназы HER2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них играет роль в инициации и/или развитии рака.

В настоящем документе также предложен способ лечения субъекта, который диагностирован или идентифицирован как имеющий HER2-ассоциированный рак, например, любой из типичных HER2-ассоциированных раков, описанных в настоящем документе, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает одну или несколько делеций (например, делецию аминокислоты в положении 12), вставок или точечных мутаций в киназе HER2. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает делецию одного или нескольких остатков киназы HER2, что приводит к повышенной сигнальной активности HER2.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *HER2*, которая приводит к продуцированию киназы HER2, имеющей одну или несколько аминокислотных замен, вставок или делеций по сравнению с киназой HER2 дикого типа (см., например, точечные мутации, перечисленные в **Таблице 3**). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *HER2*, которая приводит к продуцированию киназы HER2, имеющей одну или несколько аминокислотных замен, вставок или делеций в **Таблице 3**.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них включает вставку одного или нескольких остатков в экзон 20 гена HER2 (например, любую вставку экзонов 20, описанных в **Таблице 1a** и **1b**). Экзон 20 HER2 имеет две основные области: с-спираль (остатки 770-774) и петлю, следующую за с-спиралью (остатки 775-783). В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них включает вставку одного или нескольких остатков экзона 20, выбранных из группы, состоящей из: Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP и P780_Y781insGSP.

Таблица 3. Аминокислотные замены/вставки/делеции белка HER2^A

Аминокислотные положения	Неограничивающие типовые мутации	Неограничивающие типовые HER2-ассоциированные раки
--------------------------	----------------------------------	--

122	P122L ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки
263	I263T ⁷	Рак прямой и ободочной кишки ⁷
265	E265K ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки
270	A270S ⁶	Рак молочной железы
292	G292R ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки
309	G309A ³ , G309E ¹⁵	Рак молочной железы
310	S310F ⁷ , S310Y ⁸	Рак прямой и ободочной кишки ⁷
311	C311R ⁸	
313	L313V ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки
429	S429R ¹⁵ , S429H ¹⁵	
466	A466T ⁷	Рак прямой и ободочной кишки ⁷
648	A648V ¹⁰	Рак мочевыводящих путей
650	P650L ¹⁰ , P650S ¹⁰	Меланома, Рак матки
651	L651V ¹⁰	Рак молочной железы, Рак шейки матки
652	T652M ¹⁰ , T652R ¹⁰	Рак легкого, Рак прямой и ободочной кишки, Рак печени, Рак головы и шеи, Рак эндометрия, Рак яичников
653	S653C ¹⁰ , S653P ¹⁰	Рак молочной железы ¹⁰ , Рак мочевыводящих путей, Рак молочной железы, Рак прямой и ободочной кишки, Рак печени, Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
654	I654T ¹⁰ , I654M ¹⁰ , I654L ¹⁰	Рак нижних отделов ЖКТ, Нейроэндокринный рак, Рак молочной железы, Рак пищевода, Рак мягких тканей
655	I655M ¹⁰ , I655V ¹⁴	Рак легкого, Рак прямой и

		ободочной кишки, Рак яичников, Рак мочевыводящих путей
656	S656C ¹⁰	Рак пищевода
657	A657V ¹⁰	Рак предстательной железы, Рак прямой и ободочной кишки
659	V659E ¹⁰ , V659D ¹⁰ , V659L ¹⁰ , V659F ¹⁰ ,	Рак легкого ¹⁰ , Рак желчевыводящих путей, Рак прямой и ободочной кишки, Рак молочной железы, Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
659-661	V659_I661>VVEGI ¹⁰	Рак легкого
659-660	V659_G660>ER ¹⁰	Рак легкого
660	G660D ¹⁰	Рак желчевыводящих путей ¹⁰ , Рак легкого, Рак мочевыводящих путей, Рак прямой и ободочной кишки, Glioma, Рак нижних отделов ЖКТ, Рак желудка, Рак печени, Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
661	I661V ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки
662	L662V ¹⁰	Рак шейки матки, Рак легкого, Рак молочной железы
663	L663P ¹⁰	Рак мягких тканей
664	V664F ¹⁰ , V664I ¹⁰	Рак легкого, Рак молочной железы, Рак желудка
665	V665M ¹⁰	Рак предстательной железы, Рак прямой и ободочной кишки
665-666	V665_V666del ¹⁰	Рак молочной железы
666	V666I ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки
667	L667* ¹⁰ , L667S ¹⁰	Рак молочной железы, Рак мягких тканей
668	G668E ¹⁰ , G668R ¹⁰	Глиома, Рак легкого
669	V669A ¹⁰ , V669L ¹⁰	Рак желчевыводящих путей, Рак

		молочной железы, Глиома
672	G672R ¹⁰	Другой SSC, Рак легкого
673	I673F ¹⁰ , I673M ¹⁰ , I673V ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки, Рак легкого
674	L674V ¹⁰ , L674I ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки, Рак легкого
675	I675M ¹⁰ , I675T ¹⁰ , I675L ¹⁰	Рак легкого, Рак мочевыводящих путей, Рак щитовидной железы
676	K676M ¹⁰	Рак легкого
677	R677* ¹⁰ , R677L ¹⁰ , R677Q ¹⁰	Рак легкого, Рак эндометрия, Рак поджелудочной железы, Нейроэндокринный рак, Рак прямой и ободочной кишки, Глиома, Миелома
678	R678Q ⁷ , R678W ¹⁰ , R678P ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки ⁷ , Рак желудка ¹⁰ , Рак желчевыводящих путей ¹⁰ , Рак мочевыводящих путей ¹⁰ , Рак яичников ¹⁰ , Рак эндометрия ¹⁰ , Карцинома неизвестной первичной локализации ¹⁰ , Рак легкого ¹⁰ , Рак аппендикса ¹⁰ , Рак поджелудочной железы ¹⁰ , Рак молочной железы ¹⁰ , Нейроэндокринный рак ¹⁰ , Рак шейки матки ¹⁰ , Рак нижних отделов ЖКТ ¹⁰ , Рак предстательной железы ¹⁰ , Рак печени ¹⁰ , Рак центральной нервной системы (не глиома) ¹⁰ , Меланома ¹⁰ , Рак слюнной железы ¹⁰ , Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
679	Q679E ¹⁰ , Q679H ¹⁰	Рак поджелудочной железы, Рак прямой и ободочной кишки

680	Q680del ¹⁰	Рак шейки матки
681	K681N ¹⁰	Рак легкого
682	I682T ¹⁰ , I682M ¹⁰	Рак эндометрия, Рак прямой и ободочной кишки
683	R683W ¹⁰ , R683Q ¹⁰	Рак молочной железы, Рак поджелудочной железы, Рак эндометрия, Рак костей, Рак прямой и ободочной кишки,
684	K684N ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки
685	Y685H ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки, Карцинома неизвестной первичной локализации
686	T686M ¹⁰ , T686A ¹⁰ , T686R ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки, Рак мочевыводящих путей, Рак яичников, Рак эндометрия
688	R688L ¹⁰ , R688W ¹⁰ , R688Q ¹⁰	Рак кожи, Рак прямой и ободочной кишки, Меланома
689	R689K ¹⁰ , R689I ¹⁰	Рак легкого, Рак эндометрия
691	L691R ¹⁰	Рак эндометрия
693	E693K ¹⁰ , E693G ¹⁰	Рак яичников, Меланома, Рак прямой и ободочной кишки, Рак молочной железы, Карцинома неизвестной первичной локализации
694	T694M ¹⁰ , T694S ¹⁰	Карцинома неизвестной первичной локализации, Рак прямой и ободочной кишки, Рак поджелудочной железы
695	E695K ¹⁰	Меланома, Рак мочевыводящих путей
697	V697L ¹⁰ , V697M ¹⁰ , V697del ¹⁰	Рак молочной железы, Рак легкого, Рак яичников, Рак нижних отделов ЖКТ, Рак прямой и ободочной кишки, Рак кожи, Рак

		поджелудочной железы, Рак слюнной железы, Карцинома неизвестной первичной локализации, Рак шейки матки, Рак эндометрия, Рак желудка,
699	P699del ¹⁰ , P699S	Рак эндометрия
701	T701I ¹⁰	Рак яичников
702	P702S ¹⁰ , P702L ¹⁰	Рак желудка, Рак нижних отделов ЖКТ, Карцинома неизвестной первичной локализации, Рак эндометрия, Рак молочной железы, Рак яичников, Рак печени
704	G704E ¹⁰ , G704R ¹⁰	Глиома, Рак прямой и ободочной кишки
705	A705V ¹⁰	Рак прямой и ободочной кишки, Рак мягких тканей
706	M706V ¹⁰	Рак молочной железы
707	P707L ¹⁰	Рак мягких тканей
709	Q709L ¹⁰ , Q709K ¹⁰	Глиома, Рак легкого, Рак нижних отделов ЖКТ
710	A710V ¹⁰	Рак легкого
711	Q711H ¹⁰	Рак молочной железы, Рак легкого
712	M712L ¹⁰	Нейроэндокринный рак, Рак пищевода
713	R713Q ¹⁰ , R713W ¹⁰ , R713L ¹⁰	Рак предстательной железы, Рак легкого, Рак эндометрия
726	L726I ¹⁵ , L726F ¹⁵	
733	733I ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
755	L755S ^{2,7} , L755W ³ , L755P ⁸ , L755F ¹⁴	Аденокарцинома легкого ² , Рак молочной железы ³ , Метастазы в кости из рака молочной железы ⁵ , Рак прямой и ободочной кишки ⁷ , Метастатический рак прямой и

		ободочной кишки ¹¹
755-759	del. 755-759 ³	Рак молочной железы ³
760	S760A ¹⁵	
767	I767M ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
769	D769H ² , D769Y ³ , D769N ¹¹	Аденокарцинома легкого ² , Рак молочной железы ³ , Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
773	V773M ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
776	G776C ² , G776V ⁸ , G776S ¹¹	Аденокарцинома легкого, Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
777	V777L ^{2,7} , V777M ²	Аденокарцинома легкого ² , Рак молочной железы ³ , Метастазы в кости из рака молочной железы ⁵ , Рак прямой и ободочной кишки ⁷ , Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
779	S779T ⁸	Рак молочной железы
780	P780ins ³ , P780L ¹⁵	Рак молочной железы ³
783	S783P2	Рак молочной железы
784	R784G ¹²	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹²
785	L785F ¹⁵	Рак молочной железы
798	T798I ⁴ , T798M ¹⁵	Рак молочной железы
835	Y835F ¹⁵	
838	R838Q ¹⁵	
842	V842I ^{3,7}	Рак молочной железы ³ , Рак прямой и ободочной кишки ⁷ , Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
862	T862A ¹¹	Метастатический рак прямой и

		ободочной кишки ¹¹
866	866M ⁷	Рак прямой и ободочной кишки ⁷
868	R868W ⁷	Рак прямой и ободочной кишки ⁷
869	L869R ⁴	Рак молочной железы
869+798	L869R+T798I ⁴	Рак молочной железы
878	H878Y ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
887	M887I ¹⁵	
896	R896C ³ , R896H ¹¹	Рак молочной железы ³ , Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
896+755	R896C+L755W ³	Рак молочной железы ³
1136	Q1136fs*5 ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
1170	P1170fs*88+ ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
1189	G1189fs*9 ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
1201	G1201V ¹⁵	
1219	N1219S ⁷	Рак прямой и ободочной кишки ⁷
1232	A1232fs*25+ ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
Экзон 16	Делция ¹¹	Метастатический рак прямой и ободочной кишки ¹¹
Делции и вставки экзона 20		
	M774AYVM ¹³	Немелкоклеточный рак легкого ¹³
	M774delinsWLV ⁹	Немелкоклеточный рак легкого ⁹
	A775_G776insYVMA (с. 2324_2325ins12) ¹	Аденокарцинома легкого
	A775_G776insAVMA (с. 2324_2325ins12) ¹⁴	Аденокарцинома легкого
	A775_G776insSVMA ⁹	Немелкоклеточный рак легкого ⁹
	A775_G776insVAG ¹⁴	Аденокарцинома легкого
	A775insV G776C ⁸	

	A775_G776insI ⁹	Немелкоклеточный рак легкого ⁹
	G776delinsVC ^{2,8} ; G776delinsVV ⁸ ; G776delinsLC ⁹	Аденокарцинома легкого
	G776C V777insC ⁸ ; G776C V777insV ⁸	
	V777_G778insCG ² , V777_G778insGSP ¹⁶	Аденокарцинома легкого ² , Немелкоклеточный рак легкого ¹⁶
	G778_S779insCPG ⁹	Немелкоклеточный рак легкого ⁹
	P780_Y781insGSP ^{2,8}	Аденокарцинома легкого

^A Показанные мутации HER2 могут быть активирующими мутациями и/или придавать повышенную резистентность HER2 к ингибитору HER2 и/или мультитаргетному ингибитору киназы (МКИ), например, по сравнению с HER2 дикого типа

¹ Li et al. J Thorac Oncol. 2016 Mar;11(3):414-9.

² Arcila et al. Clin Cancer Res. 2012 Sep 15; 18(18): 10,1158/1078-0432.CCR-12-0912.

³ Bose et al. Cancer Discov. 2013 Feb;3(2):224-37.

⁴ Hanker et al. Cancer Discov. 2017 Jun;7(6):575-585.

⁵ Christgen et al. Virchows Arch. 2018 Nov;473(5):577-582.

⁶ Si et al. Cancer Biomark. 2018;23(2):165-171.

⁷ Kavuri et al. Cancer Discov. 2015 Aug; 5(8): 832-841.

⁸ Robichaux et al. Nat Med. 2018 May; 24(5): 638-646.

⁹ Kosaka et al. Cancer Res. 2017 May 15; 77(10): 2712-2721.

¹⁰ Pahuja et al. Cancer Cell. 2018 Nov 12; 34(5): 792-806.e5.

¹¹ Ross et al. Cancer. 2018 Apr 1;124(7):1358-1373.

¹² Gharib et al. J Cell Physiol. 2019 Aug;234(8):13137-13144.

¹³ Krawczyk et al. Oncol Lett. 2013 Oct; 6(4): 1063-1067.

¹⁴ Lai et al. Eur J Cancer. 2019 Mar; 109: 28-35.

¹⁵ Sun et al. J Cell Mol Med. 2015 Dec; 19(12): 2691-2701.

¹⁶ Xu et al. Thorac Cancer. 2020 Mar;11(3):679-685.

В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них включает вариацию сплайсинга в мРНК HER2, которая приводит к экспрессированному белку, представляющему собой альтернативно сплайсированный вариант HER2, имеющий меньше одного удаленного остатка (по сравнению с киназой HER2 дикого типа), что приводит к конститутивной активности киназного домена HER2. В некоторых вариантах осуществления, вариант сплайсинга HER2 представляет собой Δ16HER-3 или p95HER-2. См., например, Sun et al. J Cell Mol Med. 2015 Dec; 19(12): 2691-2701.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы

HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них может быть вызвано вариацией сплайсинга мРНК HER2, что приводит к экспрессии измененного белка HER2, обладающего повышенной резистентностью к ингибированию ингибитором HER2, ингибитором тирозинкиназы (ТКИ) и/или мультитаргетным ингибитором киназы (МКИ), например, по сравнению с киназой HER2 дикого типа (например, вариантами HER2, описанными в настоящем документе). См., например, Rexer and Arteaga. Crit Rev Oncog. 2012; 17(1): 1-16.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них включает одну или несколько хромосомных транслокаций или инверсий, приводящих к слияниям генов HER2, соответственно. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них является результатом генетических транслокаций, в которых экспрессируемый белок представляет собой слитый белок, содержащий остатки белка-партнера, отличного от HER2, и включает минимум функционального домена киназы HER2, соответственно.

Таблица 4. Типовые слитые белки HER2 и раки

Неограничивающие типовые слияния HER2	Неограничивающие типовые HER2-ассоциированные раки
ZNF207_ex2/HER2_ex18 ¹	Рак желудка
MDK_ex4/HER2_ex11 ¹	Рак желудка
NOS2_ex2/HER2_ex2 ¹	Рак желудка

¹ Yu et al. J Transl Med. 2015; 13: 116.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *HER2*, которая дает продуцирование киназы HER2, которая имеет одну или несколько аминокислотных замен или вставок или делеций в гене *HER2*, которая дает продуцирование киназы HER2, которая имеет одну или несколько вставленных или удаленных аминокислот, по сравнению с киназой HER2 дикого типа.

В других вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает по меньшей мере одну точечную мутацию в гене *HER2*, которая дает продуцирование киназы HER2, которая имеет одну или несколько аминокислотных замен по сравнению с киназой HER2 дикого типа и которая имеет повышенную резистентность к соединению Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)), или его фармацевтически приемлемой соли, по сравнению с киназой HER2 дикого типа или киназой HER2, не включающей ту же мутацию.

Типовая последовательность зрелого белка HER2 человека (№ UniProtKB P04626) (SEQ ID NO: 2)

MELAALCRWG LLLALLPPGA ASTQVCTGTD MKLRLPASPE THLDMLRHLY

QGCQVVQGNL	ELTYLPTNAS	LSFLQDIQEV	QGYVLIHNSQ	VRQVPLQRLR
IVRGTQLFED	NYALAVLDNG	DPLNNTTPVT	GASPGGLREL	QLRSLTEILK
GGVLIQRNPQ	LCYQDTILWK	DIFHKNNQLA	LTLIDTNRSR	ACHPCSPMCK
GSRCWGESSE	DCQSLTRTVC	AGGCARCKGP	LPTDCCHEQC	AAGCTGPKHS
DCLACLHFNH	SGICELHCPA	LVTYNTDTFE	SMPNPEGRYT	FGASCVTACP
YNYLSTDVGS	CTLVCPLHNQ	EVTAEDGTQR	CEKCSKPCAR	VCYGLGMEHL
REVRAVTSAN	IQEFAGCKKI	FGSLAFLPES	FDGDPASNTA	PLQPEQLQVF
ETLEEITGYL	YISAWPDSLP	DLSVFQNLQV	IRGRILHNGA	YSLTLQGLGI
SWLGLRSLRE	LGSGLALIH	NTHLCFVHTV	PWDQLFRNPH	QALLHTANRP
EDECVGEGLA	CHQLCARGHC	WPGGPTQCVN	CSQFLRGQEC	VEECRVLQGL
PREYVNARHC	LPCHPECQPQ	NGSVTCFGPE	ADQCVACAHY	KDPPFCVARC
PSGVKPDLSY	MPIWKFPDEE	GACQPCPINC	THSCVDLDDK	GCPAEQRASP
LTSIISAVVG	ILLVVVLGVV	FGILIKRRRQ	KIRKYTMRRL	LQETELVEPL
TPSGAMPNQA	QMRILKETEL	RKVKVLGSGA	FGTVYKGIWI	PDGENVKIPV
AIKVLRENTS	PKANKEILDE	AYVMAGVGSP	YVSRLLGICL	TSTVQLVTQL
MPYGCLLDHV	RENRRGLGSQ	DLLNWCMIQA	KGMSYLEDVR	LVHRDLAARN
VLVKSPTHVK	ITDFGLARLL	DIDETEHAD	GGKVPIKWMA	LESILRRRFT
HQSDVWSYGV	TVWELMTFGA	KPYDGIPARE	IPDLLEKGER	LPQPPICTID
VYMIMVKCWM	IDSECRPRFR	ELVSEFSRMA	RDPQRFVVIQ	NEDLGPASPL
DSTFYRSLLE	DDDMGDLVDA	EEYLVPQQGF	FCPDAPGAG	GMVHHRHRSS
STRSGGGDLT	LGLEPSEEEA	PRSPLAPSEG	AGSDVFDGDL	GMGAAKGLQS
LPTHDPSPQL	RYSEDPTVPL	PSETDGYVAP	LTCSPQPEYV	NQPDVRPQPP
SPREGPLPAA	RPAGATLERP	KTLSPGKNGV	VKDVFAFGGA	VENPEYLTPQ
GGAAPQPHPP	PAFSPAFDNL	YYWDQDPPER	GAPPSTFKGT	PTAENPEYLG
LDVPPV				

В некоторых вариантах осуществления, нарушенная регуляция гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии или активности или уровня любого из них, включает по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору *HER2* в гене *HER2*, которая дает продуцирование киназы *HER2*, которая имеет одну или несколько из аминокислотных замен, вставок или делеций, как описано **Таблице 5**. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), или (I-k)) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты применяют в лечении субъектов, у которых развились раки с мутациями резистентности к ингибитору *HER2* (например, которые дают повышенную резистентность к первому ингибитору *HER2*, например, замена в положении аминокислоты 755 или 798 (например, L755S, L755P, T798I и T798M), и/или одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору *HER2*, перечисленных в **Таблице 5**) путем либо дозирования в комбинации, либо в виде последующей или дополнительной (например, последующей) терапии к существующим лекарственным способам лечения (например, другим ингибиторам *HER2*; например, первому или второму ингибиторам *HER2*).

Таблица 5. Мутации резистентности аминокислот белка *HER2*

Аминокислотные положения	Неограничивающие типовые мутации	Неограничивающие типовые HER2-ассоциированные раки
726	L726I, L726F ²	Рак молочной железы
755	L755S ² , L755P ²	Рак молочной железы
780	P780L ²	Рак молочной железы
783	S783P ²	Рак молочной железы
785	L785F ²	Рак молочной железы
798	T798I ¹ , T798M ²	Рак молочной железы

¹ Hanker et al. Cancer Discov. 2017 Jun;7(6):575-585.

² Sun et al. J Cell Mol Med. 2015 Dec; 19(12): 2691-2701.

Используемый в настоящем документе термин «первый ингибитор HER2» или «первый ингибитор HER2» представляет собой ингибитор HER2, как определено в настоящем документе, но который не включает соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «второй ингибитор HER2» или «второй ингибитор HER2» представляет собой ингибитор HER2, как определено в настоящем документе, но который не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Когда в способе, предложенном в настоящем документе, присутствуют как первый, так и второй ингибитор HER2, первый и второй ингибиторы HER2 различны. В некоторых вариантах осуществления, первый и/или второй ингибитор HER2 связывается в другом месте, чем соединение Формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления, первый и/или второй ингибитор HER2 может ингибировать димеризацию HER2, в то время как соединение Формулы (I) может ингибировать активный центр. В некоторых вариантах осуществления, первый и/или второй ингибитор HER2 может представлять собой аллостерический ингибитор HER2, в то время как соединение Формулы (I) может ингибировать активный сайт HER2.

Примеры первого и второго ингибиторов HER2 описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, первый или второй ингибитор HER2 можно выбрать из группы, состоящей из: трастузумаба (например, TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), пертузумаба (например, PERJETA®), трастузумаба эмтансина (Т-DM1 или адо-трастузумаба эмтансина, например, KADCYLA®), лапатиниба, KU004, нератиниба (например, NERLYNX®), дакомитиниба (например, VIZIMPRO®), афатиниба (GILOTRIF®), тукатиниба (например, TUKYSA™), эрлотиниба (например, TARCEVA®), пиротиниба, позиотиниба, CP-724714, CUDC-101, сапитиниба (AZD8931), танеспимицина (17-AAG), IPI-504, PF299, пелитиниба, S-22261 1 и AEE-788.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или их фармацевтически

приемлемые соли и сольваты применимы для лечения рака, который, как было установлено, имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2 (которые приводят к повышенной резистентности к первому или второму ингибитору HER2, например замены, описанные в **Таблице 5**, включая замены в положении аминокислоты 755 или 798 (например, L755S, L755P, T798I и T798M)). В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2 встречаются в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей мутантный белок HER2 (например, мутантный белок HER2, имеющий любую из мутаций, описанных в **Таблице 3**), что приводит к образованию мутантного белка HER2, который проявляет резистентность к ингибитору HER2.

Как и EGFR, рецептор 2 эпидермального фактора роста (HER2) принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ (RTK) ErbB и выполняет критически важные функции в физиологии эпителиальных клеток (Schlessinger J (2014) *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6, a008912; и Moasser. *Oncogene*. 2007 Oct 4; 26(45): 6469-6487). Он часто мутирует и/или сверхэкспрессируется при различных типах рака человека и является мишенью многих противораковых терапий, принятых в настоящее время в клинической практике (Moasser. *Oncogene*. 2007 Oct 4; 26(45): 6469-6487).

Соответственно, в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, у которого выявлен или диагностирован рак, связанный с HER2, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, субъект, у которого был идентифицирован или диагностирован рак, связанный с HER2, с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них у субъекта или в образце биопсии субъекта, или путем проведения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, тест или анализ предоставляется в виде набора. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой HER2-ассоциированный рак. Также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает: (a) обнаружение HER2-ассоциированного рака у субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора HER2, второго соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее лечился первым ингибитором HER2 или ранее лечился другим противораковым способом лечения, например, по меньшей мере, частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта определяют наличие

HER2-ассоциированного рака с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, теста или анализа для выявления нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них у субъекта или в образце биопсии субъекта или путем выполнения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, тест или анализ предоставляется в виде набора. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой HER2-ассоциированный рак.

Также предложены способы лечения субъекта, которые включают выполнение анализа образца, полученного от субъекта, для определения наличия у субъекта нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них, и введение (например, специфическое или селективное введение) терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора HER2, второго соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или иммунотерапии). В некоторых вариантах осуществления этих способов, субъект ранее лечился первым ингибитором HER2 или ранее лечился другим противораковым способом лечения, например, по меньшей мере частичной резекцией опухоли или лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъект с подозрением на HER2-ассоциированный рак, субъект с одним или несколькими симптомами HER2-ассоциированного рака или субъект с повышенным риском развития HER2-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления, в анализе используется секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или FISH-анализ с распадом. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой жидкую биопсию. В настоящем документе описаны дополнительные неограничивающие анализы, которые могут быть использованы в этих способах. Дополнительные анализы также известны в данной области техники.

Используемый в настоящем документе термин «первый ингибитор HER2» или «первый ингибитор HER2» представляет собой ингибитор HER2, как определено в настоящем документе, который не включает соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «второй ингибитор HER2» или «второй ингибитор HER2» представляет собой ингибитор HER2, как определено в настоящем

документе, который не включает соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе. Когда в способе, предложенном в настоящем документе, присутствуют как первый, так и второй ингибитор HER2, первый и второй ингибиторы HER2 различаются.

Также предложено соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или их фармацевтически приемлемая соль, или их фармацевтическая композиция для применения при лечении HER2-ассоциированного рака у субъекта, у которого выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак, на стадии проведения анализа (например, анализа *in vitro*) на образце, полученном от субъекта, для определения наличия у субъекта нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них, где присутствие нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности, или уровня любого из них указывает на наличие у субъекта HER2-ассоциированного рака. Также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения HER2-ассоциированного рака у субъекта, у которого выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак на стадии проведения анализа на образце, полученном от субъекта, чтобы определить, имеет ли субъект нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, или экспрессии, активности или уровня любого из них, где наличие нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии или активности или уровня любого из них идентифицирует наличие у субъекта HER2-ассоциированного рака. Некоторые варианты осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, дополнительно включают запись в анамнезе субъекта (например, на машиночитаемом носителе) того, что у субъекта установлено нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них, посредством выполнения анализа, и ему следует вводить соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления, в анализе используется секвенирование следующего поколения, пиросеквенирование, иммуногистохимия или FISH-анализ с распадом. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ, одобренный регулирующим органом, например набор, одобренный FDA. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой жидкую биопсию.

Также предложено соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака у субъекта, нуждающегося в этом, или у субъекта, у которого выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак. Также предложено применение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, у которого выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта идентифицирован или диагностирован HER2-ассоциированный рак с помощью

одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора для выявления нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них, у субъекта или в образце биопсии субъекта. Как указано в настоящем документе, *HER2*-ассоциированный рак включает рак, описанный в настоящем документе и известный в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта был идентифицирован или диагностирован рак с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект имеет опухоль, положительную в отношении нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект может быть субъектом с опухолью(ями), которая(ые) является(ются) положительной(ыми) в отношении нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект может быть субъектом, опухоли которого имеют нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, у субъекта подозревают *HER2*-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложены способы лечения *HER2*-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где способ включает: а) обнаружение нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них в образце от субъекта; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них включает одну или несколько точечных мутаций/вставок/делеций белка киназы *HER2*. Неограничивающие примеры белковых слияний киназы *HER2* и точечных мутаций/вставок/делеций описаны в **Таблицах 3-5**. В некоторых вариантах осуществления, точечные мутации/вставки/делеции белка киназы *HER2* выбраны из группы, состоящей из точечной мутации в положении аминокислоты 310, 678, 755, 767, 773, 777 или 842 (например, S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L и V842I) и/или вставок или делеций в положениях аминокислоты 772, 775, 776, 777 и 780 (например, Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP и P780_Y781insGSP). В некоторых вариантах осуществления, точечная мутация/вставка/делеция белка киназы *HER2* представляет собой точечную мутацию/вставку/делецию экзона 20. В некоторых вариантах осуществления, точечная мутация/вставка/делеция экзона 20 *HER2* представляет собой точечную мутацию в

положении аминокислоты 773, 776, 777, 779, 780 и 783 (например, V773M, G776C, G776V, G776S, V777L, V777M, S779T, P780L и S783P) и/или вставку/делецию экзона 20, такую как вставка/делеция в положениях аминокислоты 774, 775, 776, 777, 778 и 780. В некоторых вариантах осуществления, вставка белка киназы HER2 представляет собой вставки экзона 20, выбранные из группы, состоящей из: A775_G776insYVMA, A775_G776insAVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVAG, A775insV G776C, A775_G776insI, G776del insVC2, G776del insVV, G776del insLC, G776C V777insC, G776C V777insV, V777_G778insCG, G778_S779insCPG и P780_Y781insGSP. В некоторых вариантах осуществления, мутация/вставка/делеция белка киназы HER2 представляет собой вставку/делецию экзона 20, выбранную из группы, состоящей из: Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP или P780_Y781insGSP. В некоторых вариантах осуществления, рак с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с помощью анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA. В некоторых вариантах осуществления, опухоль, положительная в отношении нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них, представляет собой опухоль, положительную в отношении одной или нескольких мутаций резистентности к ингибитору HER2. В некоторых вариантах осуществления опухоль с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них определяют с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например одобренного FDA.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, субъект имеет историю болезни, указывающую на то, что у субъекта имеется опухоль с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них. Также предложены способы лечения субъекта, которые включают введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему историю болезни, указывающую, что у субъекта нарушена регуляция гена *HER2*, киназы HER2, или экспрессия, или активность, или уровень любого из них.

В некоторых вариантах осуществления, способы, предложенные в настоящем документе, включают проведение анализа образца, полученного от субъекта, для определения наличия у субъекта нарушения регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии или уровня любого из них. В некоторых таких вариантах осуществления, способ также включает введение субъекту, у которого установлено нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2, или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение

того, что у субъекта нарушена регуляция гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии или уровня любого из них, с помощью анализа, проведенного на образце, полученном от субъекта. В таких вариантах осуществления, способ также включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *HER2* (например, любую из одной или нескольких точечных мутаций HER2, описанных в настоящем документе). Одна или несколько точечных мутаций в гене *HER2* могут привести, например, к трансляции белка HER2, имеющего одну или несколько из следующих аминокислотных замен: S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L и V842I. Одна или несколько точечных мутаций в гене *HER2* могут привести, например, к трансляции белка HER2, имеющего одну или несколько следующих аминокислотных замен экзона 20: V773M, G776C, G776V, G776S, V777L, V777M, S779T, P780L и S783P. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, или активности, или уровня любого из них представляет собой одну или несколько вставок в гене *HER2* (например, любую из одной или нескольких вставок HER2, описанных в настоящем документе). Одна или несколько вставок в гене *HER2* могут привести, например, к трансляции белка HER2, имеющего одну или несколько из следующих вставок экзона 20: M774AYVM, M774del insWLV, A775_G776insYVMA, A775_G776insAVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVAG, A775insV G776C, A775_G776insI, G776del insVC2, G776del insVV, G776del insLC, G776C V777insC, G776C V777insV, V777_G778insCG, G778_S779insCPG и P780_Y781insGSP. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько вставок в гене *HER2* могут приводить, например, к трансляции белка HER2, имеющего одну или несколько из следующих вставок экзона 20: Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP и P780_Y781insGSP. Некоторые варианты осуществления этих способов дополнительно включают введение субъекту другого противоракового агента (например, второго ингибитора HER2, второго соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или иммунотерапии).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, анализ, используемый для определения того, имеет ли субъект нарушение регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них, с использованием образца от субъекта может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с распадом, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественную ОТ-ПЦР в реальном времени). Как хорошо известно в данной области техники, анализы обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента. В анализах можно использовать другие способы обнаружения, известные в данной области техники, для обнаружения нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровней любого из них (см., например, цитируемые в настоящем документе ссылки). В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой биологический образец или образец биопсии (например, образец биопсии, залитый парафином) субъекта. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой субъекта с подозрением на *HER2*-ассоциированный рак, субъекта, имеющего один или несколько симптомов *HER2*-ассоциированного рака, и/или субъекта, у которого повышен риск развития *HER2*-ассоциированного рака.

В некоторых вариантах осуществления, нарушение регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них можно идентифицировать с помощью жидкостной биопсии (по-разному называемой жидкостной биопсией или жидкофазной биопсией). См., например, Karachialiou et al., “Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment”, *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Способы жидкостной биопсии можно использовать для выявления общей массы опухоли и/или нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них. Жидкие биопсии можно проводить на биологических образцах, относительно легко полученных от субъекта (например, путем простого забора крови), и, как правило, они менее инвазивны, чем традиционные способы, используемые для выявления опухолевой массы и/или нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии или активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления, жидкие биопсии можно использовать для выявления наличия нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них на более ранней стадии, чем традиционные способы. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец, используемый для жидкой биопсии, может включать кровь, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, кистозную жидкость, кал, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, для обнаружения циркулирующих опухолевых клеток (СТК) можно использовать жидкую биопсию. В некоторых вариантах осуществления, для обнаружения бесклеточной ДНК можно использовать жидкую биопсию. В некоторых вариантах осуществления, бесклеточная ДНК, обнаруженная с помощью жидкой биопсии, представляет собой циркулирующую ДНК опухоли (цодНК), полученную из опухолевых клеток. Анализ цодНК (например, с использованием чувствительных способов обнаружения, таких как, без ограничения, секвенирование нового поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ) можно использовать для выявления нарушения регуляции гена *HER2*, киназы *HER2* или экспрессии или активности или уровня любого из них.

Также предложен способ ингибирования активности EGFR в клетке, включающий приведение контакт клетки с соединением Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib),

(Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или **(Ik)**) или его фармацевтически приемлемой солью. Также предложен способ ингибирования активности HER2 в клетке, включающий контакт клетки с соединением Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой солью. Кроме того, в настоящем документе предложен способ ингибирования активности EGFR и HER2 в клетке, включающий контакт клетки с соединением Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, контакт происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления, контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, контакт происходит *in vivo*, где способ включает введение эффективного количества соединения Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему клетку с aberrантной активностью EGFR и/или активностью HER2. В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой любой рак, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой EGFR-ассоциированную раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой HER2-ассоциированную раковую клетку. Используемый в настоящем документе термин «контакт» относится к соединению указанных частей в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «контакт» киназы EGFR с соединением, предложенным в настоящем документе, включает введение соединения, предложенного в настоящем документе, индивидууму или субъекту, такому как человек, имеющему киназу EGFR, а также, например, введение соединения, предложенного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий киназу EGFR.

В настоящем документе также предложен способ ингибирования клеточной пролиферации *in vitro* или *in vivo*, включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения Формулы **(I)** (например, Формулы **(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij)** или **(Ik)**) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

Кроме того, в настоящем документе предложен способ увеличения гибели клеток *in vitro* или *in vivo*, включающий контакт клетки с эффективным количеством соединения Формулы **(I)** (например, Формулы **(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij)** или **(Ik)**) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе. Также в настоящем документе предложен способ увеличения гибели опухолевых клеток у субъекта. Способ включает введение субъекту эффективного соединения Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для увеличения гибели опухолевых клеток.

Фраза «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении субъекту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения заболевания или нарушения, связанного с киназой EGFR, или заболевания или нарушения, связанного с киназой HER2, (ii) ослабления, улучшения или устранения одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения

или (iii) отсрочивания появления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в настоящем документе. Количество соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, личность (например, вес) субъекта, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть обычным образом определено специалистом в данной области техники.

При использовании в качестве фармацевтических препаратов, соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)), включая их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, можно вводить в форме фармацевтических композиций, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе также предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, где способ включает:

(a) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего раком, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора EGFR, имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, которые придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором EGFR, ранее введенным субъекту; и

(b) введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом субъекту.

Кроме того, в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, где способ включает:

(a) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, страдающего раком, и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора EGFR, не имеет одной или нескольких мутаций резистентности к ингибитору EGFR, которые придают повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение субъекту дополнительных доз первого ингибитора EGFR.

Комбинации

В области медицинской онкологии обычной практикой является использование комбинации различных форм лечения для лечения каждого больного раком. В медицинской онкологии другим(и) компонентом(Uni) такого комбинированного лечения или терапии в дополнение к композициям, предложенным в настоящем документе, может быть, например, хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапевтические агенты, такие как другие ингибиторы киназ, ингибиторы сигнальной трансдукции и/или моноклональные антитела. Например, операция может быть открытой хирургией или минимально инвазивной хирургией. Соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia),

(Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или **(Ik)**) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты поэтому также могут быть использованы в качестве адьювантов при лечении рака, то есть их можно использовать в комбинации с одним или несколькими дополнительными видами лечения или терапевтическими агентами, например, химиотерапевтическим агентом, который работает по тому же или другому механизму действия. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать перед введением дополнительного терапевтического агента или дополнительной терапией. Например, нуждающемуся в этом субъекту можно вводить одну или несколько доз соединения Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени, с последующим проведением по меньшей мере частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах осуществления, лечение одной или несколькими дозами соединения Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли уменьшают размер опухоли (например, бремя опухоли) до, по меньшей мере, частичной резекции опухоли. В некоторых вариантах осуществления, нуждающемуся в этом субъекту можно вводить одну или несколько доз соединения Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой соли в течение определенного периода времени и в рамках одного или нескольких курсов лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления, лечение одной или несколькими дозами соединения Формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемой солью уменьшают размер опухоли (например, бремя опухоли) перед одним или несколькими курсами лучевой терапии.

В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется рак (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который является трудно поддающимся лечению или непереносимым к стандартной терапии (например, к введению химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор EGFR, первый ингибитор HER2 или мультитаргетный ингибитор киназы, иммунотерапия или облучение (например, радиоактивный йод)). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется рак (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который является трудно поддающимся лечению или непереносимым к предшествующей терапии (например, к введению химиотерапевтического агента, такого как первый ингибитор EGFR, первый ингибитор HER2 или мультитаргетный ингибитор киназы, иммунотерапия или облучение (например, радиоактивный йод)). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта имеется рак (например, местно-распространенная или метастатическая опухоль), который не поддается стандартной терапии. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее не получал ингибитор EGFR. Например, субъект ранее не лечился селективным ингибитором EGFR. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее получал ингибитор EGFR. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее не получал ингибитор HER2. Например, субъект ранее не лечился селективным ингибитором HER2. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее получал ингибитор HER2. В некоторых вариантах осуществления, субъект ранее проходил терапию. Например,

лечение мультитаргетным ингибитором киназы (МКИ), ингибитором тирозинкиназы EGFR (TKI), осимертинибом, гефитинибом, эрлотинибом, афатинибом, лапатинибом, нератинибом, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 или WZ4002.

В некоторых вариантах осуществления любых способов, описанных в настоящем документе, соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, выбранного из одного или нескольких дополнительных видов терапии или терапевтических (например, химиотерапевтических) агентов.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают: другие терапевтические агенты, таргетирующие EGFR (т.е. первый или второй ингибитор EGFR), другие терапевтические агенты, таргетирующие HER2 (т.е. первый или второй ингибитор HER2), терапевтические агенты, таргетирующие путь RAS, ингибиторы PARP, другие ингибиторы киназы (например, терапевтические агенты, таргетирующие рецепторную тирозинкиназу (например, ингибиторы Trk или мультитаргетные ингибиторы киназы)), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы пути сигнальной трансдукции, ингибиторы контрольных точек, модуляторы пути апоптоза (например, обатаклакс); цитотоксические химиотерапевтические агенты, ангиогенез-таргетную терапию, иммунно-таргетные агенты, включая иммунотерапию и лучевую терапию.

В некоторых вариантах осуществления, другой EGFR-таргетный терапевтический агент представляет собой мультитаргетный ингибитор киназ, демонстрирующий ингибирующую активность в отношении EGFR. В некоторых вариантах осуществления, другой EGFR-таргетный терапевтический ингибитор является селективным в отношении киназы EGFR.

Неограничивающие примеры EGFR-таргетных терапевтических агентов (например, первого ингибитора EGFR или второго ингибитора EGFR), включают селективный ингибитор EGFR, ингибитор panHER и анти-EGFR антитело. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор EGFR представляет собой ковалентный ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, EGFR-таргетный терапевтический агент представляет собой осимертиниб (AZD9291, мерелектиниб, TAGRISSOTM), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA®), цетуксимаб (ERBITUX®), нецитумумаб (PORTRAZZATM, IMC-11F8), нератиниб (HKI -272, NERLYNX®), лапатиниб (TYKERB®), панитумумаб (ABX-EGF, VECTIBIX®), вандетаниб (CAPRELSA®), роцилетиниб (CO-1686), олмутиниб (OLITATM, HM61713, BI-1482694), накотиниб (ASP8273), назартиниб (EGF816, NVS-816), PF-06747775, икотиниб (BPI-2009H), афатиниб (BIBW 2992, GILOTRIF®), дакомитиниб (PF-00299804, PF-804, PF-299, PF-299804), авитиниб (AC0010), AC0010MA EAI045, матузумаб (EMD-7200), нимотузумаб (h-R3, BIOMAb EGFR®), залутумаб, MDX447, депатуксизумаб (гуманизированное mAb 806, ABT-806), депатуклизумаб мафодотин (ABT-414), ABT-806, MAB 806, канертиниб

(CI-1033), шиконин, производные шиконина (например, деоксишиконин, изобутирилшиконин, ацетилшиконин, β,β -диметилакрилшиконин и ацетиллканин), позиотиниб (NOV120101, PM781-3B), AV-412, ибрутиниб, WZ4002, бригадиниб (AP26113, ALUNBRIG®), пелитиниб (ЕКВ-569), тарлоксотиниб (ТН-4000, PR610), ВР1-15086, Немау022, ZN-e4, тесеватиниб (KD019, XL647), YH25448, эпитиниб (HMPL-813)), СК-101, ММ-151, AZD3759, ZD6474, PF-06459988, варлантиниб (ASLAN001, ARRY-334543), AP32788, HLX07, D-0316, АЕЕ788, HS-10296, авитиниб, GW572016, пиротиниб (SHR1258), SCT200, CPGJ602, Sym004, МАb-425, модотуксимаб (ТАВ-Н49), футуксимаб (992 DS), залутумумаб, KL-140, RO5083945, IMG289, JNJ-61186372, LY3164530, Sym013, AMG 595, BDTX-1 89, аватиниб, Дисруптин, CL-387785, аутологичные Т-клетки, нагруженные EGFR Вi и EGFR CAR-T терапию. В некоторых вариантах осуществления, EGFR-таргетный терапевтический агент выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 или WZ4002.

Дополнительные EGFR-таргетные терапевтические агенты (например, первый ингибитор EGFR или второй ингибитор EGFR), включают агенты, описанные в WO 2019/246541; WO 2019/165385; WO 2014/176475; и US 9,029,502, каждый из которых полностью включен посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, другой HER2-таргетный терапевтический агент представляет собой мультитаргетный ингибитор киназы, проявляющий ингибирующую активность в отношении HER2. В некоторых вариантах осуществления другой HER2-таргетный терапевтический ингибитор является селективным в отношении киназы HER2.

Неограничивающие примеры HER2-таргетных терапевтических агентов (например, первый ингибитор HER2 или второй ингибитор HER2) включают селективный ингибитор HER2, ингибитор panHER и анти-HER2 антитело. Примеры HER2-таргетных терапевтических агентов включают трастузумаб (например, TRAZIMERA™, HERCEPTIN®), пертузумаб (например, PERJETA®), трастузумаб эмтансин (Т-DM1 или адо-трастузумаб эмтансин, например, KADCYLA®), лапатиниб, KU004, нератиниб (например, NERLYNX®), дакомитиниб (например, VIZIMPRO®), афатиниб (GILOTRIF®), тукатиниб (например, TUKYSA™), эрлотиниб (например, TARCEVA®), пиротиниб, позиотиниб, CP-724714, CUDC-101, сапитиниб (AZD8931), танеспимицин (17-AAG), IPI-504, PF299, пелитиниб, S-22261 1 и АЕЕ-788.

Дополнительные HER2-таргетные терапевтические агенты (например, первый ингибитор HER2 или второй ингибитор HER2), включают агенты, описанные WO 2019/246541; WO 2019/165385; WO 2014/176475; и US 9,029,502, каждый из которых полностью включен посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «терапевтический агент, таргетирующий RAS» включает любое соединение, проявляющее активность инактивации любого белка в пути RAS (например, ингибирование киназы, аллостерическое

ингибирование, ингибирование димеризации и индукцию деградации). Неограничивающие примеры белка пути RAS включают любой из белков пути RAS-RAF-MAPK или пути PI3K/AKT, такой как RAS (например, KRAS, HRAS и NRAS), RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K, AKT и mTOR. В некоторых вариантах осуществления, модулятор пути RAS может быть селективным в отношении белка в пути RAS, например, модулятор пути RAS может быть селективным в отношении RAS (также называемый модулятором RAS). В некоторых вариантах осуществления, модулятор RAS представляет собой ковалентный ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, терапевтический агент, таргетирующий путь RAS, представляет собой «модулятор пути KRAS». Модулятор пути KRAS включает любое соединение, проявляющее активность инактивации любого белка в пути KRAS (например, ингибирование киназы, аллостерическое ингибирование, ингибирование димеризации и индукция деградации). Неограничивающие примеры белка пути KRAS включают любой из белков пути KRAS-RAF-MAPK или пути PI3K/AKT, такой как KRAS, RAF, BRAF, MEK, ERK, PI3K, AKT и mTOR. В некоторых вариантах осуществления, модулятор пути KRAS может быть селективным в отношении белка в пути RAS, например, модулятор пути KRAS может быть селективным в отношении KRAS (также называемый модулятором KRAS). В некоторых вариантах осуществления, модулятор KRAS представляет собой ковалентный ингибитор. Неограничивающие примеры терапевтических агентов, таргетирующий KRAS (например, ингибиторов KRAS), включают BI 1701963, AMG 510, ARS-3248, ARS1620, AZD4785, SML-8-73-1, SML-10-70-1, VSA9, AA12 и MRTX-849.

Дополнительные неограничивающие примеры RAS-таргетных терапевтических агентов включают ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы PI3K, ингибиторы AKT и ингибиторы mTOR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор BRAF представляет собой вемурафениб (ZELBORAF®), дабрафениб (TAFINLAR®) и энкорафениб (BRAFTOVITM), BMS-908662 (XL281), сорафениб, LGX818, PLX3603, RAF265, RO5185426, GSK2118436, ARQ 736, GDC-0879, PLX-4720, AZ304, PLX-8394, HM95573, RO5126766, LXH254 или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор MEK представляет собой траметиниб (MEKINIST®, GSK1120212), кобиметиниб (COTELLIC®), биниметиниб (MEKTOVI®, MEK162), селуметиниб (AZD6244), PD0325901, MSC1936369B, SHR7390, TAK-733, RO5126766, CS3006, WX-554, PD98059, C11040 (PD184352), гипотемидин или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор ERK представляет собой FRI-20 (ON-01060), VTX-11e, 25-OH-D3-3-BE (B3CD, бромацетоксикальцидиол), FR-180204, AEZ-131 (AEZS-131), AEZS-136, AZ-13767370, BL-EI-001, LY-3214996, LTT-462, KO-947, KO-947, MK-8353 (SCH900353), SCH772984, уликсертиниб (BVD-523), CC-90003, GDC-0994 (RG-7482), ASN007, FR148083, 5-7-оксозиенол, 5-йодтуберцидин, GDC0994, ONC201 или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PI3K выбран из бупарлисиба

(BKM120), алпелисиба (BYL719), WX-037, копанлисиба (ALIQOPATM, BAY80-6946), дактолисиба (NVP-BEZ235, BEZ-235), таселисиба (GDC-0032, RG7604), сонолисиба (PX-866), CUDC-907, PQR309, ZSTK474, SF1126, AZD8835, GDC-0077, ASN003, пиктилисиба (GDC-0941), пиларалисиба (XL147, SAR245408), гедатолисиба (PF-05212384, PKI-587), серабелисиба (ТАК-117, MLN1117, INK 1117), BGT-226 (NVP-BGT226), PF-04691502, апитолисиба (GDC-0980), омипалисиба (GSK2126458, GSK458), вокталисиба (XL756, SAR245409), AMG 511, CH5132799, GSK1059615, GDC-0084 (RG7666), VS-5584 (SB2343), PKI-402, вортманнина, LY294002, PI-103, ригосертиба, XL-765, LY2023414, SAR260301, КИН-193 (AZD-6428), GS-9820, AMG319, GSK2636771 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор АКТ выбран из милтефозина (IMPADIVO®), вортманнина, NL-71-101, H-89, GSK690693, CCT128930, AZD5363, ипатасертиба (GDC-0068, RG7440), A-674563, A-443654, AT7867, AT13148, упросертиба, афуресертиба, DC120, 2-[4-(2-аминопроп-2-ил)фенил]-3-фенилхиноксалина, МК-2206, эдельфозина, милтефозина, перифозина, эруцилфосфохолина, эруфозина, SR13668, OSU-A9, PH-316, PHT-427, PIT-1, DM-PIT-1, трицирибина (моногидрата трицирибинфосфата), API-1, N-(4-(5-(3-ацетамидофенил)-2-(2-аминопиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бензил)-3-фторбензамида, ARQ092, BAY 1125976, 3-оксотирукалловой кислоты, лактохиномицина, *l*-Phe-винилкетона, перифозина (D-21266), TCN, TCN-P, GSK2141795, ONC201 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор mTOR выбран из MLN0128, AZD-2014, CC-223, AZD2014, CC-115, эверолимуса (RAD001), темсиролимуса (CCI-779), ридафоролимуса (AP-23573), сиролимуса (рапамидина), или их комбинации.

Неограничивающие примеры ингибиторов фарнезилтрансферазы включают лонафарниб, типифарниб, BMS-214662, L778123, L744832 и FTI-277.

В некоторых вариантах осуществления, химиотерапевтический агент включает антрациклин, циклофосфамид, таксан, агент на основе платины, митомицин, гемцитабин, эрибулин (HALAVEN TM) или их комбинации.

Неограничивающие примеры таксана включают паклитаксел, доцетаксел, абраксан и таксотер.

В некоторых вариантах осуществления, антрациклин выбран из даунорубицина, доксорубицина, эпирубицина, идарубицина и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления, агент на основе платины выбран из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина, сатраплатина и их комбинаций.

Неограничивающие примеры ингибиторов PARP включают олапариб (LYNPARZA®), талазопариб, рукапариб, нирапариб, велипариб, BGB-290 (памипариб), CEP 9722, E7016, инипариб, IMP4297, NOV1401, 2X-121, АВТ-767, RBN-2397, BMN 673, KU-0059436 (AZD2281), BSI-201, PF-01367338, INO-1001 и JPI-289.

Неограничивающие примеры иммунотерапии включают терапию иммунных контрольных точек, атезолизумаб (TECENTRIQ®), паклитаксел, связанный с альбумином.

Неограничивающие примеры терапии иммунных контрольных точек включают ингибиторы, таргетирующие CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, LAG-3, A2AR, TIM-3, B7-H3, VISTA, IDO и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (YERVOY®). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 выбран из пембролизумаба (KEYTRUDA®), ниволумаба (OPDIVO®), цемиплимаба (LIBTAYO®) или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 выбран из атезолизумаба (TECENTRIQ®), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба (IMFINZI®) или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор LAG-3 представляет собой IMP701 (LAG525). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор A2AR представляет собой CPI-444. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TIM-3 представляет собой MBG453. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор IDO представляет собой индоксимод. См., например, Marin-Acevedo, et al., *J Hematol Oncol.* 11: 39 (2018).

В некоторых вариантах осуществления, дополнительная терапия или терапевтический агент представляет собой комбинацию атезолизумаба и наб-паклитаксела.

Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая включает (а) соединение Формулы (I) (например, **Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij)** или **(Ik)**) или его фармацевтически приемлемую соль, (б) дополнительный терапевтический агент и (с) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, где количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются эффективными при лечении рака.

В некоторых вариантах осуществления, дополнительный(ые) терапевтический(ие) агент(ы) включает(ют) любой из перечисленных выше способов лечения или терапевтических агентов, которые являются стандартами лечения рака, где рак характеризуется нарушением регуляции гена *EGFR*, белка EGFR, экспрессии или активности, или уровня любого из них.

В некоторых вариантах осуществления, дополнительный(ые) терапевтический(ие) агент(ы) включает(ют) любой из перечисленных выше способов лечения или терапевтических агентов, которые являются стандартами лечения рака, где рак характеризуется нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2, экспрессии или активности, или уровня любого из них.

Эти дополнительные терапевтические агенты можно вводить с одной или несколькими дозами соединения Формулы (I) (например, Формулы **(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij)** или **(Ik)**) или их фармацевтически приемлемой соли, или их

фармацевтической композиции, в составе одной и той же или отдельных дозированных формах, одним и тем же или разными путями введения и/или по одной и той же или другой схеме введении в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

В настоящем документе также предложена (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, которая включает (a) соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемую соль, (b) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, любой из типовых дополнительных терапевтических агентов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники), и (c) необязательно по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения рака, где количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны при лечении рака; (ii) фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения рака; и (iv) коммерческую упаковку или продукт, содержащий такую комбинацию в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения; и способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Например, EGFR-ассоциированный рак, имеющий одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой HER2-ассоциированный рак. Например, HER2-ассоциированный рак, имеющий одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2.

Термин «фармацевтическая комбинация», используемый в настоящем документе, относится к фармацевтической терапии, полученной в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и не фиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) вводят субъекту одновременно в виде одной композиции или дозы. Термин «не фиксированная комбинация» означает, что соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический агент) составляют в виде отдельных композиций или доз, чтобы их можно было вводить субъекту, нуждающемуся в этом, одновременно, параллельно или последовательно с различными промежуточными временными рамками, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или нескольких соединений в организме субъекта. Они также применимы к коктейльной терапии, например, введение трех или нескольких активных

ингредиентов.

Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической комбинации для лечения рака, которая содержит (a) соединение Формулы (I) (например, **Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij),** или **(Ik)**), или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, где соединение Формулы (I) и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно, отдельно или последовательно, где количества соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе эффективны при лечении рака. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных доз. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке, в совместно терапевтически эффективных количествах, например, в ежедневных или периодических дозах. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде комбинированной дозы. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой EGFR-ассоциированный рак. Например, EGFR-ассоциированный рак, имеющий одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой HER2-ассоциированный рак. Например, HER2-ассоциированный рак, имеющий одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору HER2.

В некоторых вариантах осуществления, присутствие одной или нескольких мутаций резистентности к ингибитору EGFR в опухоли приводит к тому, что опухоль становится более резистентной к лечению первым ингибитором EGFR. Способы, применимые, когда мутация резистентности к ингибитору EGFR приводит к тому, что опухоль становится более резистентной к лечению первым ингибитором EGFR, описаны ниже. Например, в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, страдающего раком, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, имеющую одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR; и введение идентифицированному субъекту соединения Формулы (I) (например, **Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij)** или **(Ik)**) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с первым ингибитором EGFR. Также предложены способы лечения субъекта, у которого выявлена раковая клетка с одной или несколькими мутациями резистентности к ингибитору EGFR, которые включают введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с первым ингибитором

EGFR. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором EGFR. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR включают одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, перечисленных в **Таблице 2a** и **2b**. Например, одна или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR могут включать замену в положении аминокислоты 718, 747, 761, 790, 797 или 854 (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S и T854A).

Например, в настоящем документе предложены способы лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, где способ включает (a) обнаружение нарушения регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них в образце от субъекта; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества первого ингибитора EGFR, где первый ингибитор EGFR выбран из группы, состоящей из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686 или WZ4002. В некоторых вариантах осуществления, способы дополнительно включают (после (b)) (c) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR; и (d) введение соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом для субъекта, если у субъекта было установлено наличие раковой клетки, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR; или (e) введение дополнительных доз первого ингибитора EGFR со стадии (b) субъекту, если у субъекта не было определено наличие раковой клетки, имеющей по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR.

В настоящем документе описаны способы, полезные, когда в опухоли присутствует мутация, активирующая HER2. Например, в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, страдающего раком, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или несколько мутаций, активирующих HER2; и введение идентифицированному субъекту соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложены способы лечения субъекта, у которого выявлен рак с одной или несколькими мутациями, активирующими HER2, которые включают введение субъекту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько мутаций, активирующих HER2, включают одну или несколько мутаций, активирующих HER2, перечисленных в **Таблицах 3-5**.

В настоящем документе описаны способы, применимые, когда активирующая мутация (например, активирующая мутация HER2) присутствует в опухоли субъекта.

Например, в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, страдающего раком, которые включают: идентификацию субъекта, имеющего раковую клетку, которая имеет одну или несколько мутаций, активирующих HER2; и введение идентифицированному субъекту соединения Формулы (I) (например, Формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik)) или его фармацевтически приемлемой соли.

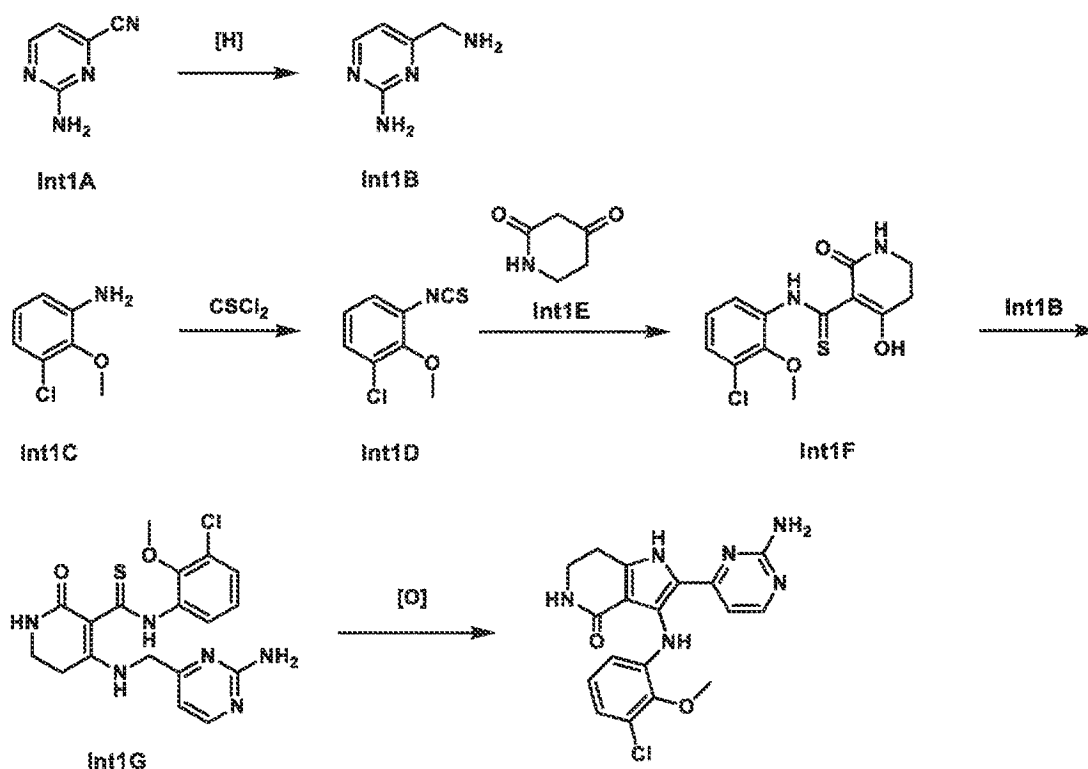
Получение соединения

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами с использованием коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или из легко получаемых промежуточных соединений с использованием стандартных способов и процедур синтеза, либо известных специалистам в данной области техники, либо в свете учения в настоящем документе. Синтез соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, в общем, следуя Схеме 1, с модификацией для конкретных желаемых заместителей.

Стандартные синтетические методы и процедуры получения органических молекул и трансформаций и манипуляций с функциональными группами можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных учебниках в данной области техники. Хотя это и не ограничивается каким-либо одним или несколькими источниками, классические тексты, такие как R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, являются полезными и признанными справочными учебниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники. Следующие описания способов синтеза предназначены для иллюстрации, но не для ограничения, общих процедур получения соединений по настоящему описанию.

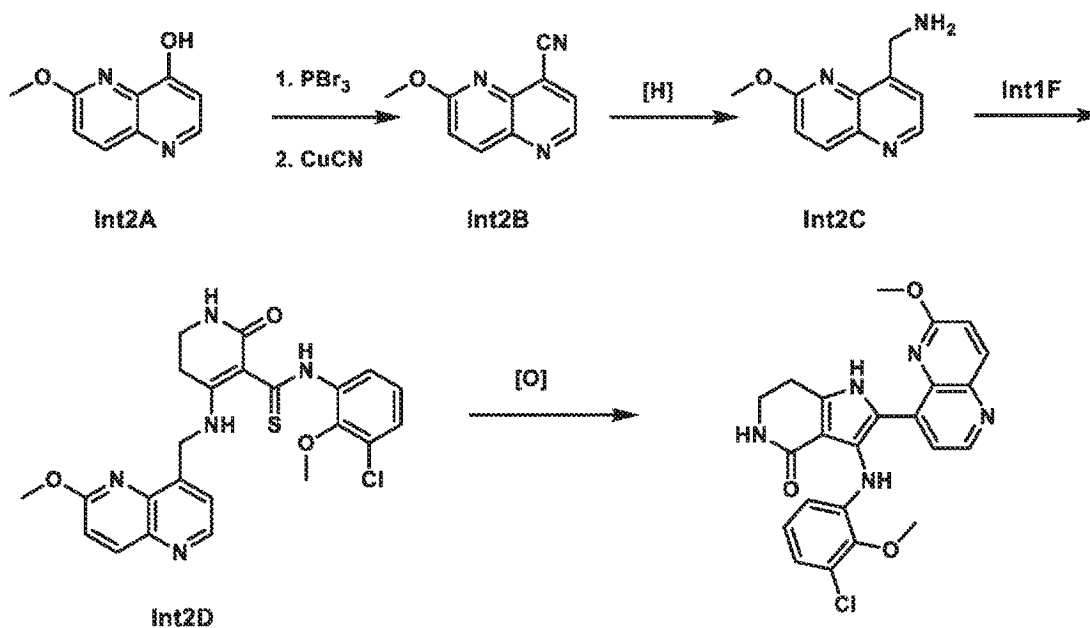
Синтетические процессы, описанные в настоящем документе, могут допускать большое разнообразие функциональных групп; следовательно, можно использовать различные замещенные исходные материалы. Процессы обычно обеспечивают желаемое конечное соединение в конце или ближе к концу всего процесса. Хотя в некоторых случаях может быть желательным дальнейшее преобразование соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

Пример 1: Синтез 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (**Соединение 148**)



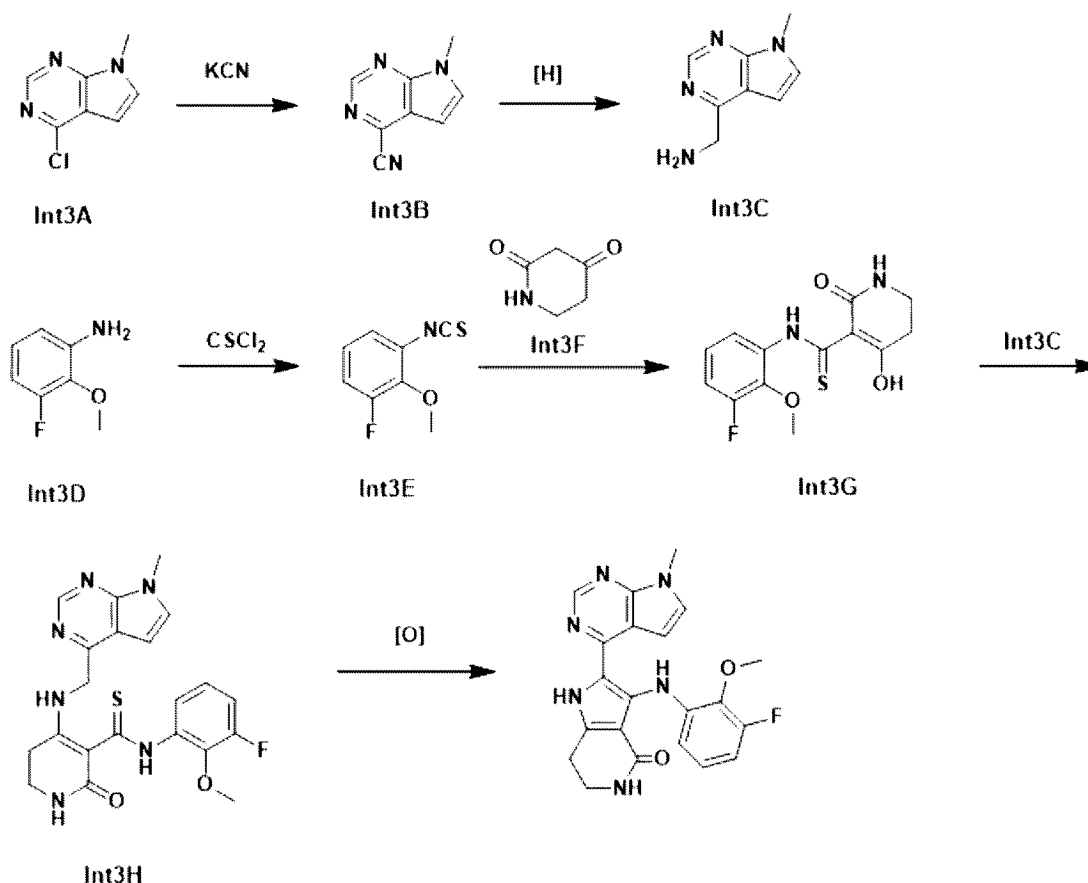
Цианоимидин **Int1A** гидрируют в присутствии газообразного водорода и катализатора, например, Ni Ренея в полярном протонном растворителе, например, MeOH с получением **Int1B**. **Int1C** подвергают реакции с тиофосгеном в модифицированных условиях Шоттена-Бауманна, например, $NaHCO_3$ в присутствии воды/ДХМ с получением соответствующего тиоизоцианата **Int1D**. Обработка **Int1D** с **Int1E** в присутствии сильного основания, например, ДБУ в полярном апротонном растворителе, например, АЦН, дает **Int1F**. Конденсация **Int1F** с **Int1B** при нагревании, например, при $120^\circ C$ в присутствии дегидратирующего агента, например, 4\AA молекулярных сит в полярном апротонном растворителе, например, ДМА, дает **Int1G**. Окислительная циклизация в присутствии мягкого окислителя, например, H_2O_2 , в полярном протонном растворителе, например, MeOH, при нагревании, например, $50^\circ C$ дает указанное в заголовке соединение.

Пример 2: Синтез 3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (**Соединение 149**)



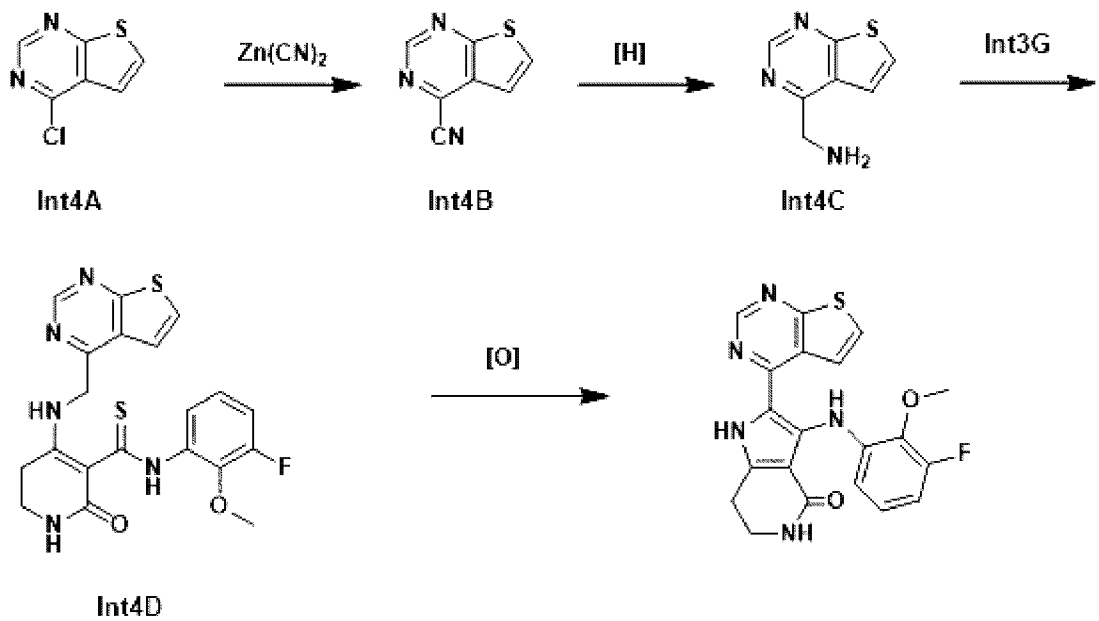
Int2A обрабатывают бромлирующим агентом, например, PBr_3 , в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, с получением соответствующего бромида, который превращают в соответствующий продукт присоединения циано **Int2B** путем нагревания, например, при 130°C , в условиях цианирования с медным катализатором, например, с CuCN , в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ. Гидрирование **Int2B** в присутствии газообразного водорода и катализатора, например, Ni Ренея, в полярном протонном растворителе например, MeOH , с уксусной кислотой дает **Int2C**. Конденсация **Int2C** с **Int1F** (из **Примера 1**) при нагревании, например, 120°C в присутствии дегидратирующего агента, например, 4\AA молекулярных сит, в полярном апротонном растворителе, например, ДМА, дает **Int2D**. Окислительная циклизация в присутствии ТФК, мягкого окислителя, например, H_2O_2 , в полярном протонном растворителе, например, MeOH , при нагревании, например, 40°C дает указанное в заголовке соединение.

Пример 3: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (**Соединение 150**)



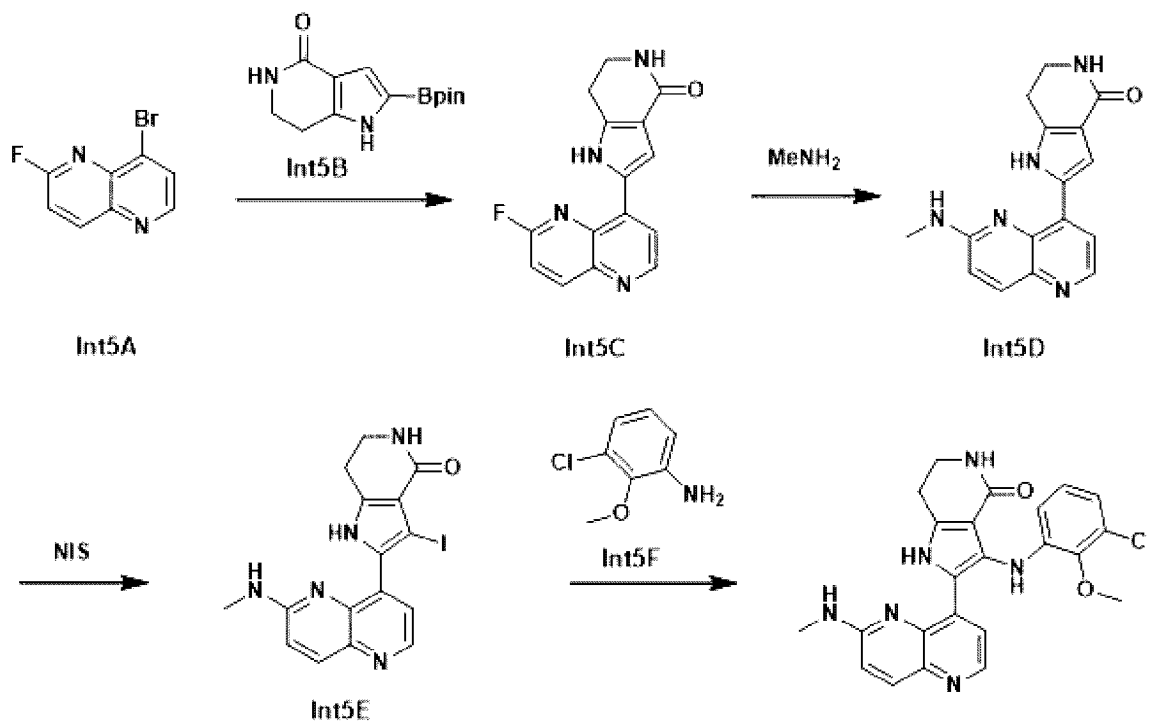
Int3A превращают в соответствующий продукт присоединения циано **Int3B** нагреванием, например, 130°C , с источником цианида, например, KCN , в полярном апротонном растворителе, например, ДМСО, в присутствии SPTS. **Int3B** гидрируют в присутствии газообразного водорода и катализатора, например, Pd/C , в полярном протонном растворителе например, MeOH , с получением **Int3C**. **Int3D** подвергают реакции с тиофосгеном в модифицированных условиях Шоттена-Бауманна, например, NaHCO_3 в присутствии воды/ДХМ с получением соответствующего тизоизоцианата **Int3E**. Обработка **Int3E** с **Int3F** в присутствии сильного основания, например, ДБУ, в полярном апротонном растворителе, например, АЦН, дает **Int3G**. Конденсация **Int3G** с **Int3C** в условиях амидного сочетания, например, PyBOP , ДИЭА, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, дает **Int3H**. Окислительная циклизация **Int3H** в присутствии ТФК, мягкого окислителя, например, H_2O_2 , в полярном протонном растворителе, например, MeOH , при комнатной температуре дает указанное в заголовке соединение.

Пример 4: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-c]пиримидин-4-она (**Соединение 151**)



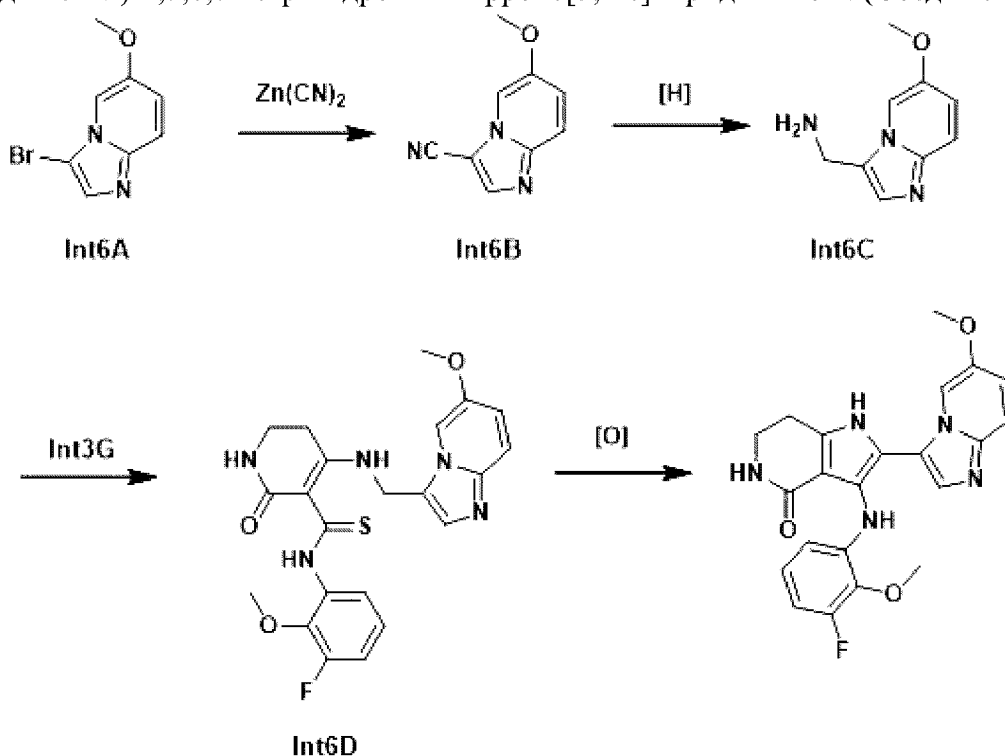
Int4A превращают в соответствующий продукт присоединения циано **Int4B** Pd-катализированным цианированием, например, Zn(CN)_2 , Zn, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Pd(dppf)Cl_2 , в полярном апротонном растворителе, например, ДМА. Гидрирование **Int4B** с катализатором, например, Ni Реня, и газообразным водородом в полярном протонном растворителе например, MeOH, дает **Int4C**. Конденсация **Int4C** с **Int3G** (из **Примера 3**) в условиях амидного сочетания, например, RuBOP, ДИЭА в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, при 0°C дает **Int4D**. Окислительная циклизация в присутствии мягкого окислителя, например, H_2O_2 , в полярном растворителе, например, ДМСО при нагревании, например, 100°C дает указанное в заголовке соединение.

Пример 5: Синтез 3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(6-(метиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (**Соединение 152**)



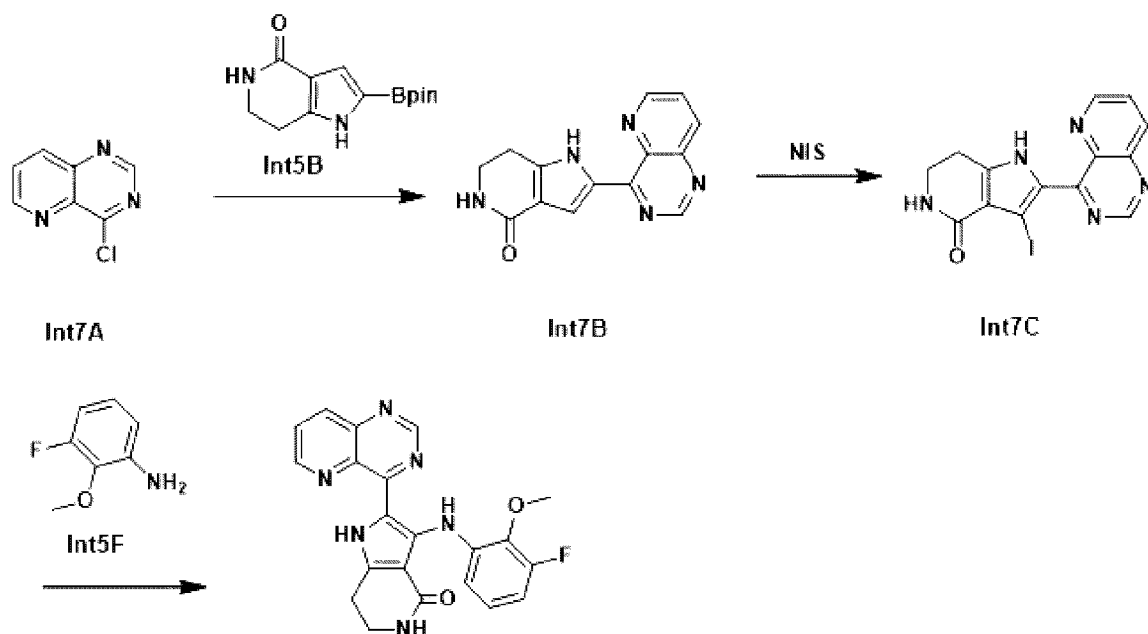
Int5A обрабатывают **Int5B** в условиях перекрестного сочетания Сузуки, например, Pd(dppf)Cl₂, с мягким основанием, например, ТЭА, в смеси полярного растворителя, например, ДМЭ/воде, с получением **Int5C**. Замещение фторида из **Int5C** метиламином дает **Int5D**, который затем йодируют с NIS в полярном апротонном растворителе, например, ДМФЮ с получением **Int5E**. Сочетание **Int5E** с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, Ephos, Ephos Pd G4, в присутствии основания, например, Cs₂CO₃, в полярном апротонном растворителе например, 1,4-диоксане, при повышенной температуре, например, 100°C дает указанное в заголовке соединение.

Пример 6: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (**Соединение 153**)



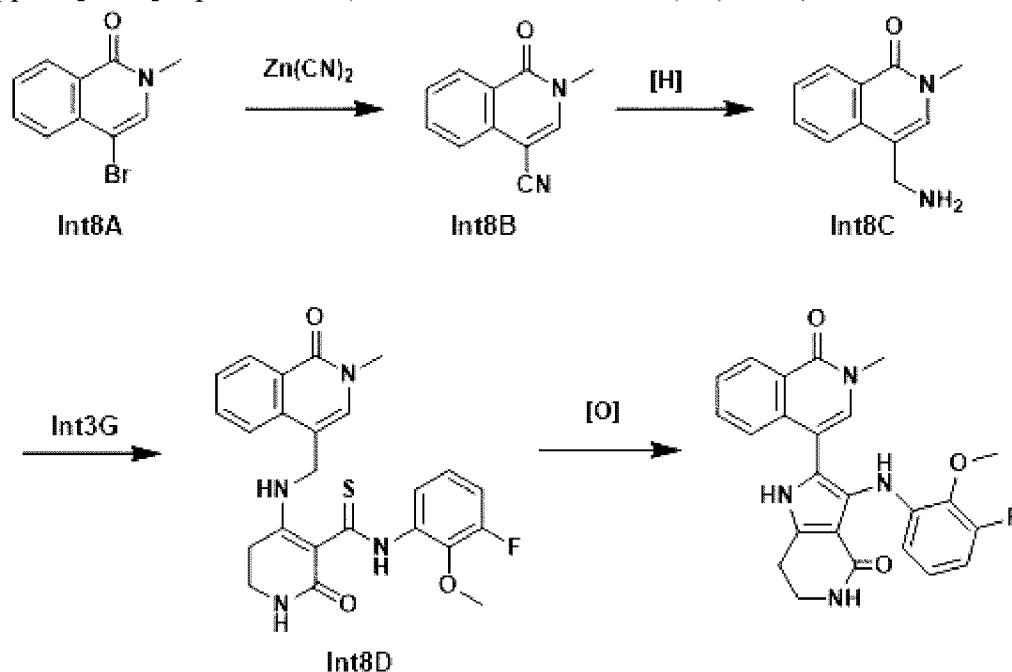
Int6A превращают в соответствующий продукт присоединения циано **Int6B** Pd-катализируемым цианированием, например, Zn(CN)₂, Pd(PPh₃)₄, в полярном апротонном растворителе, например, ДМА, при повышенной температуре, например, при 120°C. Восстановление **Int6B** сильным восстанавливающим агентом, например, АГЛ, в полярном апротонном растворителе, например, ТГФ, при комнатной температуре дает **Int6C**. Конденсация **Int6C** с **Int3G** (из **Примера 3**) при нагревании, например, 120°C, в присутствии дегидратирующего агента, например, 4Å молекулярных сит, в полярном апротонном растворителе, например, ДМА, дает **Int6D**. Окислительная циклизация в присутствии мягкого окислителя, например, H₂O₂, в полярном протонном растворителе, например, MeOH, при нагревании, например, 50°C дает указанное в заголовке соединение.

Пример 7: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (**Соединение 154**)



Int7A обрабатывают **Int5B** в условиях перекрестного сочетания Сузуки, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , в смеси полярного растворителя, например, диоксана/воде с получением **Int7B**, который йодируют с NIS, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, с получением **Int7C**. Сочетание **Int7C** с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, Ephos, Ephos Pd G4, в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , в 1,4-диоксане при повышенной температуре, например, 50°C , дает указанное в заголовке соединение.

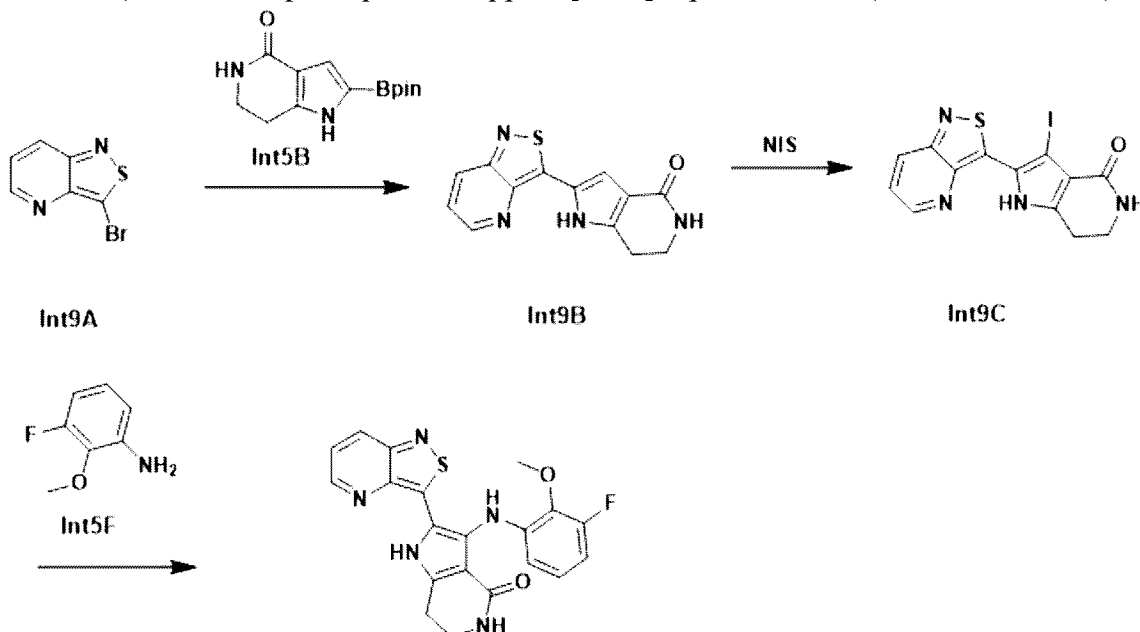
Пример 8: Синтез 4-(3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-ил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (**Соединение 155**)



Int8A превращают в соответствующий продукт присоединения циано **Int8B** Pd-катализируемым цианированием, например, $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, при повышенной температуре, например, при 120°C . Восстановление **Int8B** с катализатором, например, Ni Реня, в присутствии водорода

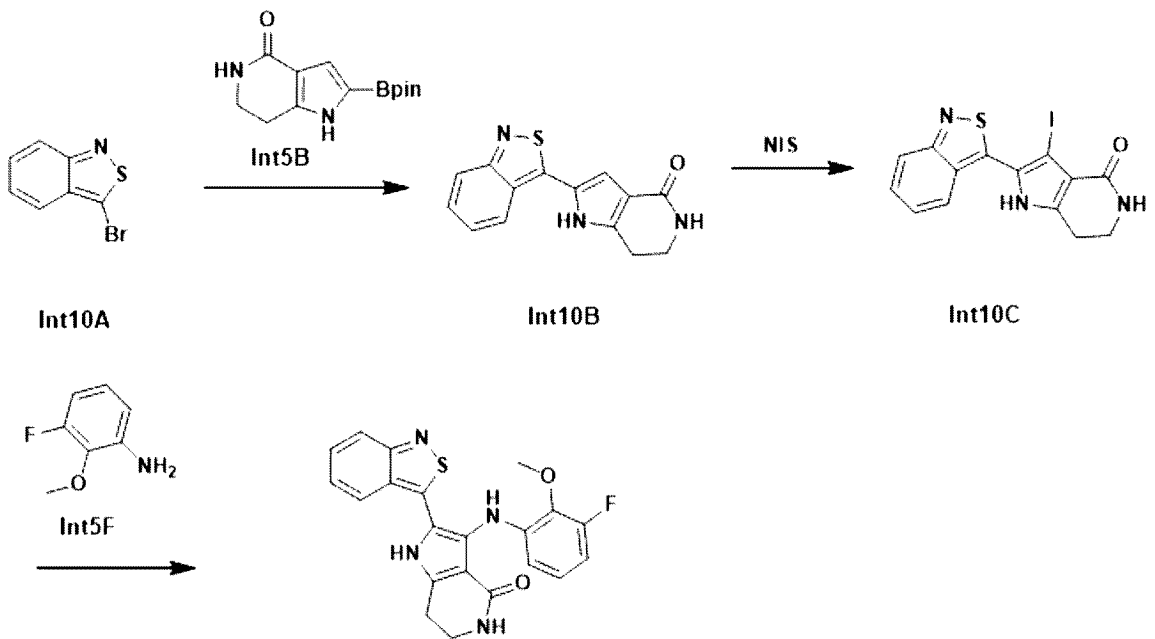
(например, 5 атм) в NH_3/MeOH при комнатной температуре дает **Int8C**. Конденсация **Int8C** с **Int3G** (из **Примера 3**) в условиях амидного сочетания, например, РуВОР, ДИЭА, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, при 0°C дает **Int8D**. Окислительная циклизация **Int8D** в присутствии мягкого окислителя, например, H_2O_2 , в протонном растворителе дает указанное в заголовке соединение.

Пример 9: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(изотиазоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (**Соединение 156**)



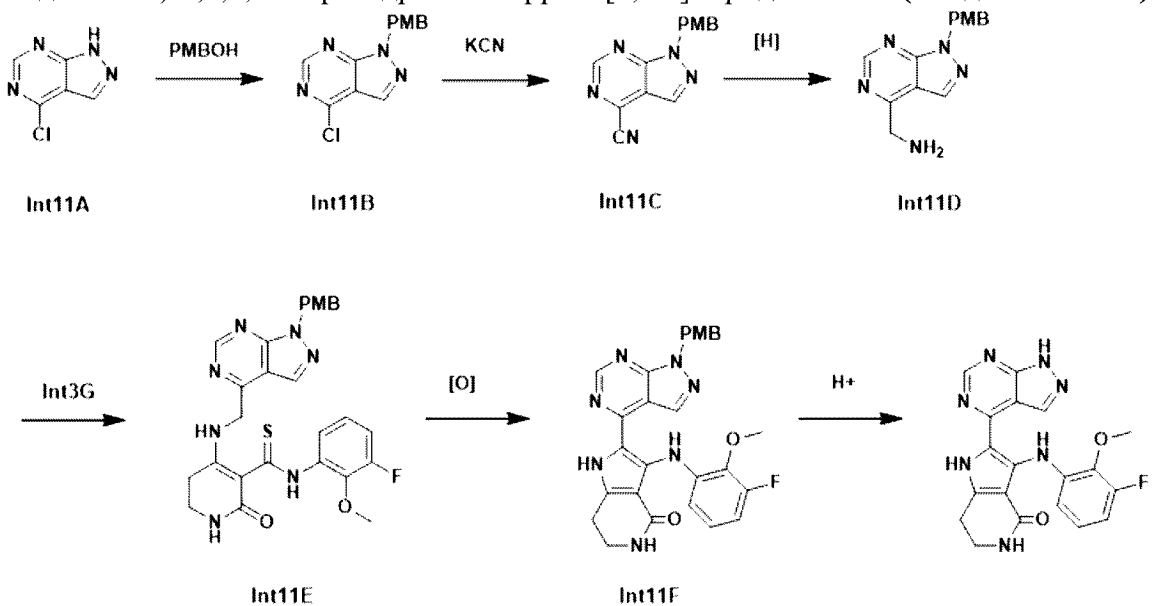
Int9A обрабатывают **Int5B** в условиях перекрестного сочетания Сузуки, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в присутствии мягкого основания, например, K_2CO_3 , в смеси полярного растворителя, например, 1,4-диоксана/воде с получением **Int9B**, который йодируют NIS в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, с получением **Int9C**. Сочетание **Int9C** с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, E-phos Pd G4, в присутствии сильного основания, например, LiHMDS, в 1,4-диоксана при повышенной температуре, например, 100°C дает указанное в заголовке соединение.

Пример 10: Синтез 2-(бензо[*c*]изотиазол-3-ил)-3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (**Соединение 157**)



Int10A обрабатывают **Int5B** в условиях перекрестного сочетания Сузуки, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ в присутствии мягкого основания, например, K_2CO_3 , в смеси полярного растворителя, например, 1,4-диоксане/воде, с получением **Int10B**, который йодируют с NIS в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ с получением **Int10C**. Сочетание **Int10C** с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, E-phos Pd G4, в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , в полярном апротонном растворителе, например, 1,4-диоксане, при повышенной температуре, например, 100°C дает указанное в заголовке соединение.

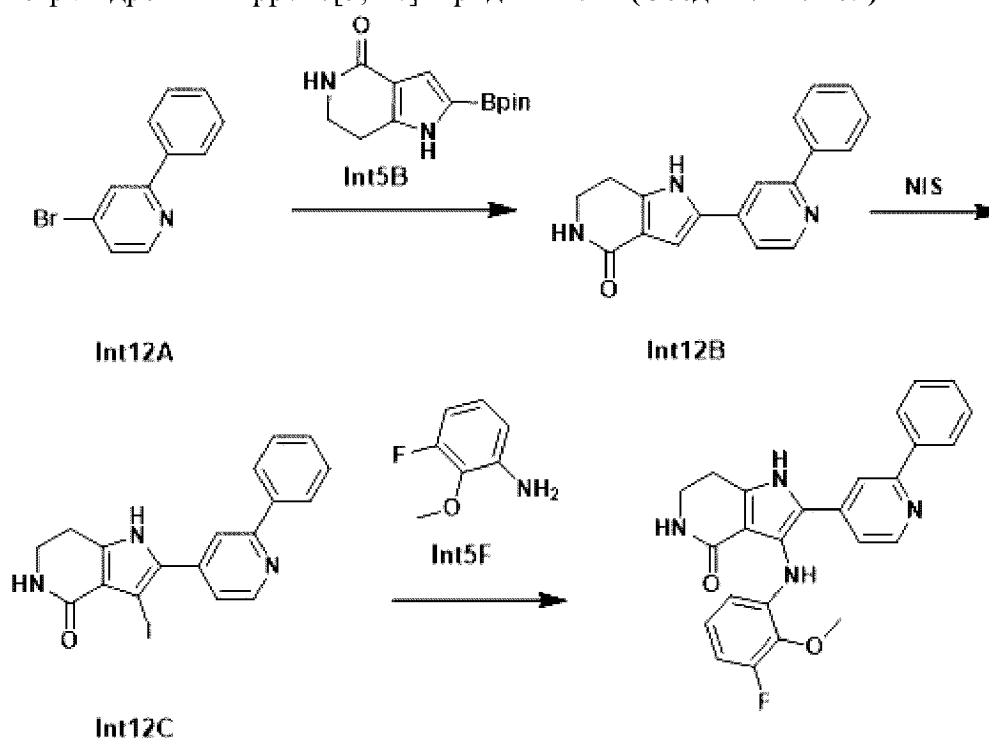
Пример 11: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(1H-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (**Соединение 158**)



Int11A защищают PMB обработкой с *p*-метоксибензиловым спиртом в условиях Мицунобу, например PPh_3/DIAE , в полярном апротонном растворителе (например, ТГФ) с получением **Int11B**, который цианируют через SNAg с источником цианида, например,

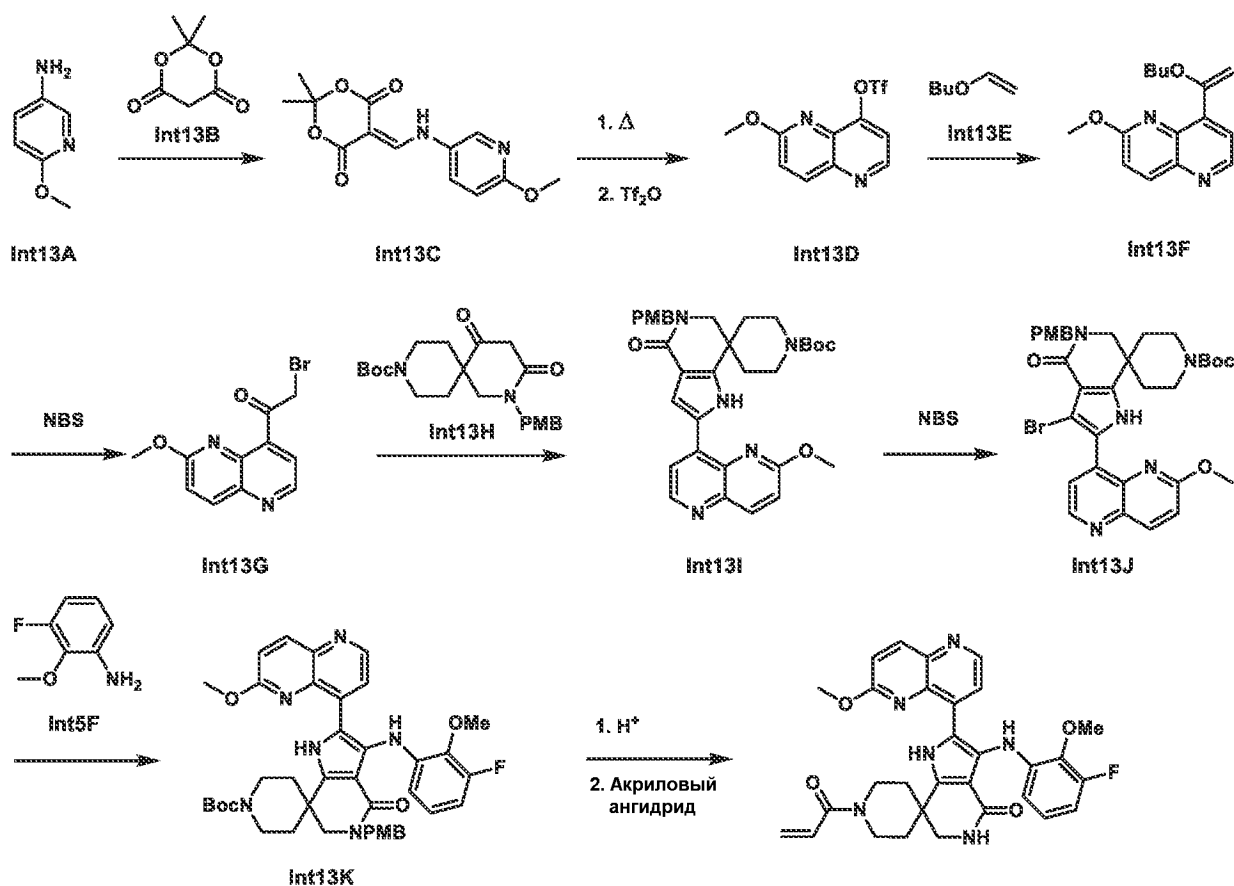
KCN, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ при повышенной температуре (например, 60°C). Гидрирование **Int11C** в присутствии каталитического Pd, например, Pd/C, в атмосфере водорода в полярном протонном растворителе, например, MeOH, дает **Int11D**. Конденсация **Int11D** с **Int3G** (из Примера 3) в условиях амидного сочетания, например, PyBOP, ДИЭА, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, при комнатной температуре дает **Int11E**. Окислительная циклизация **Int11E** в присутствии мягкого окислителя, например, H₂O₂ в полярном апротонном растворителе, например, ДМСО при нагревании, например, 100°C, дает **Int11F**, с которого снимают защиту с сильной кислотой, например, ТФК, с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 12: Синтез 3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-фенилпиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (**Соединение 159**)



Int12A обрабатывают **Int5B** в условиях перекрестного сочетания Сузуки, например, Pd(dppf)Cl₂ в присутствии мягкого основания, например, K₂CO₃, в смеси полярного растворителя, например, 1,4-диоксане/воде, с получением **Int12B**, который йодируют с NIS в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, с получением **Int12C**. Сочетание **Int12C** с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, E-phos Pd G4, в присутствии основания, например, Cs₂CO₃, в полярном апротонном растворителе, например, 1,4-диоксане, при повышенной температуре, например, 100°C, дает указанное в заголовке соединение.

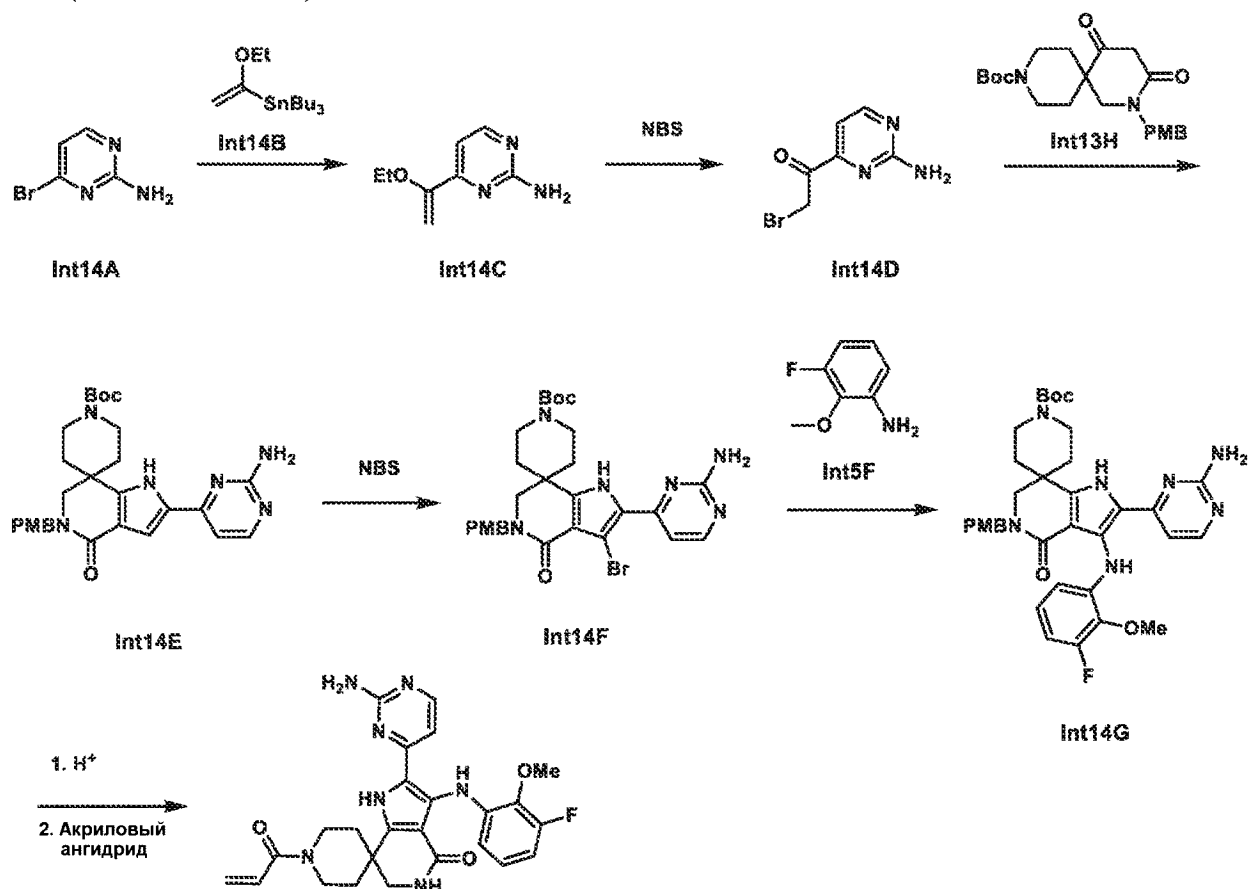
Пример 13: Синтез 1-акрилоил-3'-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-она (**Соединение 160**)



Коммерчески доступный **Int13A** конденсируют с кислотой Мелдрума **Int13B** в присутствии ортоформиата, например, триэтилортоформиата, в полярном протонном растворителе, например, EtOH, при повышенной температуре, например, 78°C , с получением **Int13C**. Циклизация **Int13C** при повышенной температуре в высококипящем растворителе, например, Dowtherm, при 220°C , с последующей обработкой полученного фенола трифлатным ангидридом дает **Int13D**. Сочетание **Int13D** с **Int13E** в условиях Хека, например, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и dppf , в присутствии мягкого основания, например, ТЭА, при нагревании, например, при 80°C , в полярном апротонном растворителе (например, ДМФ, ДМА) дает **Int13F**. Бромирование **Int13F** с бромлирующим агентом, например, NBS, в галогенированном растворителе, например, ДХМ, при пониженной температуре, например, 0°C , дает **Int13G**. Тандемное алкилирование/циклизация с получением пиррола **Int13I**, проходит путем обработки **Int13G** с **Int13H** в присутствии NH_4OAc в полярном протонном растворителе, например, EtOH, при комнатной температуре. Бромирование **Int13I** с бромлирующим агентом, например, NBS, в галогенированном растворителе, например, ДХМ, дает **Int13J**, который сочетают с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, $\text{Pd}_3(\text{dba})_2$, Xphos, в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , в высококипящем апротонном растворителе, например, толуоле, при повышенной температуре, например, 110°C , дает **Int13K**. Снятие защиты с **Int13K** с сильной кислотой, например, ТФК или HCl , с последующей обработкой акриловым ангидридом дает указанное в заголовке соединение.

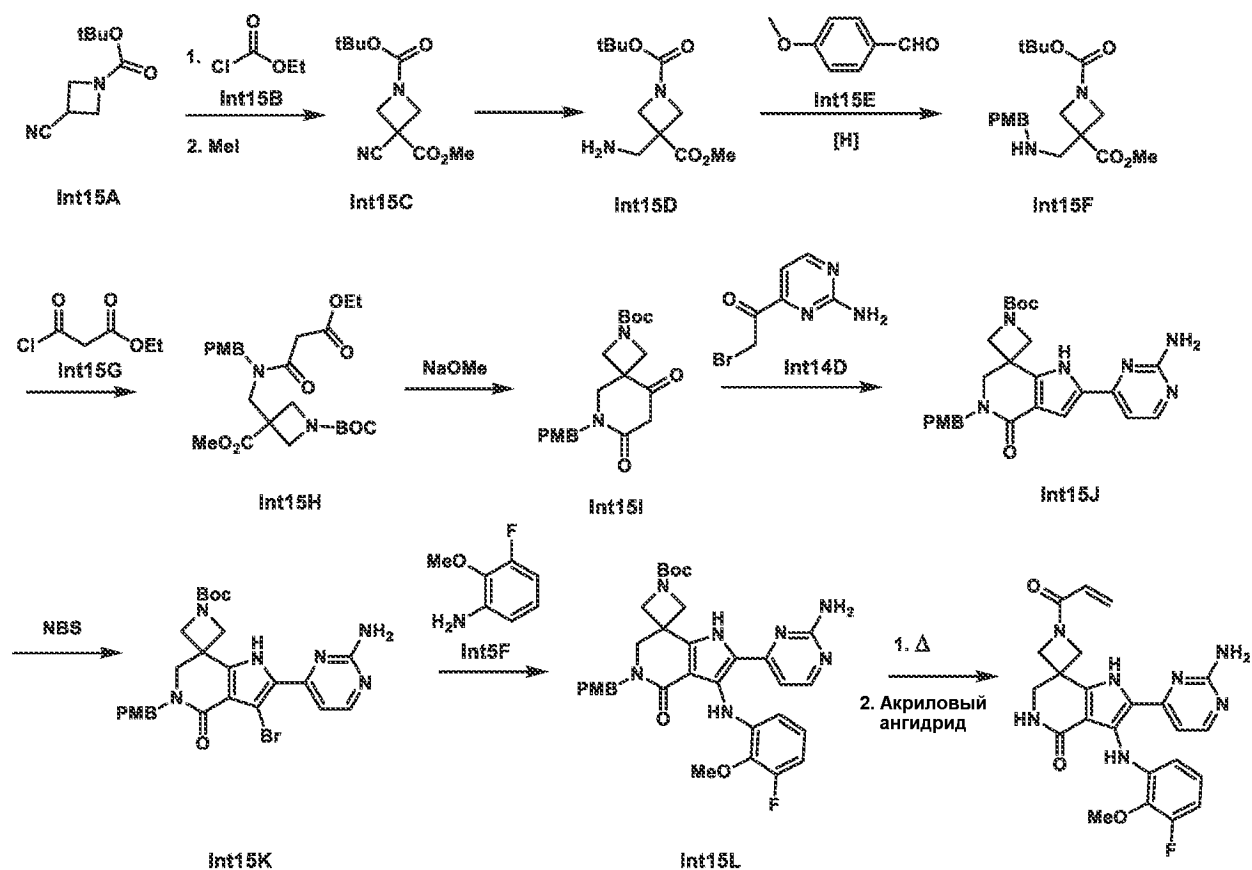
Пример 14: Синтез 1-акрилоил-2'-(2-аминопиримидин-4-ил)-3'-((3-фтор-2-

метоксифенил)амино)-5',6'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-она (Соединение 162)



Коммерчески доступный **Int14A** сочетают с коммерчески доступным **Int14B** в условиях Стилла, например, Pd(dppf)Cl₂, в полярном апротонном растворителе, например, ДМФ, при мягком нагревании с получением **Int14C**. Обработка **Int14C** бромлирующим агентом, например, NBS, в смеси полярного протонного растворителя, например, ТГФ-воде, дает **Int14D**. Тандемное алкилирование/циклизация с получением пиррола **Int14E** проходит путем обработки **Int14D** с **Int13H** в присутствии NH₄OAc в полярном протонном растворителе, например, EtOH, при комнатной температуре. Обработка **Int14E** бромлирующим агентом, например, NBS, в галогенированном растворителе, например, ДХМ, при пониженной температуре (например, 0°C) дает **Int14F**, который сочетают с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, Pd₃(dba)₂, Xphos, в присутствии основания, например, Cs₂CO₃, в высококипящем апротонном растворителе, например, толуоле, при повышенной температуре, например, 110°C дает **Int14G**. Снятие защиты **Int14G** с сильной кислотой, например, ТФК или HCl, с последующей обработкой акриловым ангидридом дает указанное в заголовке соединение.

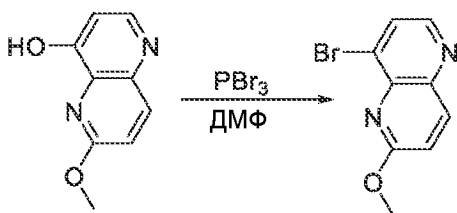
Пример 15: Синтез 1-акрилоил-2'-(2-аминопиридин-4-ил)-3'-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-5',6'-дигидроспиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-она (Соединение 163)



Реакция **Int15A** и **Int15B** в присутствии сильного основания, например, LiHMDS, в полярном апротонном растворителе, например, ТГФ, при пониженной температуре (например, -78°C), с последующим метилированием с MeI в присутствии мягкого основания, например, Cs_2CO_3 , в полярном апротонном растворителе (например, ДМФ) при пониженной температуре, например, 0°C - кт, дает **Int15C**. Гидрирование **Int15C** в присутствии катализатора, например, катализаторов Пирлмана $\text{Pd}(\text{OH})_2$, в атмосфере водорода в полярном протонном растворителе, например, EtOH, при комнатной температуре дает **Int15D**. Защиту амина группой PMB проводят путем обработки **Int15D** с **Int15E** (4-метоксибензальдегида), затем мягким восстанавливающим агентом, например, NAcNH_3 , в полярном протонном растворителе, например, EtOH, при повышенной температуре (например, 45°C) в течение нескольких часов с получением **Int15F**. Обработка **Int15F** с **Int15G** в стандартных условиях ацилирования, например, пиридине, ДМАП, в полярном апротонном растворителе, например, ДХМ при пониженной температуре например, 0°C , дает **Int15H**. Циклизация Дикманна **Int15H** с NaOMe в метаноле при повышенной температуре, например, 60°C , в течении нескольких часов, с последующим декарбоксилированием дает **Int15I**. Тандемное алкилирование/циклизация с получением пиррола **Int15J** проходит путем обработки **Int15I** с **Int14D** в присутствии NH_4OAc в полярном протонном растворителе, например, EtOH, при комнатной температуре. Обработка **Int15J** бромлирующим агентом, например, NBS, в галогенированном растворителе, например, ДХМ, при пониженной температуре (например, 0°C) дает **Int15K**, который сочетают с **Int5F** в условиях Бухвальда, например, $\text{Pd}_3(\text{dba})_2$, Xphos, в присутствии основания, например, Cs_2CO_3 , в высококипящем

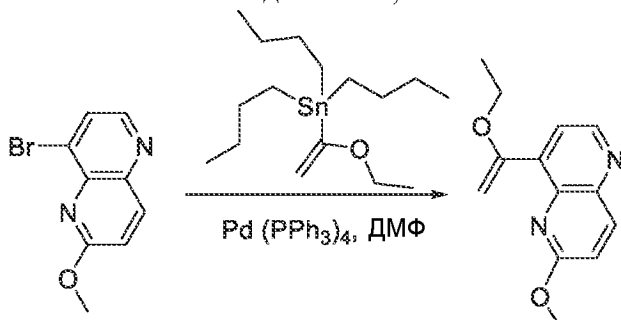
апротонном растворителе, например, толуоле, при повышенной температуре, например, 110°C с получением **Int15L**. Снятие защиты **Int15L** термоллизом защитных групп ВОС и РМВ нагреванием при повышенной температуре (например, 140°C) в микроволнах с высококипящим растворителем, например, 1,3-ксилоле, с последующей обработкой акриловым ангидридом в модифицированных условиях Шоттена-Бауманна, например, ТЭА в присутствии воды/ТГФ при пониженной температуре (например, 0°C) дает указанное в заголовке соединение.

Пример 16. (S)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (**соединение 744**)



К перемешиваемой смеси 6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ола (2,0 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (39,0 мл, 504 ммоль, 44,4 экв.) добавляют PBr₃ (1,1 мл, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при 45 градусах С. Полученную смесь охлаждают до кт. Осадок отфильтровывают и промывают простым эфиром (100 мл). В фильтровальную лепешку добавляют воду (50 мл) и NaOH (100 мл, 1 М), затем экстрагируют ДХМ (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x70 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя EtO/AcPE (5% - 60%) с получением 8-бром-2-метокси-1,5-нафтиридина (1,5 г, 46,0%) в виде желтого твердого вещества.

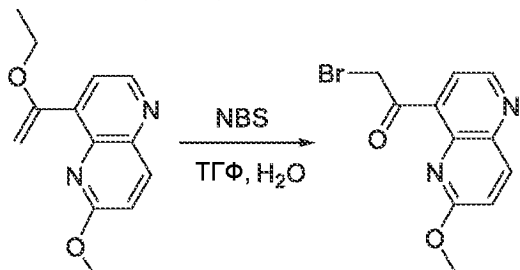
ЖХ-МС: М+Н найдено: 239,0.



В 250-мл круглодонную колбу, продуваемую и сохраняемую в инертной атмосфере азота, помещают 8-бром-2-метокси-1,5-нафтиридин (5,0 г, 20,9 ммоль, 1,0 экв.), ДМФ (60 мл), трибутил(1-этоксиэтил)станнан (9,06 г, 25,1 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (2,42 г, 2,09 ммоль, 0,10 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100 градусах С. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. Реакцию охлаждают до кт и затем разбавляют добавлением ЭА (300 мл). Полученный раствор

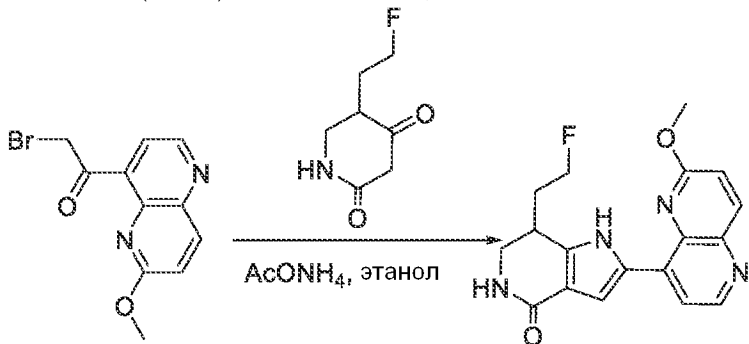
промывают насыщенным раствором соли (3x200 мл) и органические слои объединяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с этилацетатом/петролевым эфиром (0-8%). Это дает 8-(1-этоксиэтинил)-2-метокси-1,5-нафтиридин (4,3 г, 93,9%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 231,1.



В 8-мл пробирку помещают 8-(1-этоксиэтинил)-2-метокси-1,5-нафтиридин (1,0 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (15 мл), воду (1,5 мл) и NBS (0,77 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивают в течение 20 мин при кт. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. Реакцию затем разбавляют добавлением ДХМ (80 мл). Полученный раствор промывают раствором NaHCO₃ в воде (pH=8) (3x50 мл), и органические слои объединяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме досуха. Это дает (1,0 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

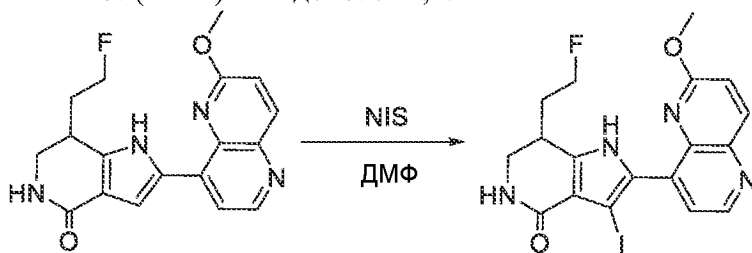
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 281,0.



В 250-мл круглодонную колбу, помещают трет-бутил 5-(2-фторэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (1,0 г, 6,28 ммоль, 1,0 экв.), EtOH (40 мл), 2-бром-1-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)этанон (1,77 г, 6,30 ммоль, 1,0 экв.) и NH₄OAc (4,84 г, 62,8 ммоль, 10,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при кт и затем 16 ч при 50 градусах С. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. LCM показывает 62% желаемый продукт. Реакцию затем разбавляют добавлением ЭА (300 мл). Полученный раствор экстрагируют насыщенным раствором соли (2x80 мл), и органические слои объединяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с дихлорметаном/метанолом (10/1). Это дает 7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-

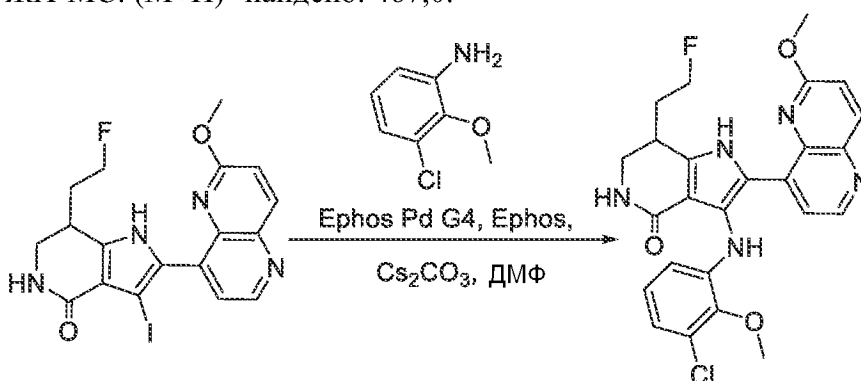
он (390 мг, 18,2%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 341,1.



В 50-мл круглодонную колбу помещают 7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (370 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.), ДМФ (10 мл) и NIS (318 мг, 1,41 ммоль, 1,30 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при кт. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает 80% желаемый продукт. Реакцию затем разбавляют добавлением ЭА (150 мл). Полученный раствор промывают насыщенным раствором соли (3x70 мл) и органические слои объединяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с дихлорметаном/метанолом (10/1). Это дает 7-(2-фторэтил)-3-йод-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (254 мг, 50,1%) в виде желтого твердого вещества.

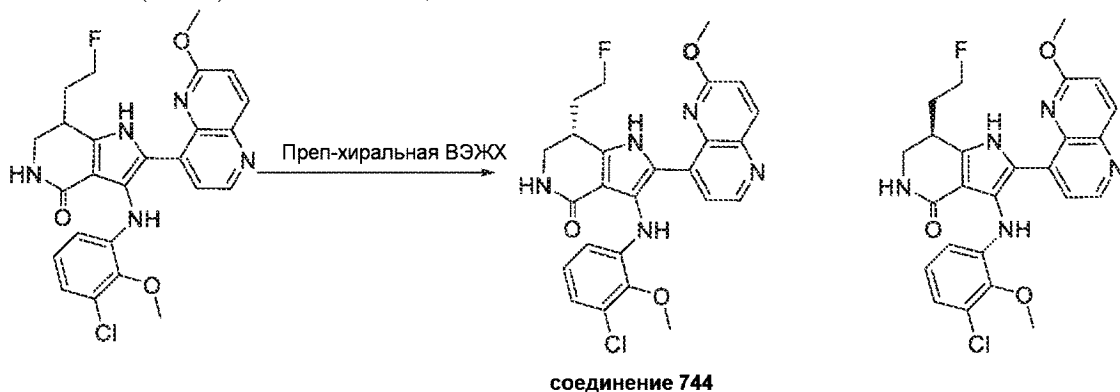
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 467,0.



В 8-мл пробирку, продуваемую и сохраняемую в инертной атмосфере азота, помещают 7-(2-фторэтил)-3-йод-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (239 мг, 0,513 ммоль, 1,0 экв.), ДМФ (10 мл), 3-хлор-2-метоксианилин (88,9 мг, 0,564 ммоль, 1,1 экв.), Ephos Pd G4 (188,3 мг, 0,205 ммоль, 0,4 экв.), Ephos (109,7 мг, 0,205 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (501 мг, 1,54 ммоль, 3,0 экв.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C. Прогресс реакции отслеживают ЖХМС. Реакцию тогда разбавляют добавлением ЭА (150 мл). Полученный раствор промывают насыщенным раствором соли (3x80 мл) и органические слои объединяют, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии на силикагеле с дихлорметаном/метанолом (10/1). Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-

пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (240 мг, 94,4%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 496,1.

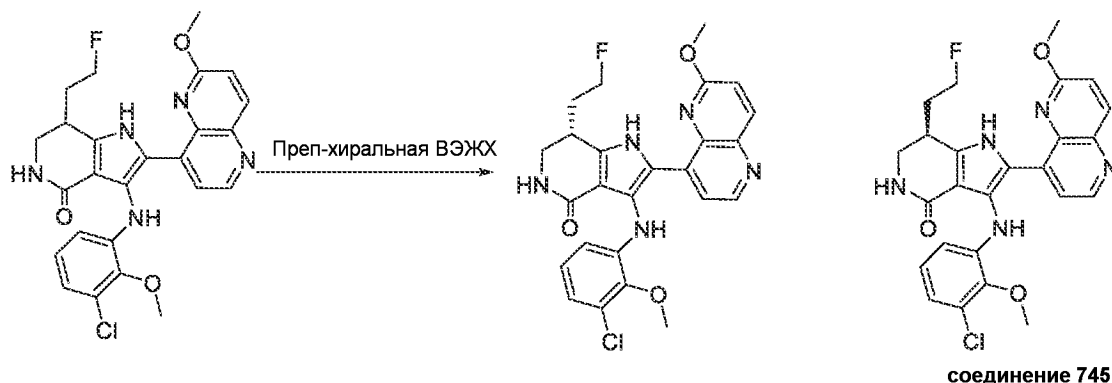


240 мг 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Собранные фракции объединяют и концентрируют в вакууме. Остаток лиофилизируют с получением (S)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (Предполагаемый) (57,9 мг, 0,038 ммоль, 48,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 496,1.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 12,17 (с, 1Н), 8,59 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,31 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,53 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,37 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 6,76-6,61 (м, 2Н), 6,17 (дд, *J*=7,5, 2,2 Гц, 1Н), 4,79-4,43 (м, 2Н), 4,18 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 3,69-3,51 (м, 1Н), 3,29-3,18 (м, 2Н), 2,24-1,96 (м, 2Н).

Пример 17. (R)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 745**)

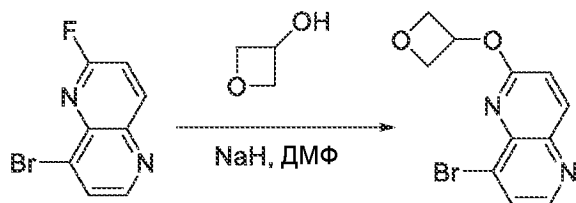


240 мг 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Собранные фракции объединяют и концентрируют в вакууме. Остаток лиофилизируют с получением (R)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-7-(2-фторэтил)-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (Предполагаемый) (65,0 мг, 54,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 496,1.

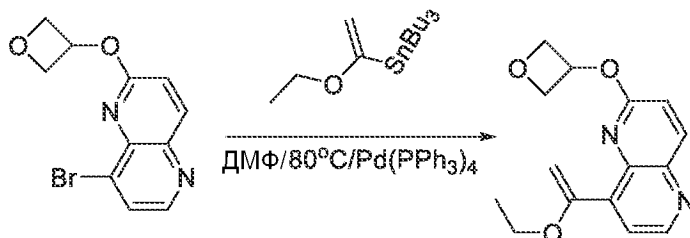
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,17 (с, 1H), 8,59 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,76-6,61 (м, 2H), 6,17 (дд, $J=7,5, 2,2$ Гц, 1H), 4,79-4,62 (м, 1H), 4,62-4,43 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,61 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,33-3,14 (м, 2H), 2,24-1,96 (м, 2H).

Пример 18. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-5',6'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 777)



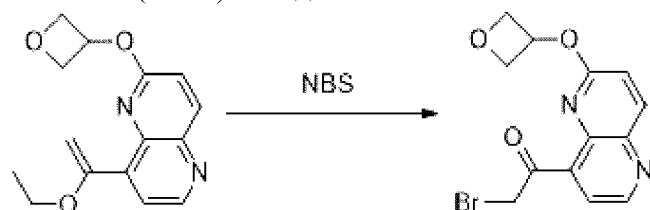
К раствору циклопропанола (767,46 мг, 13,213 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляют NaH (704,67 мг, 17,618 ммоль, 2 экв., 60%) при 0 градусах С. Смесь перемешивают в течение 15 мин. 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридин (2 г, 8,809 ммоль, 1,00 экв.) добавляют, и смесь оставляют нагреваться до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют ДХМ (3*25 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3*10 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 8-бром-2-циклопропокси-1,5-нафтиридина (1,7 г, 72,79%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 282.



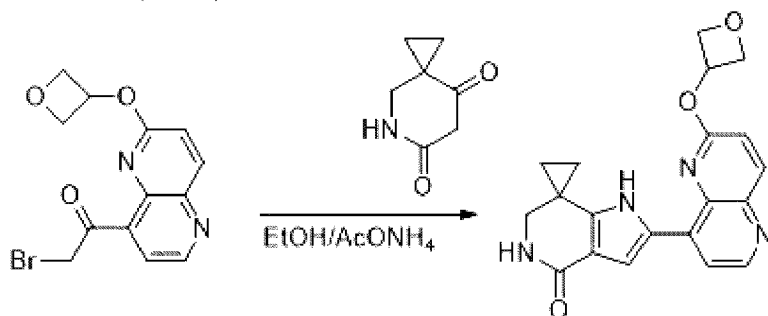
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридина (1 г, 3,557 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксипропен-2-ил)станнана (1,54 г, 4,268 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (0,62 г, 0,534 ммоль, 0,15 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3*10 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1:1) с получением 8-(1-этоксипропен-2-илокси)-2-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридина (780 мг, 80,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 273.



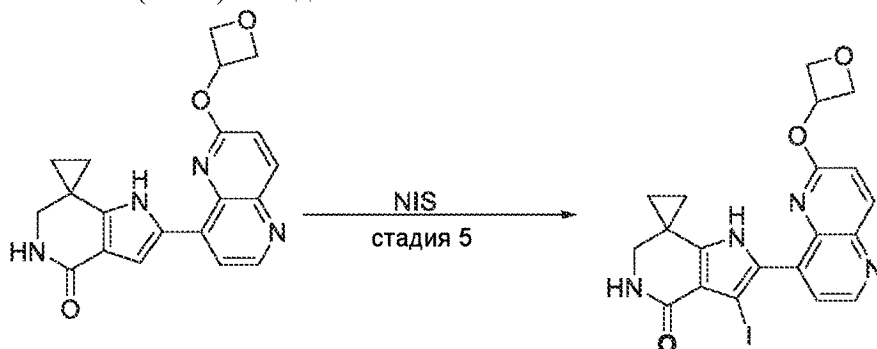
К перемешиваемому раствору 8-(1-этоксиэтилен)-2-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридина (765 мг, 2,809 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NBS (500,02 мг, 2,809 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-1-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]этанона (720 мг, 79,31%) в виде желтого твердого вещества

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 324.



К перемешиваемому раствору 5-азаспиро[2,5]октан-6,8-диона (10 мг, 0,072 ммоль, 1,00 экв.) и AcONH₄ (33,24 мг, 0,432 ммоль, 6 экв.) в EtOH (1 мл) добавляют 2-бром-1-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]этанон (34,83 мг, 0,108 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1:1) с получением 2'-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-5',6'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1,2 г, 42,67%) в виде желтого твердого вещества.

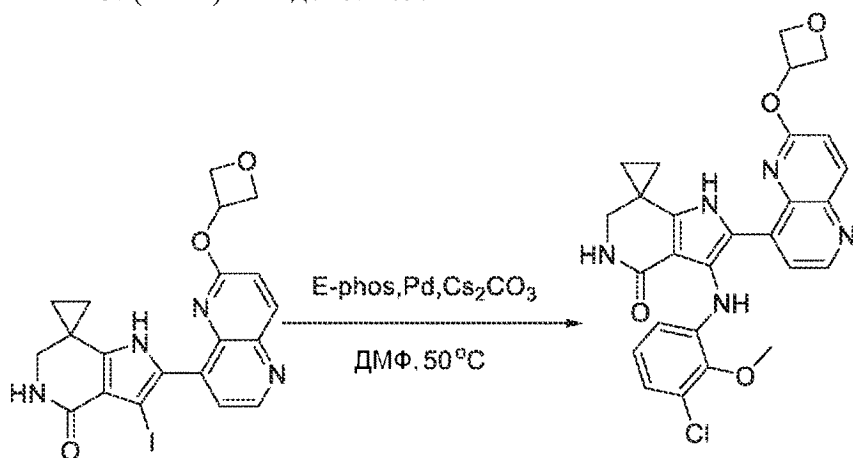
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 363.



К перемешиваемому раствору 2'-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-5',6'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (900 мг, 2,484 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляют NIS (558,75 мг, 2,484 ммоль, 1 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Полученную смесь

концентрируют при пониженном давлении с получением 3'-йод-2'-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (870 мг, 71,74%) в виде коричневого твердого вещества.

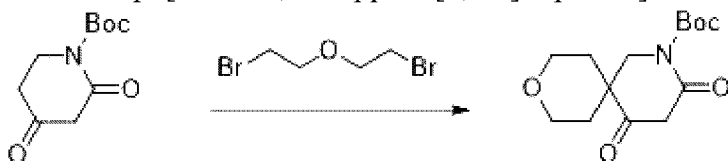
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 489.



К перемешиваемой смеси 3'-йод-2'-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (50 мг, 0,102 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (66,73 мг, 0,204 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (19,37 мг, 0,122 ммоль, 1,2 экв.) и EPhos (10,95 мг, 0,020 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos Pd G4 (9,41 мг, 0,010 ммоль, 0,1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (6,1 мг, 11,50%) в виде желтого твердого вещества, в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм.

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 11,57 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,88 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,38 (с, 4H), 1,28 (с, 1H).

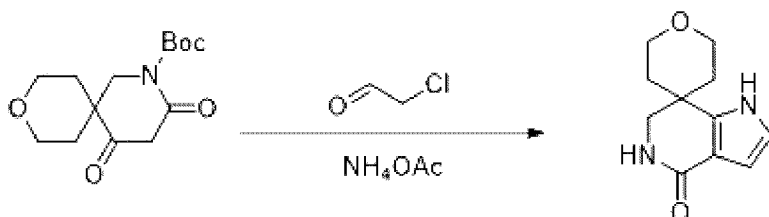
Пример 19. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 778**)



К раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (40 г, 187,588 ммоль, 1,00 экв.) в сухом ТГФ (600 мл) и охлаждают до -20 градусах С под азотом, LiHMDS (188,33 г, 1125,528 ммоль, 6 экв.) (0,47 мл 1 М раствор в ТГФ) добавляют по каплям.

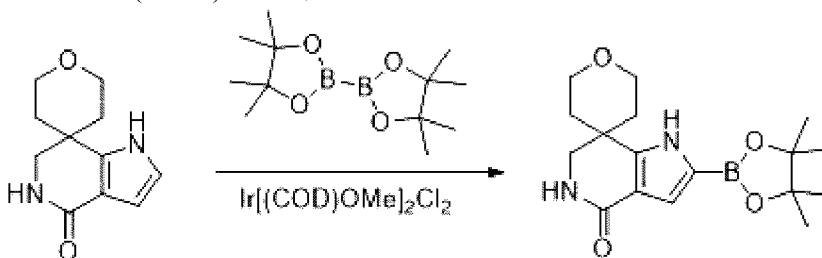
После 20 мин перемешивания, добавляют 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (174,02 г, 750,352 ммоль, 4 экв.) и раствор перемешивают при -20°C в течение 5 часов. Смесь нейтрализуют до pH 7 с 5% водн. KHSO_4 . Водный слой экстрагируют ДХМ (5×1000 мл). Собранные органические слои промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и выпаривают досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением трет-бутил 3,5-диоксо-9-окса-2-азаспиро[5,5]ундекан-2-карбоксилата (5 г, 9,41%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $\text{M}+\text{H}$ найдено: 284.



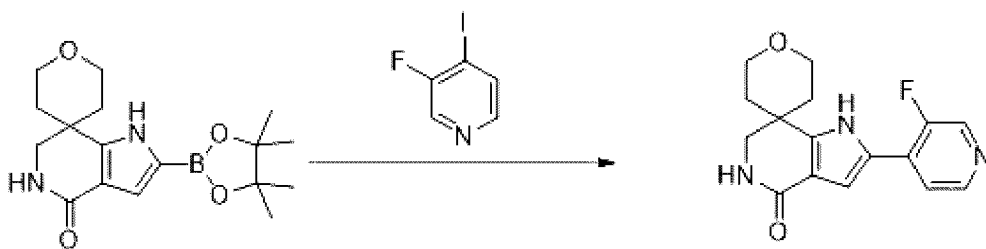
Раствор трет-бутил 3,5-диоксо-9-окса-2-азаспиро[5,5]ундекан-2-карбоксилата (1,2 г, 4,235 ммоль, 1,00 экв.) и хлоруксусного альдегида (0,83 г, 4,235 ммоль, 1 экв.), NH_4OAc (8,16 г, 105,875 ммоль, 25 экв.) в EtOH (12 мл, 206,562 ммоль, 48,77 экв.) перемешивают в течение 24 ч при 80 градусах C. Водный слой экстрагируют ЭА (3×200 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (600 мг, 68,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 207.



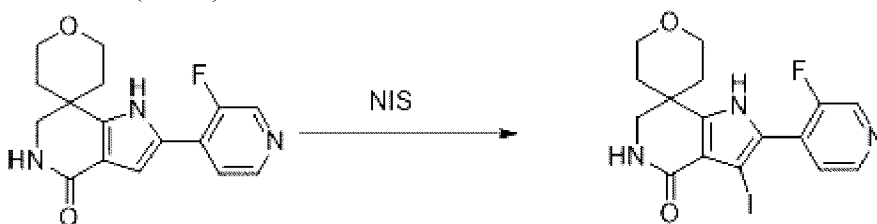
К раствору 5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (285 мг, 1,382 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (701,81 мг, 2,764 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл, 59,020 ммоль, 42,71 экв.) добавляют 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (22,25 мг, 0,083 ммоль, 0,06 экв.) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (27,48 мг, 0,041 ммоль, 0,03 экв.). После перемешивания в течение ночи при 50 градусах C в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 333.



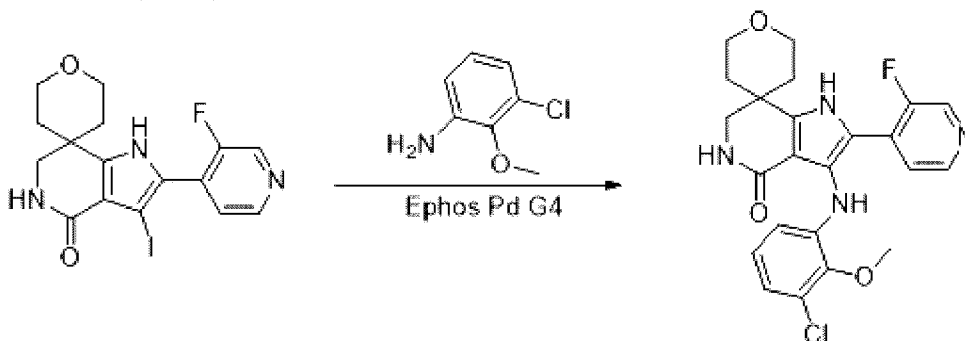
К раствору 2'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1,1 г, 3,311 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-4-йодпиридина (0,81 г, 3,642 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (15 мл, 177,061 ммоль, 53,47 экв.) добавляют K_2CO_3 (1,37 г, 9,933 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,24 г, 0,331 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 80 градусах С в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ЭА (8×100 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (280 мг, 28,06%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 302.



Раствор 2'-(3-гидроксипиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (220 мг, 0,735 ммоль, 1,00 экв.) и (йодамино)сульфанила (127,13 мг, 0,735 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл, 64,609 ммоль, 87,91 экв.) перемешивают в течение 1 ч при кт. Водный слой экстрагируют ЭА (8×100 мл). Это дает 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (310 мг, 98,73%) в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 428.



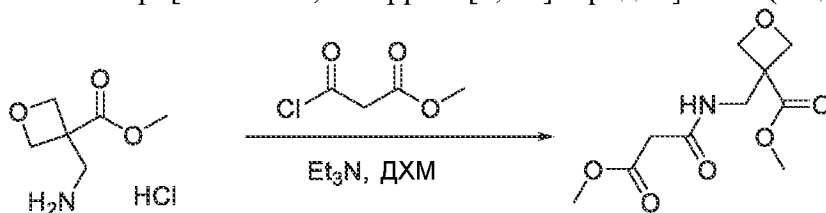
К раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (200 мг, 0,468 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (88,54 мг, 0,562 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (8 мл, 103,374 ммоль, 220,82 экв.) добавляют Cs_2CO_3 (305,06 мг, 0,936 ммоль, 2 экв.), Ephos (50,07 мг, 0,094 ммоль, 0,2 экв.) и Ephos Pd

G4 (43,00 мг, 0,047 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ЭА (5×50 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксан-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (24,4 мг, 11,32%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 457.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,48 (дд, J=6,7, 5,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,68-6,57 (м, 2H), 6,09 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 5H), 3,61-3,47 (м, 4H), 2,13 (тд, J=13,0, 4,8 Гц, 2H), 1,63 (д, J=13,3 Гц, 2H).

Пример 20. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксетан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 748**)



К перемешиваемой смеси метил гидрохлорида 3-(аминометил)оксетан-3-карбоксилата (4 г, 22,024 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (6,68 г, 66,072 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляют метил 3-хлор-3-оксопропаноат (3 г, 22,024 ммоль, 1 экв.) по каплям при 0°С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (2×250 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением метил 3-[(3-метокси-3-оксопропанамидо)метил]оксетан-3-карбоксилата (5 г, 92,58%) в виде светло-желтого масла.

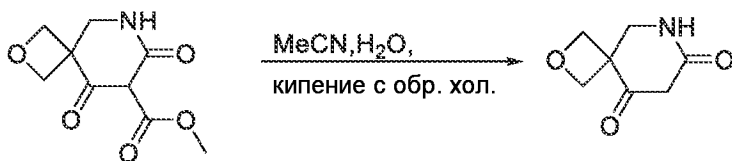
ЖХ-МС: M+H найдено: 246.



К перемешиваемой смеси метил 3-[(3-метокси-3-оксопропанамидо)метил]оксетан-3-карбоксилата (5 г, 20,389 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) в толуоле (30 мл) добавляют MeONa (2,20 г, 40,778 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°С в атмосфере азота. Смесь подкисляют до pH 7. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с

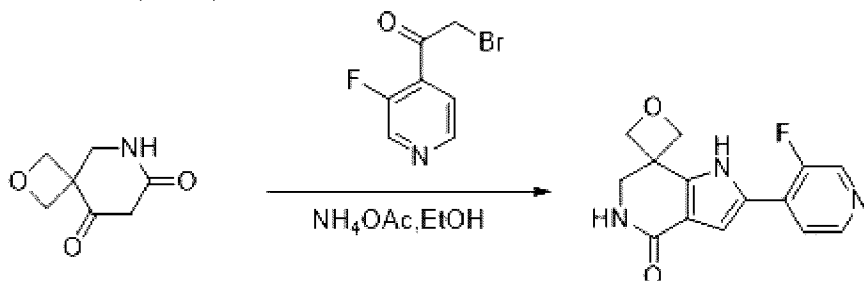
получением метил 7,9-диоксо-2-окса-6-азаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилата (2 г, 46,01%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 214.



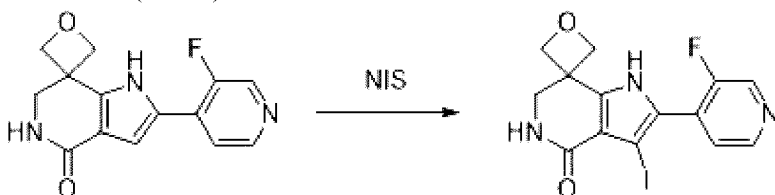
Смесь метил 7,9-диоксо-2-окса-6-азаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилата (2 г, 9,381 ммоль, 1 экв.) и H₂O (2 мл) в MeCN (20 мл) перемешивают в течение 5 ч при 90°C в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-окса-6-азаспиро[3,5]нонан-7,9-диона (1,4 г, 96,18%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 156.



К перемешиваемой смеси 2-окса-6-азаспиро[3,5]нонан-7,9-диона (1,4 г, 9,023 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (1,97 г, 9,023 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляют EtOAc (3,18 г, 36,092 ммоль, 4 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x150 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксетан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (150 мг, 6,08%) в виде желтого твердого вещества.

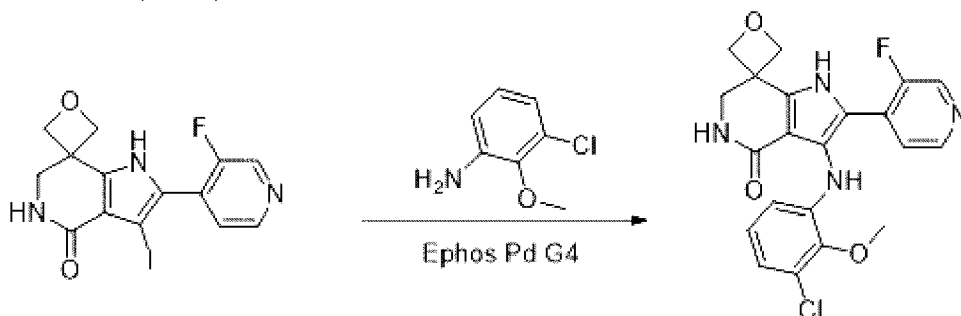
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 274.



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксетан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (150 мг, 0,549 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют NIS (123,50 мг, 0,549 ммоль, 1 экв.) медленно при 0°C в атмосфере азота.

Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксетан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (65 мг, 29,67%) в виде желтого твердого вещества.

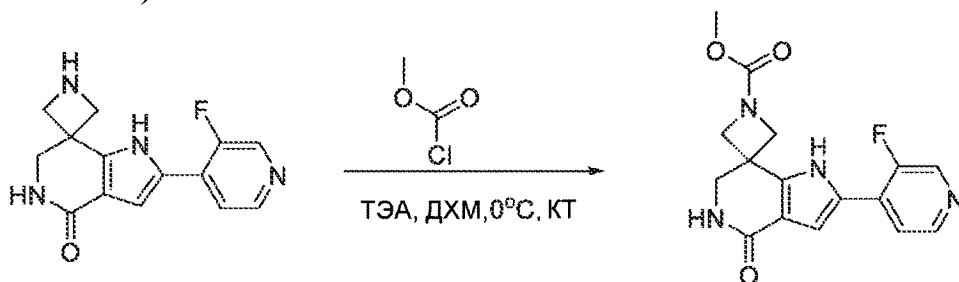
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 400.



В 2 мл герметично закрытую пробирку добавляют 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксетан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (60 мг, 0,150 ммоль, 1,00 экв.), 3-хлор-2-метоксианилин (28,43 мг, 0,180 ммоль, 1,2 экв.), Ephos Pd G4 (20,71 мг, 0,022 ммоль, 0,15 экв.), Ephos (24,12 мг, 0,045 ммоль, 0,3 экв.), Cs₂CO₃ (97,95 мг, 0,300 ммоль, 2 экв.) и ДМФ (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, 10% - 60% градиент за 15 с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксетан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (11,1 мг, 17,03%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,75 (д, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,51 (д, 2H), 4,96 (д, 2H), 6,11 (дд, 1H), 6,55-6,70 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,49-7,59 (м, 2H), 8,38 (дд, 1H), 8,51 (д, 1H), 12,12 (с, 1H).

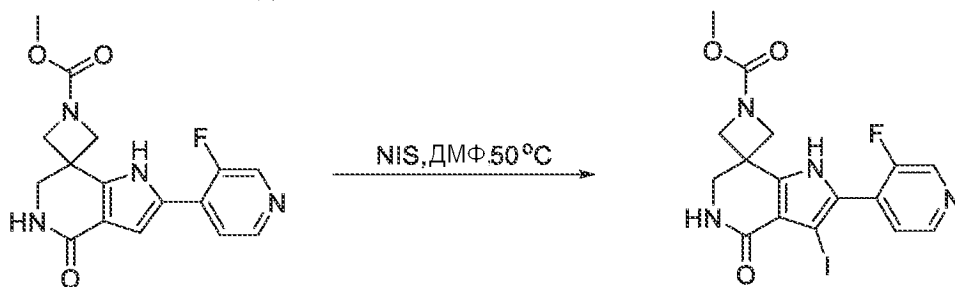
Пример 21. метил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (соединение 490)



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (200 мг, 0,735 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (222,98 мг, 2,205 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляют метилхлорформиат (83,29 мг,

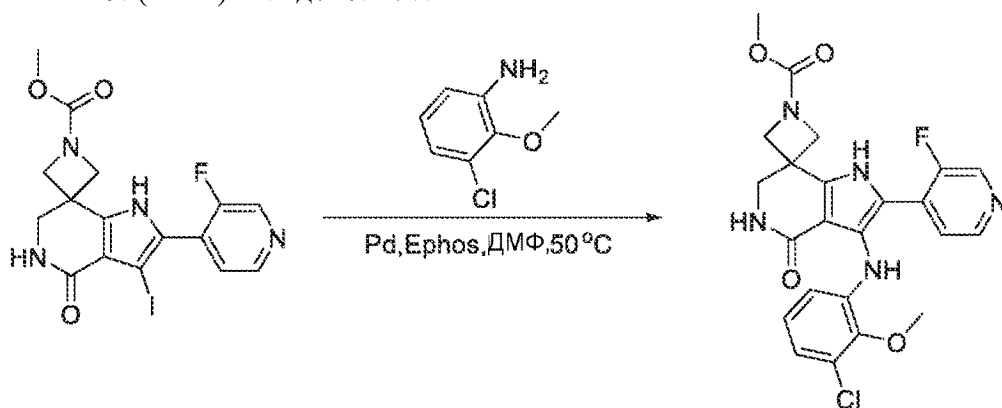
0,882 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением воды при 0 градусах С. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 30% градиент за 30 мин; датчик, УФ 220 нм. Это дает метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (120 мг, 49,46%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 331.



Смесь метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с] пиридин]-1-карбоксилата (140 мг, 0,424 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (104,89 мг, 0,466 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (3 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь промывают водой. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) с получением метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (66 мг, 34,13%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 457.



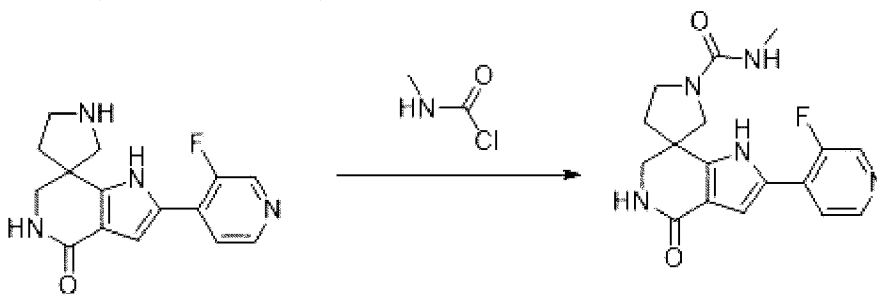
Смесь метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (60 мг, 0,132 ммоль, 1,00 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (31,09 мг, 0,198 ммоль, 1,5 экв.), Ephos Pd G4 (12,08 мг, 0,013 ммоль, 0,1 экв.), Ephos (14,07 мг, 0,026 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (128,55 мг, 0,396 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (2 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере

азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает метил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (27 мг, 42,25%) в виде светло-желтого твердого вещества.

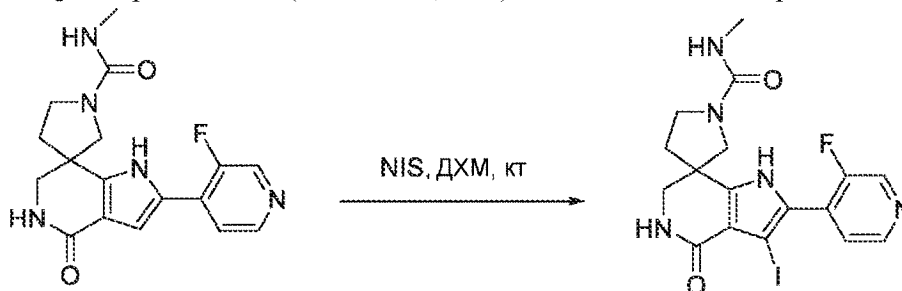
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 486.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 9,74 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,37 (дд, $J=7,0, 5,2$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 6,62 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,16 (дд, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,27 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J=19,8$ Гц, 5H), 3,74 (д, $J=16,8$ Гц, 5H).

Пример 22. (3S)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксаид (**соединение 500**)

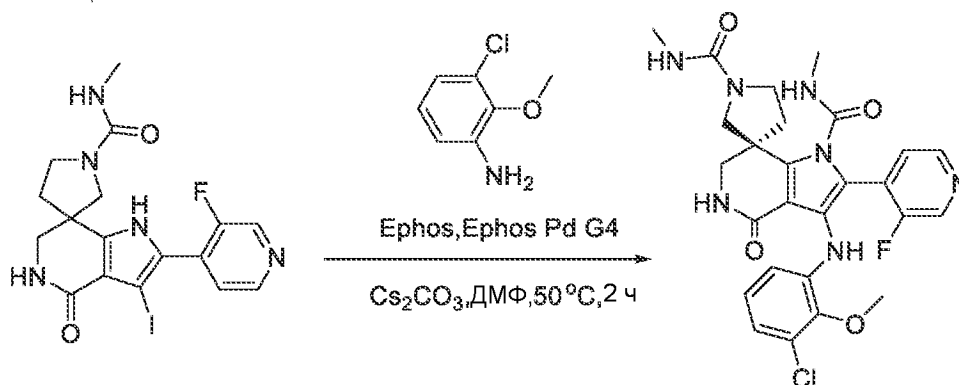


К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1 г, 3,493 ммоль, 1 экв.) и N-метилкарбамоилхлорида (0,33 г, 3,493 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляют ТЭА (2,43 мл, 17,465 ммоль, 5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 100% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксаид (500 мг, 41,69%) в виде желтого твердого вещества.



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-

1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (400 мг, 1,165 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют NIS (262,10 мг, 1,165 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 100% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (260 мг, 47,56%) в виде светло-желтого твердого вещества.

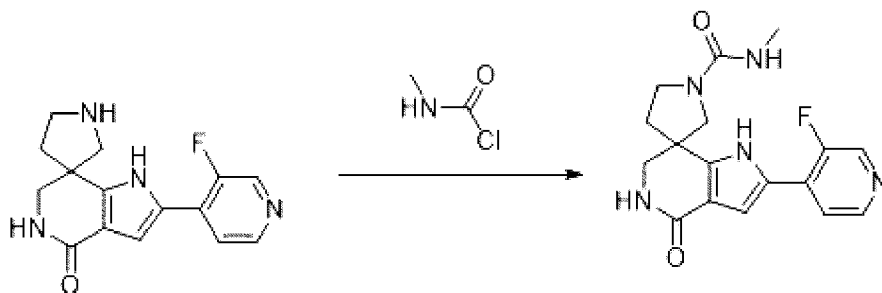


К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (100 мг, 0,213 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (33,58 мг, 0,213 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (138,87 мг, 0,426 ммоль, 2 экв.), Ephos (22,79 мг, 0,043 ммоль, 0,2 экв.) и Ephos Pd G4 (78,30 мг, 0,085 ммоль, 0,4 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 0% - 100% градиент за 20 мин; датчик, УФ 254 нм. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: ИПС--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 17 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,27; ВУ2 (мин): 13,92; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 1 мл; Количество прогонов: 8) с получением (3S)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (39,1 мг, 33,35%) в виде белого твердого вещества.

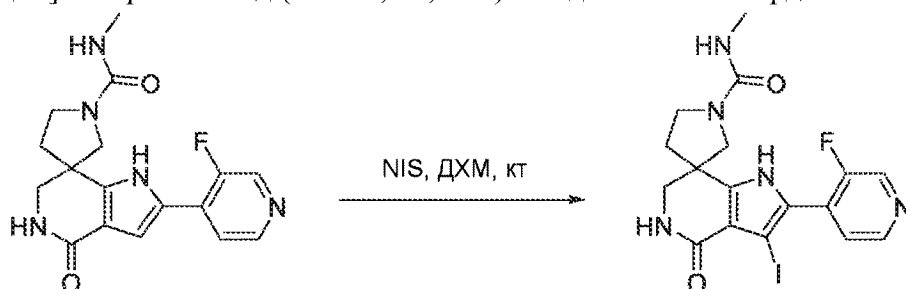
ЖХ-МС: М+Н найдено: 499.

¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,25 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 8,49-8,40 (м, 1Н), 8,18 (дд, J=5,3, 1,3 Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,33 (дд, J=7,1, 5,3 Гц, 1Н), 6,77 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1Н), 6,64 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 6,18 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1Н), 5,47 (с, 1Н), 4,34 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 4,05 (с, 3Н), 3,71 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 3,68-3,47 (м, 4Н), 3,47-3,33 (м, 1Н), 2,89-2,80 (м, 3Н), 2,42-2,31 (м, 1Н), 2,26 (ддд, J=12,9, 7,8, 5,0 Гц, 1Н), 1,25 (с, 1Н).

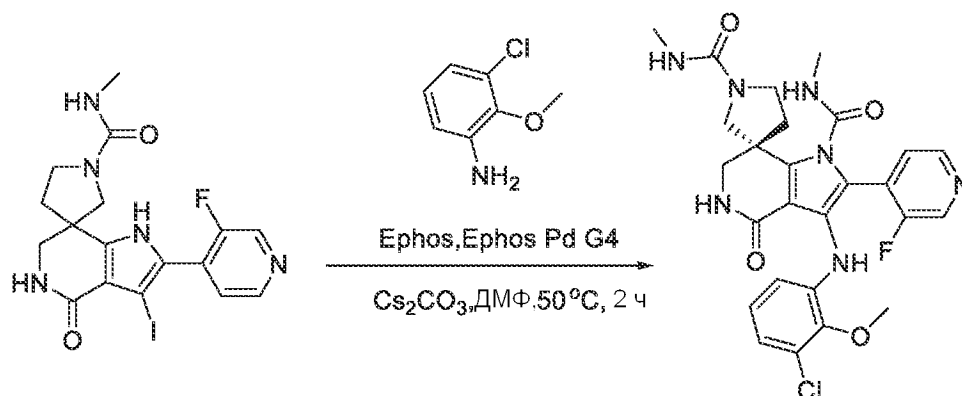
Пример 23. (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (**соединение 499**)



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1 г, 3,493 ммоль, 1 экв.) и N-метилкарбамоилхлорида (0,33 г, 3,493 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляют ТЭА (2,43 мл, 17,465 ммоль, 5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 100% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (500 мг, 41,69%) в виде желтого твердого вещества.



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (400 мг, 1,165 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют NIS (262,10 мг, 1,165 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 100% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксамид (260 мг, 47,56%) в виде светло-желтого твердого вещества.

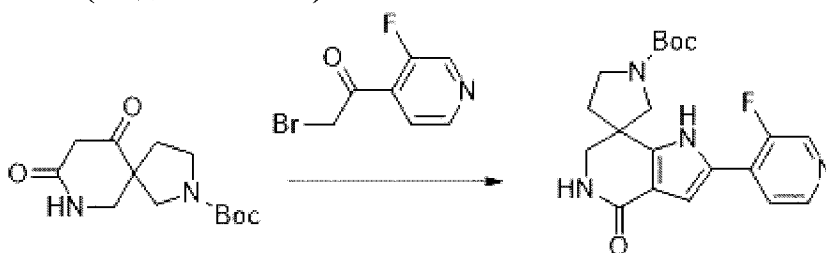


К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксоамида (100 мг, 0,213 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (33,58 мг, 0,213 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (138,87 мг, 0,426 ммоль, 2 экв.), EPhos (22,79 мг, 0,043 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos Pd G4 (78,30 мг, 0,085 ммоль, 0,4 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 0% - 100% градиент за 20 мин; датчик, УФ 254 нм. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: ИПС--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 17 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,27; ВУ2 (мин): 13,92; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 1 мл; Количество прогонов: 8) с получением (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-N-метил-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксоамида (24,8 мг, 23,11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 499.

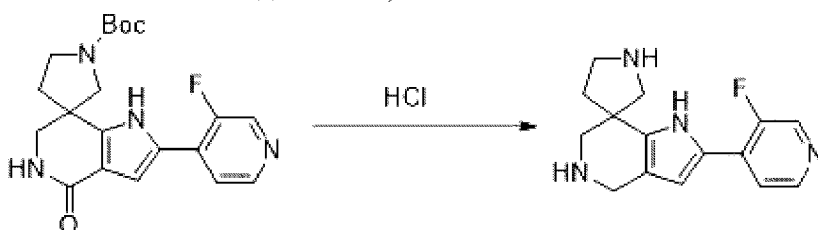
¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,23 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,3, 1,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,33 (дд, J=7,1, 5,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,65 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,33 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,72 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,68-3,49 (м, 4H), 3,42 (дд, J=12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,86 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,26 (ддд, J=13,0, 7,9, 4,9 Гц, 1H), 1,25 (с, 1H).

Пример 24. метил (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксоилат (**соединение 498**)



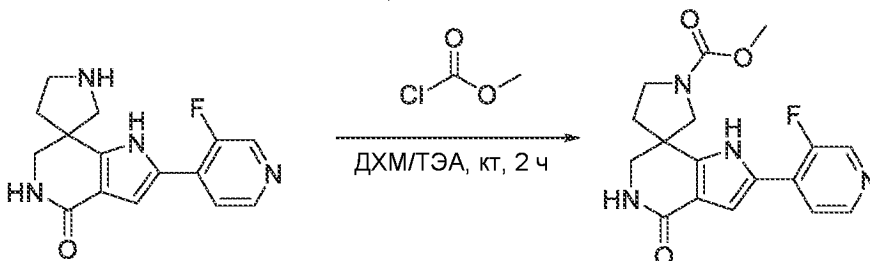
К перемешиваемой смеси трет-бутил 8,10-диоксо-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-карбоксилата (3 г, 11,181 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (2,44 г, 11,181 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) добавляют NH₄OAc (3,45 г, 44,724 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 100% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (3,4 г, 78,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 387,2.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (3 г, 7,763 ммоль, 1 экв.) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (50 мл) порциями при комнатной температуре. Конечную реакцию смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают водой (2x10 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (2,5 г, 112,47%) в виде желтого твердого вещества.

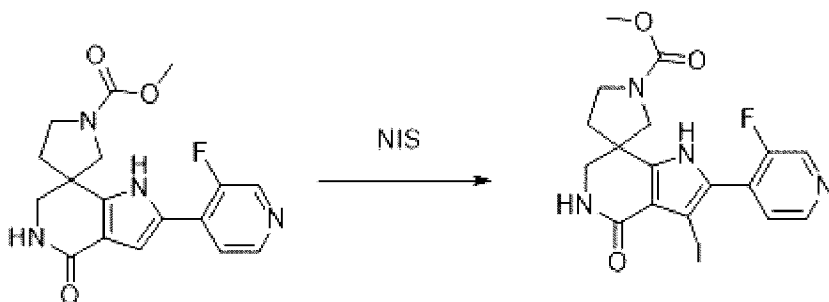
ЖХ-МС: М+Н найдено: 273,1.



Раствор 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (500 мг, 1,746 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) обрабатывают ТЭА (530,14 мг, 5,238 ммоль, 3 экв.) в течение 30 мин при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением метилхлорформиата (165,01 мг, 1,746 ммоль, 1 экв.) порциями при кт. Конечную реакцию смесь перемешивают в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют ДХМ (3x20 мл).

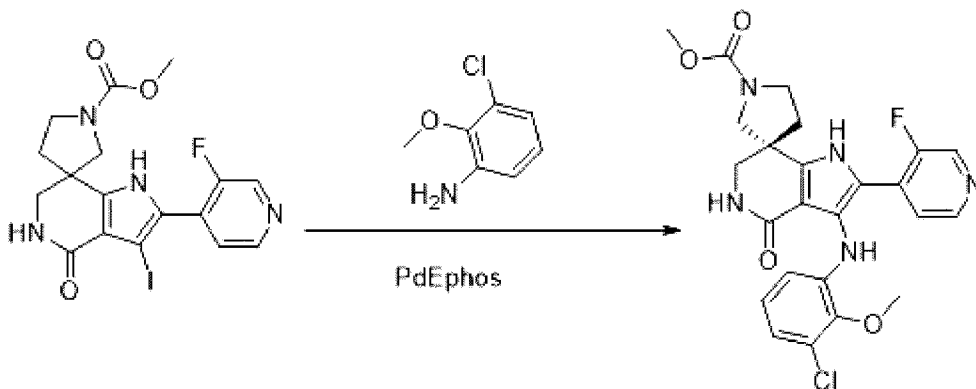
Объединенную органическую фазу концентрируют в вакууме с получением метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (360 мг, 59,87%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 345,1.



К перемешиваемому раствору метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (350 мг, 1,016 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют NIS (274,41 мг, 1,219 ммоль, 1,2 экв.) порциями при кт. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при кт. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (335 мг, 70,09%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 471,0.



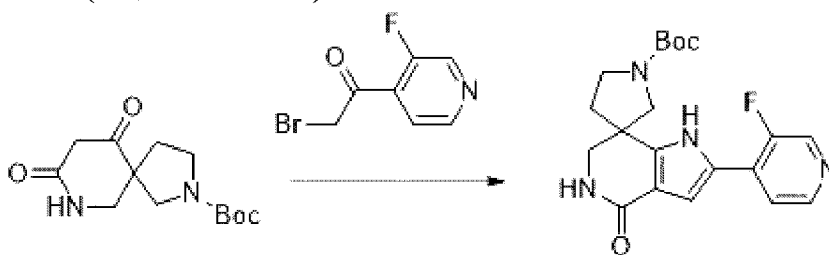
К перемешиваемому раствору метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (310 мг, 0,659 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G4 (60,55 мг, 0,066 ммоль, 0,1 экв.) и Ephos (70,51 мг, 0,132 ммоль, 0,2 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют Cs₂CO₃ (429,58 мг, 1,318 ммоль, 2 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилин (124,67 мг, 0,791 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 50 градусах. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают MeOH (3×1 мл). Неочищенный продукт очищают пре-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 23 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 12,71; ВУ2 (мин): 19,13; Растворитель

образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 6) с получением метил (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (25,1 мг, 7,57%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N) найдено: 500,0.

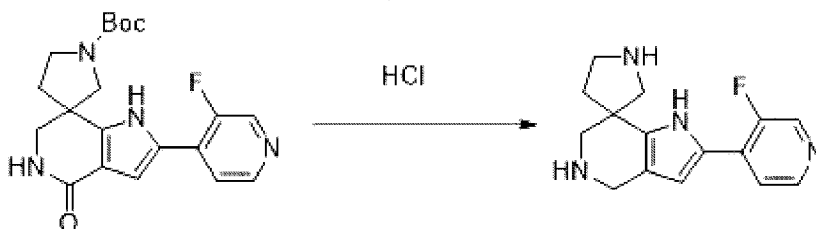
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,35-8,28 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,69-6,54 (м, 2H), 6,11 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,57 (д, J=11,5 Гц, 3H), 3,44 (дд, J=7,0, 5,1 Гц, 3H), 2,40 (с, 1H), 2,08 (с, 1H).

Пример 25. метил (3S)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (**соединение 497**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил 8,10-диоксо-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-2-карбоксилата (3 г, 11,181 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (2,44 г, 11,181 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) добавляют NH₄OAc (3,45 г, 44,724 ммоль, 4 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 100% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (3,4 г, 78,69%) в виде желтого твердого вещества.

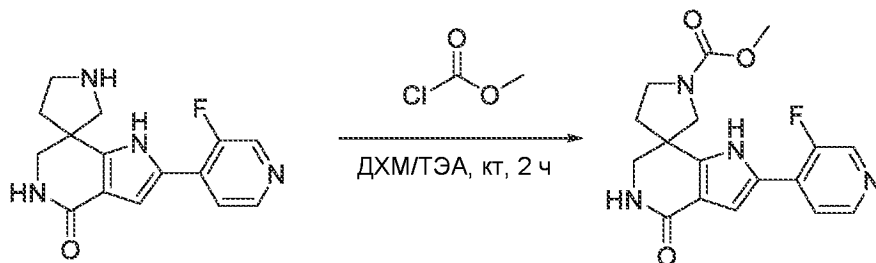
ЖХ-МС: M+N найдено: 387,2.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (3 г, 7,763 ммоль, 1 экв.) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (50 мл) порциями при комнатной температуре. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают водой (2x10 мл).

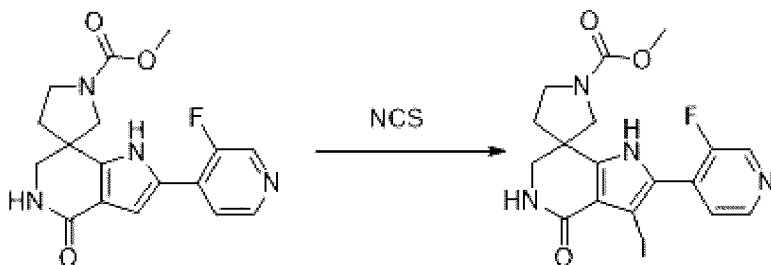
Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (2,5 г, 112,47%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 273,1.



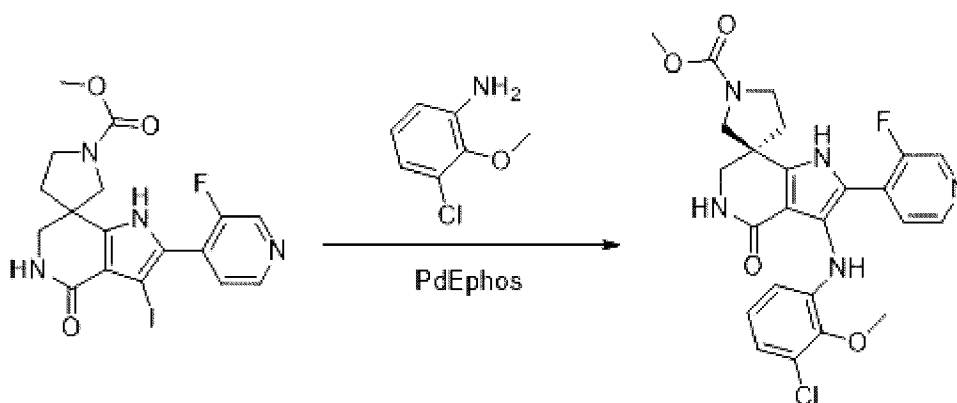
Раствор 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (500 мг, 1,746 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) обрабатывают ТЭА (530,14 мг, 5,238 ммоль, 3 экв.) в течение 30 мин при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением метилхлорформиата (165,01 мг, 1,746 ммоль, 1 экв.) порциями при кт. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют ДХМ (3x20 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют в вакууме с получением метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (360 мг, 59,87%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 345,1.



К перемешиваемому раствору метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (350 мг, 1,016 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют NIS (274,41 мг, 1,219 ммоль, 1,2 экв.) порциями при кт. Конечную реакцию смесь перемешивают в течение 3 ч при кт. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (335 мг, 70,09%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 471,0.

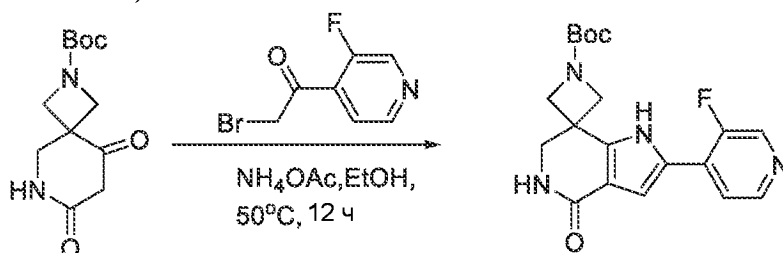


К перемешиваемому раствору метил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (310 мг, 0,659 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G4 (60,55 мг, 0,066 ммоль, 0,1 экв.) и Ephos (70,51 мг, 0,132 ммоль, 0,2 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют Cs₂CO₃ (429,58 мг, 1,318 ммоль, 2 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилин (124,67 мг, 0,791 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 50 градусах. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают MeOH (3×1 мл). Неочищенный продукт очищают пре-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 23 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 12,71; ВУ2 (мин): 19,13; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 6) с получением метил (3S)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (25,7 мг, 7,74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 500,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=5,1, 1,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,68-6,57 (м, 2H), 6,11 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,57 (д, J=11,6 Гц, 3H), 3,44 (дд, J=7,0, 5,1 Гц, 3H), 2,40 (с, 1H), 2,08 (с, 1H).

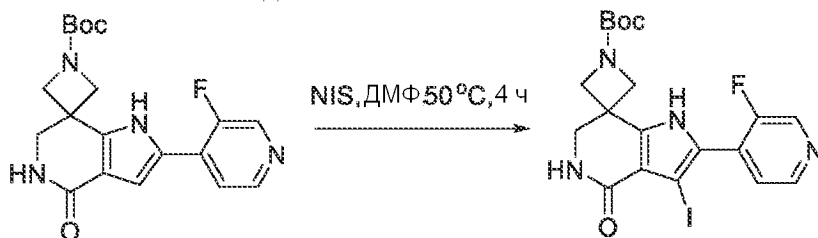
Пример 26 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-(2,2-дифторэтил)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 519)



Смесь трет-бутил 7,9-диоксо-2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-карбоксилата (500 мг, 1,966 ммоль, 1,00 экв.) и NH₄OAc (606,27 мг, 7,864 ммоль, 4 экв.) в EtOH (10 мл)

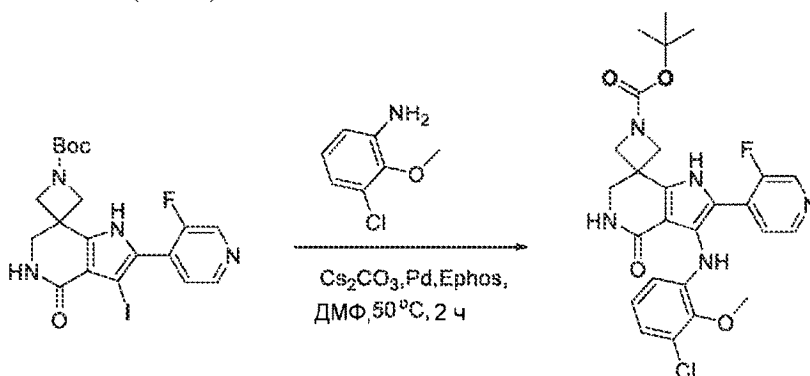
перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляют водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой. Это дает трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (470 мг, 64,19%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 373.



Смесь трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (300 мг, 0,806 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (199,37 мг, 0,887 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (6 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (300 мг, 74,73%) в виде белого твердого вещества.

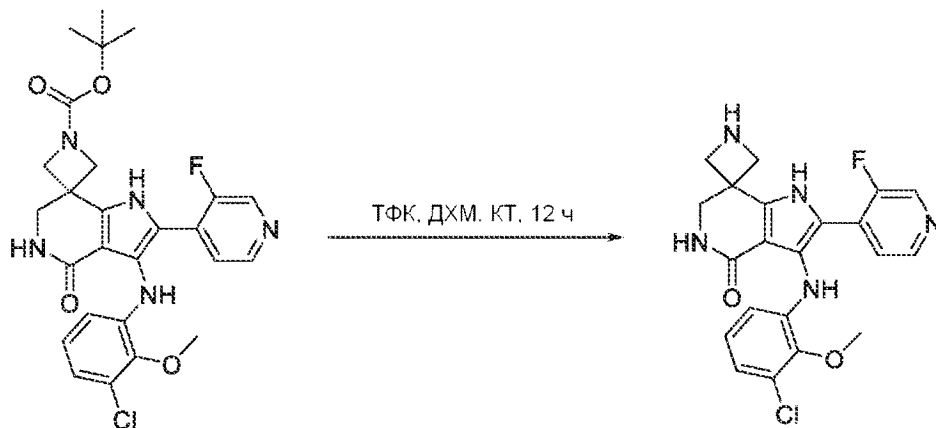
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 499.



Смесь трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (300 мг, 0,602 ммоль, 1,00 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (142,32 мг, 0,903 ммоль, 1,5 экв.), Ephos Pd G4 (55,30 мг, 0,060 ммоль, 0,1 экв.), Ephos (64,39 мг, 0,120 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (588,48 мг, 1,806 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (6 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-

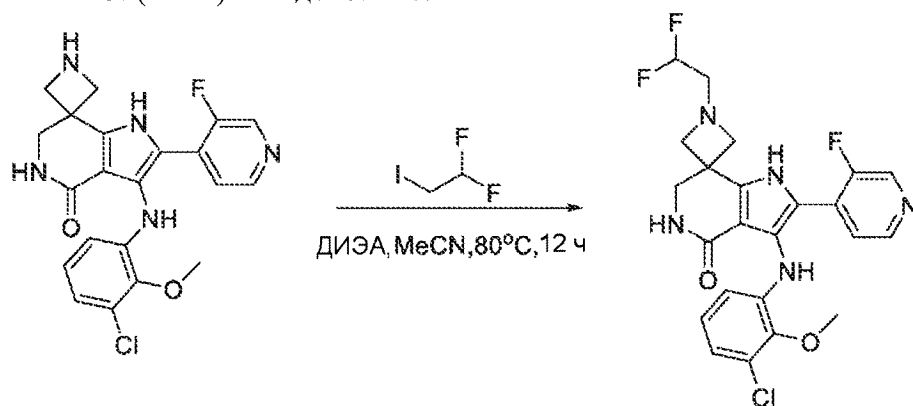
хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (300 мг, 94,38%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 528.



Смесь трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (300 мг, 0,568 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь подщелачивают до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой. Неочищенный продукт/полученную смесь применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки. Это дает 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (200 мг, 82,27%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 428.



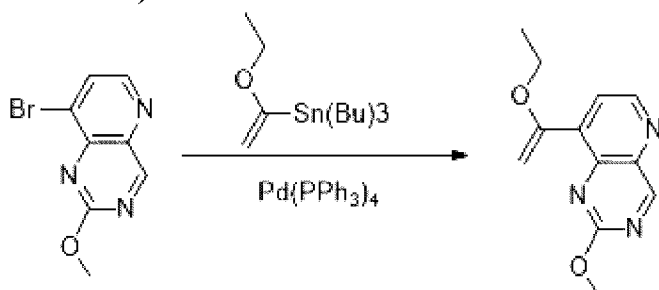
Смесь 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (200 мг, 0,467 ммоль, 1 экв.), 1,1-дифтор-2-йодэтана (107,67 мг, 0,560 ммоль, 1,2 экв.) и ДИЭА (181,24 мг, 1,401 ммоль, 3 экв.) в MeCN (4 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют

CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-(2,2-дифторэтил)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[азетидин-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (50 мг, 21,64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 492.

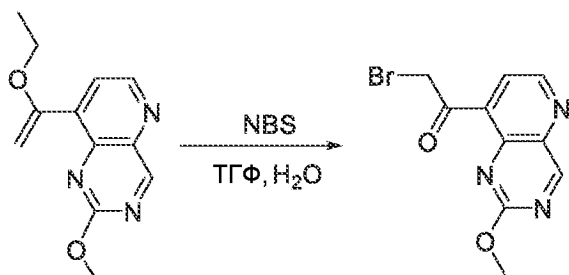
¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=5,3, 0,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=6,7, 5,2 Гц, 1H), 6,73-6,48 (м, 2H), 6,27-5,77 (м, 2H), 4,03-3,79 (м, 9H), 3,36 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,26 (д, J=3,7 Гц, 1H).

Пример 27. (6S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 508)



К перемешиваемому раствору трибутил(1-этоксиэтилен)станнана (12,04 г, 33,326 ммоль, 2,0 экв.) и 8-бром-2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидина (4 г, 16,663 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют PPh₃ (2,19 г, 8,332 ммоль, 0,5 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением 8-(1-этоксиэтилен)-2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидина (3,2 г, 83,05%) в виде не совсем белого твердого вещества.

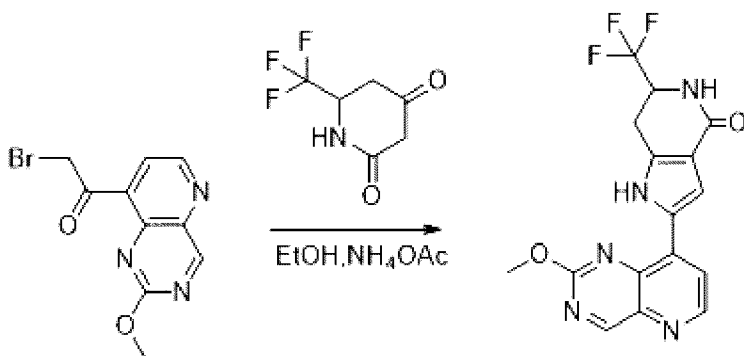
ЖХ-МС: M+H найдено: 232.



К перемешиваемому раствору 8-(1-этоксиэтилен)-2-метоксипиридо[3,2-

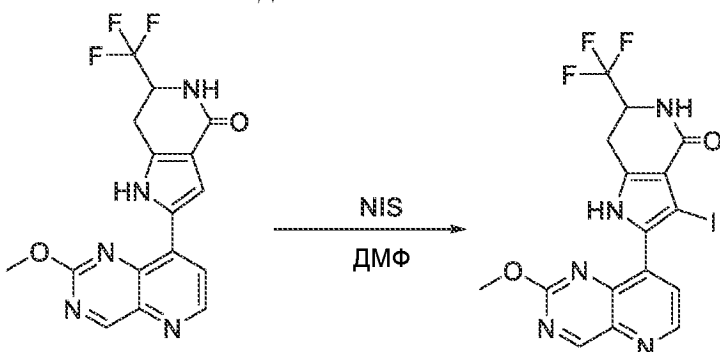
d]пиримидина (3 г, 12,973 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (25 мл) и H₂O (5 мл) добавляют NBS (2,31 г, 12,973 ммоль, 1,0 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (7:1) с получением 2-бром-1-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}этанона (2,6 г, 71,05%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 282.



К перемешиваемому раствору 2-бром-1-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}этанона (1 г, 3,545 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(трифторметил)пиперидин-2,4-диона (0,71 г, 3,900 ммоль, 1,1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляют NH₄OAc (1,37 г, 17,725 ммоль, 5,0 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 6 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1:1) с получением 2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (850 мг, 66,00%) в виде светло-желтого твердого вещества.

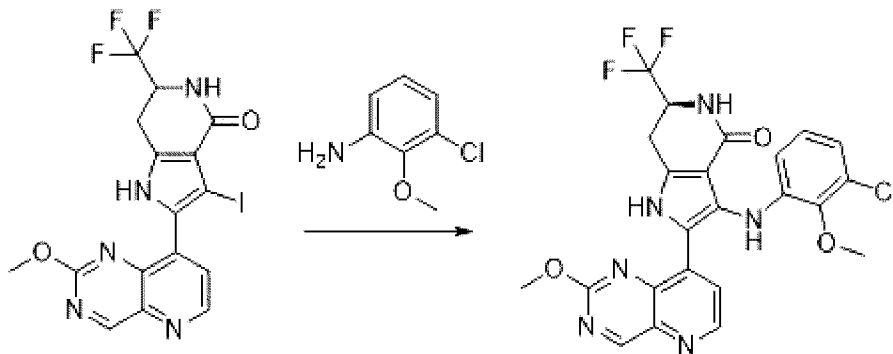
ЖХ-МС: М+Н найдено: 364.



К перемешиваемому раствору 2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (500 мг, 1,376 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (340,60 мг, 1,514 ммоль, 1,1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают

насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (40:1) с получением 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (450 мг, 66,84%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 490.

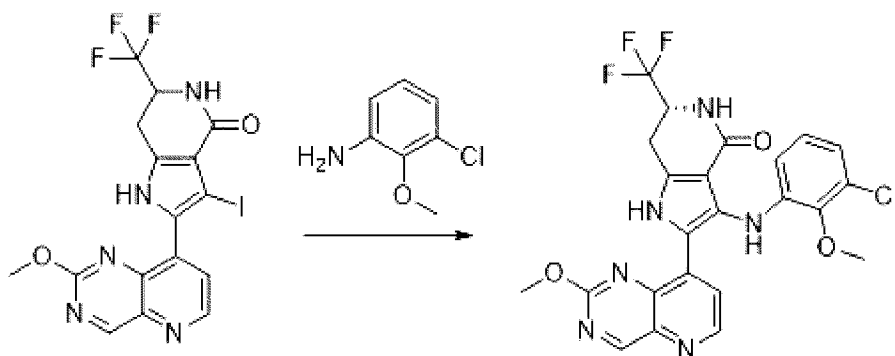


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40 мг, 0,082 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (25,77 мг, 0,164 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos (21,86 мг, 0,041 ммоль, 0,5 экв.), EPhos Pd G4 (37,55 мг, 0,041 ммоль, 0,5 экв.) и Cs₂CO₃ (79,92 мг, 0,246 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре порциями в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (6S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,1 мг, 18,98%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 520.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,73 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=4,3 Гц, 1Н), 7,76-7,64 (м, 2Н), 6,75-6,62 (м, 2Н), 6,15 (дд, J=6,9, 2,8 Гц, 1Н), 4,46 (с, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 3,34 (с, 1Н), 3,24 (с, 1Н).

Пример 28. (6R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 507)

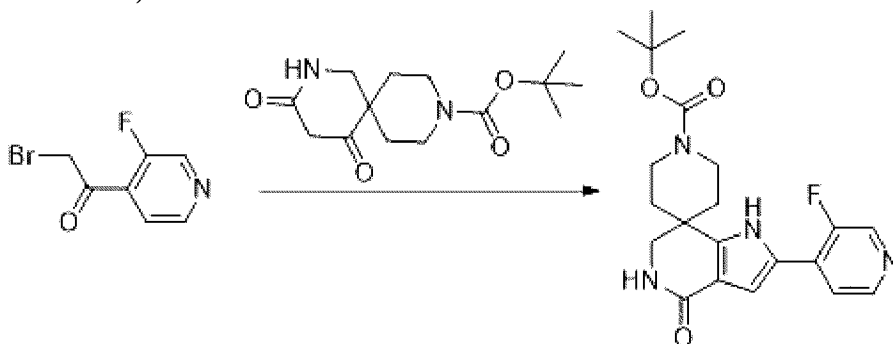


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40 мг, 0,082 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (25,77 мг, 0,164 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos (21,86 мг, 0,041 ммоль, 0,5 экв.), EPhos Pd G4 (37,55 мг, 0,041 ммоль, 0,5 экв.) и Cs₂CO₃ (79,92 мг, 0,246 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре порциями в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1)(0,1% ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (6R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,6 мг, 25,44%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 520.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,73 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=4,3 Гц, 1Н), 7,76-7,64 (м, 2Н), 6,75-6,62 (м, 2Н), 6,15 (дд, J=6,9, 2,8 Гц, 1Н), 4,46 (с, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 3,34 (с, 1Н), 3,24 (с, 1Н).

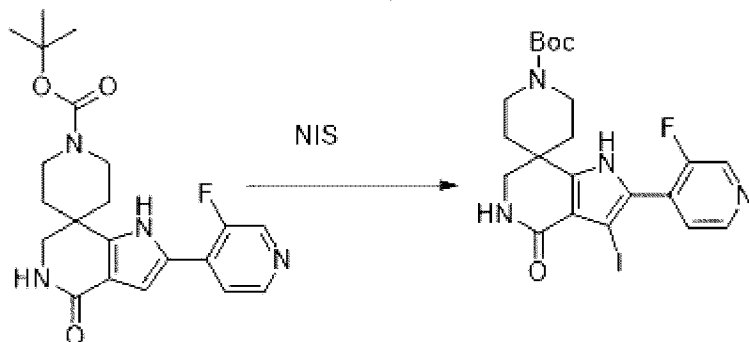
Пример 29. 3'-[(3-бром-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 561)



К перемешиваемому раствору 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (5 г, 22,933 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 3,5-диоксо-2,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (6,47 г, 22,933 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) добавляют NH₄OAc (10,61 г, 137,598 ммоль, 6 экв.)

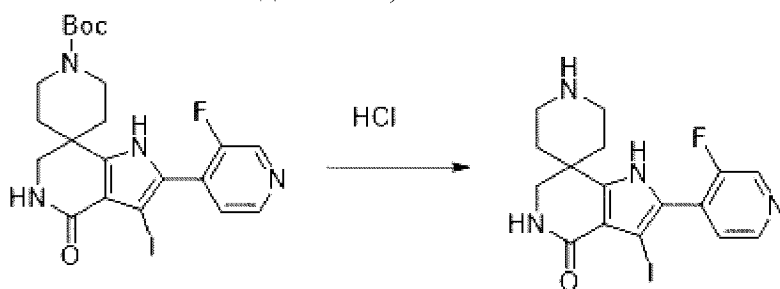
порциями при 50°C в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют ЭА (3×20 мл) с получением трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (7 г, 76,22%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 401,4.



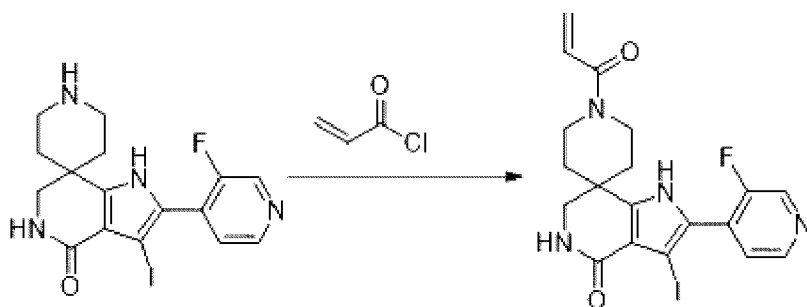
К перемешиваемому раствору изопропил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (5 г, 12,939 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (50 мл) добавляют NIS (3,49 г, 15,527 ммоль, 1,2 экв.) порциями при кт. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (6 г, 88,10%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 527,1.



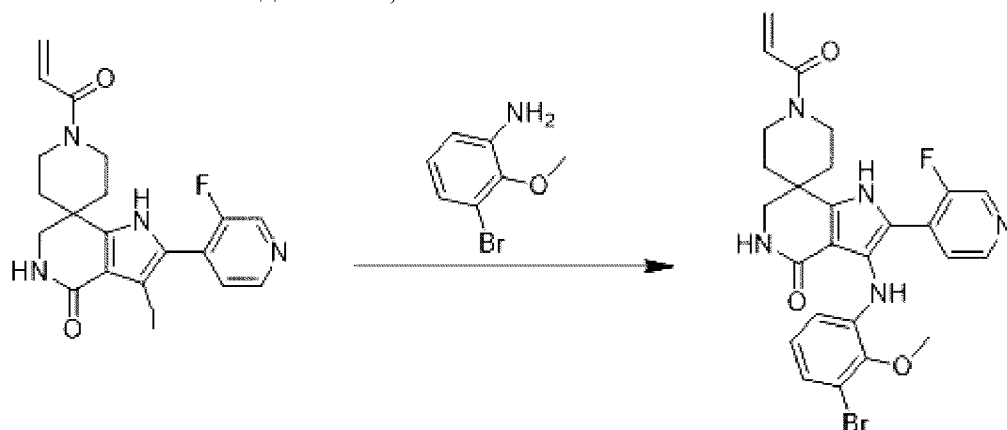
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (5 г, 1 экв.) в реакционном сосуде добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (50 мл) порциями при кт в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток подкисляют до pH=7 с NaHCO₃. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×25 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1',4',5',6'-тетрагидроспиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридина] (3 г, 75,38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 426,9.



Раствор 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1,6 г, 3,754 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) обрабатывают ТЭА (1,14 г, 11,262 ммоль, 3 экв.) в течение 30 мин при 0°С в атмосфере азота с последующим добавлением акрилоилхлорида (509,64 мг, 5,631 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят изопропанолом при кт. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:EtOH (10:1) с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1,63 г, 90,56%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 481,2.



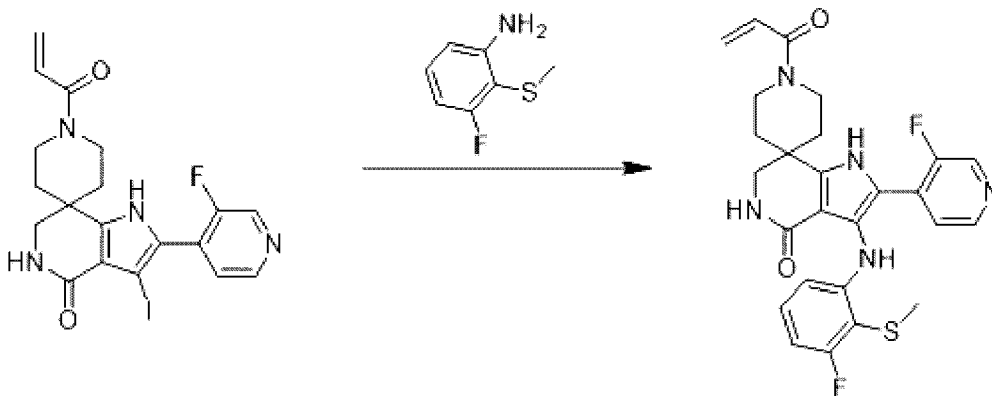
К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (1 г, 2,082 ммоль, 1 экв.) и 3-бром-2-метоксианилина (546,90 мг, 2,707 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляют EPhos Pd G4 (382,50 мг, 0,416 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (222,70 мг, 0,416 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (1,36 г, 4,164 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ЭА (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=12:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (130 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1%NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 24% В - 54% В за 8 мин, 54% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,17) с получением 3'-[(3-бром-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-

пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (24,4 мг, 2,11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н) найдено: 554,3.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,43 (с, 1Н), 8,47 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 8,31 (дд, J=5,0, 1,2 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,44 (дд, J=6,7, 5,1 Гц, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 6,93-6,74 (м, 2Н), 6,55 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 6,20-6,08 (м, 2Н), 5,71 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1Н), 4,42 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 4,05 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,52 (с, 2Н), 3,32-3,25 (м, 1Н), 2,85 (т, J=12,6 Гц, 1Н), 1,97 (с, 2Н), 1,76 (с, 2Н).

Пример 30. 3'-{[3-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]амино}-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 560)

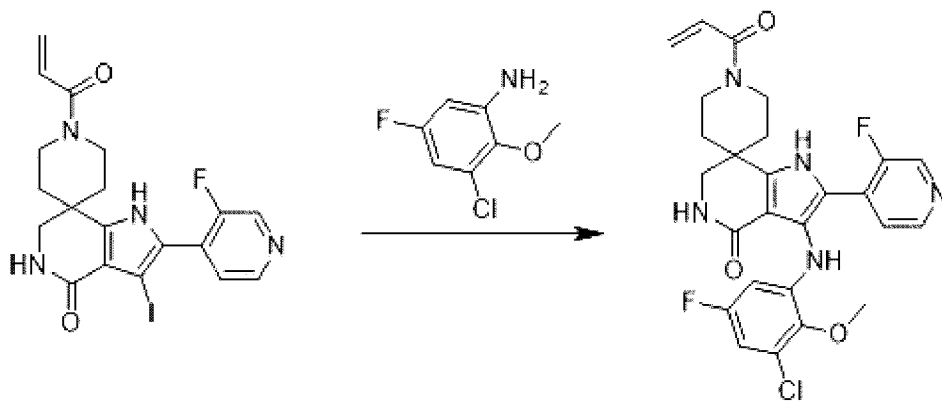


К раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (500 мг, 1,041 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-(метилсульфанил)анилина (196,40 мг, 1,249 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (678,39 мг, 2,082 ммоль, 2 экв.) и EPhos Pd G4 (191,25 мг, 0,208 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos (111,35 мг, 0,208 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ЭА (6×100 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 3'-{[3-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]амино}-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (8,3 мг, 1,56%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 510.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48 (с, 1Н), 8,47 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J=5,0, 1,1 Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,43 (дд, J=6,7, 5,0 Гц, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 6,93-6,80 (м, 2Н), 6,50-6,42 (м, 1Н), 6,15 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1Н), 6,02 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,72 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1Н), 4,43 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 4,14-4,02 (м, 1Н), 3,53 (с, 2Н), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 2,87 (дд, J=23,4, 10,3 Гц, 1Н), 2,34 (с, 3Н), 1,98 (кв, J=12,6 Гц, 2Н), 1,76 (т, J=12,1 Гц, 2Н).

Пример 31. 3'-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 559)

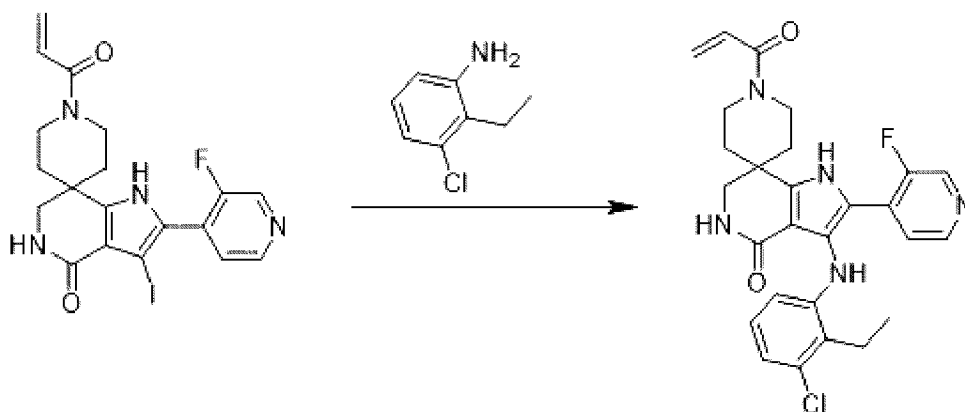


К перемешиваемому раствору 2'-((3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (500 мг, 1,041 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-5-фтор-2-метоксианилина (219,36 мг, 1,249 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (6 мл) добавляют EPhos Pd G4 (191,25 мг, 0,208 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (111,35 мг, 0,208 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (678,39 мг, 2,082 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ЭА (3x5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1%NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 24% В - 54% В за 8 мин, 54% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,32) с получением 3'-((3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (21,9 мг, 3,95%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н) найдено: 528,2.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 1Н), 8,52 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,37 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J=6,6, 5,0 Гц, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 6,87 (дд, J=16,6, 10,4 Гц, 1Н), 6,56-6,47 (м, 1Н), 6,15 (дд, J=16,6, 2,5 Гц, 1Н), 5,81 (дд, J=11,1, 3,0 Гц, 1Н), 5,71 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1Н), 4,42 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 4,05 (д, J=13,9 Гц, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 3,53 (с, 2Н), 3,32-3,25 (м, 1Н), 2,85 (т, J=12,7 Гц, 1Н), 1,95 (с, 2Н), 1,77 (с, 2Н).

Пример 32. 3'-((3-хлор-2-этилфенил)амино)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 558**)

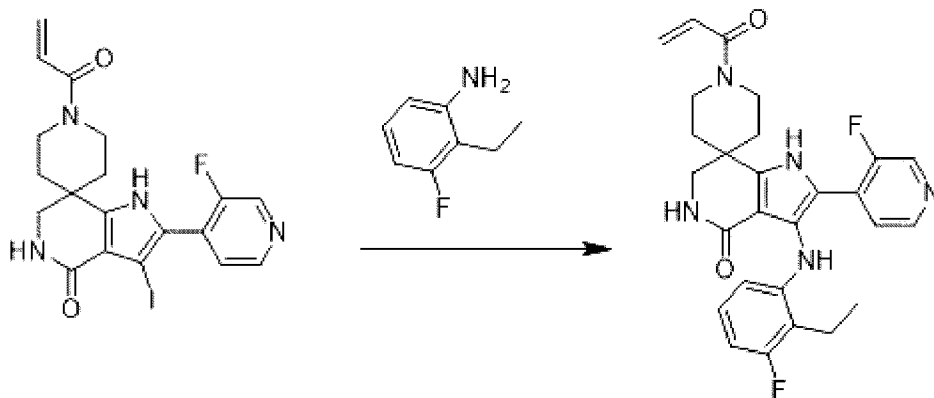


К раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-этиланилина (116,65 мг, 0,750 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) и EPhos Pd G4 (114,75 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (66,81 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 5 ч при 50°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ЭА (6×50 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 3'-[(3-хлор-2-этилфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (10,8 мг, 3,32%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 508.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 6,88 (дд, J=16,7, 10,4 Гц, 1H), 6,74-6,63 (м, 2H), 6,18 (дд, J=7,2, 2,3 Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,72 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1H), 4,43 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,54 (т, J=2,7 Гц, 4H), 2,82 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,98 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,21 (кв, J=7,9 Гц, 3H).

Пример 33. 3'-[(2-этил-3-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 557**)



К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (100 мг, 0,208

ммоль, 1 экв.) и 2-этил-3-фторанилина (34,77 мг, 0,250 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют EPhos Pd G4 (38,25 мг, 0,042 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (22,27 мг, 0,042 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (135,68 мг, 0,416 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (MeCN:H₂O=47:53) с получением 3'-[(2-этил-3-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (8,7 мг, 8,08%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N) найдено: 492,0.

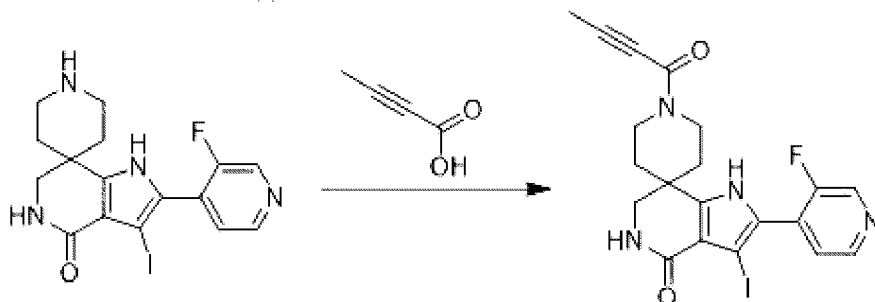
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (дд, J=6,8, 4,7 Гц, 2H), 6,94-6,82 (м, 1H), 6,66 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 6,42 (т, J=8,9 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=16,7, 2,6 Гц, 1H), 6,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, J=10,4, 2,6 Гц, 1H), 4,42 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,05 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,85 (т, J=12,9 Гц, 1H), 2,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,01 (д, J=19,0 Гц, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,18 (кв, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 34. 1-(бут-2-иноил)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 555)



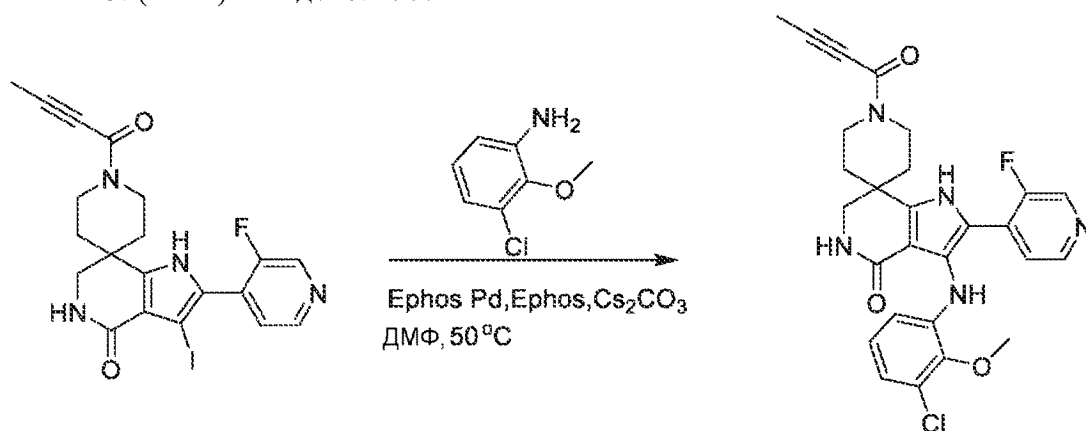
В 5 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (4,9 г, 9,309 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (6,12 мл, 201,540 ммоль, 21,65 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (3,9 г, 98,29%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+N найдено: 427.



К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (200 мг, 0,469 ммоль, 1 экв.) и 2-бутиновой кислоты (43,39 мг, 0,516 ммоль, 1,1 экв.) в пиридине (4 мл) добавляют ГОБТ (76,08 мг, 0,563 ммоль, 1,2 экв.) и EDC*HCl (107,94 мг, 0,563 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) с получением 1-(бут-2-иноил)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (160 мг, 69,27%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 493.



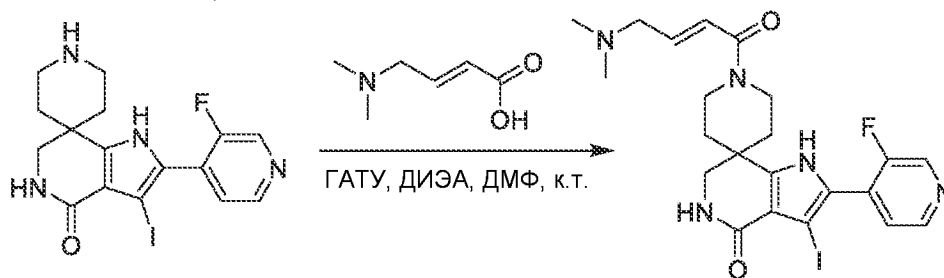
К перемешиваемому раствору 1-(бут-2-иноил)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (150 мг, 0,305 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (144,06 мг, 0,915 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют EPhos Pd G4 (55,98 мг, 0,061 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos (32,59 мг, 0,061 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях с получением 1-(бут-2-иноил)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 522.

¹H ЯМР 11,42 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,43-7,47 (дд, 1H, J1=5,4 Гц, J2=6,6 Гц), 7,35 (с, 1H), 6,58-6,67 (м, 2H), 6,07-6,10 (дд, 1H, J1=1,8 Гц, J2=7,5 Гц), 4,18-4,32 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 2,84-2,92 (т, 1H, J=18H), 2,04 (с, 3H), 1,76-1,82 (м, 3H), 1,24 (с, 1H), 0,83-0,85 (д, 1H, J=6H).

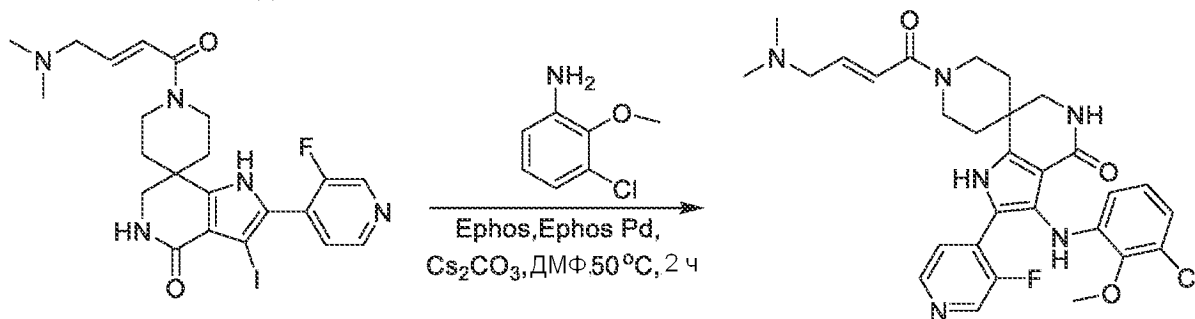
Пример 35. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-[4-(диметиламино)бут-2-еноил]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-

4'-он (соединение 522)



К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (200 мг, 0,469 ммоль, 1 экв.) и (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (66,67 мг, 0,516 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (5 мл, 64,609 ммоль, 137,69 экв.) добавляют ГАТУ (214,10 мг, 0,563 ммоль, 1,2 экв.) и ДИЭА (90,97 мг, 0,704 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 1-[(2E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (210 мг, 83,28%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 538.



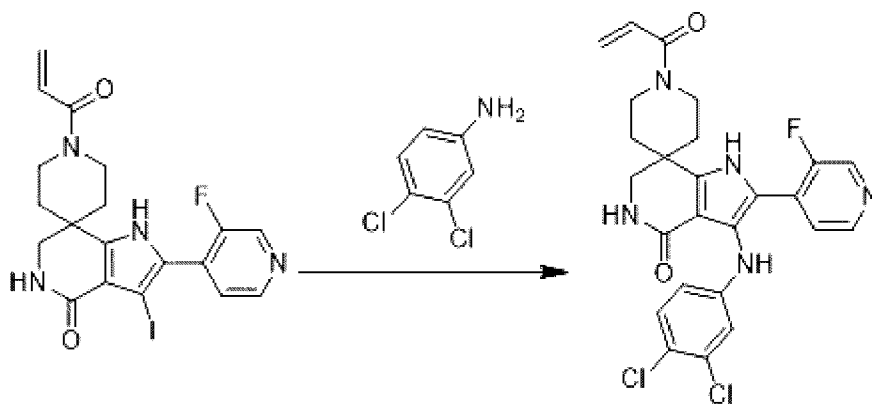
К перемешиваемому раствору 1-[4-(диметиламино)бут-2-еноил]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (200 мг, 0,372 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (175,97 мг, 1,116 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (68,37 мг, 0,074 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (363,79 мг, 1,116 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃*Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 45% В за 8 мин, 45% В; Длина

волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,82) с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-[4-(диметиламино)бут-2-еноил]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (15,9 мг, 8,95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 567.

¹Н ЯМР 11,43(с, 1Н), 8,48(д, 1Н, J=2,4Гц), 8,32(д, 1Н, J=4,8Гц), 7,69(с, 1Н), 7,42-7,46(дд, 1Н, J1=5,1Гц, J2=6,6Гц), 7,34(с, 1Н), 6,60-6,66(м, 4Н), 6,07-6,10(дд, 1Н, J1=1,8Гц, J2=7,8Гц), 4,42(д, 1Н, J=2,4Гц), 4,03(д, 1Н, J=1,8Гц), 3,84(с, 3Н), 3,52(с, 2Н), 3,21-3,30(м, 1Н), 3,03-3,04(м, 2Н), 2,79-2,87(м, 1Н), 2,15(с, 6Н), 1,92-1,97(м, 2Н), 1,70-1,77(м, 2Н).

Пример 36. 3'-[(3,4-дихлорфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 590**)



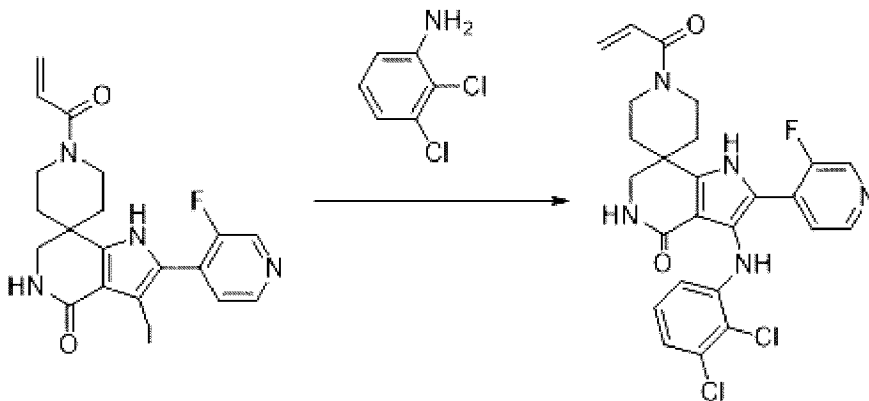
К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1 экв.) и 3,4-дихлоранилина (121,44 мг, 0,750 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют EPhos Pd G4 (114,75 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (66,81 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (90 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 50% В за 8 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,43) с получением 3'-[(3,4-дихлорфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (12,5 мг, 3,86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н) найдено: 514,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (с, 1Н), 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,34 (дд, J=5,1, 1,1 Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,42 (дд, J=6,6, 5,1 Гц, 1Н), 7,26-7,14 (м, 2Н), 6,87 (дд, J=16,7, 10,5 Гц, 1Н), 6,66 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,51 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1Н), 6,15 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1Н),

5,79-5,67 (м, 1H), 4,42 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,05 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,84 (т, J=13,0 Гц, 1H), 2,04-1,89 (м, 2H), 1,76 (т, J=12,3 Гц).

Пример 37. 3'-[(2,3-дихлорфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 589**)

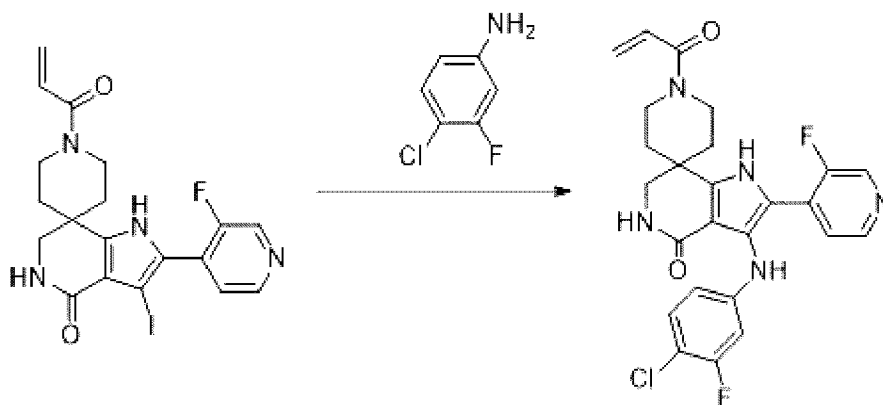


К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1,0 экв.) и 2,3-дихлоранилина (202,39 мг, 1,250 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2,0 экв.), EPhos (66,81 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos Pd G4 (114,75 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 37% В - 48% В за 8 мин, 48% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 8,05) с получением 3'-[(2,3-дихлорфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (46,4 мг, 14,39%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 514.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,47-7,32 (м, 2H), 6,94-6,80 (м, 3H), 6,30-6,21 (м, 1H), 6,15 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,71 (дд, J=10,3, 2,5 Гц, 1H), 4,42 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,05 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,88-2,78 (м, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,77 (с, 2H).

Пример 38. 3'-[(4-хлор-3-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 588**)

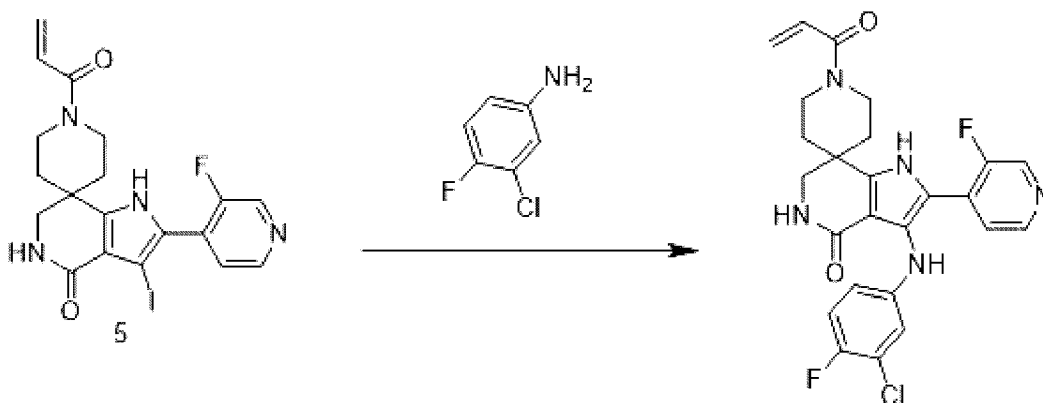


К перемешиваемому раствору 2'--(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1,0 экв.) и 4-хлор-3-фторанилина (181,84 мг, 1,250 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2,0 экв.), EPhos (66,81 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos Pd G4 (114,75 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 47% В за 8 мин, 47% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,7) с получением 3'-[(4-хлор-3-фторфенил)амино]-2'--(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (51,1 мг, 16,41%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 498.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,49 (с, 1Н), 8,51 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,37-8,31 (м, 1Н), 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,46 (дд, J=6,7, 5,0 Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 6,88 (дд, J=16,6, 10,5 Гц, 1Н), 6,78-6,68 (м, 2Н), 6,30-6,21 (м, 1Н), 6,15 (дд, J=16,6, 2,5 Гц, 1Н), 5,72 (дд, J=10,5, 2,5 Гц, 1Н), 4,43 (д, J=13,2 Гц, 1Н), 4,06 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 3,27 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 2,85 (т, J=12,9 Гц, 1Н), 1,98 (д, J=13,5 Гц, 2Н), 1,76 (т, J=11,9 Гц, 2Н).

Пример 39. 3'-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-2'--(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 587**)

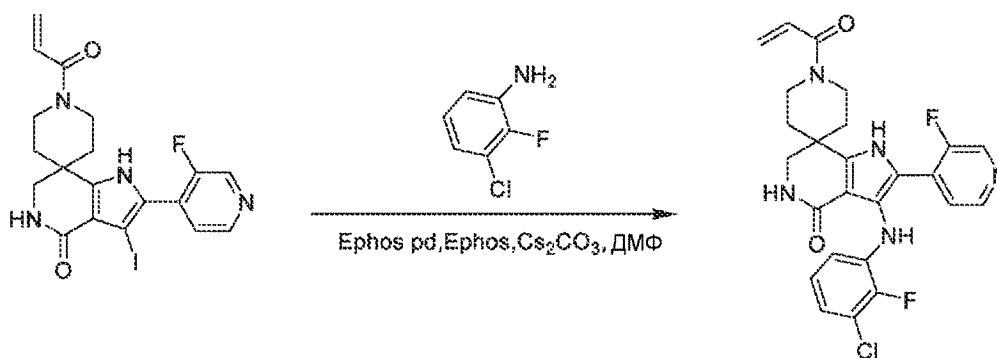


К перемешиваемому раствору 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-4-фторанилина (109,11 мг, 0,750 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют EPhos Pd G4 (114,75 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (66,81 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Конечную реакцию смесь облучают микроволнами в течение 2 ч при 50 градусах. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ЭА (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 45% В за 8 мин, 45% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,45) с получением 3'-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (28,0 мг, 8,98%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н) найдено: 498,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,41 (с, 1Н), 8,51 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J=5,0, 1,1 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,41 (дд, J=6,7, 5,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,01 (т, J=9,1 Гц, 1Н), 6,88 (дд, J=16,7, 10,5 Гц, 1Н), 6,60 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,52-6,47 (м, 1Н), 6,15 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1Н), 5,71 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1Н), 4,42 (д, J=13,4 Гц, 1Н), 4,06 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 3,51 (т, J=2,9 Гц, 2Н), 3,24 (с, 1Н), 2,85 (т, J=13,0 Гц, 1Н), 1,97 (кв, J=11,8 Гц, 2Н), 1,76 (т, J=12,1 Гц, 2Н).

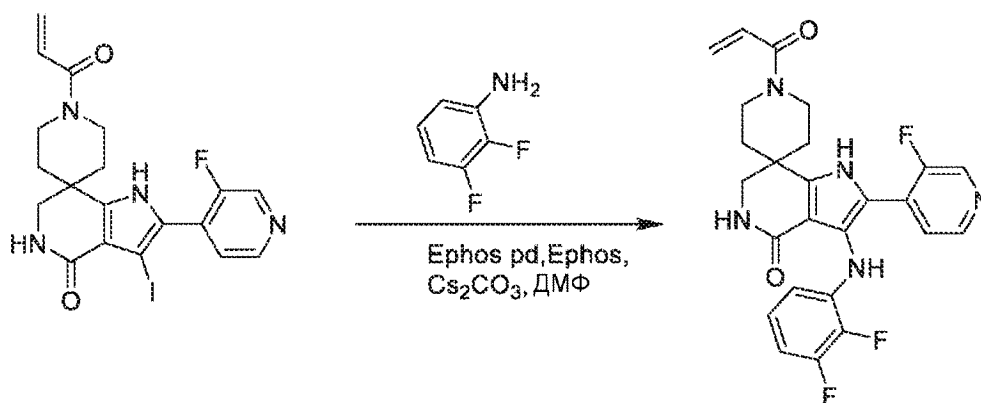
Пример 40. 3'-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 586**)



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-фторанилина (181,84 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (86,06 мг, 0,094 ммоль, 0,15 экв.), Ephos (100,22 мг, 0,188 ммоль, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. С получением 3'-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (100 мг), затем неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 45% В за 8 мин, 45% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 6,57) с получением 3'-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (19,1 мг, 6,09%) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,75 (т, 2H), 1,91-2,03 (кв, 2H), 2,85 (т, 1H), 3,28 (т, 1H), 3,49-3,55 (м, 2H), 4,05 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 5,71 (дд, 1H), 6,15 (дд, 1H), 6,19-6,30 (м, 1H), 6,67-6,77 (м, 2H), 6,87 (дд, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,50 (д, 1H), 11,49 (с, 1H).

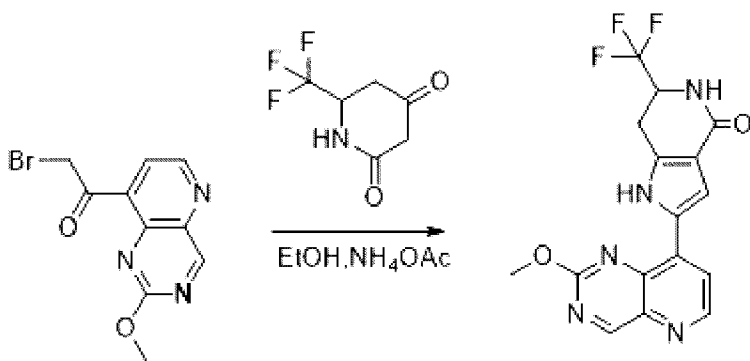
Пример 41. 3'-[(2,3-дифторфенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 585**)



К перемешиваемой смеси 2'-((3-фторпирidin-4-ил)-3'-йод-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пирidin]-4'-она (300 мг, 0,625 ммоль, 1 экв.) и 2,3-дифторанилина (161,29 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (86,06 мг, 0,094 ммоль, 0,15 экв.), Ephos (100,22 мг, 0,188 ммоль, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (407,04 мг, 1,250 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3'-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-2'-((3-фторпирidin-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пирidin]-4'-она (100 мг). Наполовину очищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 45% В за 8 мин, 45% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 6,57) с получением 3'-[(2,3-дифторфенил)амино]-2'-((3-фторпирidin-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пирidin]-4'-она (41,6 мг, 13,75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

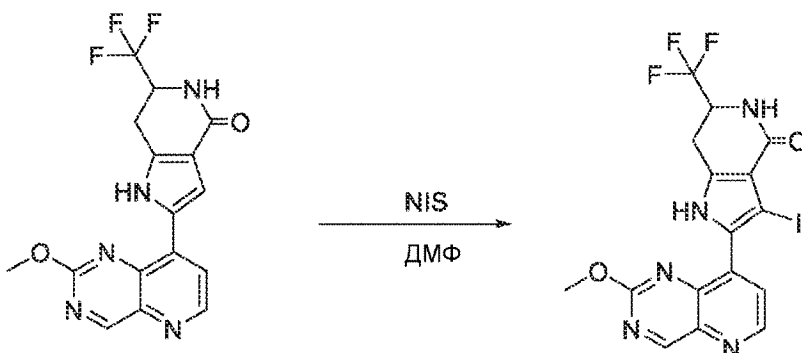
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,75 (т, 2H), 1,90-2,03 (м, 2H), 2,85 (т, 1H), 3,28 (т, 1H), 3,52 (т, 2H), 4,05 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 5,71 (дд, 1H), 6,07-6,15 (м, 1H), 6,11-6,19 (м, 1H), 6,52-6,63 (м, 1H), 6,64-6,74 (м, 1H), 6,87 (дд, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 8,33 (дд, 1H), 8,49 (д, 1H), 11,48 (с, 1H).

Пример 42. 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пирidin-4-он (соединение 595)



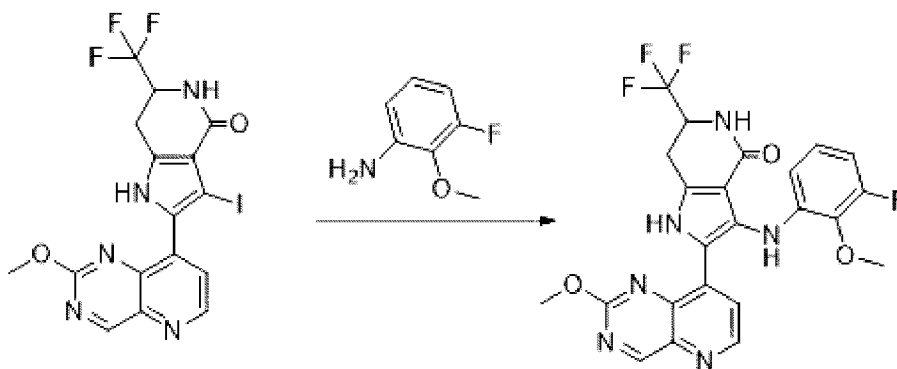
К перемешиваемому раствору 2-бром-1-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}этанона (1 г, 3,545 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(трифторметил)пиперидин-2,4-диона (0,71 г, 3,900 ммоль, 1,1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляют NH₄OAc (1,37 г, 17,725 ммоль, 5,0 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 6 ч при 50°C в атмосфере азота. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1:1) с получением 2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (850 мг, 66,00%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+N найдено: 364.



Раствор 2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (300 мг, 0,826 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (222,94 мг, 0,991 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (5 мл) перемешивают в течение 1 ч при 40 градусах С. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (90 мг, 22,28%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 490.

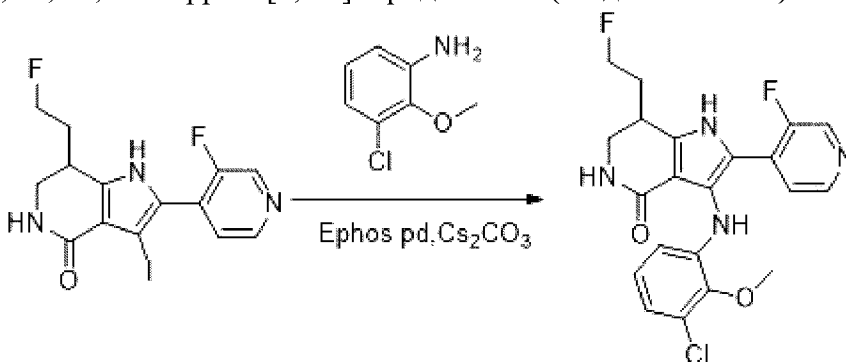


К раствору 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,143 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (40,39 мг, 0,286 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют Cs_2CO_3 (139,87 мг, 0,429 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (26,29 мг, 0,029 ммоль, 0,2 экв.), EPhos (15,30 мг, 0,029 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде; датчик, УФ 254 нм с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-6-(трифторметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5 мг, 6,27%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено 503.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 14,26 (с, 1Н), 13,48 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 12,69 (д, $J=4,3$ Гц, 1Н), 12,50 (с, 1Н), 12,43 (с, 1Н), 12,42 (с, 1Н), 11,40-11,35 (м, 1Н), 11,27 (дд, $J=10,7, 1,7$ Гц, 1Н), 10,76 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 8,97 (с, 3Н), 8,63 (д, $J=0,9$ Гц, 3Н), 5,99 (с, 2Н).

Пример 43. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-фторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 473**)

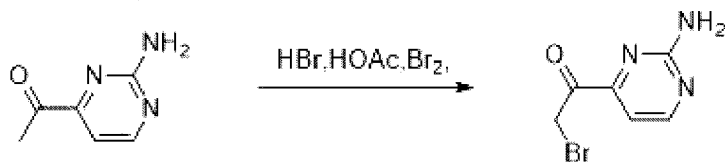


К перемешиваемой смеси 7-(2-фторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,992 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (646,51 мг, 1,984 ммоль, 2 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (234,54 мг, 1,488 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют EPhos Pd G4 (91,13 мг, 0,099 ммоль, 0,1 экв.) и EPhos (106,12 мг, 0,198 ммоль, 0,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную

смесь экстрагируют EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% -100% градиент за 20 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-фторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,6 мг, 39,04%) в виде не совсем белого твердого вещества.

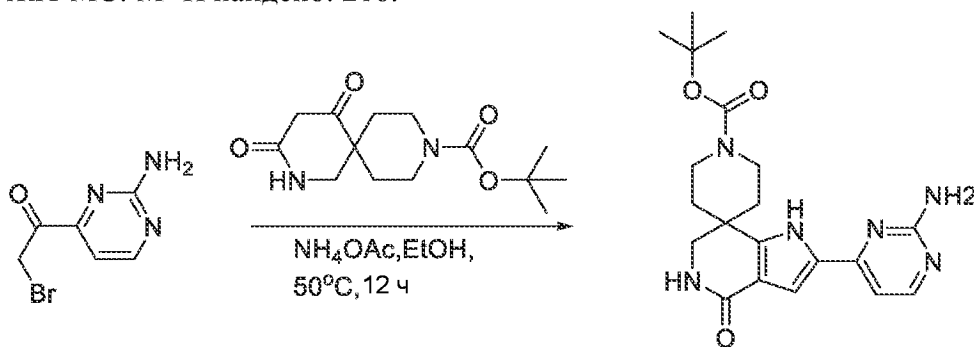
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,89-2,05 (м, 1H), 2,09-2,26 (м, 1H), 3,15 (дкв, 1H), 3,23-3,32 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,55 (т, 1H), 4,67 (т, 1H), 6,13 (дд, 1H), 6,61-6,70 (м, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,31 (дд, 1H), 8,51 (д, 1H), 11,61 (с, 1H).

Пример 44. 2'-(2-аминопиримидин-4-ил)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 556)



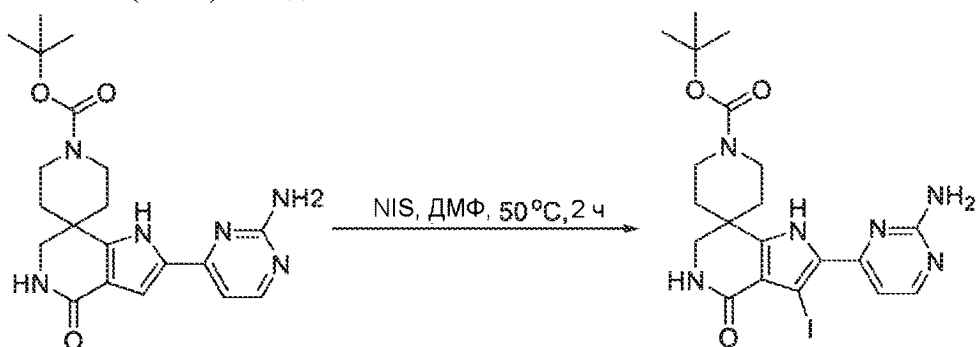
К перемешиваемой смеси 1-(2-аминопиримидин-4-ил) этанона (8,3 г, 60,521 ммоль, 1 экв.) и HBr в воде (2,45 г, 30,261 ммоль, 0,5 экв.) в HOAc (50 мл) добавляют Br₂ (9,67 г, 60,521 ммоль, 1 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют EtOAc. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают EtOAc. Это дает 1-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-бромэтанон (12,3 г, 94,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 216.



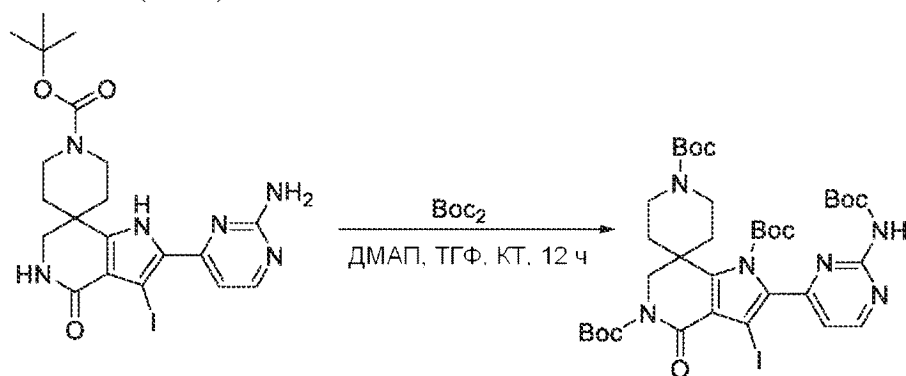
Смесь 1-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-бромэтанона (1 г, 4,629 ммоль, 1 экв.) и NH₄OAc (1,43 г, 18,516 ммоль, 4 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивают в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляют водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают MeOH. Это дает трет-бутил 2'-(2-аминопиримидин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (1,2 г, 65,06%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 399.



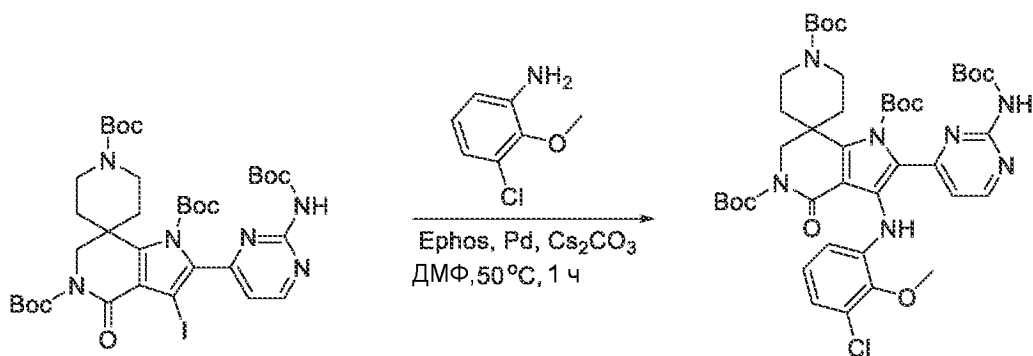
Смесь трет-бутил 2'-((2-аминопиримидин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с] пиридин]-1-карбоксилата (850 мг, 2,133 ммоль, 1 экв.) и NIS (527,92 мг, 2,346 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (20 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой. Это дает трет-бутил 2'-((2-аминопиримидин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с] пиридин]-1-карбоксилат (1,1 г, 98,34%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 525.



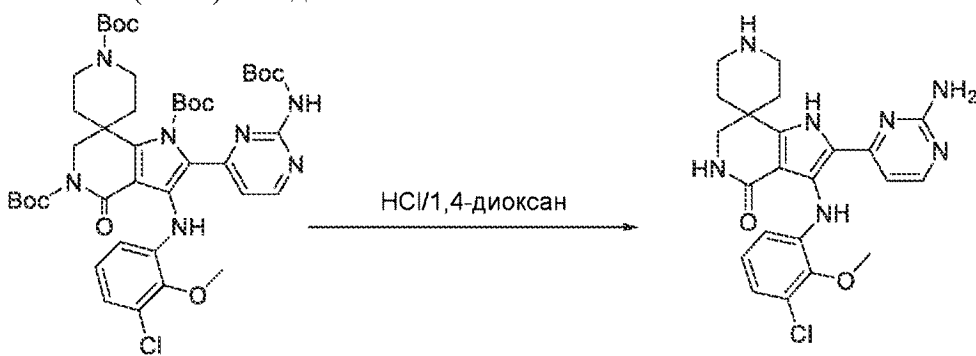
Смесь трет-бутил 2'-((2-аминопиримидин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (2 г, 3,814 ммоль, 1 экв.) и ДМАП (46,60 мг, 0,381 ммоль, 0,1 экв.) в ТГФ (20 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением 1,1',5'-три-tert-бутил 2'-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3'-йод-4'-оксо-6'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1,1',5'-трикарбоксилата (2 г, 63,58%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 825.



Смесь 1,1',5'-три-трет-бутил 2'-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3'-йод-4'-оксо-6'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1,1',5'-трикарбоксилата (380 мг, 0,461 ммоль, 1 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (217,85 мг, 1,383 ммоль, 3 экв.), EPhos Pd G4 (42,32 мг, 0,046 ммоль, 0,1 экв.), EPhos (49,28 мг, 0,092 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (450,38 мг, 1,383 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (9 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением 1,1',5'-три-трет-бутил 2'-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4'-оксо-6'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1,1',5'-трикарбоксилата (160 мг, 40,64%) в виде белого твердого вещества.

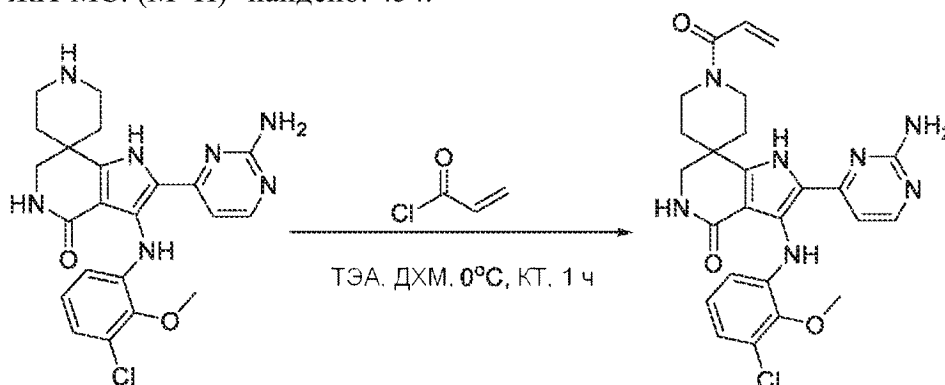
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 854.



Смесь 1,1',5'-три-трет-бутил 2'-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4'-оксо-6'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1,1',5'-трикарбоксилата (160 мг, 0,187 ммоль, 1 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь/остаток подкисляют/подщелачивают/нейтрализуют до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки. Это дает 2'-(2-аминопиримидин-4-ил)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-

с]пиридин]-4'-он (70 мг, 82,35%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 454.



К перемешиваемой смеси 2'-(2-аминопиримидин-4-ил)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (60 мг, 0,132 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (40,13 мг, 0,396 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляют акрилоилхлорид (14,36 мг, 0,158 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением воды/льда при 0°C. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃*H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 32% В - 42% В за 8 мин, 42% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,58) с получением 2'-(2-аминопиримидин-4-ил)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (9,3 мг, 13,85%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 508.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,94-6,68 (м, 3H), 6,56 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 6,24 (с, 2H), 6,16 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1H), 5,79-5,66 (м, 1H), 4,45 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,05 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,50 (д, J=3,0 Гц, 2H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,81 (т, J=13,0 Гц, 1H), 2,12 (с, 2H), 1,69 (д, J=13,2 Гц, 2H)

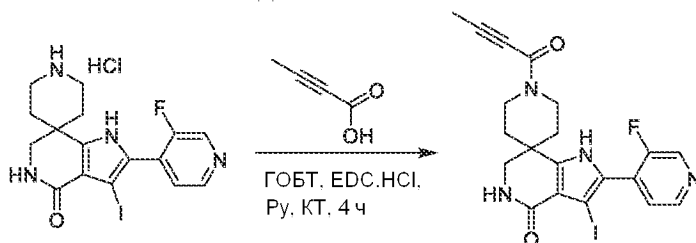
Пример 45. 1-(бут-2-иноил)-3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 609)



Смесь трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-

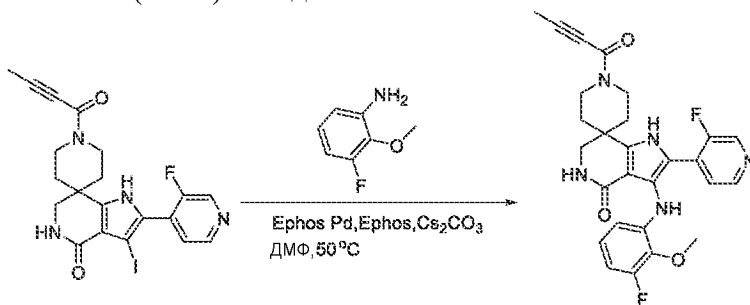
спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (500 мг, 0,950 ммоль, 1 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (350 мг, 86,44%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 427.



Смесь 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,704 ммоль, 1 экв.) и EDC·HCl (202,39 мг, 1,056 ммоль, 1,5 экв.) в пиридине (6 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) с получением 1-(бут-2-иноил)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 86,58%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 493.



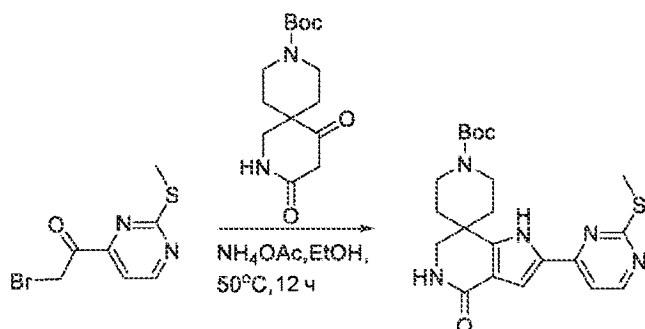
Смесь 1-(бут-2-иноил)-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (280 мг, 0,569 ммоль, 1 экв.), 3-фтор-2-метоксианилина (240,84 мг, 1,707 ммоль, 3 экв.), EPhos Pd G4 (52,24 мг, 0,057 ммоль, 0,1 экв.), EPhos (60,83 мг, 0,114 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (555,95 мг, 1,707 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (6 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях с получением 1-(бут-2-иноил)-3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (120 мг, 41,74%) в виде белого

твёрдого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 506.

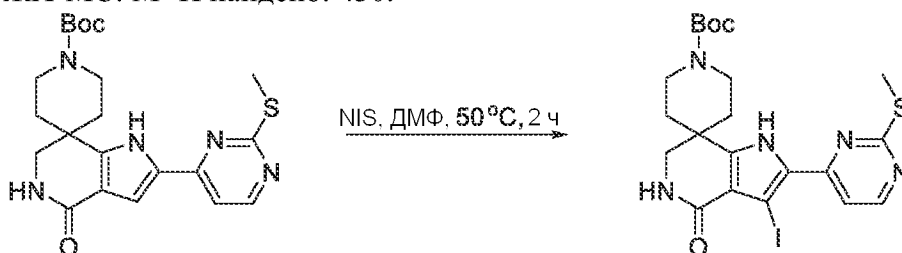
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45 (дд, J=6,7, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,57 (тд, J=8,3, 6,1 Гц, 1H), 6,46 (ддд, J=10,8, 8,3, 1,5 Гц, 1H), 5,94 (дт, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 4,29 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,22 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,52 (т, J=2,6 Гц, 2H), 2,94-2,83 (м, 1H), 2,12-2,00 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,92 (тд, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 1,80 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,74 (д, J=13,3 Гц, 1H).

Пример 46. 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1-(проп-2-еноил)-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 611)



Смесь 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (1,7 г, 6,880 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 3,5-диоксо-2,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (2,14 г, 7,568 ммоль, 1,1 экв.) и NH₄OAc (2,12 г, 27,520 ммоль, 4 экв.) в EtOH (50 мл) перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляют водой. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают ацетонитрилом. Неочищенную смесь продукта применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

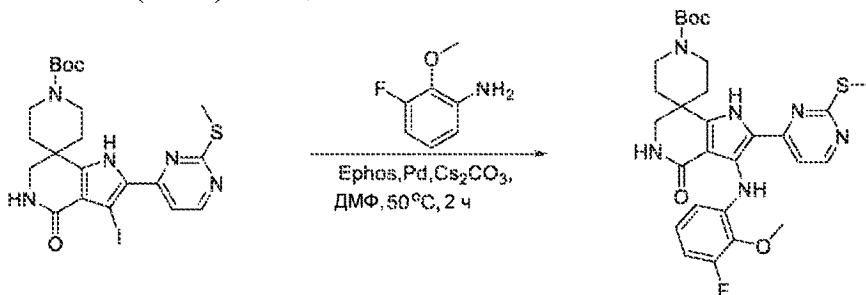
ЖХ-МС: M+H найдено: 430.



Смесь трет-бутил 2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (6,3 г, 14,667 ммоль, 1 экв.) и NIS (3,63 г, 16,134 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (100 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (50:1) с получением трет-бутил 3'-

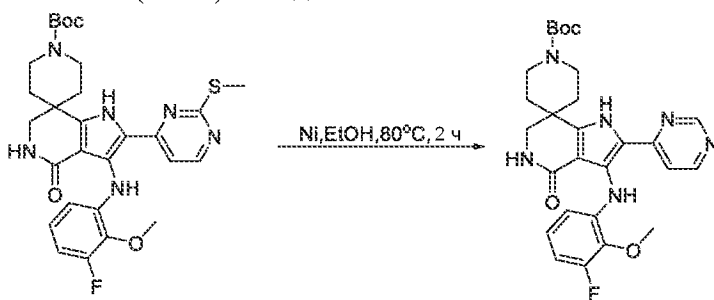
йод-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (7,8 г, 95,75%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 556.



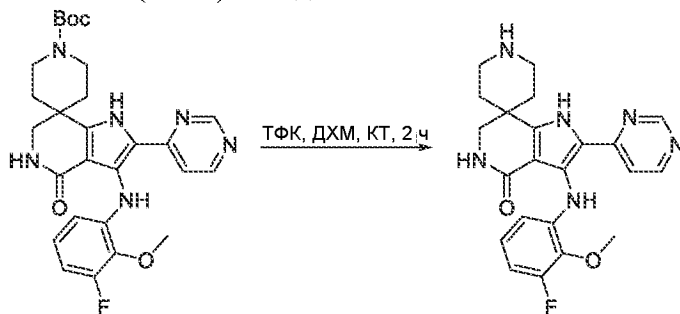
Смесь трет-бутил 3'-йод-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (1,5 г, 2,701 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (2,64 г, 8,103 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (30 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (50:1) с получением трет-бутил 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (1,1 г, 71,63%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 569.



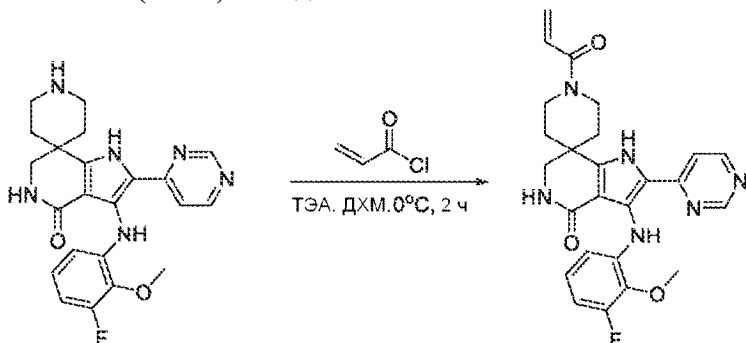
Смесь трет-бутил 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (800 мг, 1,407 ммоль, 1 экв.) и никеля Ренея (180,79 мг, 2,111 ммоль, 1,5 экв.) в EtOH (16 мл) перемешивают в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенную смесь продукта применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки. Это дает трет-бутил 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4'-оксо-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (670 мг, 91,14%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 523.



Смесь трет-бутил 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4'-оксо-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (800 мг, 1,531 ммоль, 1 экв.) и ТФК (1,75 г, 15,310 ммоль, 10 экв.) в ДХМ (16 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь подщелачивают до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (500 мг, 77,31%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 423.

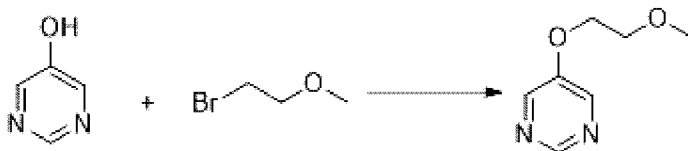


К перемешиваемой смеси 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (300 мг, 0,710 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (215,57 мг, 2,130 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляют акрилоилхлорид (70,70 мг, 0,781 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят водой/льдом при 0°C. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях с получением 3'-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1-(проп-2-еноил)-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (110 мг, 32,51%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 477.

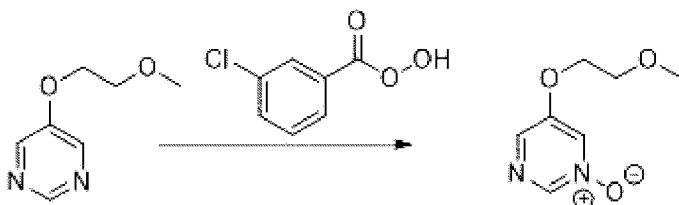
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,82 (с, 1H), 9,03 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,36 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=5,6, 1,4$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=16,7, 10,4$ Гц, 1H), 6,77 (тд, $J=8,3, 6,0$ Гц, 1H), 6,60 (ддд, $J=11,0, 8,3, 1,4$ Гц, 1H), 6,22 (дд, $J=8,3, 1,4$ Гц, 1H), 6,16 (дд, $J=16,7, 2,6$ Гц, 1H), 5,72 (дд, $J=10,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 3,52 (д, $J=2,9$ Гц, 2H), 3,26 (т, $J=13,3$ Гц, 1H), 2,81 (т, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 1,71 (д, $J=13,2$ Гц, 2H).

Пример 47. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-он (**соединение 676**)



К перемешиваемой смеси пиримидин-5-ола (2,00 г, 20,814 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бромэтилметилового эфира (3,47 г, 0,025 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (15,00 мл) добавляют K_2CO_3 (5,75 г, 0,042 ммоль, 2,0 экв.) при кт в атмосфере N_2 . Затем раствор перемешивают при 60 градусах С в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют 6×60 мл ЭА. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в ДХМ, 0% - 5% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 5-(2-метоксиэтокси) пиримидин (0,848 г, 26,4%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 155,1.



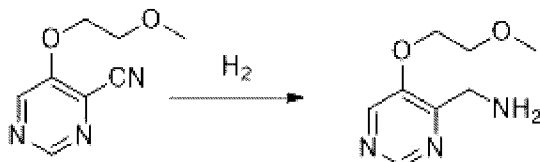
К перемешиваемому раствору 5-(2-метоксиэтокси)пиримидина (848,00 мг, 5,500 ммоль, 1,00 экв.) в CHCl_3 (8,00 мл) добавляют м-ХПБК (1423,74 мг, 8,251 ммоль, 1,5 экв.) при кт в атмосфере N_2 . Раствор сначала перемешивают при кт в течение 1 ч и затем перемешивают при 60 градусах С в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляют насыщенным NaHCO_3 (30 мл) и экстрагируют 3×20 мл ЭА. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в ДХМ, 0% - 10% градиент за 10 ОК; датчик, УФ 254 нм с получением 5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-1-ий-1-олата (400 мг, 43,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 171,0.



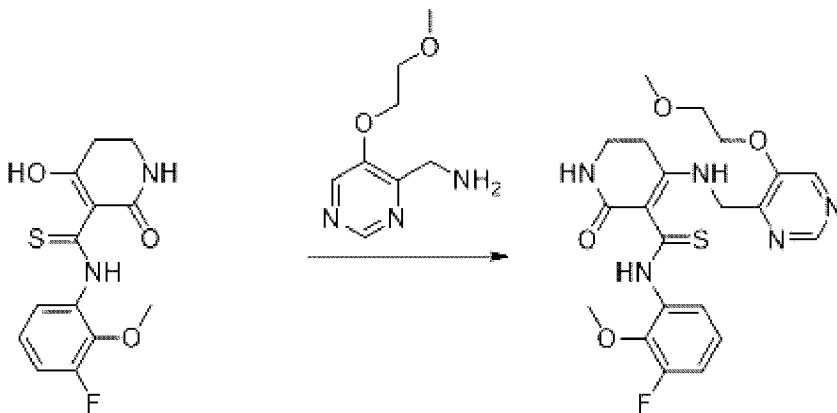
К перемешиваемому раствору 5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-1-ий-1-олата (1,26 г, 7,404 ммоль, 1,00 экв.) и Et3N (1,51 г, 0,015 ммоль, 2,00 экв.) в АЦН (6,00 мл) добавляют цианид триметилсилила (0,73 г, 7,404 ммоль, 1,00 экв.) при кт. Раствор перемешивают при кт в течение 16 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в ДХМ 0% - 10% градиент за 10 ОК; датчик, УФ 254 нм с получением избытка 5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-карбонитрила (523 мг, 39,42%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 180,15.



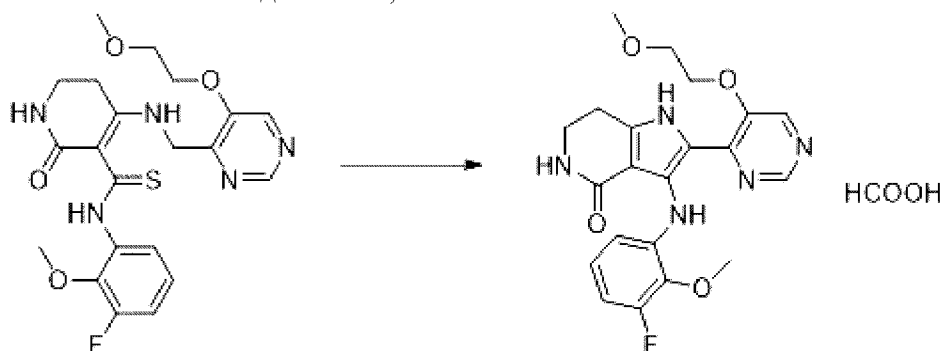
В 100 мл стоящую колбу добавляют 5-(2-метоксиэтокси) пиримидин-4-карбонитрил (523,00 мг, 2,919 ммоль, 1,00 экв.), Ni Реня (55,00 мг, 0,642 ммоль, 0,22 экв.) и NH3 (г) в MeOH (15,00 мл) при кт. Затем, полученный раствор повторно заполняют водородом. Раствор перемешивают при кт в течение 16 ч. Полученную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил]метанамина (534 мг, 100%) в виде синего масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 171,05.



К перемешиваемому раствору 1-[5-(2-метоксиэтокси) пиримидин-4-ил]метанамина (534,00 мг, 2,915 ммоль, 1,00 экв.) и N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-5,6-дигидро-1H-пиридин-3-карботиоамида (863,68 мг, 2,915 ммоль, 1,0 экв.) в ДМА (15,00 мл) добавляют 4А молекулярные сита (640,00 мг) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 120 градусах С в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и промывают ЭА (4×50 мл). Затем, органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в ДХМ, 0% - 10% градиент за 10 ОК; датчик, УФ 254 нм с получением N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-((5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил)метил)амино)-2-оксо-5,6-дигидро-1H-пиридин-3-карботиоамида (299 мг, 22,2%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 462,15.

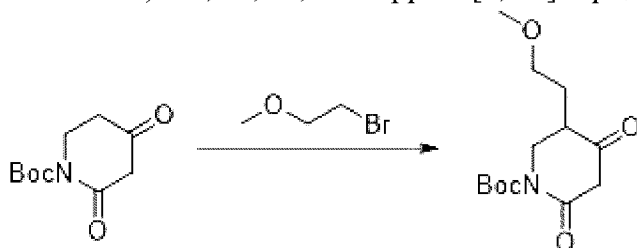


К перемешиваемому раствору N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-[[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил]метил]амино)-2-оксо-5,6-дигидро-1H-пиридин-3-карботиоамида (220,00 мг, 0,477 ммоль, 1,00 экв.) и H₂O₂(30%) (81,10 мг, 2,384 ммоль, 5,00 экв.) в ДМСО (13,00 мл) добавляют ТФК (59,80 мг, 0,524 ммоль, 1,10 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 80 градусах С в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (60 мл) и экстрагируют 4×60 мл ЭА. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 35% В за 8 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6; с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[5-(2-метоксиэтокси)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,0 мг, 9,04%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 428,15.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,73 (тд, J=8,3, 6,0 Гц, 1H), 6,55 (ддд, J=11,1, 8,3, 1,5 Гц, 1H), 6,41-6,32 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 2H), 3,94 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,84-3,69 (м, 2H), 3,45 (кв, J=4,5 Гц, 2H), 2,89 (т, J=6,7 Гц, 2H).

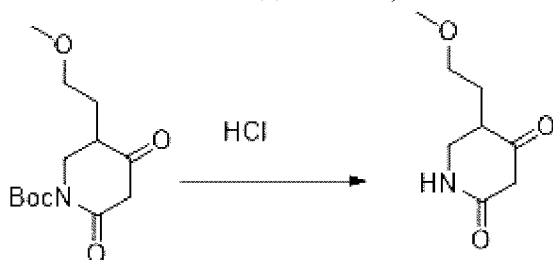
Пример 48. (7R)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 726)



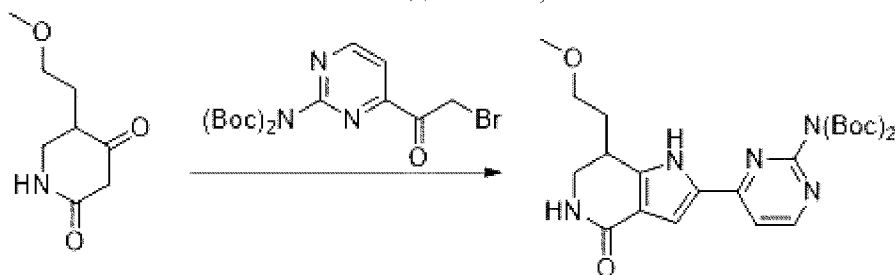
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 23,449 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бромэтилметилового эфира (8,15 г, 58,623 ммоль, 2,50 экв.) в ТГФ (20,00 мл) добавляют LiHMDS (70,00 мл, 418,345 ммоль, 17,84 экв.) при -20 градусах С в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при -20 градусах С в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой (50 мл) и добавляют 2М HCl для доведения pH до 4, затем экстрагируют 3×40 мл ЭА. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с

получением неочищенного 5-(2-метоксиэтил)пиперидин-2,4-диона (6,0 г, 149,47%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М-57 найдено: 216,2.

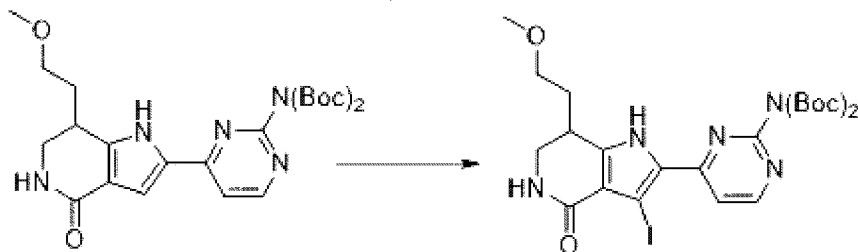


К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (3,00 мг, 0,011 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15,00 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (15,00 мг, 0,219 ммоль, 19,80 экв.) при 0 градусах С в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением примерно 3,2 г неочищенного продукта в виде желтого масла. ЖХ-МС: М+СН₃ найдено: 186,1.



К перемешиваемому раствору 5-(2-метоксиэтил)пиперидин-2,4-диона (1,90 мг, 0,011 ммоль, 1,00 экв.) и NH₄OAc (5,13 мг, 0,066 ммоль, 6,00 экв.) в EtOH (15,00 мл) добавляют трет-бутил N-[4-(2-бромацетил)пиримидин-2-ил]-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамат (4,62 мг, 0,011 ммоль, 1,00 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 50 градусах С в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл), некоторое количество твердого вещества фильтруют с получением неочищенного продукта примерно 2,6 г в виде желтого твердого вещества.

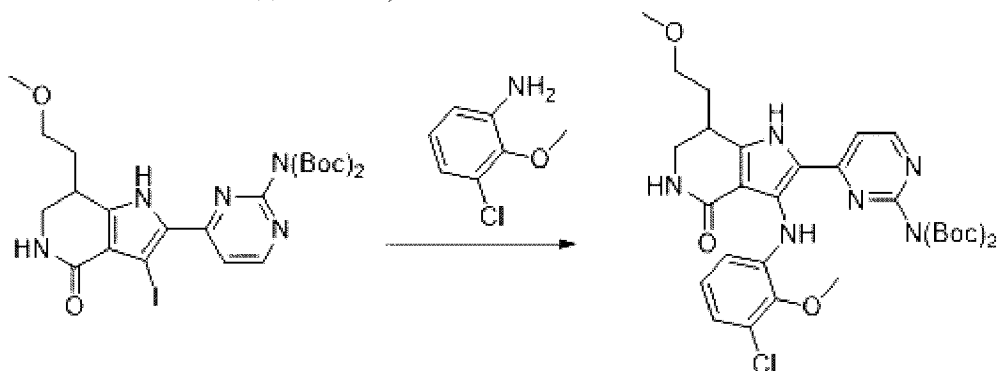
ЖХ-МС: М+Н найдено: 488,15.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-[7-(2-метоксиэтил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]карбамата (1500,00 мг, 3,077 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (30,00 мл) добавляют NIS (969,05 мг, 4,307 ммоль, 1,40 экв.) при кт в атмосфере N₂. Раствор перемешивают при кт в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляют водой (80 мл) и экстрагируют 2×70 мл ЭА.

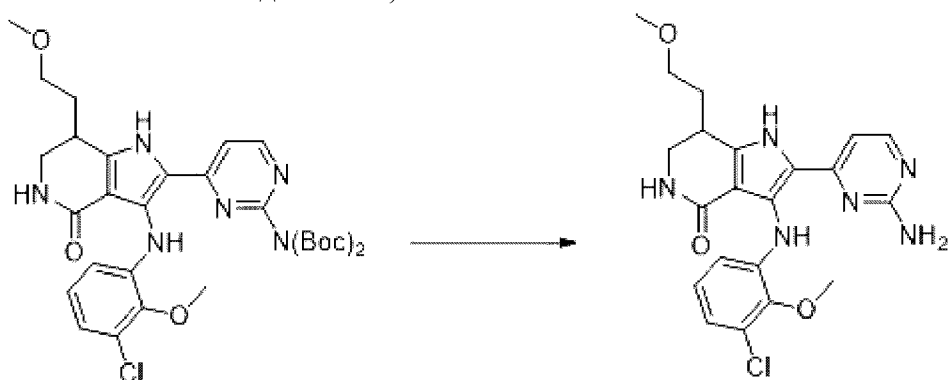
объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в ДХМ, 0% - 7% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-[3-йод-7-(2-метоксиэтил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]карбамата (650 мг, 34,44%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 614,05.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-[3-йод-7-(2-метоксиэтил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]карбамата (650,00 мг, 1,060 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (250,48 мг, 1,589 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (20,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (690,46 мг, 2,119 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (145,99 мг, 0,159 ммоль, 0,15 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 50 градусах С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (184 мг, 27,00%) в виде желтого масла.

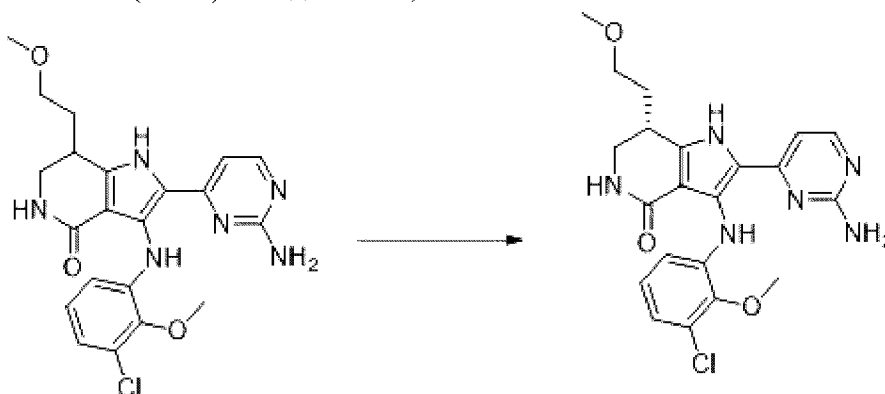
ЖХ-МС: М-53 найдено: 589,1.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[(3-хлор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-3-[[3-(2-метокси-2-метилпропокси)пиридин-4-ил]метил]амино)-5-оксо-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,165 ммоль, 1,00 экв.) и H₂O₂ (11,24 мг, 0,330 ммоль, 2,00 экв.) в EtOH (2,5. мл) добавляют ТФК (20,73 мг, 0,182 ммоль, 1,10 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 80 градусах С в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют ЭА

(3×20 мл). Затем, органический слой концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: ИПС; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 14 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 8,26; ВУ2 (мин): 11,54; с получением трет-бутил 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[3-(2-метокси-2-метилпропокси)пиридин-4-ил]-4-оксо-1Н,5Н,7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (22,7 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено 443,2.

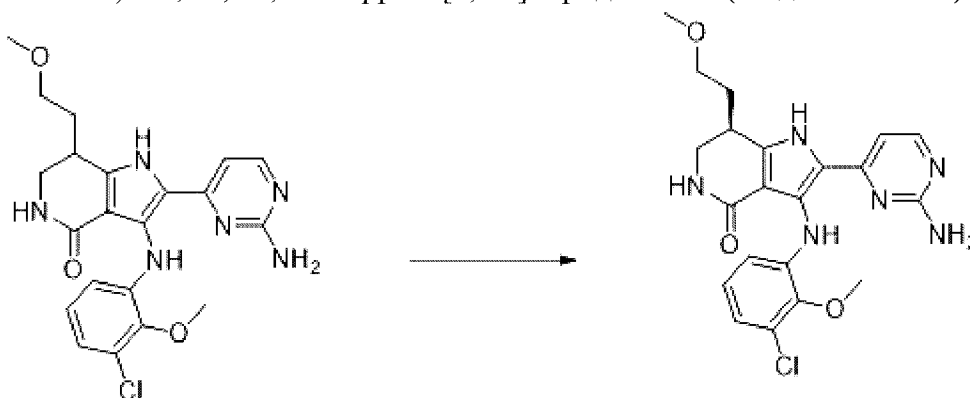


2-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (213,00 мг) разделяют на (7R)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (44,5 мг, 20,89%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено 443,2.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1Н), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,88-6,72 (м, 2Н), 6,50 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,36 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1Н), 6,21 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,50 (д, J=5,7 Гц, 3Н), 3,35 (с, 3Н), 3,23(м, 1Н), 3,07(м, 1Н), 2,04-1,93 (м, 1Н), 1,77 (дд, J=13,7, 7,7 Гц, 1Н).

Пример 49. (7S)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 727**)



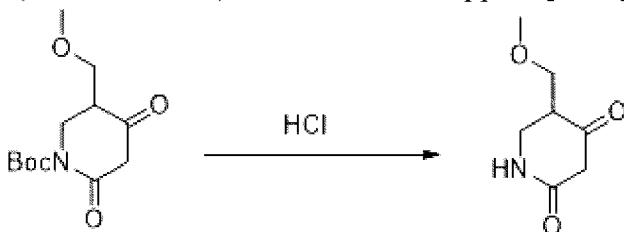
2-(2-Аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (213,00 мг) разделяют (условия ВЭЖХ:

Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH), Подвижная фаза В: ИПС; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 14 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 8,26; ВУ2 (мин): 11,54) на (7S)-2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (34,4 мг, 16,15%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 443,2.

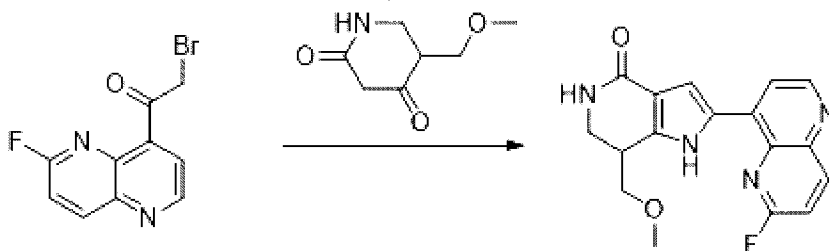
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,88-6,72 (м, 2H), 6,50 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,36 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 6,21 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,50 (д, J=5,7 Гц, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,23(м, 1H), 3,07(м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,77 (дд, J=13,7, 7,7 Гц, 1H).

Пример 50. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 765**)



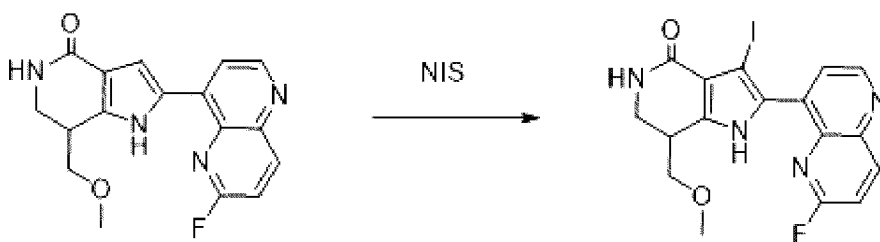
К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(метоксиметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,887 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (5,00 мл) при кт. Раствор перемешивают при кт примерно 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-(метоксиметил)пиперидин-2,4-диона (1,04 г, 170,25%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: M+H найдено: 158,10.



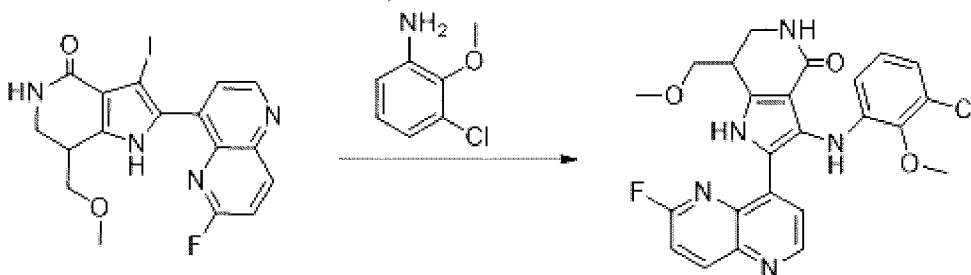
К перемешиваемому раствору 5-(метоксиметил)пиперидин-2,4-диона (611,00 мг, 3,888 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)этанона (1046,03 мг, 3,888 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (10,00 мл) добавляют NH₄OAc (1498,30 мг, 19,438 ммоль, 5,00 экв.) при кт. Затем раствор перемешивают при 50 градусах С примерно 16 ч. Полученную смесь разбавляют водой (200 мл) и фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают 50 мл ЭА. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 22-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (474,7 мг, 37,42%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: M+H найдено: 327,05.



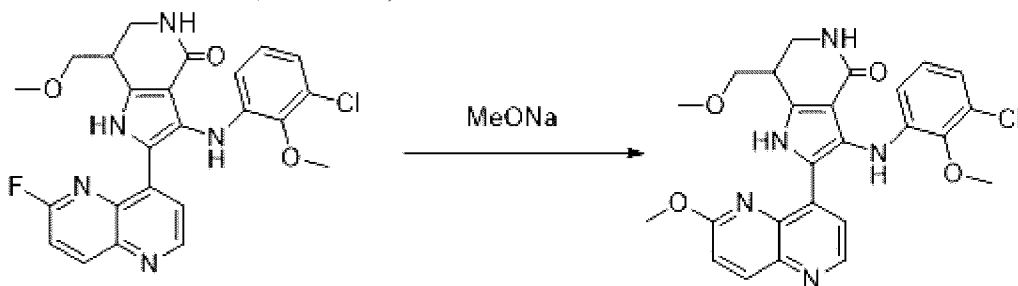
К перемешиваемому раствору 2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (348,40 мг, 1,068 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (12,00 мл) и добавляют NIS (360,30 мг, 1,601 ммоль, 1,50 экв.) при кт. Раствор перемешивают при кт примерно 16 ч. Полученную смесь разбавляют водой (100 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-7-(метоксиметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (392,6 мг, 81,32%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 453,05.



К перемешиваемому раствору 2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-7-(метоксиметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,221 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (52,27 мг, 0,332 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (6,00 мл, 70,825 ммоль, 320,29 экв.) в ДМФ (2,00мл) добавляют Cs₂CO₃ (144,10 мг, 0,442 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (40,62 мг, 0,044 ммоль, 0,20 экв.) при кт. Раствор перемешивают при 50 градусах С примерно 16 ч. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и промывают 2×40 мл ЭА. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×40 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (MeOH:ДХМ=30:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (85 мг, 79,76%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 482,15.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-

нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,166 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (4,00 мл) добавляют MeONa (10,76 мг, 0,199 ммоль, 1,20 экв.) при кт. Раствор перемешивают при 80 градусах С в атмосфере N₂ примерно 1 ч. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и промывают 3×40 мл ЭА. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×40 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (58,8 мг, 71,71%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 494,2.

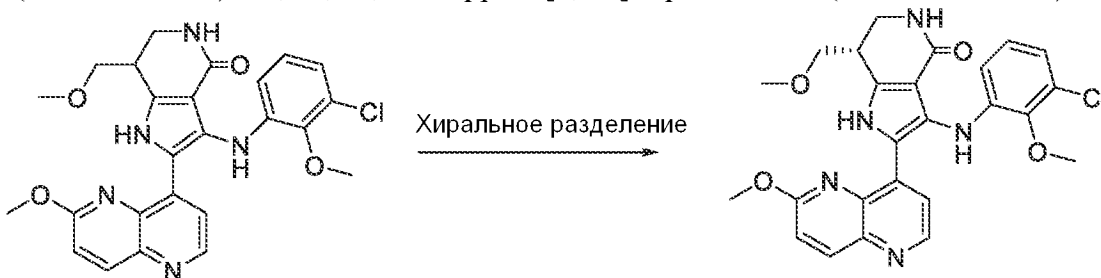


3-[(3-Хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (30 мг, 0,061 ммоль, 1,00 экв.) разделяют на (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (10,8 мг, 36,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 494,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,12 (с, 1Н), 8,58 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,31 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,52 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 6,77-6,62 (м, 2Н), 6,17 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1Н), 4,20 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 3,62 (д, J=6,5 Гц, 2Н), 3,56-3,49 (м, 1Н), 3,38 (д, J=10,1 Гц, 2Н), 2,68 (с, 3Н).

Пример 51. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 764**)

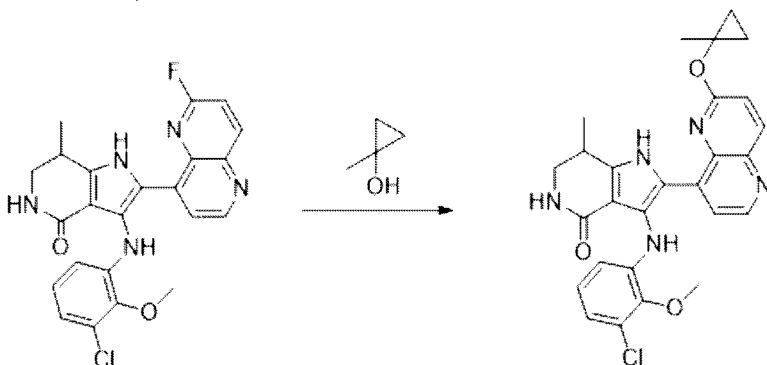


3-[(3-Хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (30 мг, 0,061 ммоль, 1 экв.) разделяют на (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-(метоксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (7,8 мг, 26,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 494,0.

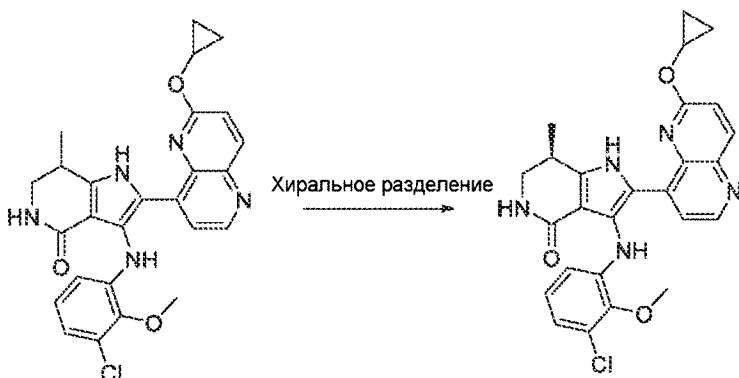
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,12 (с, 1H), 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,52 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,77-6,62 (м, 2H), 6,17 (дд, $J=7,7, 2,0$ Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,62 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,38 (д, $J=10,1$ Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

Пример 52. (R)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 769)



Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700,24 мг, 1,550 ммоль, 0,9 экв.) в ДМФ (1,5 мл) обрабатывают NaH (82,64 мг, 3,444 ммоль, 2 экв.) в течение 30 мин при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700,24 мг, 1,550 ммоль, 0,9 экв.) порциями при кт в течение 2 ч. Реакция завершена. Водный слой экстрагируют ЭА (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 490.

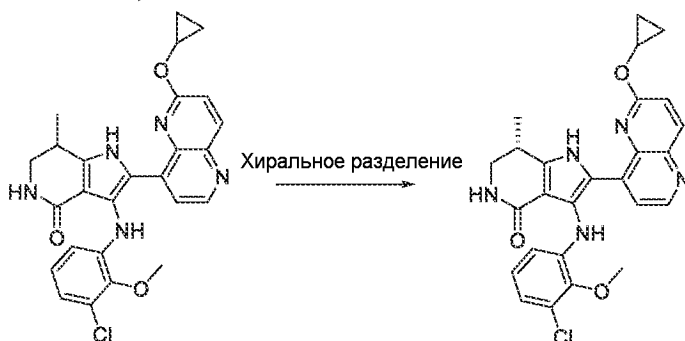


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (58,00 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1% ДЭА):EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл), фракции,

содержащие желаемое соединение, выпаривают досуха с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,1 мг) в виде желтого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,1 мг) в виде желтого твердого вещества
ЖХ-МС: М+Н найдено: 490.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,59 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,79-6,67 (м, 2H), 6,18 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,28-3,01 (м, 2H), 1,28 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,98-0,86 (м, 4H).

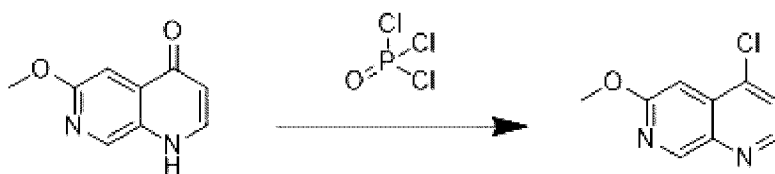
Пример 53. (S)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 770)



Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (58,00 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1% ДЭА):EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) фракции, содержащие желаемое соединение, выпаривают досуха с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,1 мг) в виде желтого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,1 мг) в виде желтого твердого вещества
ЖХ-МС: М+Н найдено: 490.

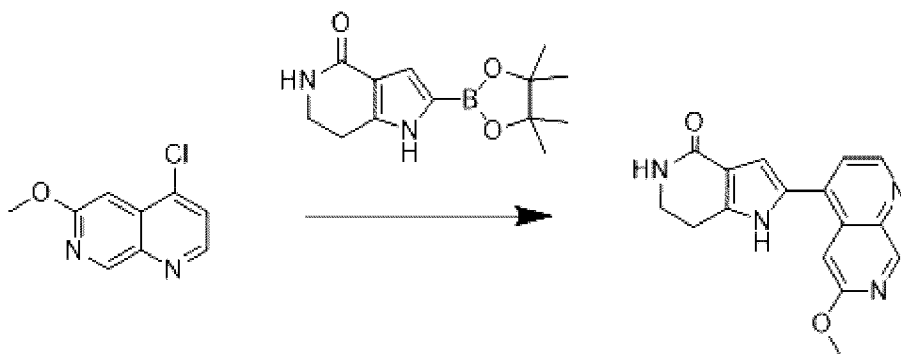
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,43 (с, 1H), 8,59 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,79-6,67 (м, 2H), 6,18 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,25-3,09 (м, 2H), 1,28 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,97-0,88 (м, 4H).

Пример 54. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 772)



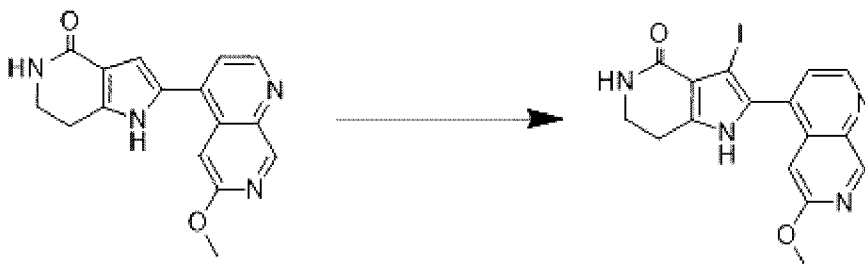
К перемешиваемой смеси 6-метокси-1H-1,7-нафтиридин-4-он (400 мг, 2,270 ммоль, 1,00 экв.) и оксихлорида фосфора (4 мл, 26,089 ммоль, 11,49 экв.) в течение 2 часов при 100 градусах С в атмосфере N₂. Реакцию гасят с H₂O при 0 градусах С. Водный слой экстрагируют ЭА и H₂O 3×1 150 мл). Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=18:1) с получением 4-хлор-6-метокси-1,7-нафтиридина (420 мг, 95,05%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 194,8.



К перемешиваемой смеси 4-хлор-6-метокси-1,7-нафтиридина (60 мг, 0,308 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (105,05 мг, 0,400 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (1,2 мл, 14,165 ммоль, 45,95 экв.) и H₂O (0,3 мл, 16,653 ммоль, 54,02 экв.) добавляют XPhos Pd G3 (26,10 мг, 0,031 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (85,22 мг, 0,616 ммоль, 2 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 80 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 10:1) с получением 2-(6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (88 мг, 96,99%) в виде светло-желтого твердого вещества.

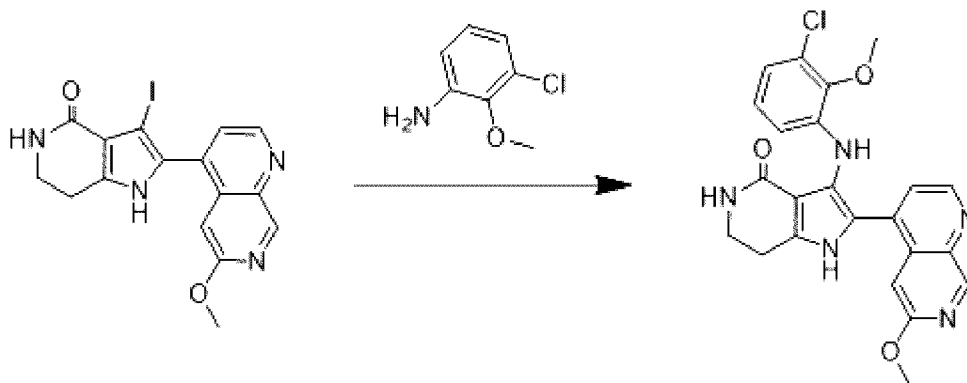
ЖХ-МС: М+Н найдено: 295,0.



К перемешиваемому раствору 2-(6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,340 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1 мл, 12,922 ммоль, 38,03 экв.) добавляют NIS (91,73 мг, 0,408 ммоль, 1,2 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при кт. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×10

мл). объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 15:1) с получением 3-йод-2-(6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (96 мг, 67,24%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 420,95.

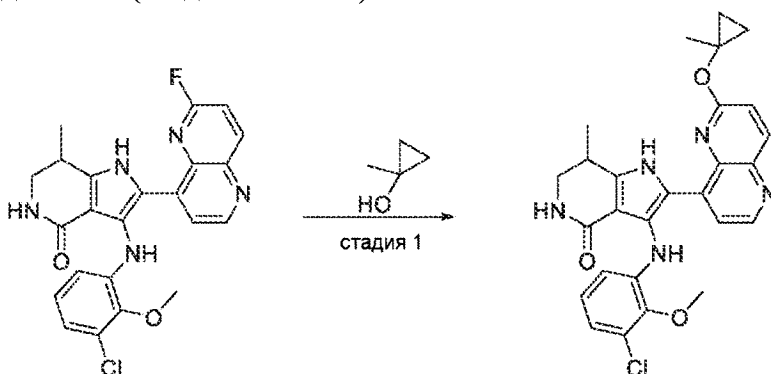


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-(6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (20,00 мг, 0,048 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (22,50 мг, 0,143 ммоль, 3 экв.) в диоксане (0,50 мл) добавляют Cs₂CO₃ (46,52 мг, 0,143 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (8,74 мг, 0,010 ммоль, 0,2 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (1×1 10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 25:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,7-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,8 мг, 8,11%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 449,95.

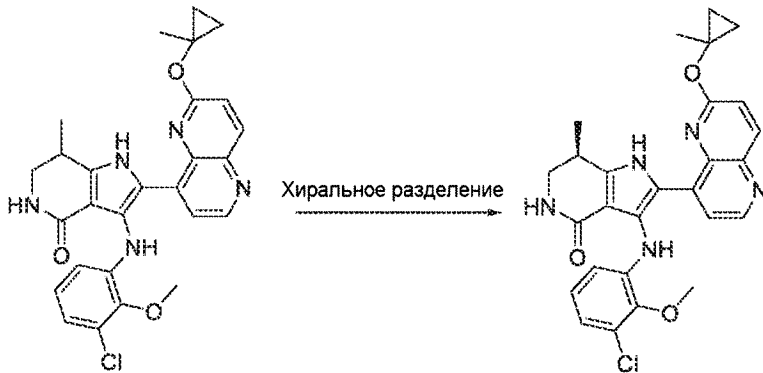
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,80 (с, 1Н), 9,08 (с, 1Н), 8,82 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,63-7,56 (м, 1Н), 7,25 (д, J=14,4 Гц, 2Н), 6,51 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,38 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 6,05 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 3,49 (с, 2Н), 2,92 (д, J=7,4 Гц, 2Н).

Пример 55. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (23 мг) в виде желтого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 774**)



Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (564,02 мг, 1,248 ммоль, 0,9 экв.) в ДМФ обрабатывают NaH (66,56 мг, 2,774 ммоль, 2 экв.) в течение 30 мин при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (564,02 мг, 1,248 ммоль, 0,9 экв.) по каплям/порциями при кт в течение 2 ч. Реакция завершена. Водный слой экстрагируют ЭА (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 7,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 504.

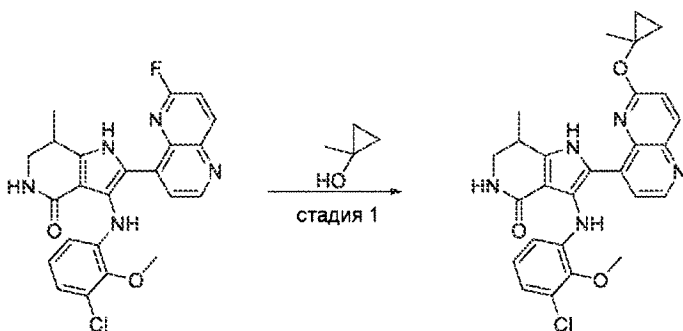


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1% ДЭА):EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) фракции, содержащие желаемое соединение, выпаривают досуха с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23 мг) в виде желтого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 504.

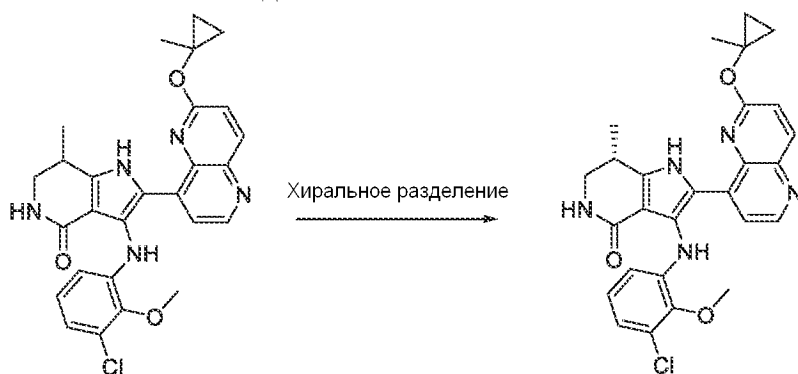
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,56 (с, 1Н), 8,58 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 8,31 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,52 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 6,79-6,67 (м, 2Н), 6,20 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,64 (дд, J=12,1, 4,7 Гц, 1Н), 3,17 (ддт, J=15,9, 12,1, 4,1 Гц, 2Н), 2,08 (с, 1Н), 1,79 (с, 3Н), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3Н), 1,20 (дп, J=18,0, 6,3, 5,6 Гц, 2Н), 0,96 (кв, J=4,8 Гц, 2Н).

Пример 56. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 775)



Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (564,02 мг, 1,248 ммоль, 0,9 экв.) в ДМФ обрабатывают NaH (66,56 мг, 2,774 ммоль, 2 экв.) в течение 30 мин при 0°С в атмосфере азота с последующим добавлением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-7-метил-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (564,02 мг, 1,248 ммоль, 0,9 экв.) по каплям/порциями при кт в течение 2 ч. Реакция завершена. Водный слой экстрагируют ЭА (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ/МеОН=10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 7,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 504.

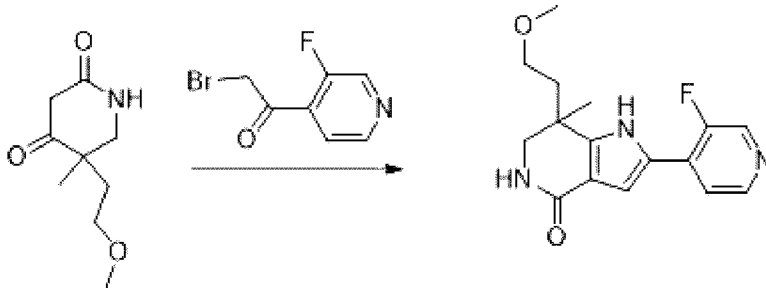


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1% ДЭА):EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл) фракции, содержащие желаемое соединение, выпаривают досуха с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23 мг) в виде желтого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-метил-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 504.

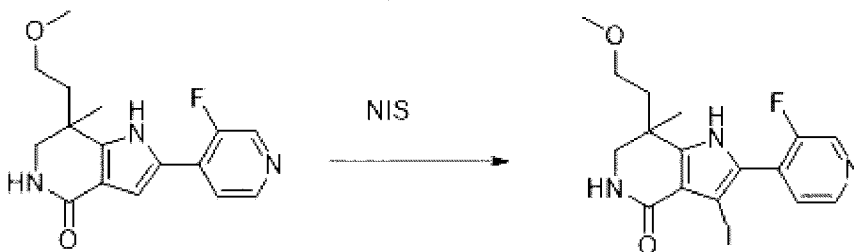
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,56 (с, 1H), 8,58 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,52 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,79-6,67 (м, 2H), 6,20 (дд, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,64 (дд, $J=12,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,17 (ддт, $J=15,9, 12,2, 4,1$ Гц, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,30 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,20 (тт, $J=10,5, 5,6$ Гц, 2H), 0,96 (кв, $J=4,9$ Гц, 2H).

Пример 57. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1H,5H,6H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 780**)



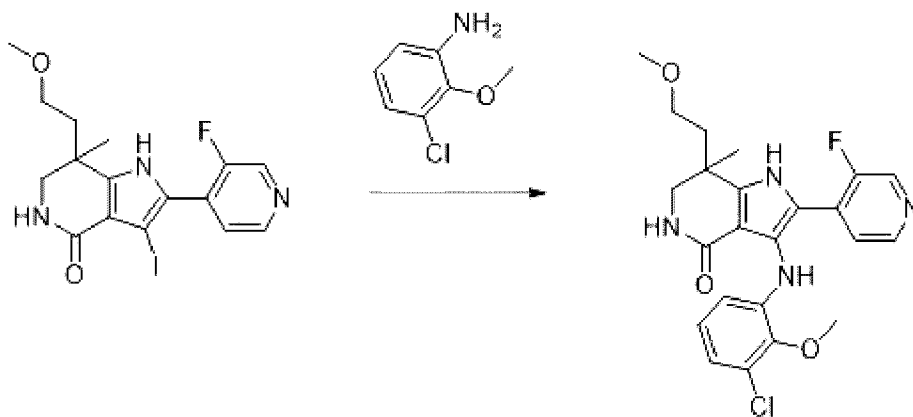
К перемешиваемому раствору 5-(2-метоксиэтил)-5-метилпиперидин-2,4-диона (705 мг, 3,806 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (829,85 мг, 3,806 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл, 172,135 ммоль, 45,22 экв.) добавляют NH_4OAc (1466,97 мг, 19,030 ммоль, 5 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 10 часов при 50 градусах С в атмосфере N_2 . Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную неочищенную смесь применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 304,25.



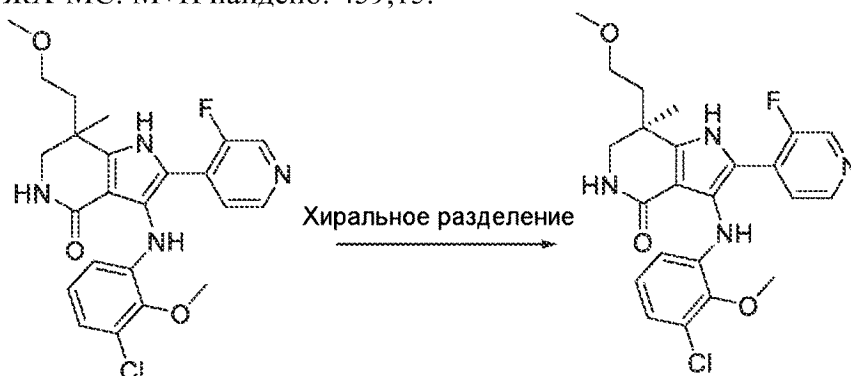
К перемешиваемому раствору бис(2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1H,5H,6H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она) (1000 мг, 1,648 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл, 129,218 ммоль, 78,39 экв.) добавляют NIS (556,27 мг, 2,472 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при кт. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x10 мл). объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH 15:1) с получением бис(2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1H,5H,6H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она) (960 мг, 67,84%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 430,15.



К перемешиваемой смеси 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1Н,5Н,6Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (480 мг, 1,118 ммоль, 1,00 экв.) и EPhos Pd G4 (205,44 мг, 0,224 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (1093,06 мг, 3,354 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (528,72 мг, 3,354 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (1×110 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1Н,5Н,6Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (275 мг, 53,59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 459,15.



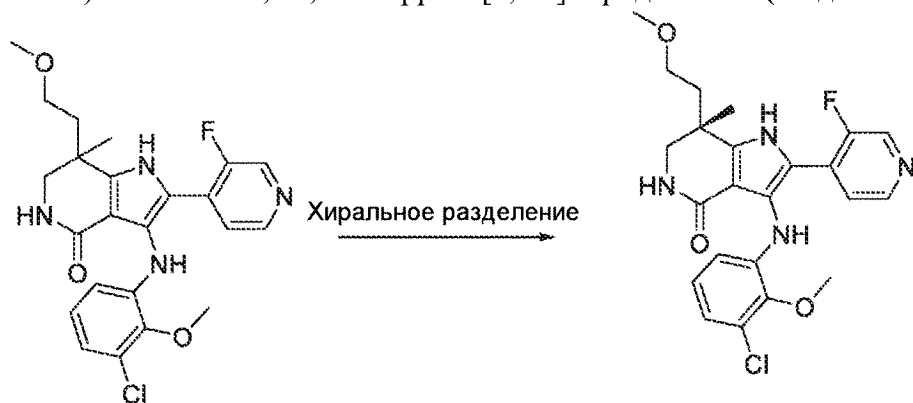
Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1Н,5Н,6Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300,00 мг, 0,654 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1Н,5Н,6Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (117 мг, 38,81%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 459,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (с, 1Н), 8,50 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J=5,0, 1,1 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,45 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1Н), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,70-6,59 (м, 2Н), 6,11 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 3,43 (тд, J=6,7, 2,8 Гц, 2Н), 3,29-3,24 (м, 4Н), 3,17 (дд, J=12,5, 2,4 Гц, 1Н), 1,99 (дт, J=14,0, 7,0 Гц, 1Н), 1,84 (дт, J=13,6, 6,5 Гц, 1Н), 1,33 (с, 3Н).

Пример 58. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-

метоксиэтил)-7-метил-1H,5H,6H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 779**)

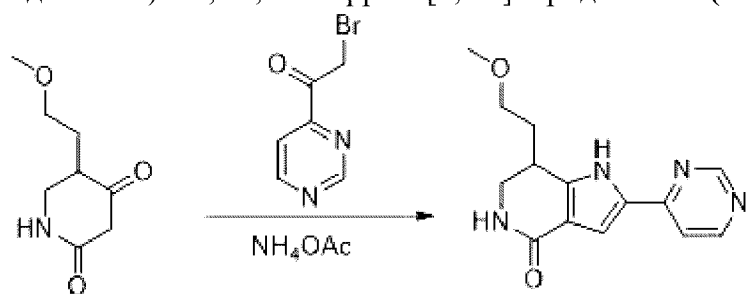


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1H,5H,6H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300,00 мг, 0,654 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-7-метил-1H,5H,6H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (111,5 мг, 36,98%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 459. 0.

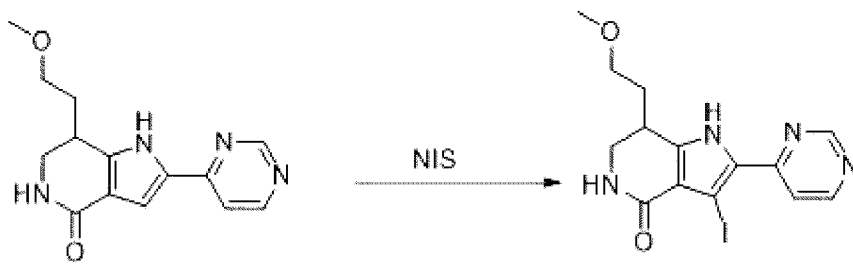
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,37 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=5,0, 1,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,28 (т, J=2,7 Гц, 1H), 6,70-6,59 (м, 2H), 6,11 (дд, J=7,6, 2,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,43 (дт, J=6,8, 3,3 Гц, 2H), 3,31-3,24 (м, 4H), 3,17 (дд, J=12,5, 2,4 Гц, 1H), 1,99 (дт, J=13,9, 6,9 Гц, 1H), 1,84 (дт, J=13,6, 6,5 Гц, 1H), 1,33 (с, 3H).

Пример 59. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (13,9 мг) в виде белого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 797**)



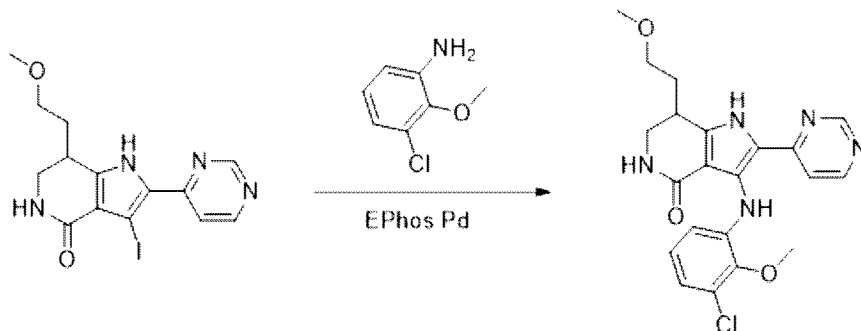
К смеси 5-(2-метоксиэтил)пиперидин-2,4-диона (1,5 г, 8,762 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляют ацетат аммония (1350,79 мг, 17,524 ммоль, 2 экв.) и 2-бром-1-(пиримидин-4-ил)этанон (2113,61 мг, 10,514 ммоль, 1,2 экв.), реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч, ЖХМС ОК. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (9%MeOH в ДХМ) с получением 7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (750 мг, 31,43%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: M+N найдено: 273.



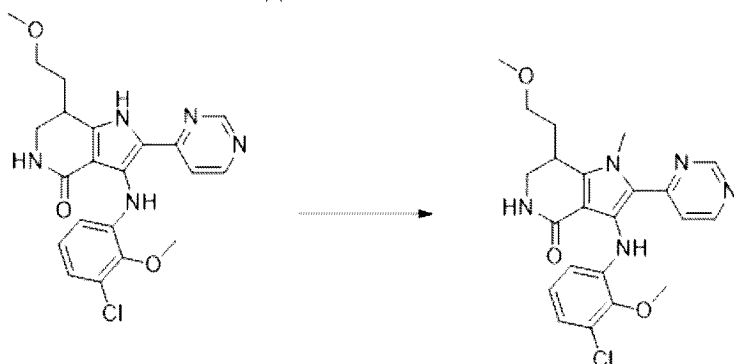
К смеси 7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (750 мг, 2,754 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (7 мл) добавляют йод(сульфанил)амин (575,02 мг, 3,305 ммоль, 1,2 экв.), реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. ЖХМС ок. Реакционную смесь добавляют к насыщенному и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (9% MeOH в ДХМ) с получением 3-йод-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 63,83%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 399.



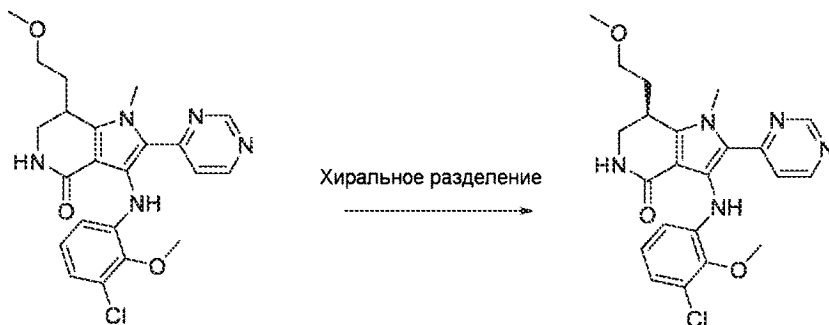
В 20-мл герметично закрытую пробирку помещают 3-йод-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (750 мг, 1,883 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (7мл), 3-хлор-2-метоксианилин (890,50 мг, 5,649 ммоль, 3 экв.), EPhos Pd G4 (692,02 мг, 0,753 ммоль, 0,4 экв.) и CS₂CO₃ (1227,33 мг, 3,766 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляют в ледяную воду и экстрагируют ЭА. Органическую фазу концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (9% MeOH в ДХМ). Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (160 мг, 19,85%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 428



Реакционную смесь добавляют к насыщенному и экстрагируют ДХМ. Органическую фазу концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией (9% MeOH в ДХМ) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 30,26%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 428.

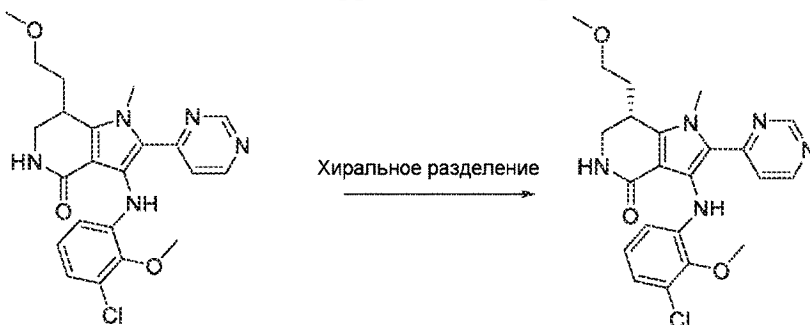


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1%ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл), фракции, содержащие желаемое соединение, выпаривают досуха с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,9 мг) в виде белого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,9 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 442.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (с, 1Н), 8,56 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,42 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 6,69 (д, $J=5,2$ Гц, 2Н), 6,13 (дд, $J=6,1, 3,2$ Гц, 1Н), 3,88 (д, $J=6,2$ Гц, 6Н), 3,55-3,35 (м, 4Н), 3,28 (с, 3Н), 3,18 (с, 1Н), 1,88-1,71 (м, 2Н).

Пример 60. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он **Соединение 796**)



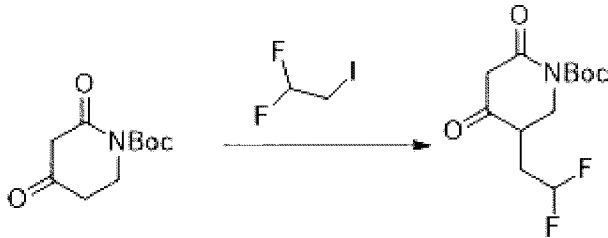
Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм 3 мкм;

Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1%ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл (мл) фракции, содержащие желаемое соединение, выпаривают досуха с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,9 мг) в виде белого твердого вещества и (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-1-метил-2-(пиримидин-4-ил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,9 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 442.

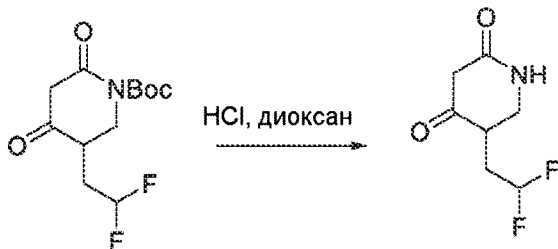
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (с, 1Н), 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,42 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,72-6,64 (м, 2Н), 6,13 (дд, J=6,7, 3,3 Гц, 1Н), 3,88 (д, J=6,2 Гц, 6Н), 3,54-3,37 (м, 4Н), 3,28 (с, 3Н), 3,18 (с, 1Н), 1,83-1,74 (м, 2Н).

Пример 61. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 820**)



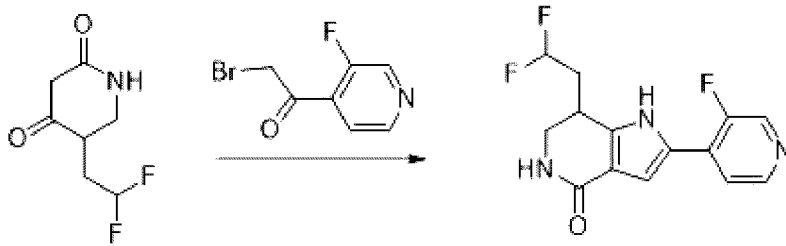
К перемешиваемой смеси пиримидин-5-ола (2,00 г, 20,814 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бромэтилметилового эфира (3,47 г, 0,025 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (15,00 мл, 193,826 ммоль, 9,31 экв.) добавляют К₂СО₃ (5,75 г, 0,042 ммоль, 2,0 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 60 градусах С в течение 3 ч. ТСХ: ДХМ:МеОН=15:1. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл) и промывают 6×60 мл ЭА. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, МеОН в ДХМ, 0% - 5% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 5-(2-метоксиэтокси)пиримидина (0,848 г) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 221,95.



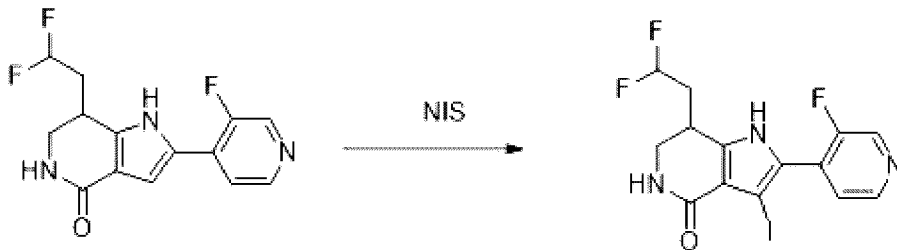
К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, 3,787 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (7,5 мл, 117,975 ммоль, 31,15 экв.) добавляют НСl (газ) в 1,4-диоксане (2,5 мл, 82,280 ммоль, 21,73 экв.) по каплям при кт. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную неочищенную смесь применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 178,1.



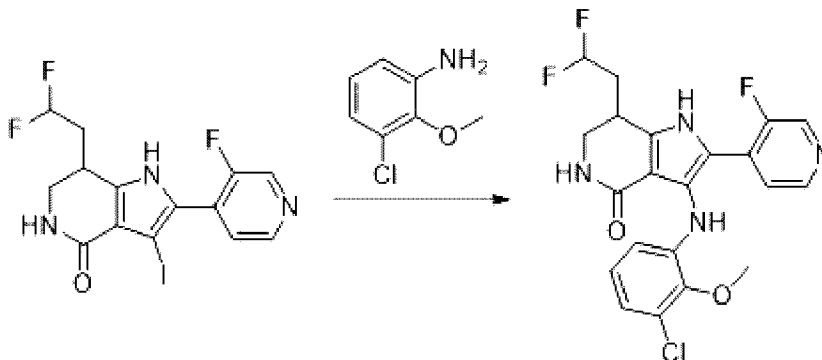
К перемешиваемому раствору 5-(2,2-дифторэтил)пиперидин-2,4-диона (800 мг, 4,516 ммоль, 1,00 экв.) и NH₄OAc (1740,49 мг, 22,580 ммоль, 5 экв.) в EtOH (8 мл, 137,708 ммоль, 30,49 экв.) добавляют 2-бром-1-(3-фторпирдин-4-ил)этанон (1181,50 мг, 5,419 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Водный слой экстрагируют ЭА и H₂O (3×150 мл). Объединенную органическую фазу концентрируют с получением 7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпирдин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (825 мг, 61,87%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 296,2.



К перемешиваемому раствору 7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпирдин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (800 мг, 2,709 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (8 мл, 103,374 ммоль, 38,15 экв.) добавляют NIS (914,37 мг, 4,064 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при кт. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×10 мл). Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 25:1) с получением 7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпирдин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (358 мг, 31,37%) в виде светло-желтого твердого вещества.

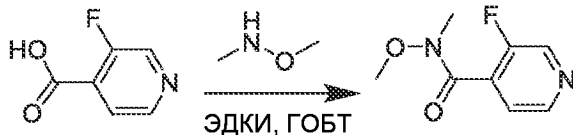
ЖХ-МС: М+Н найдено: 243,05.



К перемешиваемой смеси 2-(3-фторпирдин-4-ил)-3-йод-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (500 мг, 1,204 ммоль, 1,00 экв.) и EPhos (128,80 мг, 0,241 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos Pd G4 (221,23 мг, 0,241 ммоль, 0,2 экв.) и

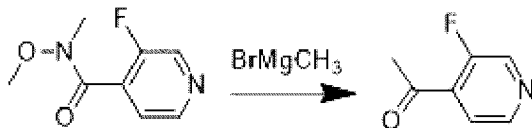
Cs₂CO₃ (1177,07 мг, 3,612 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют 3-фтор-2-метоксианилин (509,91 мг, 3,612 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (1×1 10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 20:1) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (410 мг, 79,47%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 450,95.



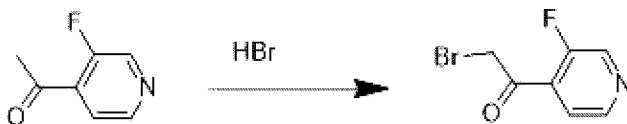
К перемешиваемой смеси 3-фторпиридин-4-карбоновой кислоты (6 г, 42,523 ммоль, 1,00 экв.) и N, O-диметилгидроксиламина (3,90 г, 63,785 ммоль, 1,5 экв.) и ЭДКИ (8,97 г, 46,775 ммоль, 1,1 экв.) и ГОБТ (6,32 г, 46,775 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (150 мл, 2359,507 ммоль, 55,49 экв.) добавляют ТЭА (17,21 г, 170,092 ммоль, 4 экв.) по каплям при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 16 часов при кт в атмосфере N₂. Водный слой экстрагируют ДХМ и H₂O (1×1 500 мл). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ с получением 3-фтор-N-метокси-N-метилпиридин-4-карбоксамид (4,37 г, 55,80%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 185,1.



К перемешиваемому раствору 3-фтор-N-метокси-N-метилпиридин-4-карбоксамид; бром(метил)магния (3,87 г, 12,755 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляют бром(метил)магний (2,28 г, 19,133 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 0,5 часа при кт в атмосфере N₂. Реакцию гасят с NH₄Cl при 0°С. Водный слой экстрагируют ЭА и H₂O (1×1 300 мл). С получением 1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (2,5 г, 91,57%) в виде светло-желтого масла.

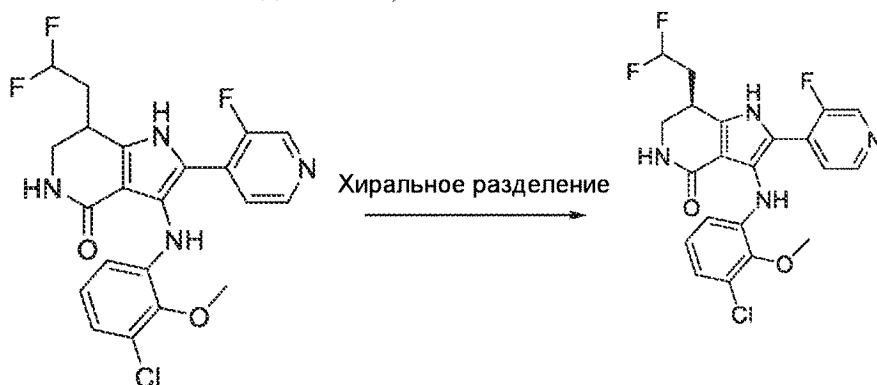
ЖХ-МС: М+Н найдено: 140,05.



К перемешиваемому раствору 1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (3 г, 21,563 ммоль, 1,00 экв.) и гидробромида (3 мл, 37,077 ммоль, 1,72 экв.) в НАс (11 мл, 191,967 ммоль, 8,90 экв.) добавляют Br₂ (1,13 мл, 22,054 ммоль, 1,02 экв.) по каплям при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 2,5 часов при 60°С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Продукт осаждают

добавлением ЭА. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией с получением 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (4,4 г, 93,59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 450,95.

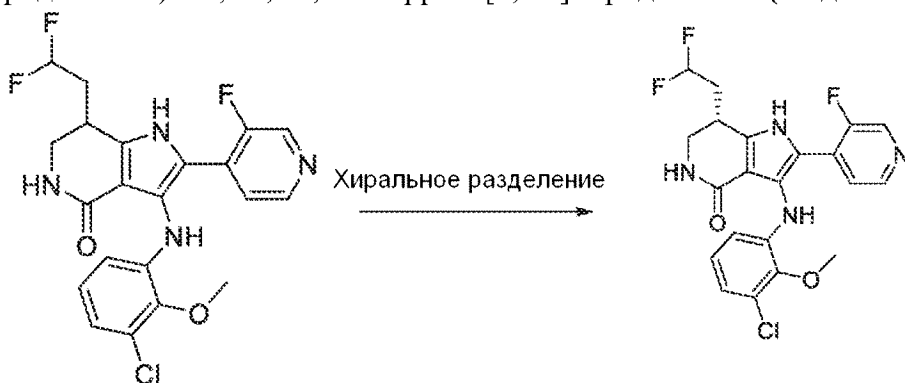


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,222 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,1% ДЭА):EtOH=90:10; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (33,4 мг, 33,30%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 450,95.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (с, 1Н), 8,52 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,47 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 6,73-6,59 (м, 2Н), 6,29 (т, J=4,5 Гц, 1Н), 6,12 (тд, J=8,0, 7,6, 3,5 Гц, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,58 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 2,39 (кв, J=17,8, 17,0 Гц, 2Н).

Пример 62. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 819**)



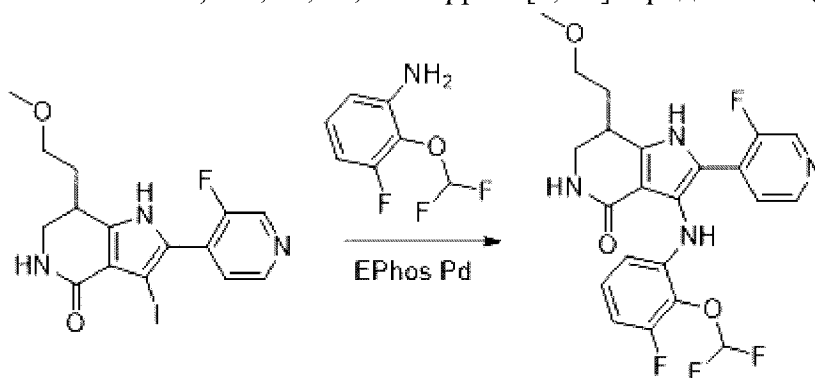
Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,222 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,1% ДЭА):EtOH=90:10; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-

хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2,2-дифторэтил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (35,4 мг, 35,29%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено 450,95.

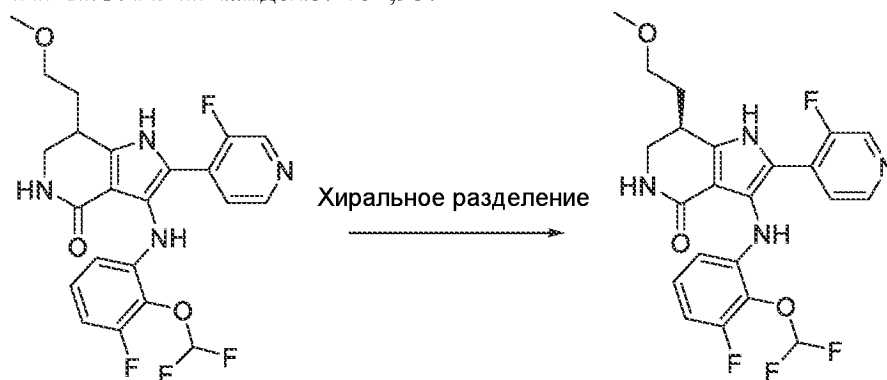
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,72-6,59 (м, 2H), 6,50-6,06 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,59 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,37-2,03 (м, 2H).

Пример 63. (7R)-3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 470**)



К перемешиваемой смеси 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300 мг, 0,723 ммоль, 1,00 экв.) и EPhos (77,28 мг, 0,145 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos Pd G4 (132,74 мг, 0,145 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (706,24 мг, 2,169 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют 2-(дифторметокси)-3-фторанилин (383,94 мг, 2,169 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (1×1 10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 20:1) с получением 3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (263 мг, 78,38%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+N найдено: 464,95.



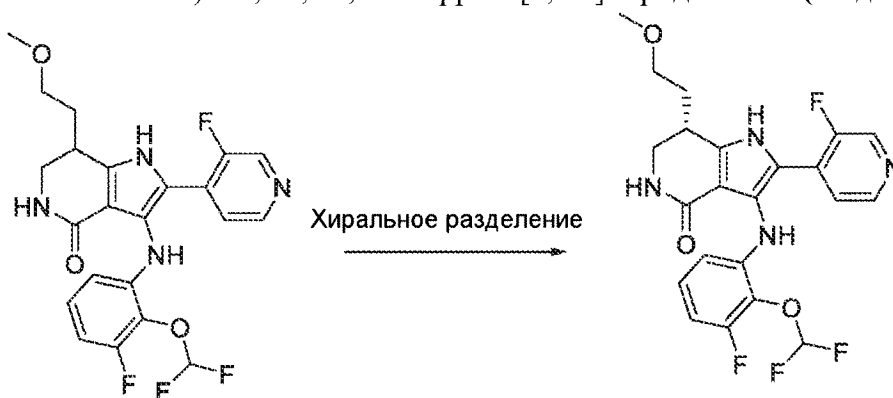
Неочищенный продукт 3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,215 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка:

CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В - 25% В за 11 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,57; ВУ2 (мин): 9,68; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 5) с получением (7R)-3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (28,9 мг, 27,66%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 464,95.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=5,0, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,35-6,96 (м, 2H), 6,86-6,79 (м, 1H), 6,58 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,4 Гц, 1H), 6,13 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 3,56-3,43 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,09 (дт, J=8,3, 5,4 Гц, 1H), 2,00 (дп, J=17,5, 6,2, 5,6 Гц, 1H), 1,78 (ддт, J=13,9, 8,3, 5,6 Гц, 1H).

Пример 64. (7S)-3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 471**)



Неочищенный продукт 3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,215 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 25% В - 25% В за 11 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,57; ВУ2 (мин): 9,68; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 5) с получением (7S)-3-{[2-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (38,2 мг, 37,93%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 464,95.

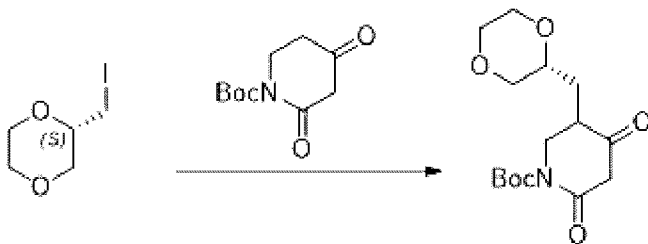
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=5,1, 1,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,36-6,97 (м, 2H), 6,84 (дд, J=8,4, 6,0 Гц, 1H), 6,58 (ддд, J=9,9, 8,3, 1,4 Гц, 1H), 6,12 (дт, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 3,55-3,43 (м, 3H), 3,24 (ддд, J=12,4, 5,9, 3,1 Гц, 1H), 3,08 (дкв, J=11,2, 5,5 Гц, 1H), 2,01 (дкв, J=13,1, 6,7 Гц, 1H), 1,84-1,71 (м, 1H).

Пример 65. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 483**)



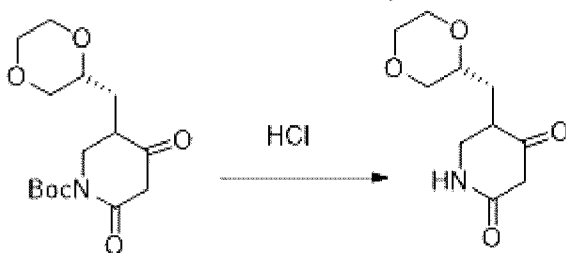
К перемешиваемому раствору 1,4-диоксан-2-илметанола (1400 мг, 11,851 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (70,0 мл) добавляют 1H-имидазол (1678,13 мг, 24,650 ммоль, 2,08 экв.) и I₂ (3158,32 мг, 12,444 ммоль, 1,05 экв.) при кт. после перемешивания раствора при кт в течение 1 ч в атмосфере N₂, добавляют ТГФ (35,00 мл). Затем раствор перемешивают при кт в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакцию гасят с Na₂S₂O₃ при кт и экстрагируют 3×20 мл диэтилового эфира. Экстракты промывают насыщенным раствором соли (1×30 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА=6:1 с получением 2-(йодметил)-1,4-диоксана (1150 мг, 42,55%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М-56 найдено: 228,85.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 2,814 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (18,00 мл) добавляют ДАЛ (904,28 мг, 8,442 ммоль, 3 экв.) при -80 градусах С в атмосфере N₂. Затем, в раствор добавляют 2-(йодметил)-1,4-диоксан (769,96 мг, 3,377 ммоль, 1,2 экв.) при -80 градусах С в атмосфере N₂. Раствор перемешивают при кт в течение 16 ч. Смесь подкисляют до рН 3-4 с HCl. Остаток промывают ЭА (3×40 мл). Экстракты концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1) 3 раза с получением трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (230 мг, 26,09%) в виде желтого твердого вещества.

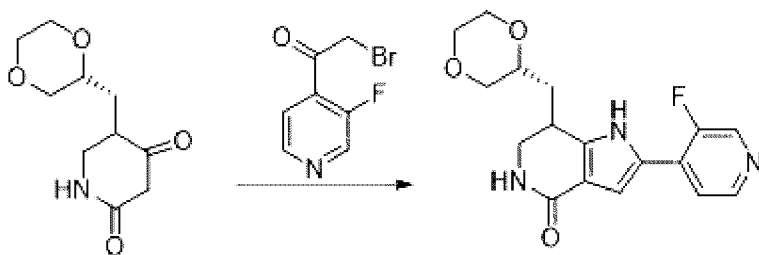
ЖХ-МС: М-56 найдено: 257,95.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (690 мг, 2,202 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (7,89 мл, 259,528 ммоль, 117,86 экв.) при кт в

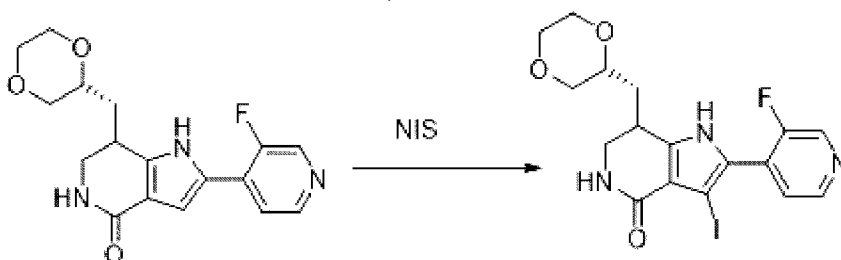
атмосфере N_2 . Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(1,4-диоксан-2-илметил)пиперидин-2,4-диона (470 мг, 100,10%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+41 найдено: 254,2.



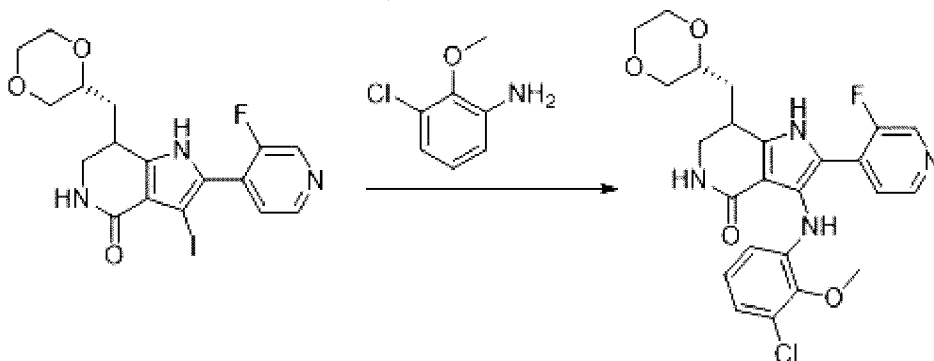
К перемешиваемому раствору 5-(1,4-диоксан-2-илметил)пиперидин-2,4-диона (470 мг, 2,204 ммоль, 1,00 экв.) и NH_4OAc (849,51 мг, 11,020 ммоль, 5,0 экв.) в $EtOH$ (13 мл) добавляют 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанон (480,56 мг, 2,204 ммоль, 1,0 экв.) при кт в атмосфере N_2 . Затем, раствор перемешивают при 50 градусах C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:МеОН=12:1) с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (620 мг, 84,89%) в виде розового твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 332,1.



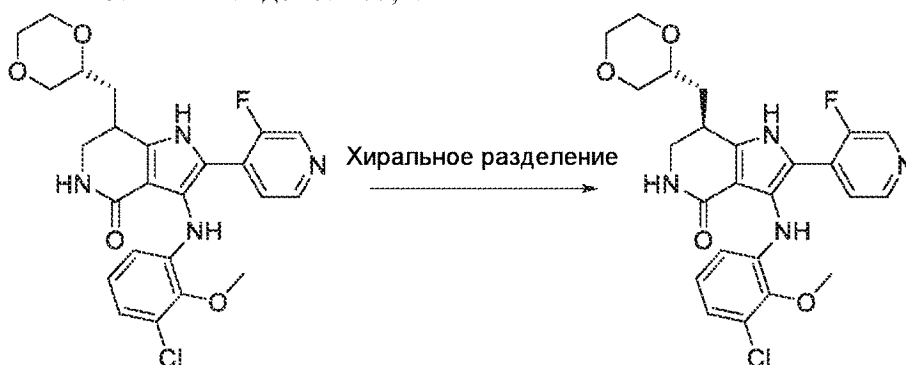
К перемешиваемому раствору 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (375 мг, 1,132 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (14 мл) добавляют NIS (305,55 мг, 1,358 ммоль, 1,2 экв.) при кт в атмосфере N_2 . Затем, раствор перемешивают при кт в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:МеОН=15:1) с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (485 мг, 93,72%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 458,0.



К перемешиваемому раствору 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 0,241 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (36,63 мг, 0,482 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (4,40 мл) добавляют EPhos Pd G4 (44,20 мг, 0,048 ммоль, 0,2 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилин (113,74 мг, 0,723 ммоль, 3,0 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 50 градусах С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:МеОН=20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (68 мг, 58,05%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 487,1.

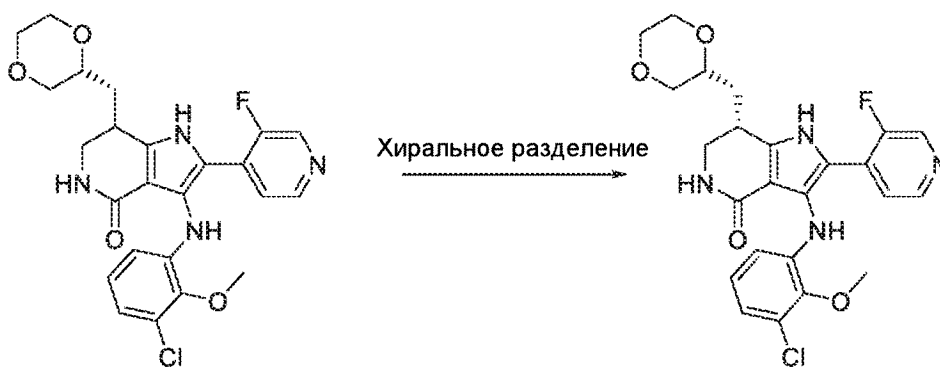


3-[(3-Хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (103 мг, 0,212 ммоль, 1,00 экв.) очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 45% В за 10 мин, 45% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 10,05 с получением (R)-7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (26,4 мг, 25,63%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 487,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 1Н), 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,45 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,70-6,60 (м, 2Н), 6,13 (дд, J=7,1, 2,5 Гц, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,77 (дд, J=10,5, 2,3 Гц, 1Н), 3,73-3,53 (м, 5Н), 3,53-3,42 (м, 1Н), 3,28 (кв, J=4,3 Гц, 1Н), 3,26-3,15 (м, 1Н), 3,10 (дд, J=8,1, 5,1 Гц, 1Н), 1,76 (дт, J=14,1, 5,0 Гц, 1Н), 1,60 (дт, J=14,6, 8,0 Гц, 1Н).

Пример 66. (S)-7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 482**)

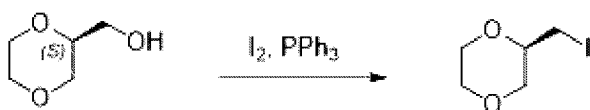


3-[(3-Хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (103 мг, 0,212 ммоль, 1,00 экв.) очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: YMC-Actus Triart C8, 20*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 45% В за 10 мин, 45% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,56 с получением (S)-7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23,1 мг, 22,43%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 487,0.

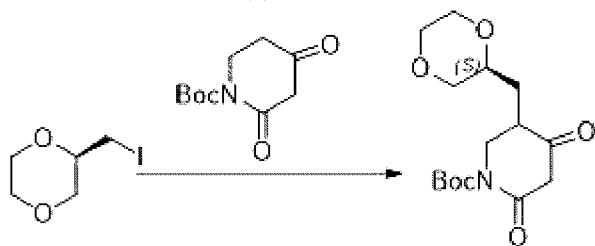
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (с, 1Н), 8,50 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,44 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 6,72-6,61 (м, 2Н), 6,13 (дд, J=7,4, 2,3 Гц, 1Н), 3,84-3,74 (м, 2Н), 3,68 (ддт, J=18,8, 11,3, 5,6 Гц, 4Н), 3,50 (т, J=10,5 Гц, 2Н), 3,33 (с, 1Н), 3,29-3,19 (м, 3Н), 3,18 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 1,79 (ддд, J=14,1, 9,5, 4,9 Гц, 1Н), 1,59 (ддд, J=13,9, 8,6, 3,0 Гц, 1Н).

Пример 67. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 481**)



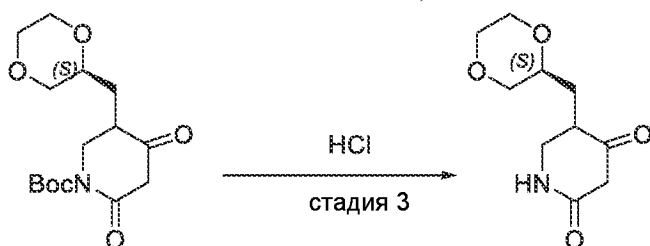
I₂ (6,78 г, 26,713 ммоль, 1,05 экв.), Ph₃P (7,02 г, 26,765 ммоль, 1,05 экв.) и имидазол (3,54 г, 52,000 ммоль, 2,06 экв.) добавляют к раствору 1,4-диоксан-2-илметанола (3 г, 25,4 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (120 мл). После перемешивания в течение 10 мин при кт, ТГФ (60 мл) добавляют и раствор оставляют перемешиваться 10 ч. Полученный раствор гасят насыщенным раствором тиосульфата натрия (120 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×120 мл). Экстракты промывают насыщенным раствором соли (180 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют простым эфиром - гексаном (18 мл:120 мл) для удаления твердого оксида трифенилфосфина. Экстракт концентрируют и очищают колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА=6:1) с получением прозрачного жидкого 2-(йодметил)-1,4-диоксана (2,8 г, 48,27%) в виде белого масла.

ГХ-МС: М+Н найдено: 228.



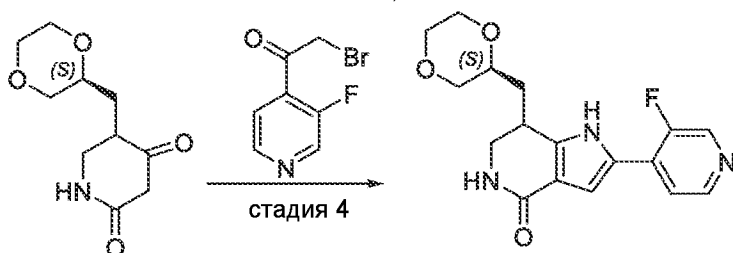
Раствор трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 3,752 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (24 мл) обрабатывают в атмосфере азота, когда температура достигает -70 градусов С, с последующим добавлением ДАЛ (5,6 мл, 41,298 ммоль) по каплям при -70 градусах С и оставляют температуру примерно на 30 мин, затем добавляют (2R)-2-(йодметил)-1,4-диоксан (1026,61 мг, 4,502 ммоль, 1,20 экв.), наконец, смесь перемешивают при кт примерно 16 ч. Реакцию гасят H₂O (5мл) при кт. Смесь подкисляют до pH 3 с HCl. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×15мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×15мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1) с получением трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (306 мг, 26,03%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: 2М+Na найдено: 649,5.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (306 мг, 0,977 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,6 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (1,8 мл, 59,241 ммоль, 60,66 экв.) при кт. Тогда раствор перемешивают при кт примерно 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и дают 5-(1,4-диоксан-2-илметил)пиперидин-2,4-дион (200 мг, 96,05%) в виде желтого масла.

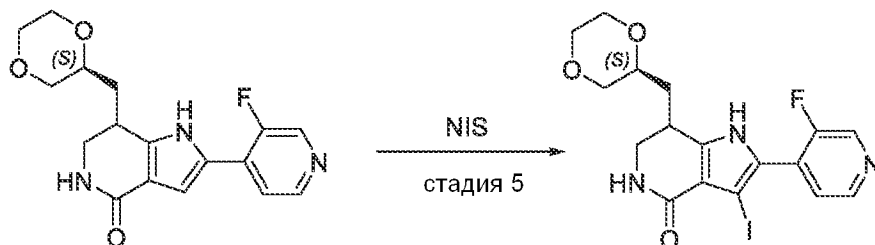
ЖХ-МС: М+Н найдено: 214,2.



К перемешиваемому раствору 5-(1,4-диоксан-2-илметил)пиперидин-2,4-диона (306 мг, 1,435 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1-(3-фторпиперидин-4-ил)этанона (375,45 мг, 1,722

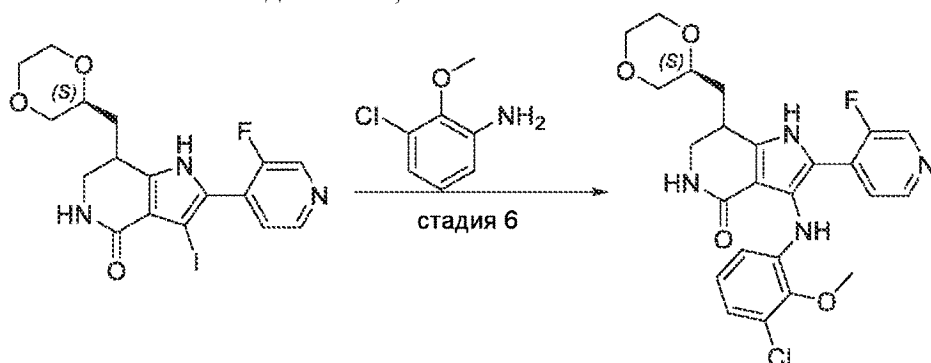
ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (5,98 мл) добавляют NH₄OAc (553,09 мг, 7,175 ммоль, 5,00 экв.) при кт. Тогда раствор перемешивают при 50 градусах С примерно 16 ч. Остаток очищают преп-ТСХ (MeOH:ДХМ=20:1) с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (340 мг, 71,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 332,0.



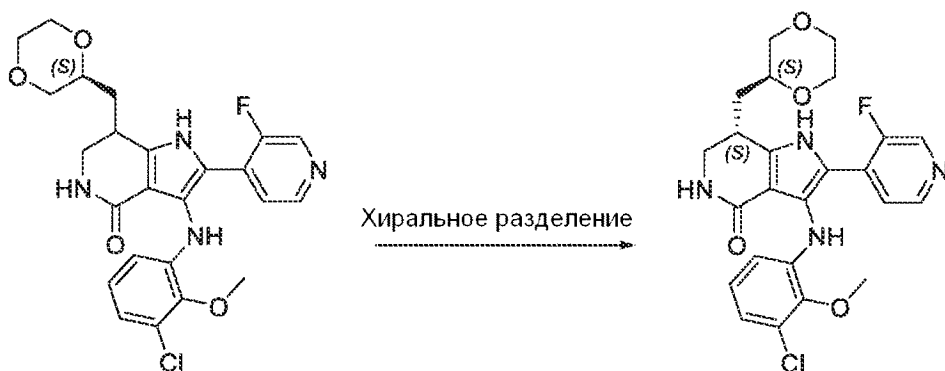
К перемешиваемому раствору 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (270 мг, 0,815 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5,40 мл) добавляют (йодамино)сульфанил (211,42 мг, 1,222 ммоль, 1,5 экв.) при кт, затем раствор перемешивают при кт примерно 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (230 мг, 61,73%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 457,9.



К перемешиваемому раствору 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (235 мг, 0,514 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (242,99 мг, 1,542 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (5,0 мл) добавляют Cs₂CO₃ (334,91 мг, 1,028 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (94,42 мг, 0,103 ммоль, 0,2 экв.) при кт, затем раствор перемешивают при 50 градусах С в атмосфере N₂ примерно 3 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 51,95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 487,3.

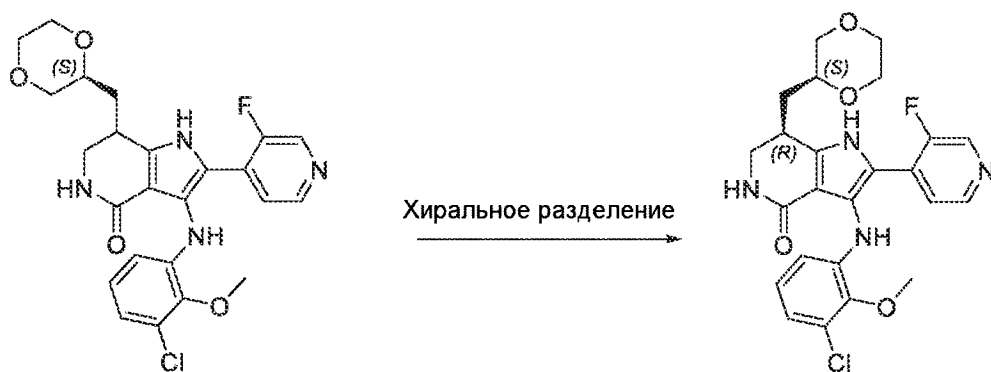


3-[(3-Хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (140 мг, 0,288 ммоль, 1,00 экв.) очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 55% В за 8 мин, 55% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,10/8,48 с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (11,2 мг, 7,94%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 486,9.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 1Н), 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,49-7,41 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,72-6,62 (м, 2Н), 6,13 (дд, J=7,1, 2,6 Гц, 1Н), 3,81-3,66 (м, 3Н), 3,66-3,33 (м, 7Н), 3,30-3,09 (м, 3Н), 1,77 (дд, J=14,2, 5,3 Гц, 1Н), 1,60 (дт, J=15,0, 8,1 Гц, 1Н).

Пример 68. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 480**)



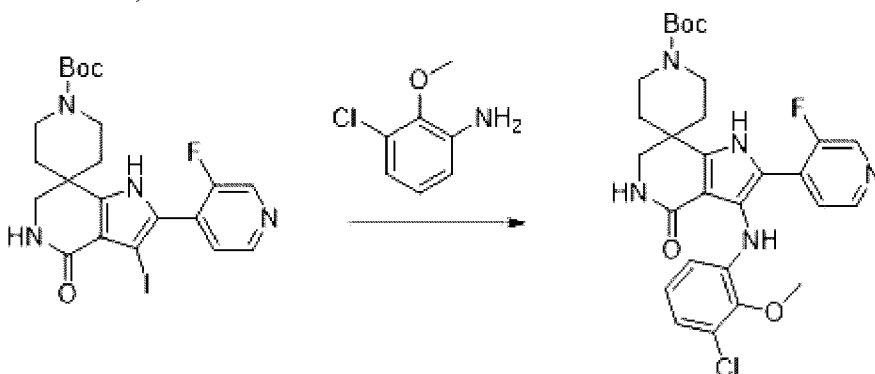
3-[(3-Хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (140 мг, 0,288 ммоль, 1,00 экв.) очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 55% В за 8 мин, 55% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,10/8,48 с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-

1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,1 мг, 8,46%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 486,9.

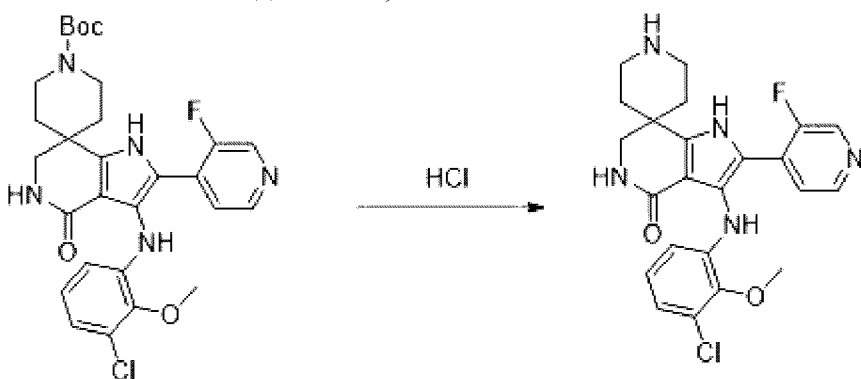
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,72-6,62 (м, 2H), 6,13 (дд, J=7,1, 2,6 Гц, 1H), 3,81-3,66 (м, 3H), 3,66-3,33 (м, 7H), 3,30-3,09 (м, 3H), 1,77 (дд, J=14,2, 5,3 Гц, 1H), 1,60 (дт, J=15,0, 8,1 Гц, 1H).

Пример 69. метил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (соединение 479)



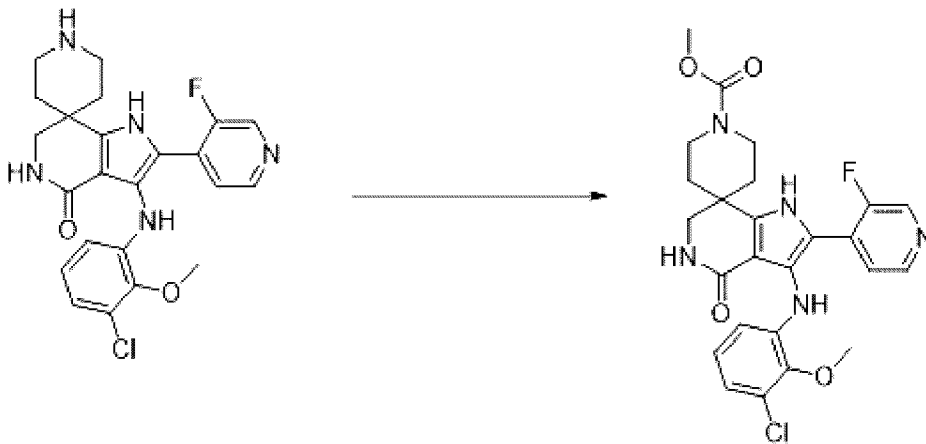
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (500 мг, 0,950 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (449,13 мг, 2,850 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют Cs₂CO₃ (619,02 мг, 1,900 ммоль, 2 экв.) и EPhos Pd G4 (174,51 мг, 0,190 ммоль, 0,2 экв.) при кт, затем раствор перемешивают при 50 градусах С в атмосфере N₂ примерно 2 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (332 мг, 62,85%) в виде желтого твердого вещества.

ГХ-МС: М +Н найдено: 556,1.



Раствор трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 3,752 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (24 мл) обрабатывают в атмосфере азота, когда температура достигает -70 градусов С, с последующим добавлением ДАЛ (5,6 мл, 41,298 ммоль) по каплям при -70 градусах С, и оставляют температуру примерно 30 мин, затем добавляют (2R)-2-(йодметил)-1,4-диоксан (1026,61 мг, 4,502 ммоль, 1,20 экв.), наконец, смесь перемешивают при кт примерно 16 ч. Реакцию гасят добавлением H₂O (5 мл) при кт. Смесь подкисляют до pH 3 с HCl. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1) с получением трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (306 мг, 26,03%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 455,9.



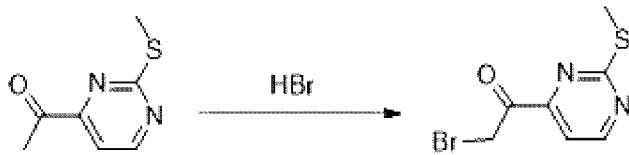
К перемешиваемому раствору 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиперидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (400 мг, 0,877 ммоль, 1,00 экв.) и Et₃N (177,56 мг, 1,754 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляют метилхлорформиат (99,48 мг, 1,052 ммоль, 1,2 экв.) при кт, затем раствор перемешивают при кт примерно 2 ч. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 56% В за 8 мин, 56% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,25; Количество прогонов: с получением метил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиперидин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (53,7 мг, 11,85%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 514,0.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (с, 1Н), 8,47 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 8,32 (дд, J=5,0, 1,2 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,45 (дд, J=6,7, 5,0 Гц, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 6,73-6,52 (м, 2Н), 6,09 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1Н), 3,84 (с, 5Н), 3,62 (с, 3Н), 3,48 (д, J=2,8 Гц, 2Н), 3,02 (с, 2Н), 1,98 (с, 2Н),

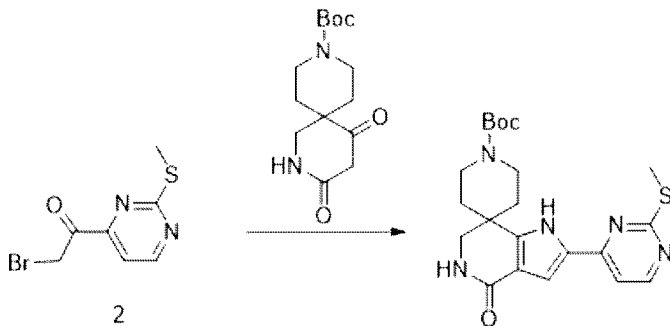
1,70 (д, J=13,3 Гц, 2H).

Пример 70. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-(проп-2-еноил)-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (соединение 478)



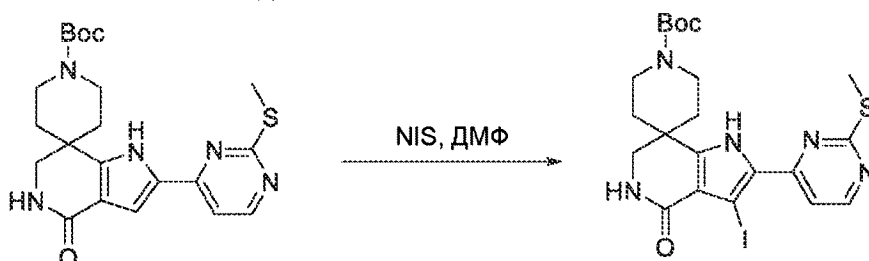
К перемешиваемому раствору/смеси 1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (1000 мг, 5,945 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH/HBr (0,6 мл; 0,5:0,1) добавляют Br₂ (950,05 мг, 5,945 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (0,1 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2,5 ч при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь промывают ЭА. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают ЭА (3×5 мл) с получением 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (1100 мг, 74,88%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 247.



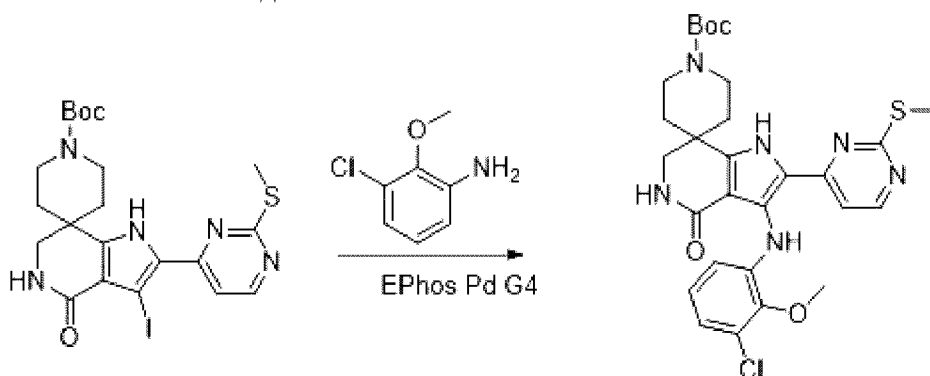
К перемешиваемому раствору/смеси 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (1,1 г, 4,451 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 3,5-диоксо-2,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (1256,82 мг, 4,451 ммоль, 1 экв.) и AcONH₄ (1715,65 мг, 22,255 ммоль, 5 экв.) в EtOH (11 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 50°C в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют MeOH (10 мл). Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают MeOH (2×5 мл). Фильтровальную лепешку собирают с получением трет-бутил 2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (1,1 г, 57,53%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 430.



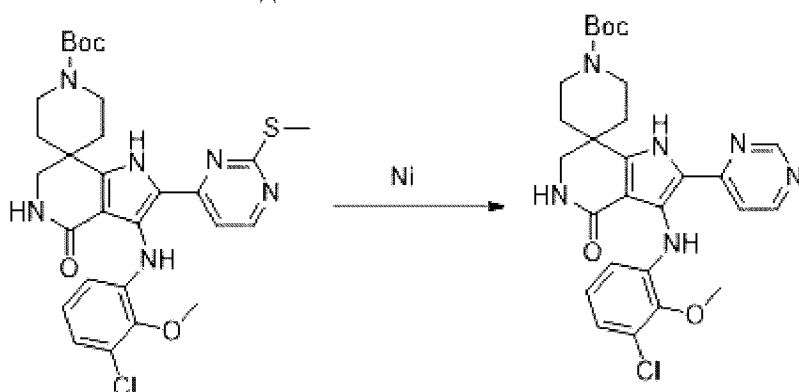
В 40-мл пробирку помещают трет-бутил 2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (1,1 г, 2,561 ммоль, 1 экв.) и NIS (864,24 мг, 3,841 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют H₂O (60 мл). Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают H₂O (2×5 мл). Фильтровальную лепешку собирают. Неочищенный продукт очищают Преп-Флэш (ДХМ/МЕОН; 20:1) с получением трет-бутил 3'-йод-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (1,1 г, 77,33%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 556.



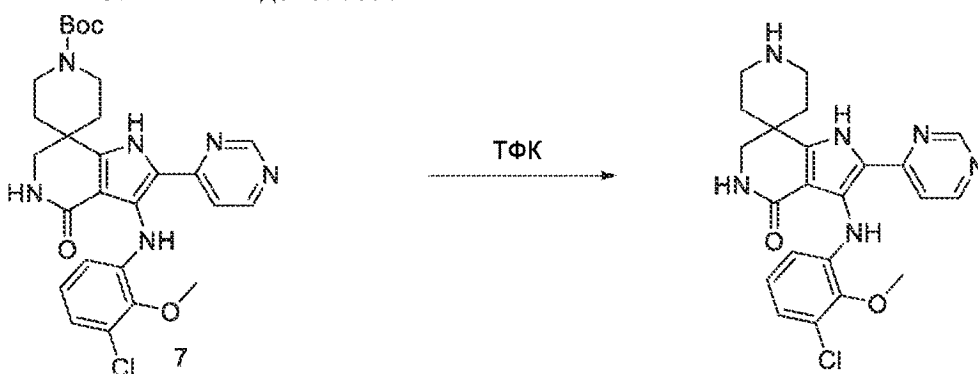
В 8-мл пробирку помещают трет-бутил 3'-йод-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (1,1 г, 1,980 ммоль, 1 экв.), 3-хлор-2-метоксианилин (936,34 мг, 5,940 ммоль, 3 экв.), EPhos Pd G4 (545,73 мг, 0,594 ммоль, 0,3 экв.) и EPhos (635,47 мг, 1,188 ммоль, 0,6 экв.) в ДМФ (0,5 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют H₂O (60 мл). Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают H₂O (2×5 мл). Фильтровальную лепешку собирают. Неочищенный продукт очищают Преп-Флэш (ДХМ/МЕОН; 20:1) с получением трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (1,0 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 585.



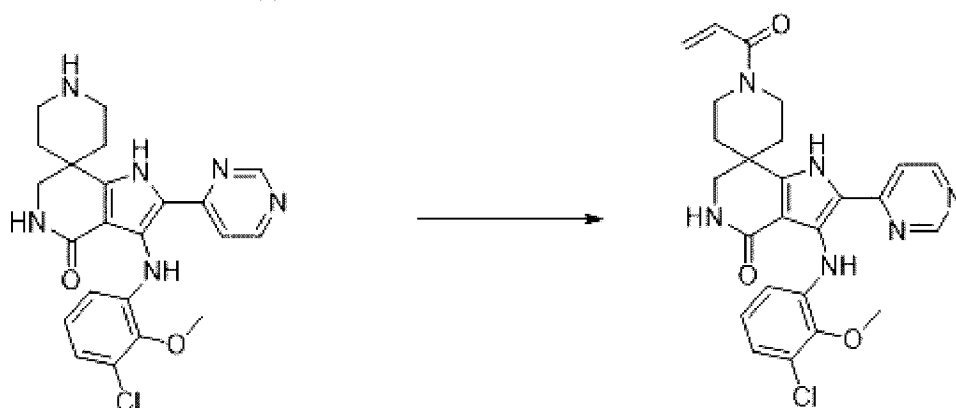
В 8-мл пробирку помещают трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (350 мг, 0,598 ммоль, 1 экв.) и Ni Реня (2562,40 мг, 29,900 ммоль, 50 экв.) в EtOH (1 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 90 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют MeOH (10 мл). Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают MeOH (2×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают Преп-Флэш (ДХМ/MeOH: 20:1) с получением трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4'-оксо-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (160 мг, 49,62%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 539.



В 8-мл пробирку помещают трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4'-оксо-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилат (150 мг, 0,278 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл), затем добавляют ТФК (1 мл) по каплям. Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при кт. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь нейтрализуют до pH 7~8 с NaHCO₃ (водн.). Водный слой экстрагируют ЭА (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт/полученную смесь применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 439.



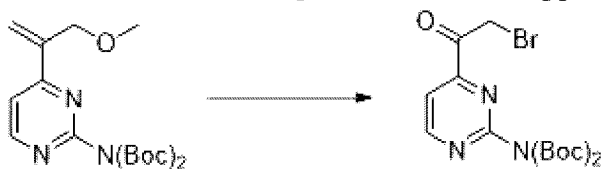
В 8 мл круглодонную колбу добавляют 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он

(150 мг, 0,342 ммоль, 1 экв.) в ТГФ/NaHCO₃ (водн.) (4 мл; 1:1) при 0°C, к полученной выше смеси добавляют акрилоилхлорид (46,40 мг, 0,513 ммоль, 1,5 экв.) по каплям/порциями в течение более 1 мин при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 15 мин при 0°C. Реакция завершена. Водный слой экстрагируют ЭА (3×10 мл). Раствор концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт/полученная смесь дает 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1-(проп-2-еноил)-2'-(пиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (100 мг, 59,36%)

ЖХ-МС: М+Н найдено: 493.

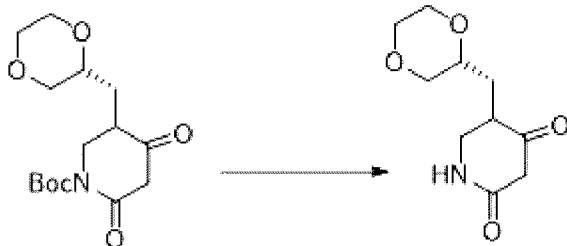
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,82 (с, 1Н), 9,03 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,57 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,38-7,27 (м, 2Н), 6,93-6,73 (м, 3Н), 6,37 (дд, J=6,9, 2,8 Гц, 1Н), 6,16 (дд, J=16,7, 2,5 Гц, 1Н), 5,72 (дд, J=10,5, 2,5 Гц, 1Н), 4,45 (д, J=13,1 Гц, 1Н), 4,06 (д, J=13,8 Гц, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,52 (д, J=2,9 Гц, 2Н), 3,26 (т, J=13,4 Гц, 1Н), 2,81 (т, J=13,1 Гц, 1Н), 2,14 (д, J=12,9 Гц, 2Н), 1,71 (д, J=13,3 Гц, 2Н).

Пример 71. (7S)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 531**)



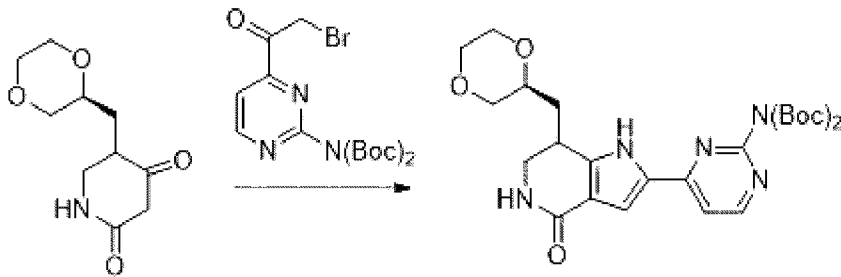
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(1-этоксиэтенил)пиримидин-2-ил]карбамата (1250 мг, 3,421 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15 мл) и H₂O (1 мл) добавляют NBS (730,58 мг, 4,105 ммоль, 1,2 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют 3×40 мл ЭА. Экстракт концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил N-[4-(2-бромацетил)пиримидин-2-ил]-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамата (1300 мг, 91,30%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+35 найдено: 450,0.



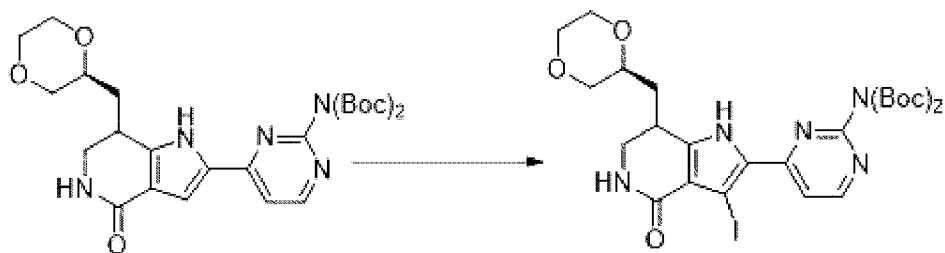
К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (690 мг, 2,202 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (7,89 мл, 259,528 ммоль, 117,86 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(1,4-диоксан-2-илметил)пиперидин-2,4-диона (470 мг, 100,10%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+15 найдено: 228,1.



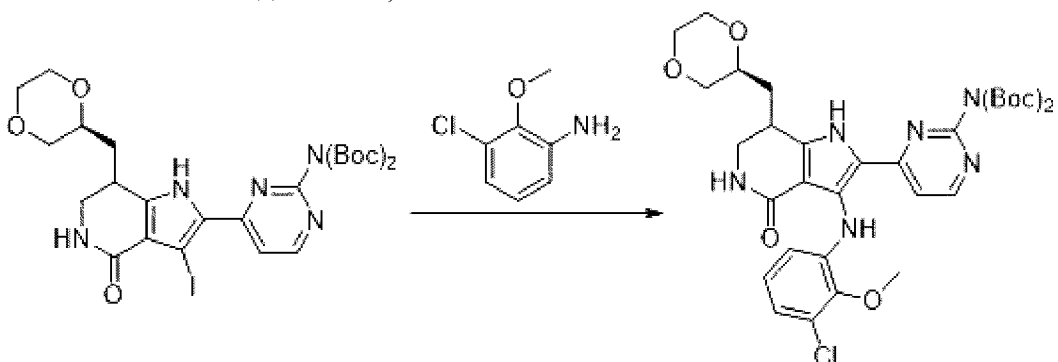
К перемешиваемому раствору 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (680,5 мг, 3,191 ммоль, 1,00 экв.) и NH_4OAc (1475,98 мг, 19,146 ммоль, 6,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляют трет-бутил N-[4-(2-бромацетил)пиримидин-2-ил]-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамат (1328,47 мг, 3,191 ммоль, 1,00 экв.) при кт в атмосфере N_2 . Затем, раствор перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=15:1 с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-{4-[7-(1,4-диоксан-2-илметил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}карбамата (520 мг, 30,77%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 530,0.



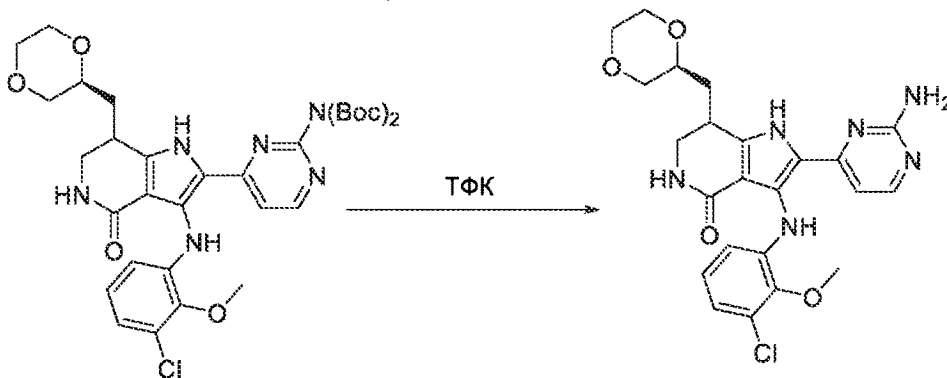
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-{4-[7-(1,4-диоксан-2-илметил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}карбамата (520 мг, 0,982 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют NIS (287,18 мг, 1,277 ммоль, 1,30 экв.) при кт в атмосфере N_2 . Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-{4-[7-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}карбамата (530 мг, 82,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 656,2.



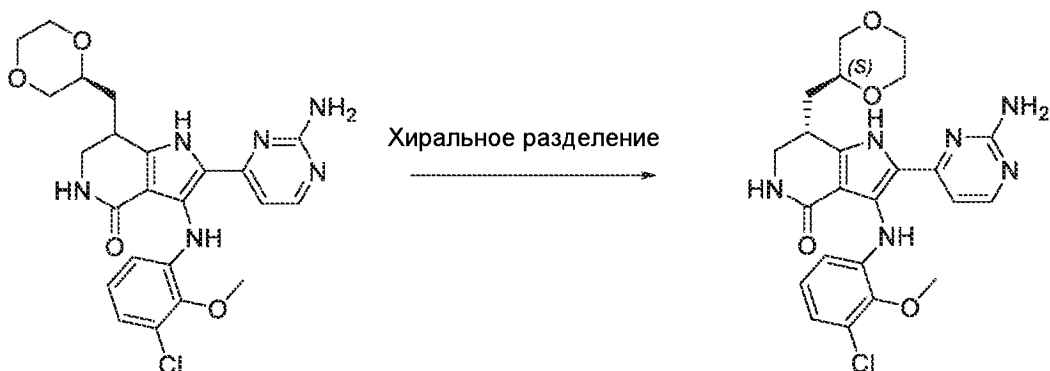
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-{7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил} пиримидин-2-ил)карбамата (400 мг, 0,610 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (397,65 мг, 1,220 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (384,69 мг, 2,441 ммоль, 4,00 экв.) и EPhos Pd G4 (112,11 мг, 0,122 ммоль, 0,20 экв.) при кт в атмосфере N₂. Раствор перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил} пиримидин-2-ил)карбамата (350 мг, 83,71%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 685,25.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил} пиримидин-2-ил)карбамата (90 мг, 0,131 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляют ТФК (0,75 мл, 10,070 ммоль, 76,87 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 30 мин. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 94,19%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 485,15.



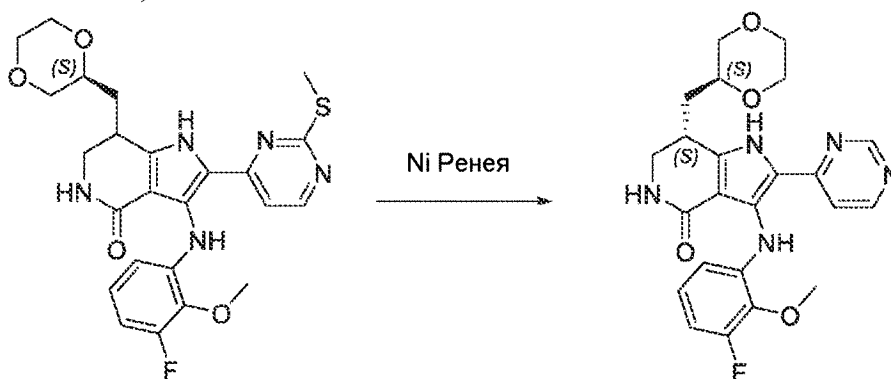
Неочищенный продукт 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-

с]пиридин-4-она (300 мг, 0,619 ммоль, 1 экв.) очищают преп-ВЭЖХ следующим образом: Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 50% В за 11 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,25/10,2 с получением (7S)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (57,6 мг, 19,20%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 485,1.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,40 (с, 1Н), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 6,87-6,72 (м, 2Н), 6,49 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,33 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1Н), 6,24 (с, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,79 (д, J=12,2 Гц, 1Н), 3,65 (кв, J=10,8, 9,9 Гц, 5Н), 3,48 (д, J=11,8 Гц, 2Н), 3,21 (дд, J=11,2, 9,7 Гц, 2Н), 3,08 (с, 1Н), 1,76 (д, J=14,4 Гц, 1Н), 1,59 (дт, J=14,7, 7,8 Гц, 1Н).

Пример 72. (7R*)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 530)



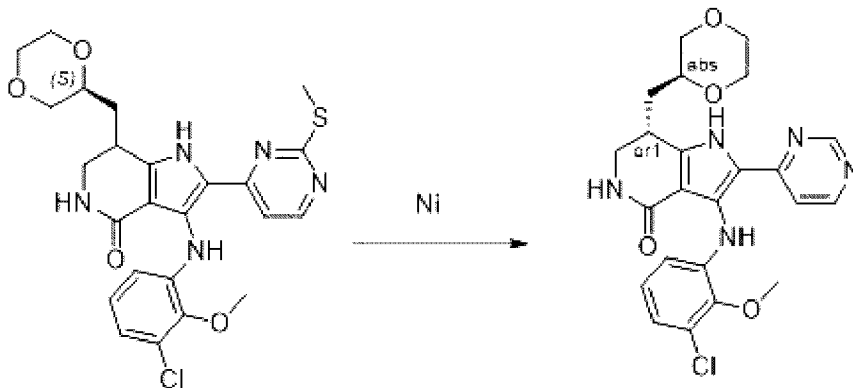
К перемешиваемому раствору 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,400 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляют Ni Ренея (51,45 мг, 0,600 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 90°С в атмосфере N₂. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают MeOH (3*10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 24% В - 44% В за 9 мин, 44% В; Длина волны: 254;220 нм; ВУ1 (мин): 7,58/8,72) с получением (7R*)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (47,4 мг, 26,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 454,1.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,01 (с, 1Н), 9,03 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,54 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,20 (дд, J=5,6, 1,4 Гц, 2Н), 6,77 (тд, J=8,3, 6,1 Гц, 1Н), 6,67-6,54 (м,

1H), 6,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,95 (д, J=0,9 Гц, 3H), 3,80 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,66 (т, J=10,0 Гц, 3H), 3,51 (д, J=11,0 Гц, 2H), 3,20 (д, J=9,7 Гц, 3H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,59 (т, J=10,2 Гц, 1H).

Пример 73. (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 527**)

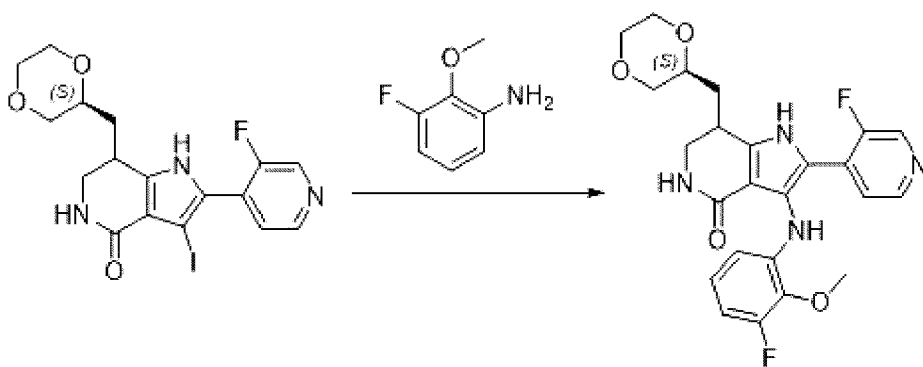


К перемешиваемой смеси никеля Ренея (99,62 мг, 1,162 ммоль, 2 экв.) в EtOH (3 мл) добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (300 мг, 0,581 ммоль, 1 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 90°C в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 40% В за 10 мин, 40% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,65/8,83) с получением (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (113,6 мг, 41,21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 470,4.

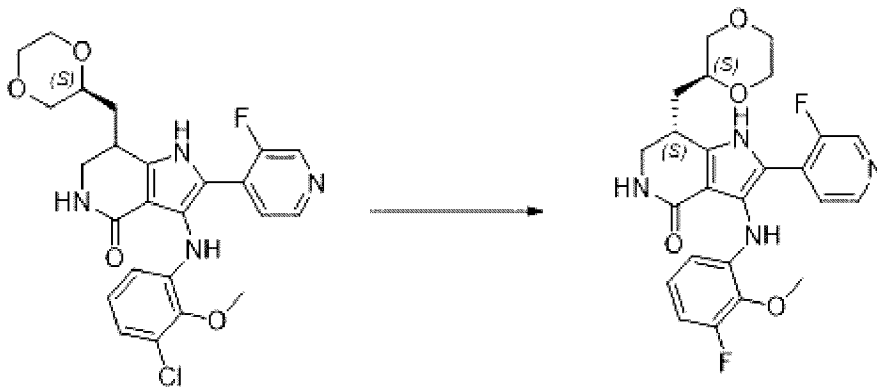
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,97 (с, 1H), 8,99 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,17 (дд, J=5,6, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,82-6,71 (м, 2H), 6,29 (дд, J=6,9, 2,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,74 (ддд, J=18,8, 11,0, 2,0 Гц, 2H), 3,68-3,54 (м, 3H), 3,45 (ддд, J=12,8, 9,3, 3,6 Гц, 2H), 3,22-3,12 (м, 3H), 1,79 (ддд, J=14,3, 9,2, 5,4 Гц, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H).

Пример 74. (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (35,3 мг, 22,83%) (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 525**)



К перемешиваемому раствору 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (600 мг, 1,312 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (555,64 мг, 3,936 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФ (7 мл) добавляют Cs₂CO₃ (855,09 мг, 2,624 ммоль, 2,0 экв.) и EPhos Pd G4 (241,07 мг, 0,262 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos (140,35 мг, 0,262 ммоль, 0,20 экв.) при кт, затем раствор перемешивают при 50°C в атмосфере N₂ примерно 3 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:МеОН=20:1) с получением неочищенного продукта 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160 мг, 25,92%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 471,0.

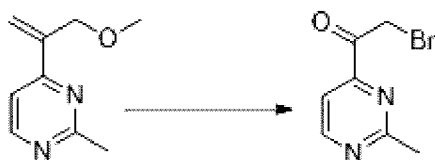


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160 мг, 0,329 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: xBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19 250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃ Н₂O), Подвижная фаза В: МеОН--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 60% В - 74% В за 10 мин, 74% В; Длина волны: 254; 220 нм) с получением (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (35,3 мг, 22,83%) (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (35,3 мг, 22,83%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 471,0.

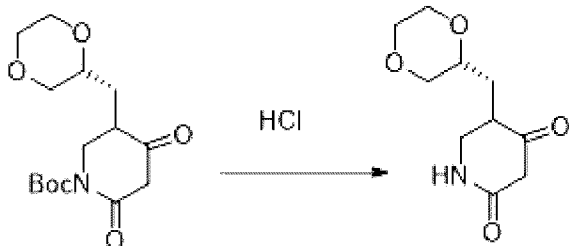
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (с, 1Н), 8,50 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,46-7,40 (м, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,65-6,55 (м, 1Н), 6,52-6,44 (м, 1Н), 5,98 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,81-3,73 (м, 1Н), 3,69-3,58 (м, 4Н), 3,56-3,40 (м, 2Н), 3,17 (дд, J=25,1, 14,8 Гц, 3Н), 1,81-1,70 (м, 1Н), 1,66-1,53 (м, 1Н).

Пример 75. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 551)



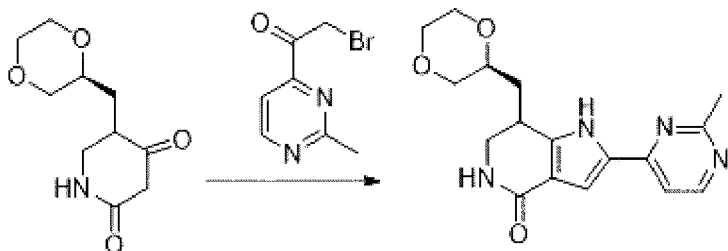
К перемешиваемому раствору 4-(1-этоксиэтил)-2-метилпиримидина (250 мг, 1,522 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл, 30,851 ммоль, 20,27 экв.) добавляют NBS (325,17 мг, 1,826 ммоль, 1,2 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (3×100 мл). Экстракты концентрируют при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этанона (283 мг, 86,44%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М-18 найдено: 232,95.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(1,4-диоксан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (690 мг, 2,202 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (14,79 мл, 232,575 ммоль, 105,62 экв.) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (7,89 мл, 259,528 ммоль, 117,86 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(1,4-диоксан-2-илметил)пиперидин-2,4-диона (470 мг, 100,10%) в виде желтого масла.

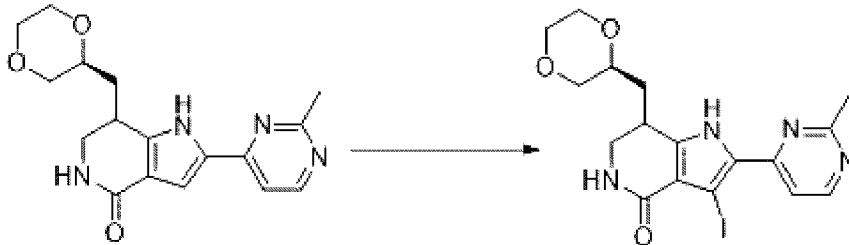
ЖХ-МС: М+1 найдено: 214,25.



К перемешиваемому раствору 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (272 мг, 1,276 ммоль, 1,00 экв.) и NH₄OAc (589,96 мг, 7,656 ммоль, 6,0 экв.) в EtOH (5 мл)

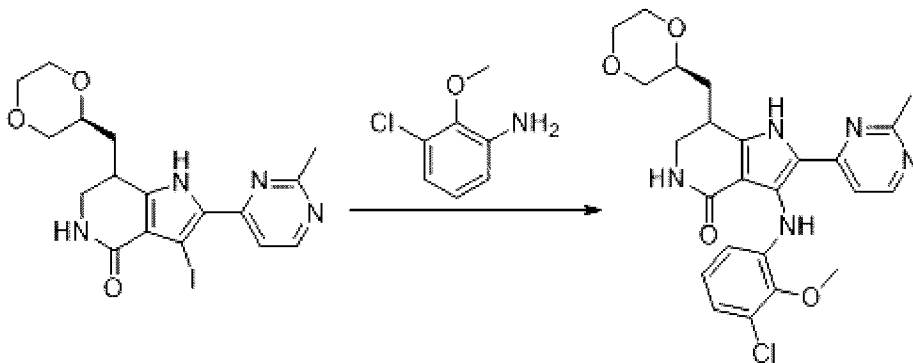
добавляют 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этанон (274,32 мг, 1,276 ммоль, 1,0 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН=7% с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (140 мг, 33,42%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 329,0.



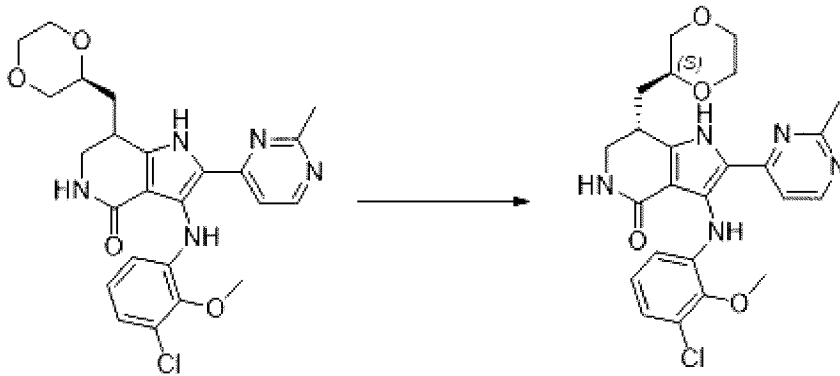
К перемешиваемому раствору 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (140 мг, 0,426 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3 мг) добавляют NIS (124,70 мг, 0,554 ммоль, 1,3 экв.) при кт в атмосфере N₂. Затем, раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:МеОН=15:1) с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 67,12%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 454,85.



К перемешиваемому раствору 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,286 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (186,48 мг, 0,572 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют 3-хлор-2-метоксианилина (180,40 мг, 1,144 ммоль, 4,0 экв.) и EPhos Pd G4 (52,57 мг, 0,057 ммоль, 0,2 экв.) при кт в атмосфере N₂. Раствор перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ТСХ (ДХМ:МеОН=15:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 50,54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 484,0.

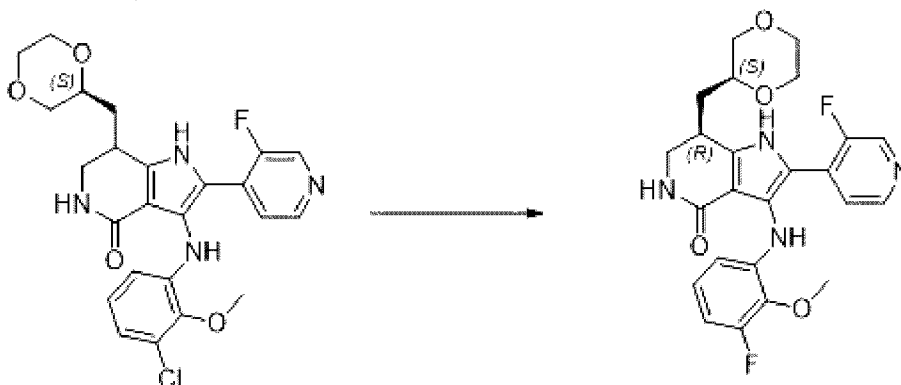


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,145 ммоль, 1 экв.) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 68% В - 78% В за 8 мин, 78% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 6,42, 7,18) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,2 мг, 20,29%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М найдено 484,0.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,74 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 6,33 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,66 (д, J=11,1 Гц, 4H), 3,49 (дд, J=12,5, 3,8 Гц, 2H), 3,19 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,75 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,65 (т, J=7,8 Гц, 1H).

Пример 76. (7R)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 575)



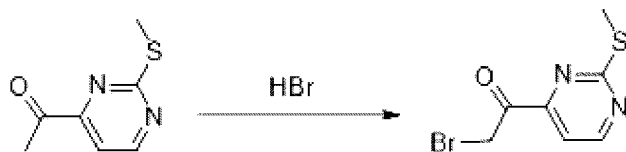
Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160 мг, 0,329 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 60% В - 74% В за 10 мин, 74% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1

(мин): 7,18, 8,9) с получением (7R)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-она (26,6 мг, 17,21%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 471,0.

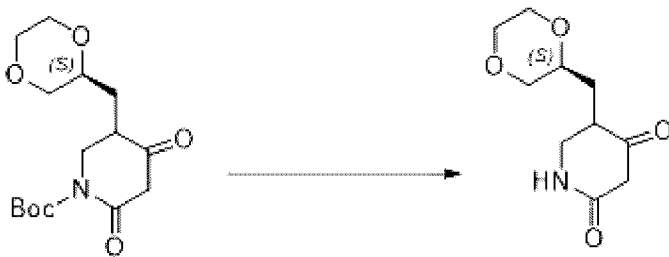
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,49 (с, 1H), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,31-8,26 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (дд, J=6,9, 5,1 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,68-6,59 (м, 1H), 6,56-6,46 (м, 1H), 6,00 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,92-3,89 (м, 3H), 3,83-3,66 (м, 5H), 3,51 (т, J=10,0 Гц, 2H), 3,26-3,17 (м, 3H), 1,80 (дд, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H).

Пример 77. (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-он (**соединение 574**)



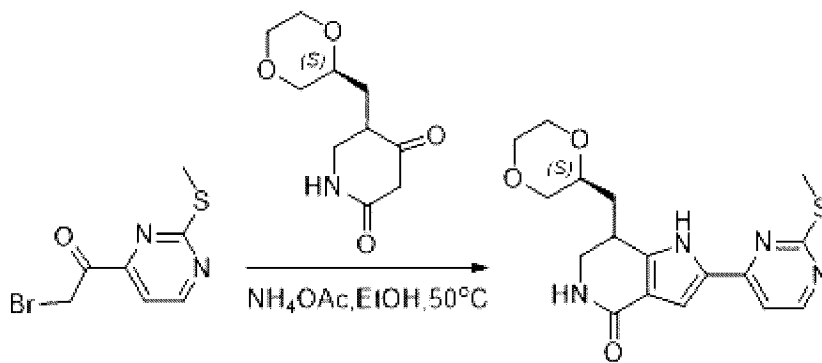
К перемешиваемому раствору 1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (3 г, 17,835 ммоль, 1 экв.) в HBr в AcOH (40%) (3 мл, 102,704 ммоль, 5,76 экв.) и HAc (10 мл) добавляют Br₂ (1,13 мл, 22,054 ммоль, 1,24 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2,5 часов при 80°C в атмосфере N₂. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь перекристаллизовывают из ЭА 200 мл. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией с получением 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (4 г, 90,76%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 246,95.

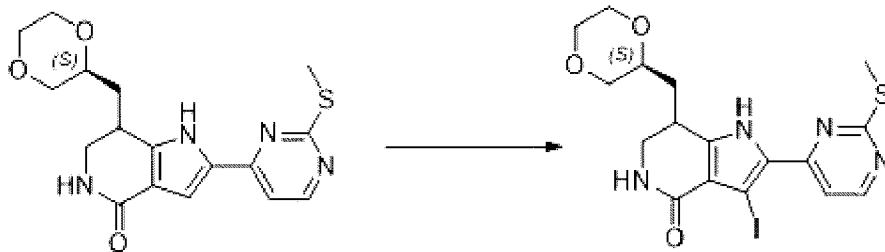


К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (4 г, 12,765 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляют ТФК (20 мл, 269,261 ммоль, 21,09 экв.) по каплям при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 часа при кт. Водный слой экстрагируют ДХМ и H₂O (3×150 мл) с получением 5-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-дионо (2,6 г, 95,52%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М-Н найдено: 212,05.

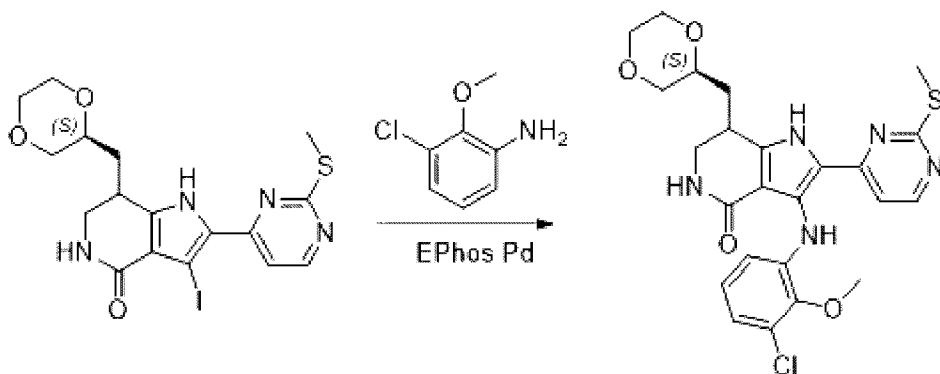


К перемешиваемому раствору 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (2,4 г, 9,712 ммоль, 1 экв.) и 5-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (2,07 г, 9,712 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) добавляют NH₄OAc (3,74 г, 48,560 ммоль, 5 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 20 часов при 50°C в атмосфере N₂. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь экстрагируют ЭА и водой (3x150 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ и MeOH (95:5) с получением 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,15 г, 32,85%) в виде желтого твердого вещества.



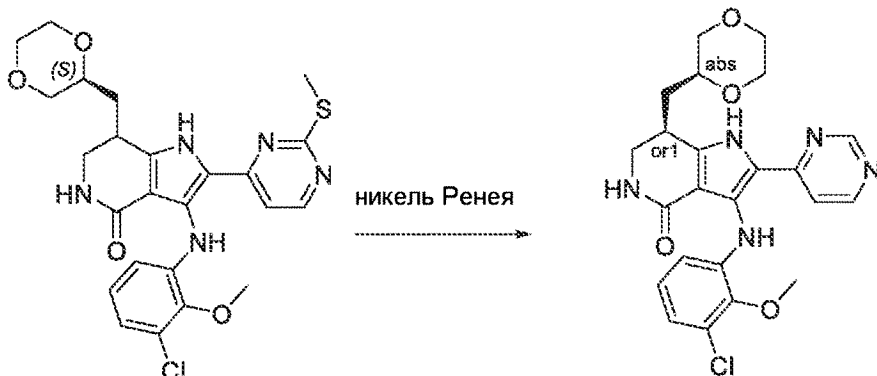
К перемешиваемому раствору 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,4 г, 3,884 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (1,31 г, 5,826 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт. Полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при кт. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x50 мл). Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 15:1) с получением 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,65 г, 87,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М-Н найдено: 487,0.



К перемешиваемой смеси 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1 г, 2,056 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (0,97 г, 6,168 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (2,01 г, 6,168 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (0,19 г, 0,206 ммоль, 0,1 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (1×1 100 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,04 г, 98,02%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 516,1.



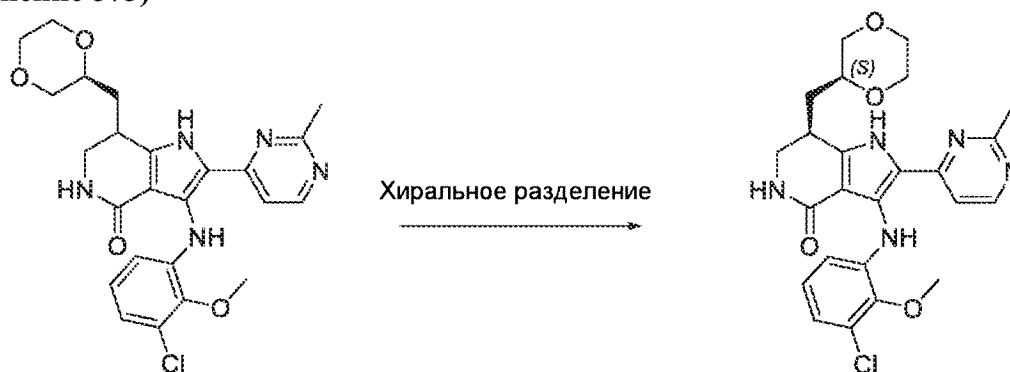
К перемешиваемой смеси никеля Ренея (99,62 мг, 1,162 ммоль, 2 экв.) в EtOH (3 мл) добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (300 мг, 0,581 ммоль, 1 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 90°С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 40% В за 10 мин, 40% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,65/8,83) с получением (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-

1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (109,8 мг, 39,34%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 470,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,97 (с, 1H), 8,99 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,17 (дд, J=5,6, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,82-6,71 (м, 2H), 6,29 (дд, J=6,9, 2,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,74 (ддд, J=18,8, 11,0, 2,0 Гц, 2H), 3,68-3,54 (м, 3H), 3,45 (ддд, J=12,8, 9,3, 3,6 Гц, 2H), 3,22-3,12 (м, 3H), 1,79 (ддд, J=14,3, 9,2, 5,4 Гц, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H).

Пример 78 (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 573)

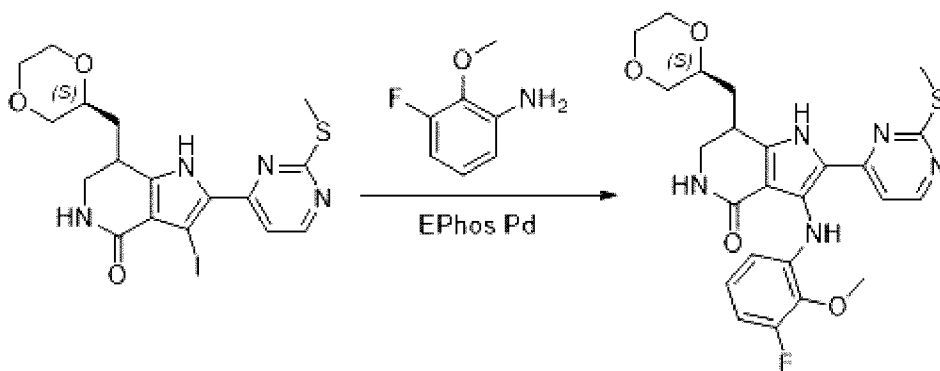


Неочищенный продукт 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,145 ммоль, 1 экв.) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 68% В - 78% В за 8 мин, 78% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 6,42, 7,18) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17,3 мг, 24,71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+H найдено: 484,0.

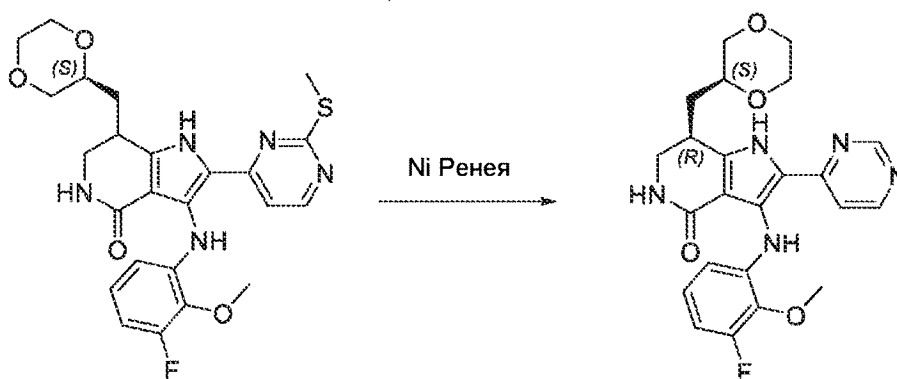
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,83 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 6,36 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,70 (кв, J=11,7 Гц, 4H), 3,53 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,46 (с, 1H), 3,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,77 (с, 1H), 1,59 (с, 1H).

Пример 79. (7R*)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 572)



К перемешиваемой смеси 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,822 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (348,27 мг, 2,466 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (803,95 мг, 2,466 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (75,55 мг, 0,082 ммоль, 0,1 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 50 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают ЭА (1×1 30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ и MeOH 20:1) с получением 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (363 мг, 88,35%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 500,45.



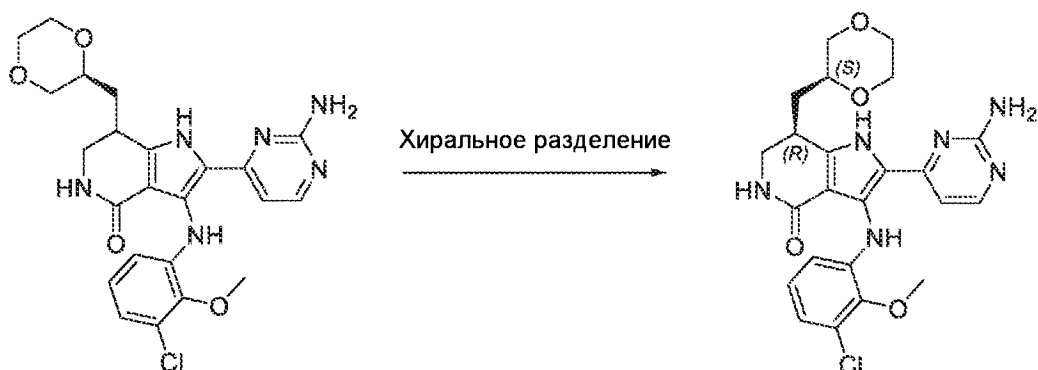
К перемешиваемому раствору 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,400 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) добавляют Ni Ренея (51,45 мг, 0,600 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 90°С в атмосфере N₂. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь фильтруют, затем фильтровальную лепешку промывают MeOH (3*10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 24% В - 44% В за 9 мин, 44% В; Длина волны: 254;220 нм; ВУ1 (мин): 7,58/8,72) с получением (7R*)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-

[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (42,9 мг, 23,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 454,1.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,01 (с, 1Н), 9,03 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,54 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,20 (дд, J=5,6, 1,4 Гц, 2Н), 6,77 (тд, J=8,3, 6,1 Гц, 1Н), 6,67-6,54 (м, 1Н), 6,18 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 3,95 (д, J=0,9 Гц, 3Н), 3,80 (д, J=12,3 Гц, 2Н), 3,66 (т, J=10,0 Гц, 3Н), 3,51 (д, J=11,0 Гц, 2Н), 3,20 (д, J=9,7 Гц, 3Н), 1,86-1,75 (м, 1Н), 1,59 (т, J=10,2 Гц, 1Н).

Пример 80. (7R)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 571**)

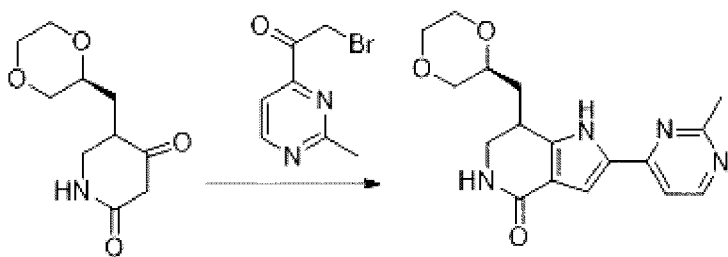


Неочищенный продукт 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300 мг, 0,619 ммоль, 1 экв.) очищают преп-ВЭЖХ следующим образом Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 50% В за 11 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,25/10,2; с получением (7R)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (54,0 мг, 18,00%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М найдено 485,1.

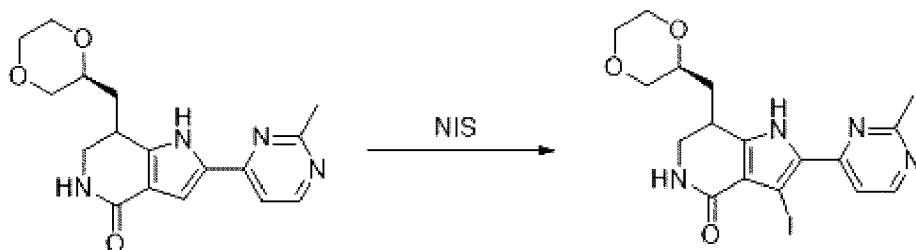
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,52 (с, 1Н), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 6,87-6,69 (м, 2Н), 6,47 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,35 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1Н), 6,24 (с, 2Н), 3,90 (с, 4Н), 3,78-3,38 (м, 6Н), 3,20 (д, J=13,5 Гц, 3Н), 1,72 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 1,56 (т, J=7,8 Гц, 1Н).

Пример 81. (7R)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 606**)



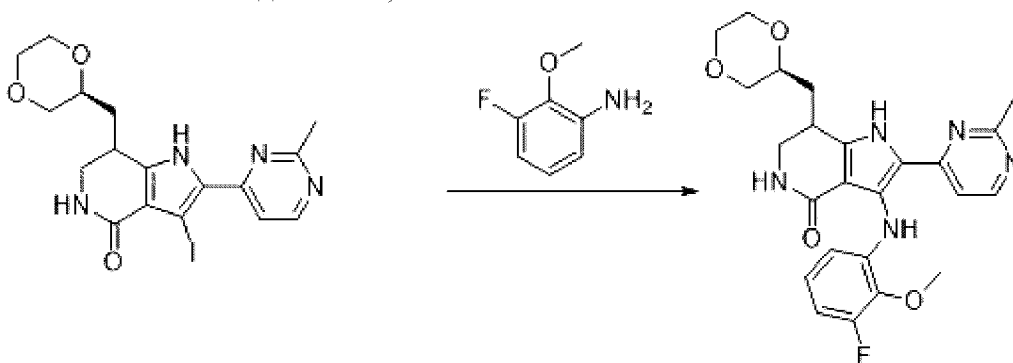
К перемешиваемому раствору 5-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (1 г, 4,690 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этанона (1,21 г, 5,628 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (10 мл) добавляют NH₄OAc (1,81 г, 23,450 ммоль, 5 экв.) при кт, тогда раствор перемешивают при 50°C примерно 16 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя MeOH:ДХМ=15:1 с получением 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 25,97%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 329,2.



К перемешиваемому раствору 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 1,218 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (356,28 мг, 1,583 ммоль, 1,3 экв.) при кт, затем раствор перемешивают при кт примерно 2 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией в следующих условиях (MeOH:ДХМ=15:1) с получением 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 72,29%) в виде желтого твердого вещества.

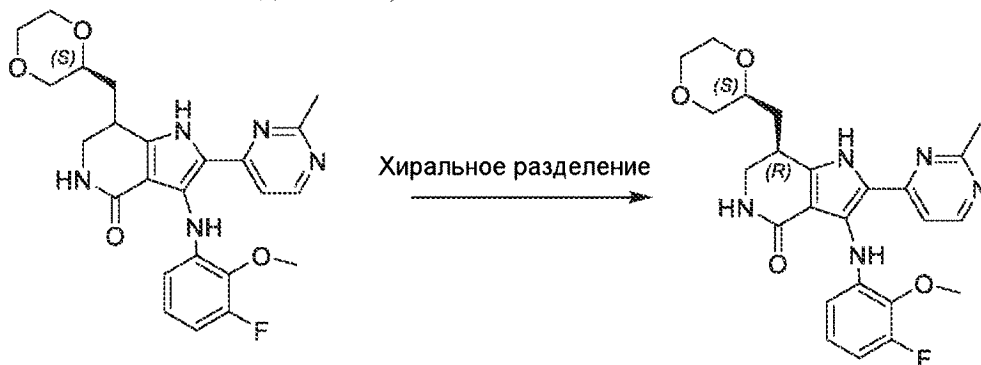
ЖХ-МС: М+Н найдено: 455,0.



К перемешиваемому раствору of 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,881 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (149,14 мг, 1,057 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (4 мл)

добавляют EPhos Pd G4 (80,88 мг, 0,088 ммоль, 0,1 экв.) и EPhos (94,18 мг, 0,176 ммоль, 0,2 экв.) при кт. Тогда раствор перемешивают 50°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (350 мг, 85,02%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 468,4.

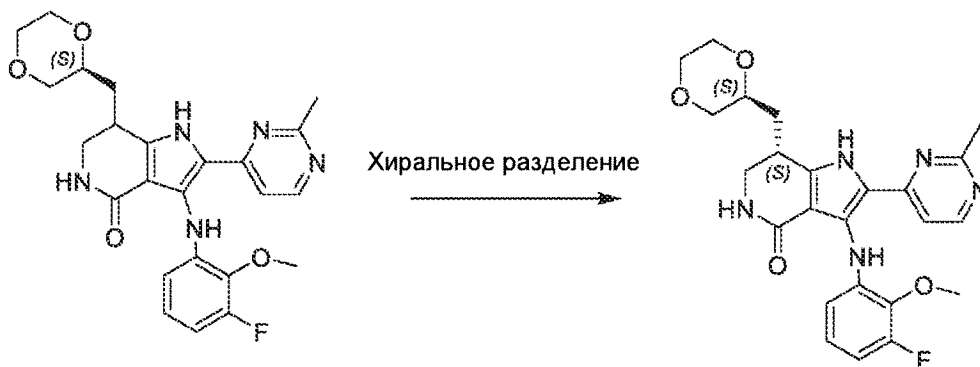


Остаток 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,856 ммоль, 1 экв.) очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 65% В - 77% В за 10 мин, 77% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 8,4, 9,43 (мин), с получением (7R)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (71,1 мг, 17,74%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 468,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,2, 5,9 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=10,7, 8,5 Гц, 1H), 6,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 3H), 3,63-3,50 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,21 (т, J=10,6 Гц, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,75 (дт, J=14,2, 4,7 Гц, 1H), 1,62 (дт, J=14,7, 8,0 Гц, 1H).

Пример 82. (7S)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 603**)

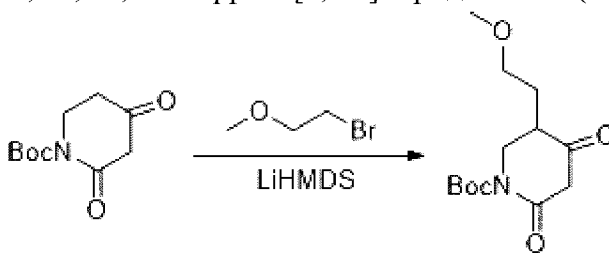


Остаток 7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,856 ммоль, 1 экв.) очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 65% В - 77% В за 10 мин, 77% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 8,4, 9,43(мин); с получением (7S)-7-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (85,5 мг, 21,31%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 468,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=8,2, 5,9 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=10,7, 8,5 Гц, 1H), 6,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 3H), 3,63-3,50 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,21 (т, J=10,6 Гц, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,75 (дт, J=14,2, 4,7 Гц, 1H), 1,62 (дт, J=14,7, 8,0 Гц, 1H).

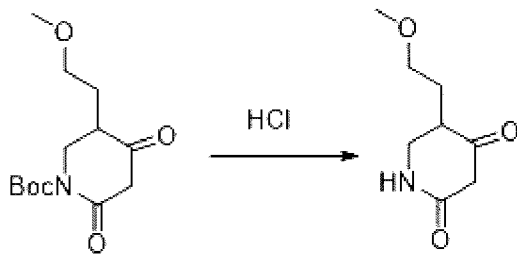
Пример 83. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 747**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (5 г, 23,449 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бромэтилметилового эфира (6,52 г, 46,898 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (50 мл, 234,490 ммоль) добавляют LiHMDS (9,81 г, 58,623 ммоль, 2,50 экв.) по каплям при -70 градусах С в атмосфере N₂. Смесь перемешивают в течение 1,5 ч при -70°C ~ -10°C. Затем смешанный раствор доводят до pH=5. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (99:1~15:1) с получением трет-

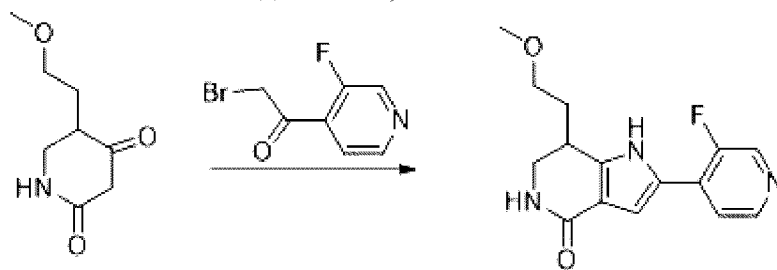
бутил 5-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (4,7 г, 73,88%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: 2М+Na найдено: 565,15.



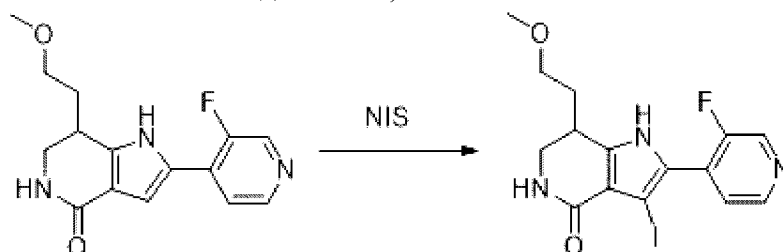
К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 5,529 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (7 мл, 230,389 ммоль, 41,67 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-(2-метоксиэтил)пиперидин-2,4-диона (1,5 г, 158,48%), который применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 172,01.



Раствор 5-(2-метоксиэтил) пиперидин-2,4-диона (1,5 г, 8,762 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-1-(3-фторпирдин-4-ил)этанона (2,10 г, 9,632 ммоль, 1,10 экв.) и NH₄OAc (4,73 г, 61,334 ммоль, 7 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивают в течение 16 ч при 50 градусах С. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (15:1) с получением 2-(3-фторпирдин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пирдин-4-она (1,6 г, 63,12%) в виде желтого твердого вещества.

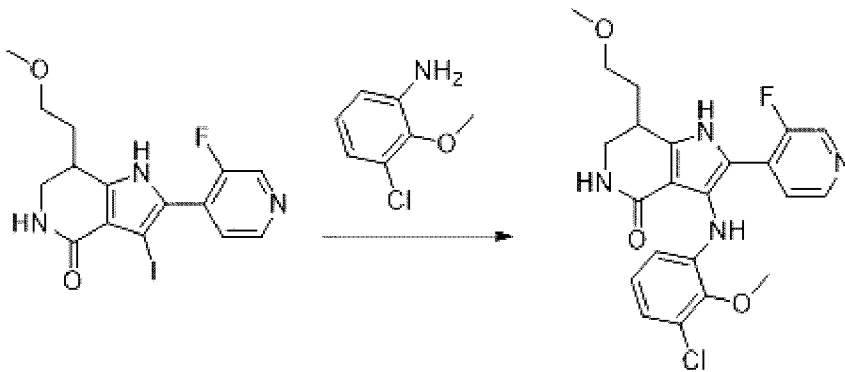
ЖХ-МС: М+Н найдено: 290,05.



К перемешиваемому раствору 2-(3-фторпирдин-4-ил)-7-(2-метоксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пирдин-4-она (1000 мг, 3,456 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (1166,49 мг, 5,184 ммоль, 1,50 экв.) порциями при кт. Реакцию отслеживают ЖХМС. Когда реакция завершается, полученную смесь экстрагируют ЭА

(3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (99:1~15:1) с получением 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(2-метоксиэтил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с] пиридин-4-она (1,1 г, 76,65%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 416,10.



Смесь 3-йод-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с] пиридин-4-она (400 мг, 1,007 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (317,41 мг, 2,014 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (4 мл) обрабатывают Cs₂CO₃ (984,31 мг, 3,021 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (185,00 мг, 0,201 ммоль, 0,2 экв.) в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (99:1~15:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (370 мг). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 60% В за 8 мин, 60% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,48 с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с] пиридин-4-она (120 мг, 27,91%).

ЖХ-МС: М+Н найдено: 445,10.



Неочищенный продукт (170 мг, 0,383 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (47,8 мг, 28,1%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 445,00.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,49 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,73-6,57 (м, 2H), 6,13 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,59-3,40 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,24 (ддд, J=12,5, 6,0, 3,1 Гц, 1H), 3,09 (дт, J=8,4, 5,4 Гц, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,78 (ддт, J=13,8, 8,1, 5,5 Гц, 1H).

Пример 84. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с] пиридин-4-он (**соединение 746**)

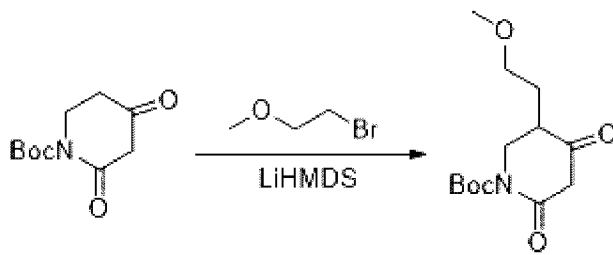


Неочищенный продукт (170 мг, 0,383 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (55,1 мг, 32,4%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 445,00.

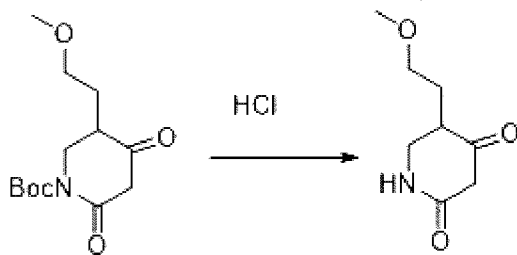
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,49 (с, 1H), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,18 (т, J=2,7 Гц, 1H), 6,73-6,60 (м, 2H), 6,13 (дд, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,57-3,41 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,24 (ддд, J=12,5, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 3,09 (дкв, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,78 (тд, J=13,9, 5,6 Гц, 1H).

Пример 85. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с] пиридин-4-он (**соединение 447a**)



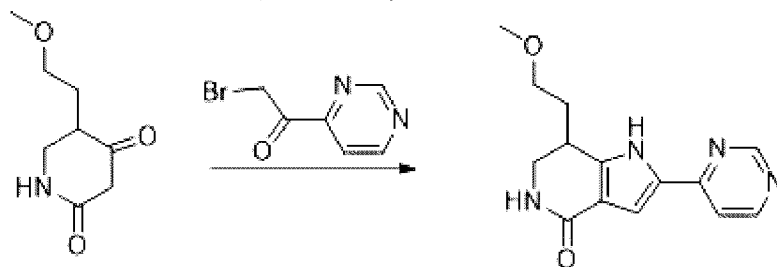
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 23,449 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бромэтилметилового эфира (6,52 г, 46,898 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляют LiHMDS (9,81 г, 58,623 ммоль, 2,50 экв.) по каплям при -70 градусах С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивают в течение 1,5 ч при $-70^{\circ}C \sim -10^{\circ}C$. Затем смешанный раствор доводят до $pH=5$. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (99:1~15:1) с получением трет-бутил 5-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (4,7 г, 73,88%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: 2M+Na найдено: 565,15.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(2-метоксиэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 5,529 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (7 мл, 230,389 ммоль, 41,67 экв.) по каплям при $0^{\circ}C$. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-(2-метоксиэтил)пиперидин-2,4-диона (1,5 г, 158,48%), который применяют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

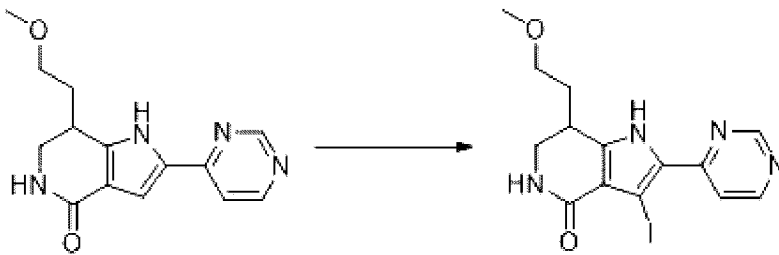
ЖХ-МС: M+N найдено: 172,01.



Раствор 5-(2-метоксиэтил)пиперидин-2,4-диона (1000 мг, 5,841 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(пиримидин-4-ил)этанона (1291,65 мг, 6,425 ммоль, 1,1 экв.) и NH_4OAc (3151,83 мг, 40,887 ммоль, 7 экв.) в EtOH (10 мл) перемешивают в течение 16 ч при 50 градусах С. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя

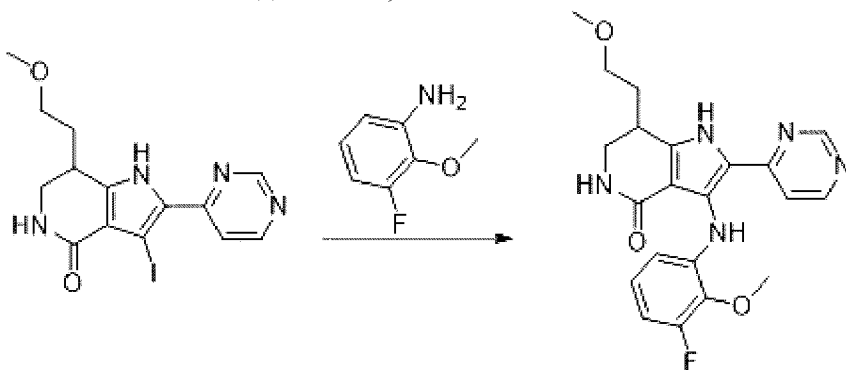
ДХМ/МеОН (15:1) с получением 7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (520 мг, 32,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 290,05.



К перемешиваемому раствору 7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (520 мг, 1,910 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют NIS (644,45 мг, 2,865 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт. Реакцию отслеживают ЖХМС. Когда реакция завершается, полученную смесь экстрагируют ЭА (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (99:1~15:1) с получением 3-йод-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (530 мг, 69,70%) в виде желтого твердого вещества.

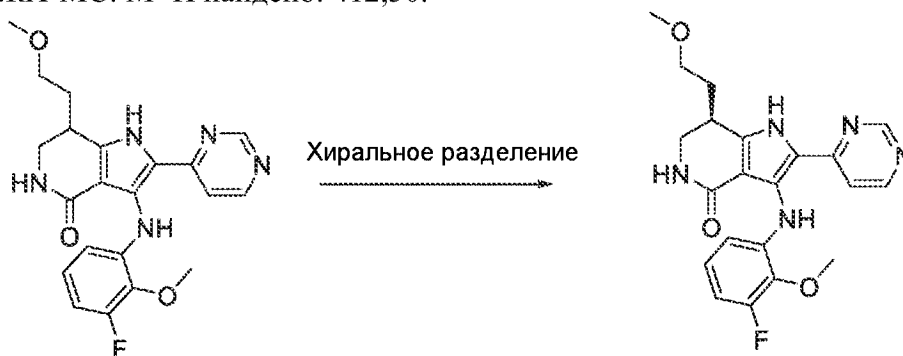
ЖХ-МС: М+Н найдено: 398,85.



Раствор 3-йод-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,502 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (141,78 мг, 1,004 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (2,5 мл) обрабатывают Cs₂CO₃ (490,93 мг, 1,506 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (92,27 мг, 0,100 ммоль, 0,2 экв.) в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (99:1~15:1) с получением неочищенного продукта. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep Amide OBD Колонка, 19*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент:

98% В - 50% В за 7 мин, 50% В; ВУ1 (мин): 3,82 с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-7-(2-метоксиэтил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (35 мг, 16,94%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 412,30.

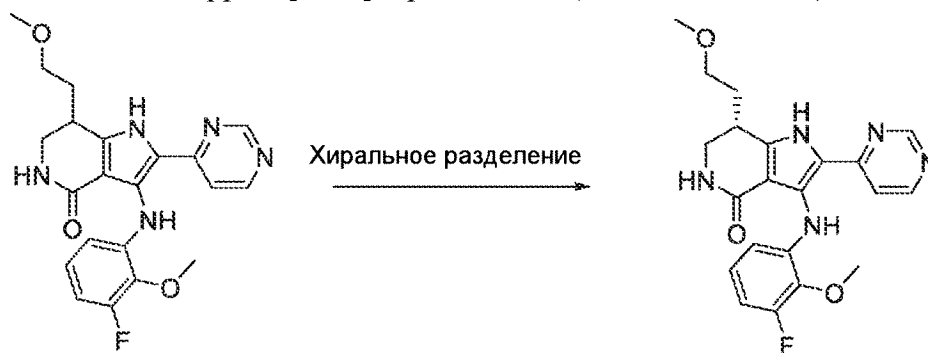


Продукт 5 (35 мг, 0,079 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,1% ДЭА):EtOH=60:40; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,9 мг, 25,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 412,30.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,00 (с, 1Н), 9,05 (д, J=1,4 Гц, 1Н), 8,55 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,20 (д, J=5,9 Гц, 2Н), 6,89-6,70 (м, 1Н), 6,67-6,47 (м, 1Н), 6,29-6,03 (м, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,48 (д, J=21,4 Гц, 3Н), 3,33-3,16 (м, 4Н), 3,08 (с, 1Н), 2,13-1,88 (м, 1Н), 1,88-1,66 (м, 1Н).

Пример 86. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 447b**)

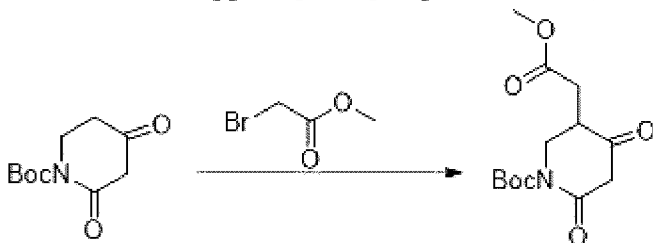


Продукт 5 (35 мг, 0,079 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,1% ДЭА):EtOH=60:40; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,4 мг, 24,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 412,30.

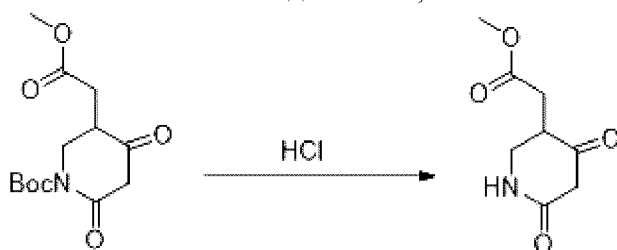
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,00 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,20 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,88-6,70 (м, 1H), 6,62 (ддд, $J=10,0, 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 6,18 (дт, $J=8,2, 1,3$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,48 (д, $J=5,8$ Гц, 3H), 3,25 (с, 4H), 3,09 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,02 (дт, $J=12,8, 6,8$ Гц, 1H), 1,85-1,69 (м, 1H).

Пример 87. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил) амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с] пиридин-4-он (**соединение 489**)



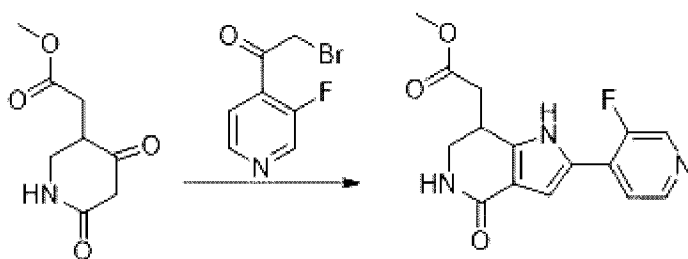
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (2500 мг, 11,724 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляют ДАЛ (3767,82 мг, 35,172 ммоль, 3 экв.) по каплям при -70°C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение дополнительных 30 мин, добавляют метил 2-бромацетат (2690,28 мг, 17,586 ммоль, 1,5 экв.) и реакцию продолжают в течение 2 ч при -70°C . Затем смешанный раствор доводят до $\text{pH}=5$. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x150 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (99:1~15:1) с получением трет-бутил 5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (820 мг, 24,52%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: 2M+Na найдено: 593,45.



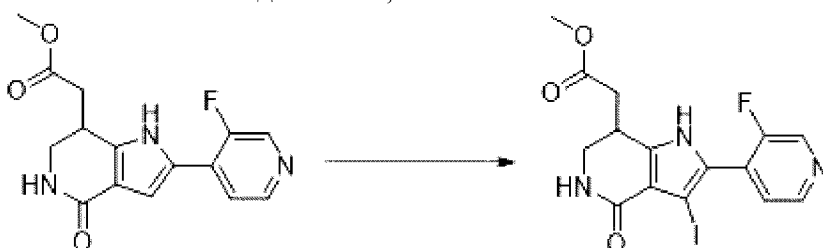
К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(2-метокси-2-оксоэтил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (820 мг, 2,874 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляют HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 мл, 109,709 ммоль, 38,17 экв.) по каплям при 0°C . Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением метил 2-(4,6-диоксопиперидин-3-ил)ацетата (850 мг, 159,70%), который используют сразу на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС: M+N найдено: 186,15.



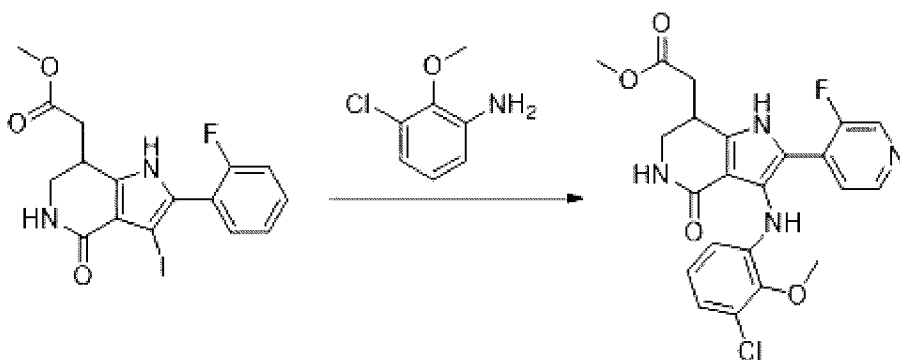
Раствор метил 2-(4,6-диоксопиперидин-3-ил)ацетата (850 мг, 4,590 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-фторпирдин-4-ил)этанона (1200,92 мг, 5,508 ммоль, 1,2 экв.) и NH₄OAc (2476,76 мг, 32,130 ммоль, 7 экв.) в EtOH (10 мл) перемешивают в течение 16 ч при 50 градусах С. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (15:1) с получением метил 2-[2-(2-фторфенил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирдин-7-ил]ацетата (350 мг, 25,22%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 304,00.



К перемешиваемому раствору метил 2-[2-(3-фторпирдин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирдин-7-ил]ацетата (410 мг, 1,352 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют NIS (456,21 мг, 2,028 ммоль, 1,5 экв.) порциями при кт. Реакцию отслеживают ЖХМС. Когда реакция завершается, полученную смесь экстрагируют ЭА (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2x40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (99:1~15:1) с получением метил 2-[2-(3-фторпирдин-4-ил)-3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пирдин-7-ил]ацетата (420 мг, 72,39%) в виде желтого твердого вещества.

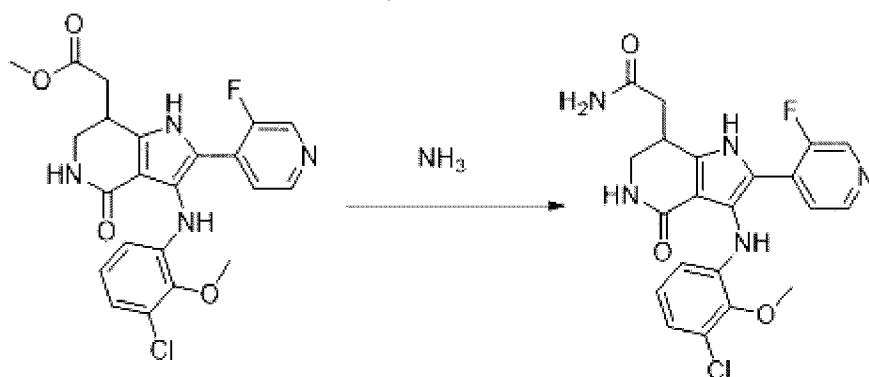
ЖХ-МС: М+Н найдено: 430,15.



Раствор метил 2-[2-(2-фторфенил)-3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пирдин-7-ил]ацетата (420 мг, 0,981 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (309,16 мг,

1,962 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (4 мл) обрабатывают Cs₂CO₃ (958,73 мг, 2,943 ммоль, 3 экв.) и EPhos Pd G4 (180,20 мг, 0,196 ммоль, 0,2 экв.) в течение 3 ч при 50°C в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до КТ. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (99:1~15:1) с получением метил 2-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}ацетата (400 мг, 88,87%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 459,00.



Раствор метил 2-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}ацетата (190 мг, 0,414 ммоль, 1 экв.) в NH₃ (г) в MeOH (0,2 мл, 7,046 ммоль, 17,02 экв.) перемешивают в течение 3 ч при кт. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 42% В за 10 мин, 42% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,56 с получением 2-[(7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил]ацетамида (50 мг, 27,21%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 443,95.



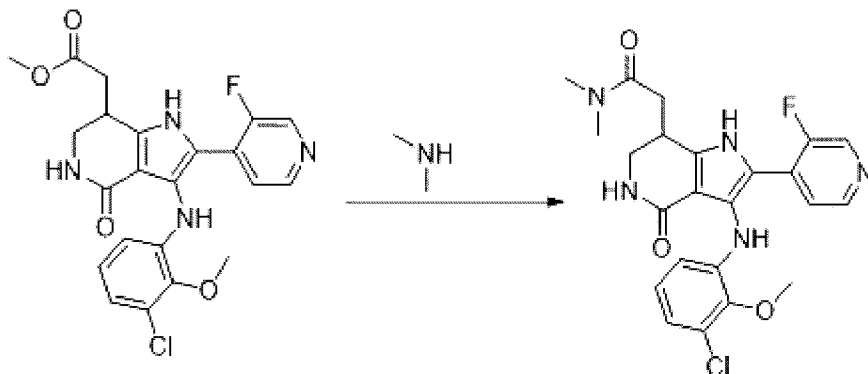
Продукт 6 (50 мг, 0,113 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):EtOH=80:20; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5

мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,9 мг, 39,8%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 443,90.

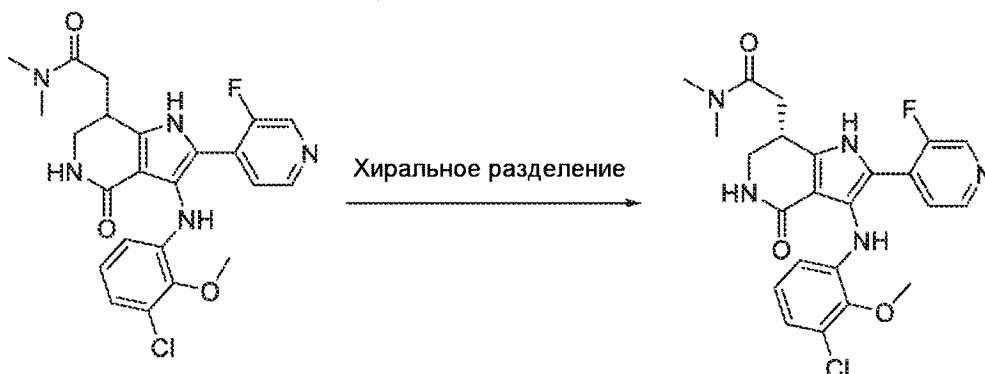
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (с, 1Н), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,29 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1Н), 7,70-7,38 (м, 3Н), 7,19 (с, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 6,74-6,58 (м, 2Н), 6,14 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,55-3,36 (м, 2Н), 3,24-3,13 (м, 1Н), 2,46-2,38 (м, 2Н).

Пример 88. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пиридин-4-он (**соединение 488**)



Раствор метил 2-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}ацетата (170 мг, 0,370 ммоль, 1 экв.) и диметиламина (2 М в водном) (0,1 мл, 1,508 ммоль, 4,07 экв.) в MeOH (1 мл) перемешивают в течение 3 ч при 50°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 52% В за 8 мин, 52% В; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 7,17 с получением 2-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}ацетамида (50 мг, 30,41%)

ЖХ-МС: М+Н найдено 472,10.



Продукт 6 (50 мг, 0,106 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,1%

ДЭА):EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,7 мг, 19,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 472,10.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1Н), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,44 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,67 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 6,24-6,05 (м, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,64-3,52 (м, 1Н), 3,43 (с, 1Н), 3,20 (д, J=13,1 Гц, 1Н), 2,98 (с, 3Н), 2,88 (с, 3Н), 2,71 (д, J=6,9 Гц, 2Н).

Пример 89. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пиридин-4-он (**соединение 487**)

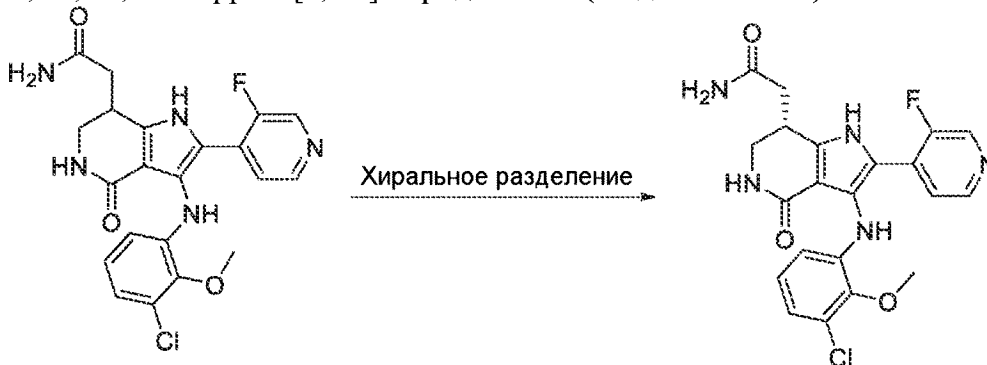


Продукт 6 (50 мг, 0,106 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 мм 3 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,1% ДЭА):EtOH=50:50; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пиридин-4-она (9,7 мг, 19,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено 472,15.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1Н), 8,52 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,44 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,67 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 6,15 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,57 (д, J=12,6 Гц, 1Н), 3,43 (с, 1Н), 3,22 (с, 1Н), 2,98 (с, 3Н), 2,88 (с, 3Н), 2,71 (д, J=6,9 Гц, 2Н).

Пример 90. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с] пиридин-4-он (**соединение 474**)

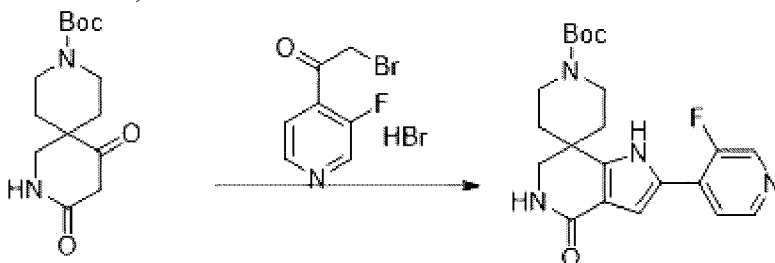


Продукт 6 (50 мг, 0,113 ммоль, 1,00 экв.) очищают преп-хиральной ВЭЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):EtOH=80: 20; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-(метоксиметил)-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,7 мг, 39,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 443,90.

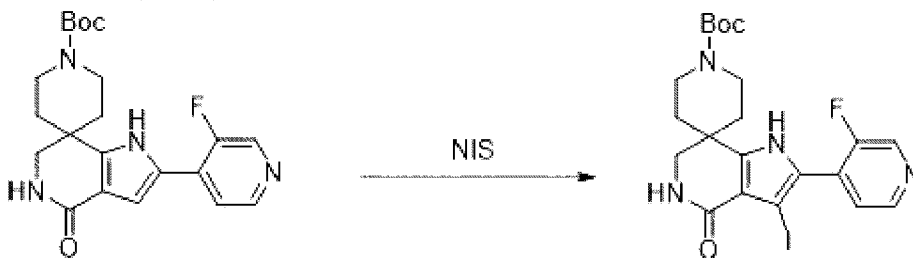
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,51 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,44 (дд, J=6,9, 5,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,75-6,59 (м, 2H), 6,14 (дд, J=6,9, 2,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,54-3,37 (м, 2H), 3,18 (дт, J=11,9, 4,5 Гц, 1H), 2,45-2,31 (м, 2H).

Пример 91. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-пирроло[2,3-с]пиридин]-7'-он (соединение 831)



Раствор трет-бутил 3,5-диоксо-2,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (20 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.) и ацетата аммония (18,82 мг, 0,319 ммоль, 4,5 экв.), 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанона (23,17 мг, 0,106 ммоль, 1,5 экв.) в EtOH (3 мл) перемешивают при 50°C в атмосфере N₂ в течение 6 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×35 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (15 мг, 53,86%) в виде желтого твердого вещества.

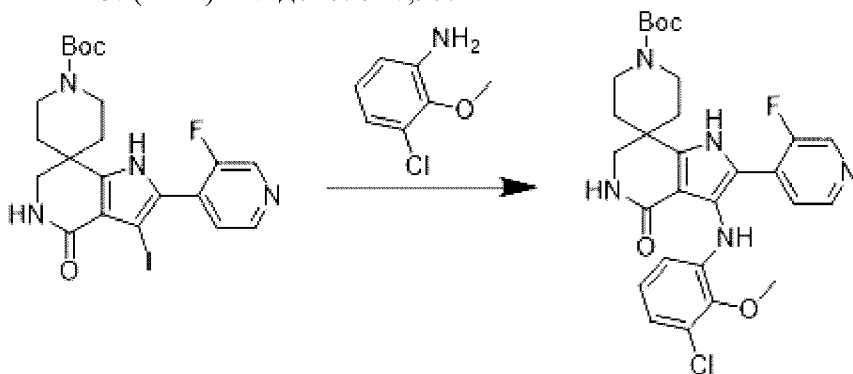
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 401,95.



К раствору трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (500 мг, 1,249 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (2,3 мл) добавляют NIS (337,09 мг, 1,499 ммоль, 1,2 экв.) порциями при кт,

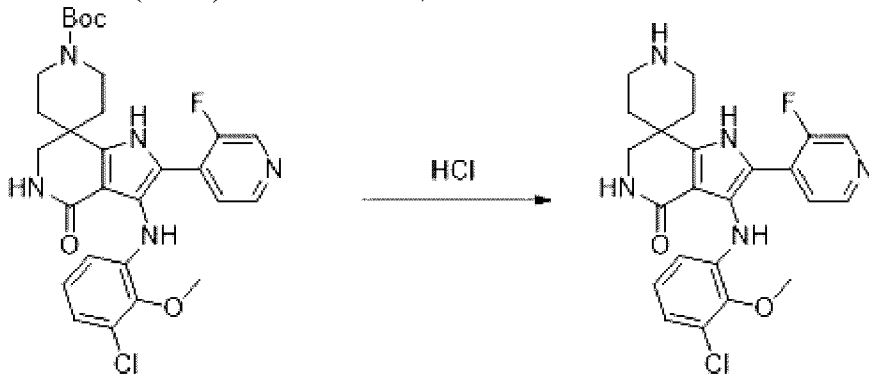
полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при кт в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (20 мл), экстрагируют ЭА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (406 мг, 61,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M-H)⁻ найдено: 526,95.



К смеси трет-бутил 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (30 мг, 0,057 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (17,97 мг, 0,114 ммоль, 2 экв.) и Cs₂CO₃ (46,43 мг, 0,143 ммоль, 2,5 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют EPhos Pd G4 (10,47 мг, 0,011 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos (6,10 мг, 0,011 ммоль, 0,2 экв.), полученную смесь перемешивают при 50°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Полученную смесь разбавляют водой (20 мл), экстрагируют ЭА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×120 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (17 мг, 54,55%) в виде коричневого твердого вещества.

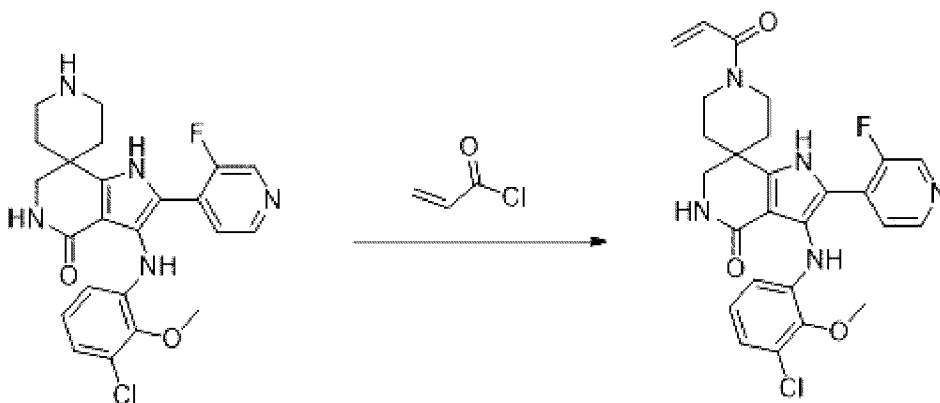
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 556,20.



Раствор трет-бутил 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (300 мг, 0,540 ммоль, 1 экв.) в гидрохлориде в 1,4-диоксане (50,00 мл, 4M) перемешивают при

25°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток подщелачивают до pH=8 с NaHCO₃. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (206 мг, 84,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 412,90.

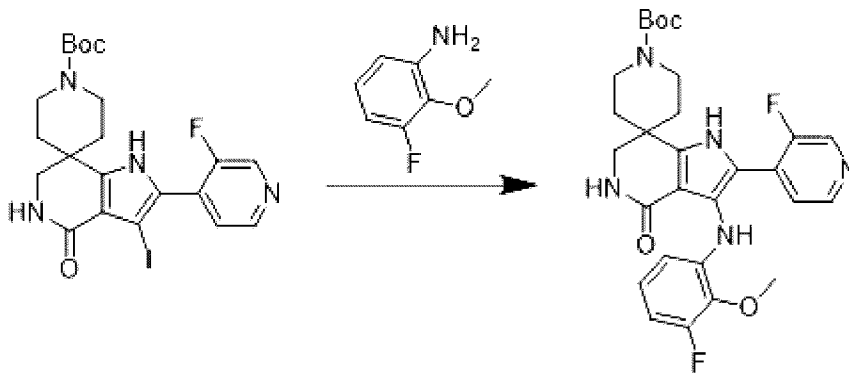


К перемешиваемому раствору 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-пирроло[2,3-с]пиридин]-7'-она (70 мг, 0,154 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,5 мл)/водном растворе NaHCO₃ (3,5 мл) добавляют проп-2-еноилбромид (12,43 мг, 0,092 ммоль, 0,60 экв.) по каплям при 0°C, полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 60% В за 10 мин, 60% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,47) с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-пирроло[2,3-с]пиридин]-7'-она (5,5 мг, 6,93%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 509,95.

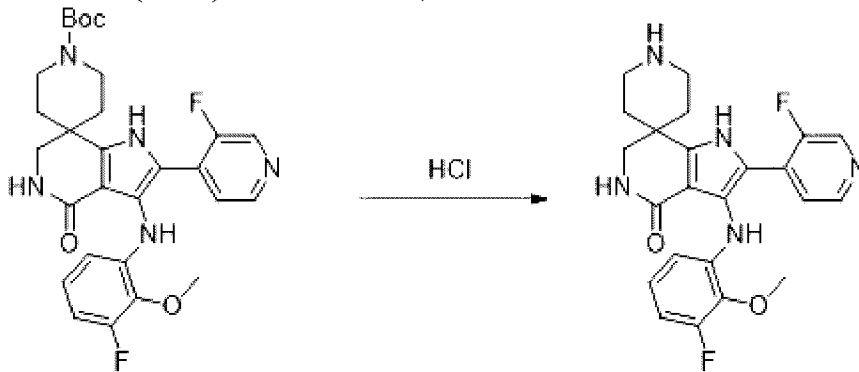
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,44 (с, 1H), 8,42 (д, J=49,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, J=28,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=16,6, 10,4 Гц, 1H), 6,73-6,54 (м, 2H), 6,20-6,03 (м, 2H), 5,71 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1H), 4,43 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,06 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,85 (с, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,77 (с, 2H).

Пример 92. 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-пирроло[2,3-с]пиридин]-7'-он (соединение 830)



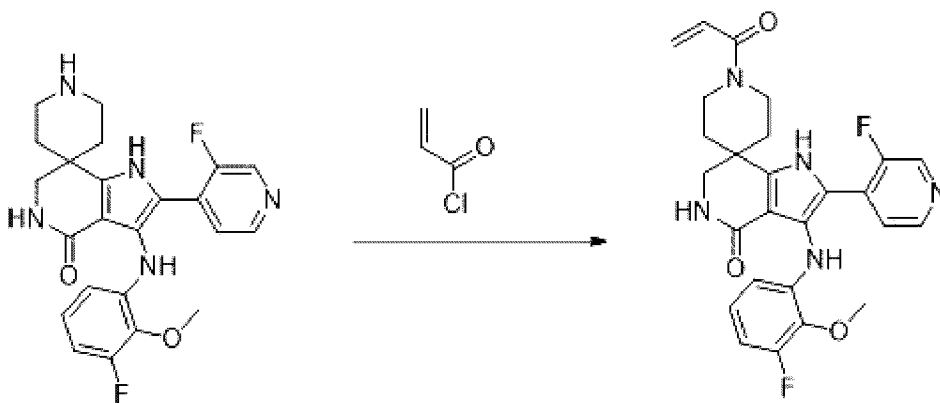
Смесь трет-бутил 2'-((3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (50 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (17,97 мг, 0,194 ммоль, 2 экв.) и Cs_2CO_3 (88,43 мг, 0,243 ммоль, 2,5 экв.), EPhos Pd G4 (10,47 мг, 0,011 ммоль, 0,2 экв.) и EPhos (6,10 мг, 0,011 ммоль, 0,2 экв.) в ДМФ (1 мл) перемешивают при 50°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x30). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) с получением трет-бутил 3'-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2'-((3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (25 мг, 49,55%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 541,32.



Раствор трет-бутил 3'-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2'-((3-фторпиридин-4-ил)-4'-оксо-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-1-карбоксилата (300 мг, 0,540 ммоль, 1 экв.) в гидрохлориде диоксана (5,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток подщелачивают до pH 8 с NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, с получением 3'-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2'-((3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (210,0 мг, 87,55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 440,10.

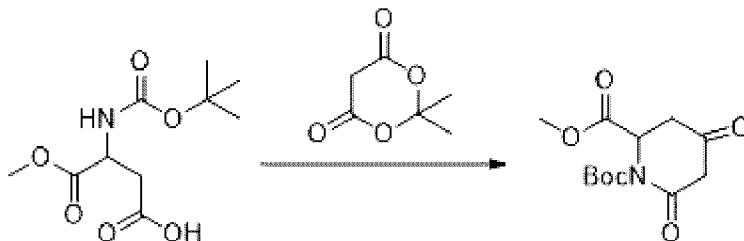


К перемешиваемому раствору 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-пирроло[2,3-с]пиридин]-7'-она (90 мг, 0,174 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,5 мл)/ NaHCO_3 (водн., 3,5 мл) добавляют проп-2-еноилбромид (12,43 мг, 0,092 ммоль, 0,60 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 60% В за 10 мин, 60% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,47) с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,4'-пирроло[2,3-с]пиридин]-7'-она (19,1 мг, 21,23%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 509,95.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,44 (с, 1H), 8,42 (д, $J=49,1$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, $J=28,5$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=16,6, 10,4$ Гц, 1H), 6,73-6,54 (м, 2H), 6,20-6,03 (м, 2H), 5,71 (дд, $J=10,4, 2,5$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,06 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,85 (с, 1H), 1,95 (с, 2H), 1,77 (с, 2H).

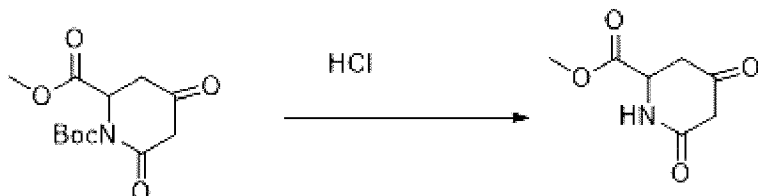
Пример 93. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-6-(гидроксиметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 751**)



Раствор 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-метокси-4-оксобутановой кислоты (8 г, 32,356 ммоль, 1 экв.), ДМАП (5929,50 мг, 48,534 ммоль, 1,5 экв.), ЭДКИ (9304,06 мг, 48,534 ммоль, 1,5 экв.) и кислоты Мелдрума (4663,39 мг, 32,356 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (80мл) перемешивают в течение 3 ч при КТ и промывают раствором KHSO_4 (1М, 200 млx2). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ЭА (200 мл) и нагревают до кипения с

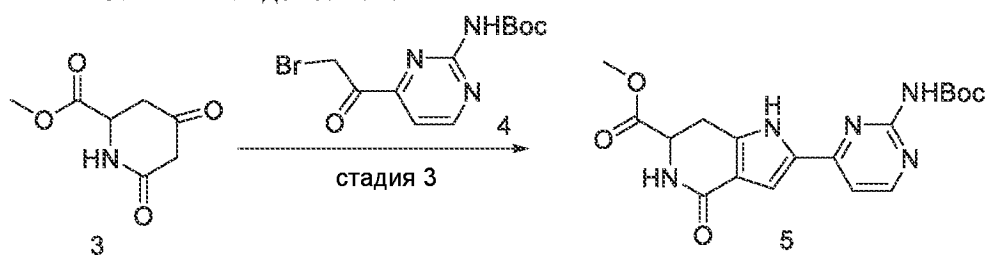
обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь промывают раствором 1N KHSO₄ (100 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением неочищенного продукта, который суспендируют в смеси ЭА и ПЭ (100 мл, 10% об./об.) с получением 1-трет-бутил 2-метил 4,6-диоксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (4 г, 45,57%).

ЖХ-МС: М+Н найдено: 216.



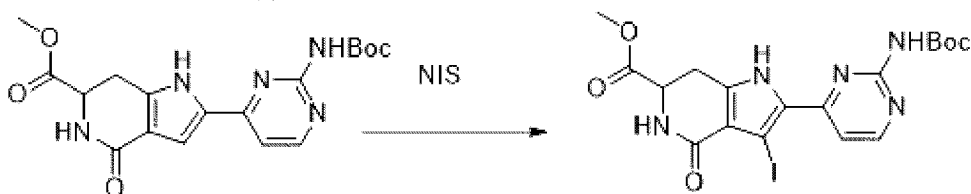
Раствор 1-трет-бутил 2-метил 4,6-диоксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (4 г, 14,746 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) обрабатывают HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) в течение 2 ч при кт. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт используют сразу на следующей стадии.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 171.



Раствор метил 4,6-диоксопиперидин-2-карбоксилата (2,5 г, 14,607 ммоль, 1 экв.), трет-бутил N-[4-(2-бромацетил)пиримидин-2-ил]карбамата (5541,65 мг, 17,528 ммоль, 1,2 экв.) и NH₄OAc (5629,72 мг, 73,035 ммоль, 5,00 экв.) в EtOH (25 мл) перемешивают в течение 16 ч при 50°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (20:1) с получением метил 2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (2,0 г, 35,34%) в виде желтого твердого вещества.

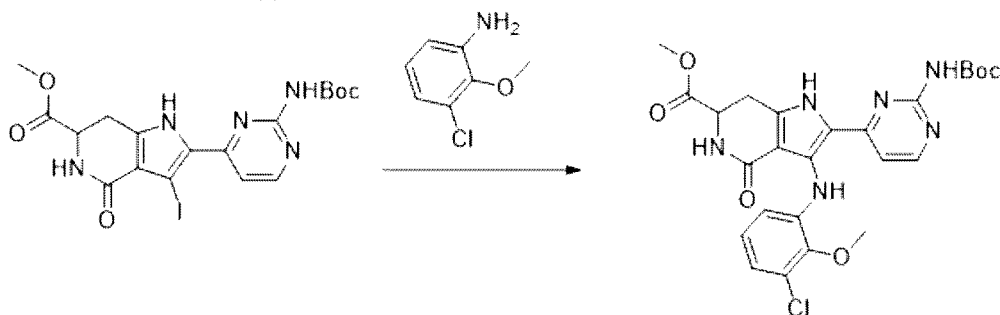
ЖХ-МС: М+Н найдено: 488.



К смеси метил 2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (2 г, 5,163 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (1742,29 мг, 7,745 ммоль, 1,5 экв.), реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакцию гасят насыщенным Na₂S₂O₃, затем экстрагируют ДХМ. Органическую фазу концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией

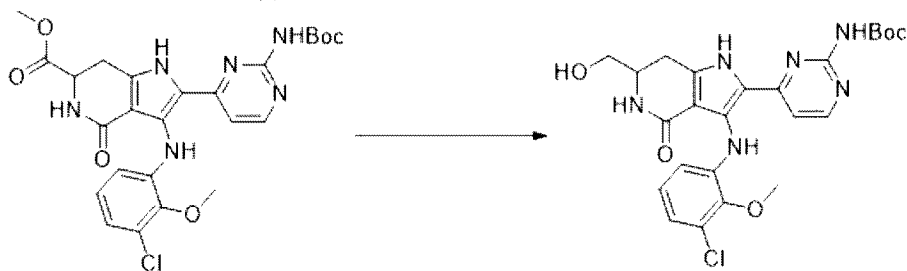
(9% MeOH в ДХМ) с получением метил 2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (1,7 г, 64,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 514.



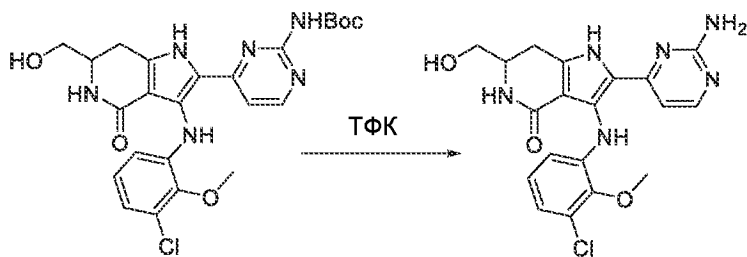
В 20-мл герметично закрытую пробирку помещают метил 2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилат (1,7 г, 3,312 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (17 мл), 3-хлор-2-метоксианилин (0,57 г, 3,643 ммоль, 1,1 экв.), EPhos (0,89 г, 1,656 ммоль, 0,5 экв.), EPhos Pd G4 (1,52 г, 1,656 ммоль, 0,5 экв.) и Cs₂CO₃ (2,16 г, 6,624 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляют в ледяную воду и экстрагируют ЭА. Органическую фазу концентрируют в вакууме, остаток очищают преп-флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (9% MeOH в ДХМ). Это дает метил 2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилат (1,4 г, 77,85%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 543.



Раствор метил 2-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиримидин-4-ил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксилата (900 мг, 1,658 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при -50°C в атмосфере азота с последующим добавлением гидроксида диизобутилалюминия (1,2 М, 9 экв., 10,44 мл) по каплям при -50°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N₂. Реакцию гасят насыщенным NH₄Cl и 10% NaOH (водн.). Водный слой экстрагируют ЭА (3×10 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МЕОН (5:1) с получением трет-бутил N-(4-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-6-(гидроксиметил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиримидин-2-ил)карбамата (300 мг, 35,15%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 515.

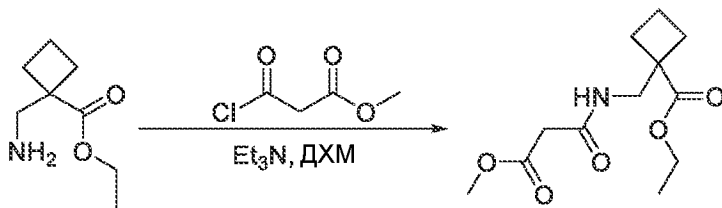


В 8 мл-герметично закрытую пробирку помещают трет-бутил N-(4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-6-(гидроксиметил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамат (25,00 мг) в CH₂Cl₂ (1,00 мл), затем добавляют ТФК (0,30 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 19*250 мм, 10 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1 NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 47% В - 72% В за 7 мин, 72% В; Длина волны: 254λ»220 нм; ВУ1 (мин): 6,4) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-6-(гидроксиметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,3 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 415.

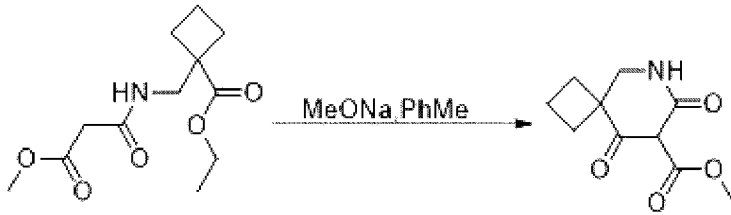
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,82 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,50 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,36 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,93 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,69-3,56 (м, 1H), 3,55-3,36 (м, 2H), 2,95 (дд, J=16,6, 5,7 Гц, 1H), 2,81 (дд, J=16,6, 8,3 Гц, 1H).

Пример 94. 3'-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[циклобутан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-он (соединение 760)



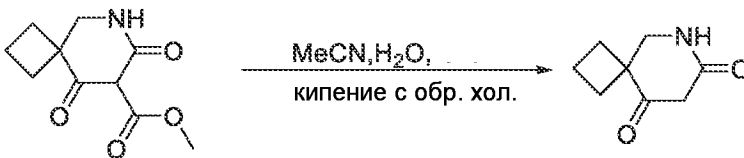
К смеси этил 1-(аминометил)циклобутан-1-карбоксилата (9,00 г, 57,3 ммоль, 1,00 экв.) и Et₃N (7,00 г, 68,7 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (90,00 мл) добавляют метил 3-хлор-3-оксопропаноат (7,85 г, 57,3 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (2:1) с получением этил 1-((3-метокси-3-оксопропанамидо)метил)циклобутан-1-карбоксилата (7,0 г, 50%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: M+N найдено: 258,0.



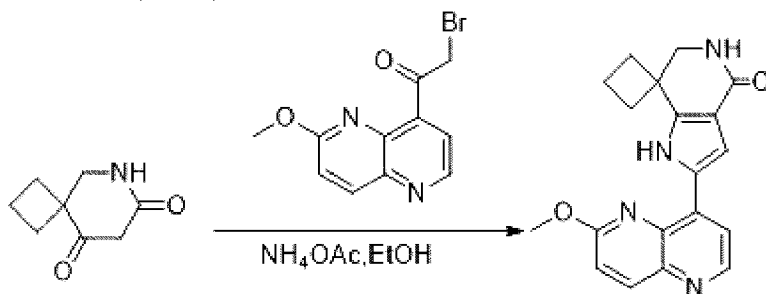
Смесь этил 1-((3-метокси-3-оксoproпанамидо)метил)циклобутан-1-карбоксилата (7,00 г, 27,1 ммоль, 1,00 экв.) и MeONa (1,46 г, 27,1 ммоль, 1,00 экв.) в PhMe (70,00 мл) перемешивают в течение 3 ч при 110 градусах С. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Смесь подкисляют до pH 5 с концентрируют HCl. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой (в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 0% - 10% градиент за 15 мин; датчик, УФ 220 нм) с получением метил 7,9-диоксо-6-азаспиرو[3,5]нонан-8-карбоксилата 4 г (69,4%) в виде масла.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 212.



Смесь метил 7,9-диоксо-6-азаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилата (4,00 г, 18,8 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (40,00 мл) и воде (4,00 мл) перемешивают при 80 градусах С в течение ночи. Реакцию гасят водой при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой (в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 0% - 20% градиент за 15 мин; датчик, УФ 220 нм) с получением 6-азаспиро[3,5]нонан-7,9-диона 2 г (68,9%) в виде белого твердого вещества.

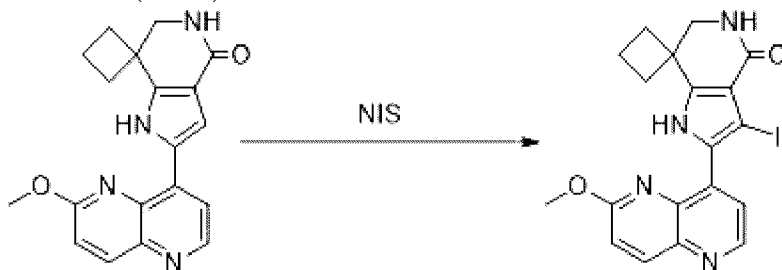
ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 154.



Смесь 6-азаспиро[3,5]нонан-7,9-дион (300 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-1-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)этан-1-она (656 мг, 2,33 ммоль, 1,20 экв.) и NH₄OAc (900 мг, 11,64 ммоль, 6,00 экв.) в EtOH (15,00 мл) перемешивают при 50 градусах С в течение 3 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют

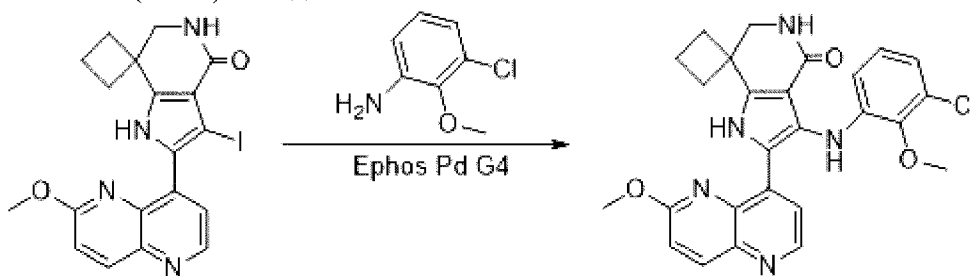
EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH (10:1)) с получением 2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[циклобутан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1*H*)-она (360 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 335.



К перемешиваемой смеси 2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[циклобутан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1*H*)-она (360 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют NIS (186 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.) при 0 градусах С. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH (20:1)) с получением 3'-йод-2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[циклобутан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1*H*)-она (200 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 461.



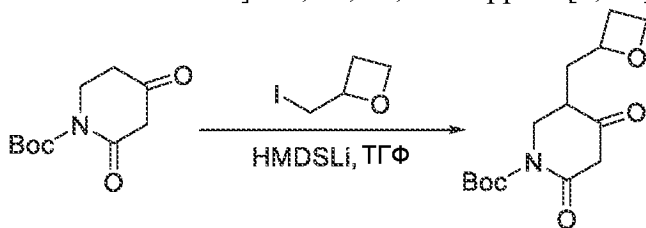
К перемешиваемому раствору 3'-йод-2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[циклобутан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1*H*)-она (200,00 мг, 0,433 ммоль, 1,00 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (89,1 мг, 0,563 ммоль, 1,3 экв.) и Cs₂CO₃ (282 мг, 0,867 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (5,00 мл) добавляют EPhos (48,8 мг, 0,086 ммоль, 0,20 экв.) и EPhos Pd G4 (41,12 мг, 0,043 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10

ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 58% В - 65% В за 10 мин, 65% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 9,30;) с получением 3'-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2'-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-5',6'-дигидроспиро[циклобутан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'*H*)-она, 100 мг, неочищенного в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 490.

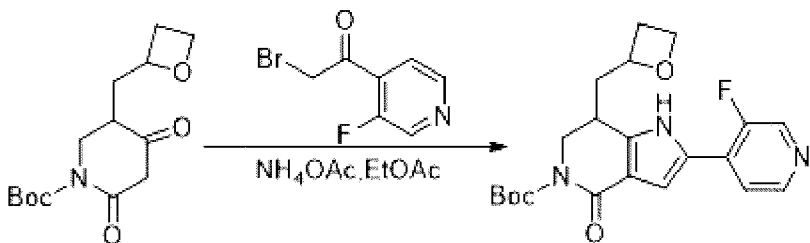
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,14-12,02 (м, 1H), 8,64-8,59 (м, 1H), 8,40-8,27 (м, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,42-7,26 (м, 2H), 6,72-6,60 (м, 2H), 6,20-6,09 (м, 1H), 4,28-4,18 (м, 3H), 3,92-3,82 (м, 3H), 3,56-3,47 (м, 2H), 2,72-2,63 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 3H), 1,99-1,90 (м, 1H).

Пример 95. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 786**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (3,59 г, 16,836 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляют LiHMDS (42,09 мл, 42,090 ммоль, 2,5 экв.) по каплям при -20 градусах С в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2-(йодметил)оксетан (5,00 г, 25,254 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -20 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 3 ч при -20 градусах С. Смесь подкисляют до pH 5 с 5% KHSO_4 (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ EtOAc (2:1) с получением трет-бутил 5-(оксетан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 52,41%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 284.



Раствор трет-бутил 5-(оксетан-2-илметил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (2 г, 7,059 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (30 мл) обрабатывают 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этаном (1,85 г, 8,471 ммоль, 1,2 экв.) в течение 2 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением NH_4OAc (3,26 г, 42,354 ммоль, 6 экв.)

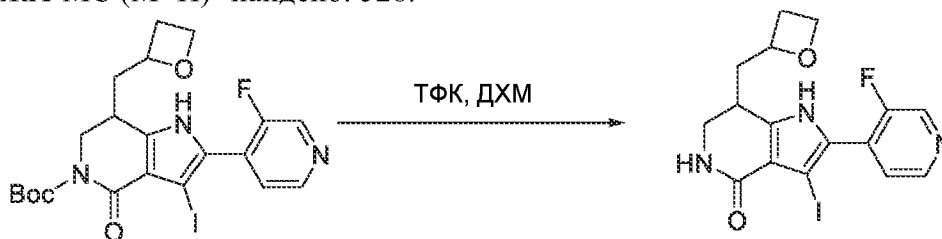
порциями при 60 градусах С. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 220 нм. Это дает трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат (1 г, 35,29%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (M+N)⁺ найдено: 402.



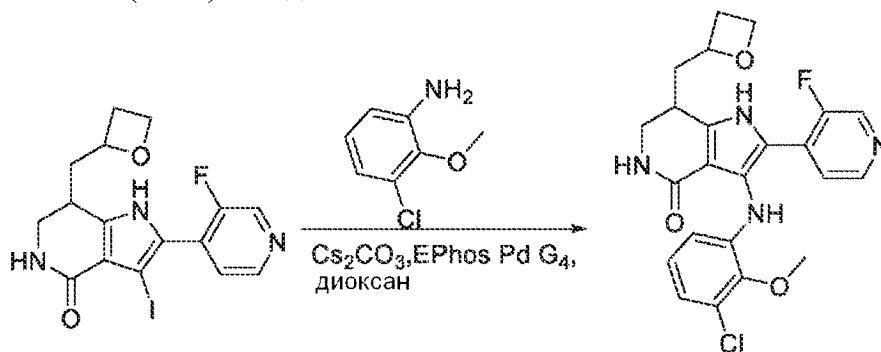
Раствор трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1 г, 2,491 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (15 мл) обрабатывают NIS (0,56 г, 2,491 ммоль, 1 экв.) в течение 30 мин при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (12:1) с получением трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (900 мг, 68,51%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (M+N)⁺ найдено: 528.



Раствор трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (900 мг, 1,707 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (7 мл) обрабатывают ТФК (3 мл) в течение 2 мин при 0 градусах С в атмосфере азота с последующим добавлением ТФК (3 мл) по каплям при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (12:1) с получением 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(оксетан-2-илметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (580 мг, 79,55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (M+H)⁺ найдено: 428.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 0,948 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (373,58 мг, 2,370 ммоль, 2,50 экв.) в диоксане (10 мл) добавляют Ephos Pd G4 (87,09 мг, 0,095 ммоль, 0,10 экв.) и Ephos (101,41 мг, 0,190 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (617,86 мг, 1,896 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 56,80%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (M+H)⁺ найдено: 457.



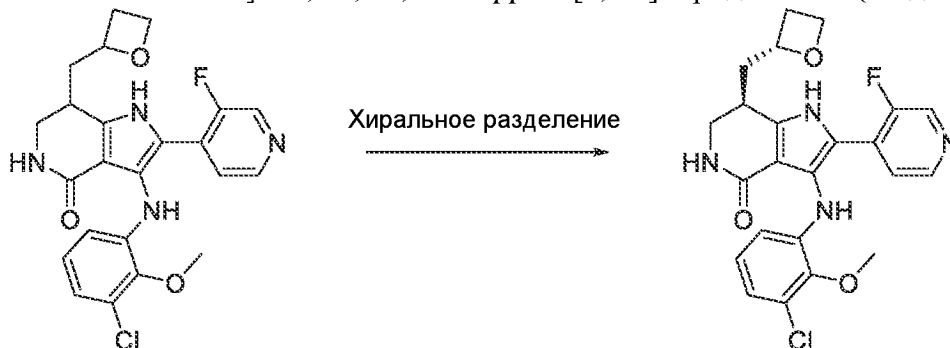
Продукт разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: MtBE (0,5% 2M NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 18 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,112; ВУ2 (мин): 13,349; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 1,5 мл; Количество прогонов: 4). Это дает (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (5,6 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 457,00.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 8,52 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,74-6,63 (м, 2H),

6,14 (дд, $J=7,2, 2,4$ Гц, 1H), 5,02-4,91 (м, 1H), 4,62 (тд, $J=7,9, 5,8$ Гц, 1H), 4,52 (дт, $J=9,1, 5,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,27-3,07 (м, 2H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,91 (м, 1H).

Пример 96. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[[2R]-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 785**)

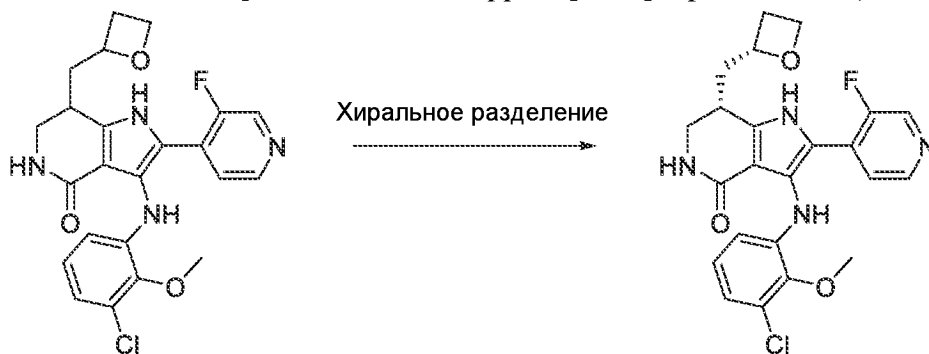


Продукт разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 18 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,112; ВУ2 (мин): 13,349; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 1,5 мл; Количество прогонов: 4). Это дает (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[[2R]-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (23,7 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 457,00.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 8,51 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J=5,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (дд, $J=6,8, 5,1$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,72-6,61 (м, 2H), 6,13 (дд, $J=7,3, 2,4$ Гц, 1H), 4,93 (п, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,55 (тд, $J=8,0, 5,7$ Гц, 1H), 4,42 (дт, $J=9,0, 5,7$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,16-1,97 (м, 2H).

Пример 97. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[[2R]-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 784**)



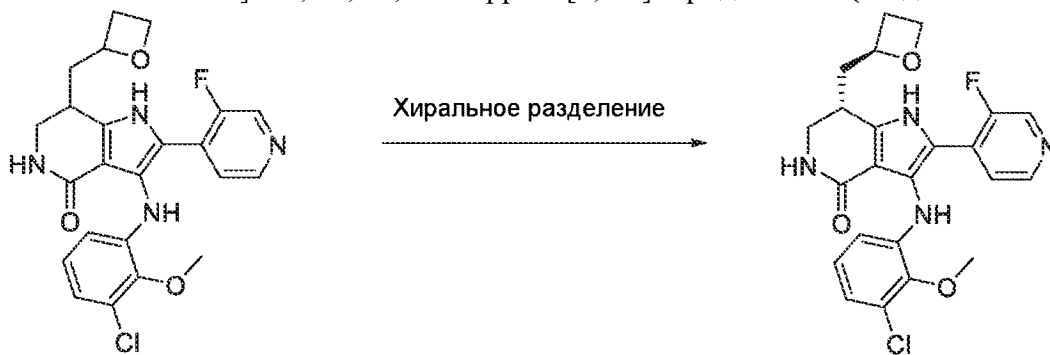
Продукт разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В to 30% В за 18 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,112; ВУ2

(мин): 13,349; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 1,5 мл; Количество прогонов: 4). Продукт разделяют хиральным разделением. Это дает (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (20,7 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 457,00.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,45 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,72-6,61 (м, 2H), 6,13 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,93 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,55 (тд, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 4,42 (дт, J=9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,50 (ддд, J=12,7, 5,3, 1,9 Гц, 1H), 3,25 (ддд, J=12,6, 5,6, 3,5 Гц, 1H), 3,05 (дд, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,30 (дд, J=13,5, 6,2 Гц, 1H), 2,07 (ддт, J=26,5, 13,9, 6,4 Гц, 2H).

Пример 98. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 783**)

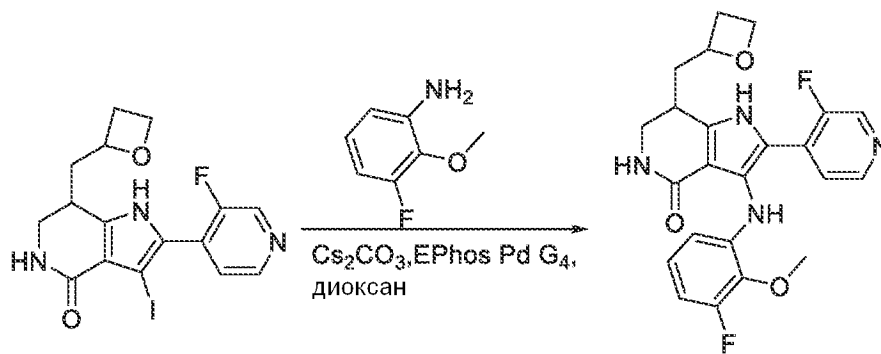


Продукт разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,5% 2M NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В - 30% В за 18 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,112; ВУ2 (мин): 13,349; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 1,5 мл; Количество прогонов: 4). Это дает (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (6,1 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 457,00.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 8,52 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44 (дд, J=6,9, 5,1 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,74-6,63 (м, 2H), 6,14 (дд, J=7,2, 2,4 Гц, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,62 (тд, J=8,0, 5,8 Гц, 1H), 4,52 (дт, J=9,0, 5,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 3,27-3,07 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,91 (м, 1H).

Пример 99. (7R)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 422a**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-(оксетан-2-илметил)-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 0,948 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (330,38 мг, 2,340 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляют Ephos Pd G4 (87,09 мг, 0,095 ммоль, 0,10 экв.) и Ephos (101,41 мг, 0,190 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (617,86 мг, 1,896 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300 мг, 58,20%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (M+N)⁺ найдено: 441.

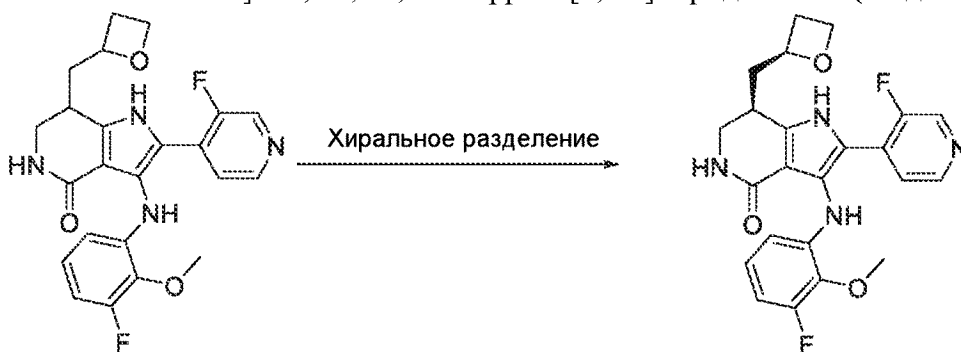


3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (300 мг) разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,1%ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл). Это дает (7R)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (1,3 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 440,95.

¹Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 11,45 (с, 1Н), 8,44 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,44 (т, J=6,4 Гц, 1Н), 6,71-6,49 (м, 2Н), 6,08 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,30 (с, 1Н), 5,20-5,08 (м, 1Н), 5,00-4,78 (м, 2Н), 4,13 (д, J=1,4 Гц, 3Н), 3,49-3,39 (м, 2Н), 3,27 (кв, J=9,7 Гц, 1Н), 2,97 (с, 1Н), 2,53 (с, 1Н), 2,37 (м, 1Н), 1,83 (д, J=14,4 Гц, 1Н).

Пример 100. (7R)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 422d**)

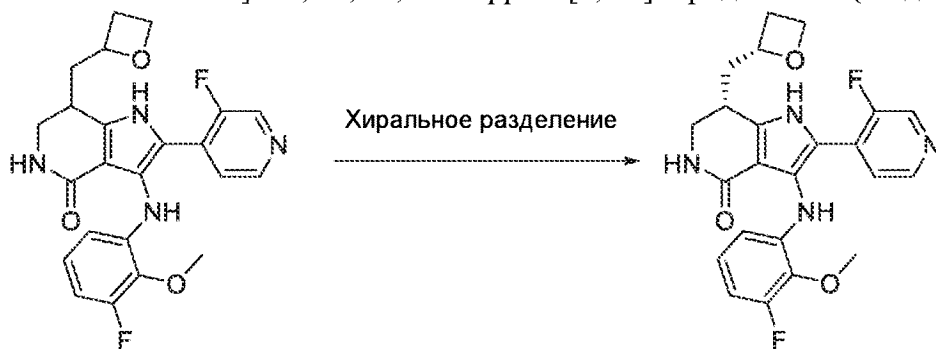


3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (300 мг) разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,1%ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл). Это дает (7R)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (5 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 440,95.

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,97 (с, 1H), 8,45 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 6,72-6,49 (м, 2H), 6,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,33-5,20 (м, 2H), 4,89 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,14 (д, J=1,4 Гц, 3H), 3,75-3,40 (м, 3H), 2,85-2,61 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H).

Пример 101. (7S)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 422b**)



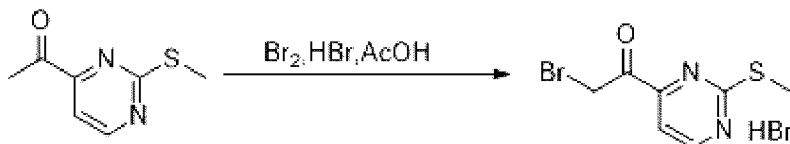
3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (300 мг) разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: МtBE (0,1%ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл). Это дает (7S)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2R)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (4,4 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 440,95.

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 11,44 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,13 (д,

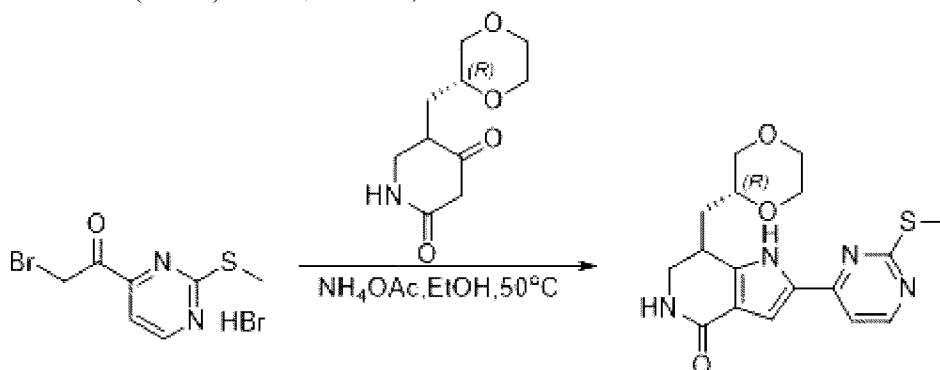
$J=5,5$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,44 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,71-6,58 (м, 1H), 6,55 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,23-5,11 (м, 1H), 5,00-4,78 (м, 2H), 4,13 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 3,44 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 3,35-3,23 (м, 1H), 2,97 (с, 1H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,36 (дт, $J=14,8, 10,6$ Гц, 1H), 1,83 (д, $J=14,5$ Гц, 1H).

Пример 102. (7S)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 532**)



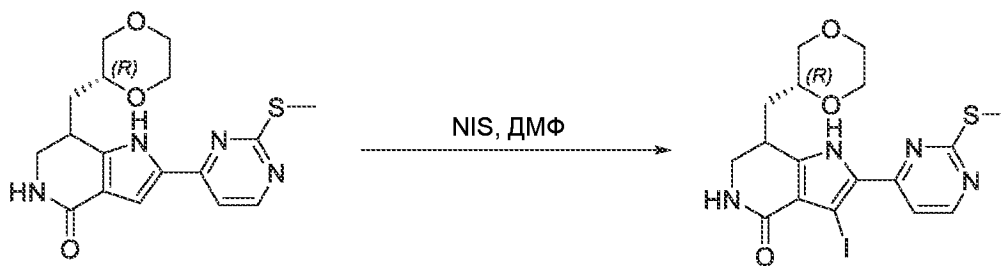
К перемешиваемой смеси 1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (20 г, 118,899 ммоль, 1 экв.) и HBr (20,00 мл, 684,858 ммоль, 5,76 экв.) в AcOH (60 мл) добавляют Br₂ (24,70 г, 154,569 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают этилацетатом (3×20 мл). Это дает гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (28 г, 71,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 246,95.



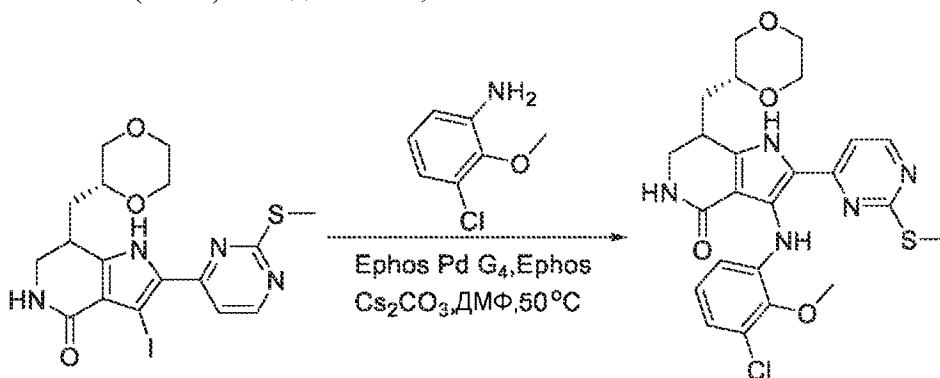
К перемешиваемому раствору 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (3,2 г, 15,007 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляют гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (5,91 г, 18,008 ммоль, 1,2 экв.) и NH₄OAc (11,57 г, 150,070 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (25:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2 г, 36,98%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 361,30.



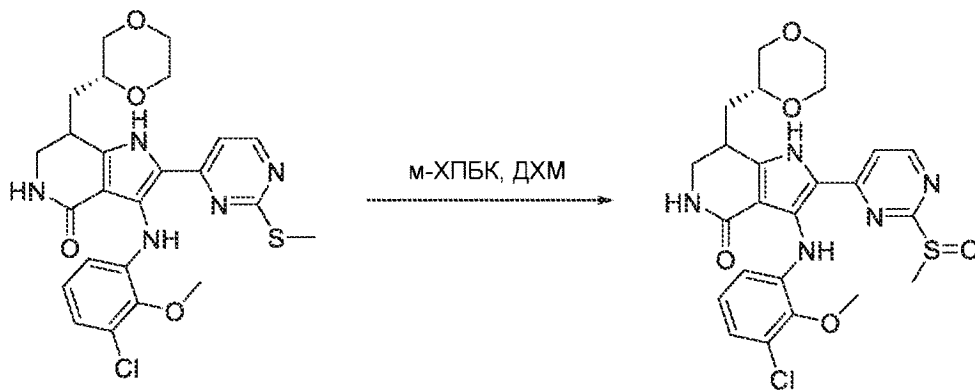
К перемешиваемому раствору 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2 г, 5,549 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (1,50 г, 6,659 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь промывают 2×50 мл воды. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,65 г, 61,14%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 487,15.



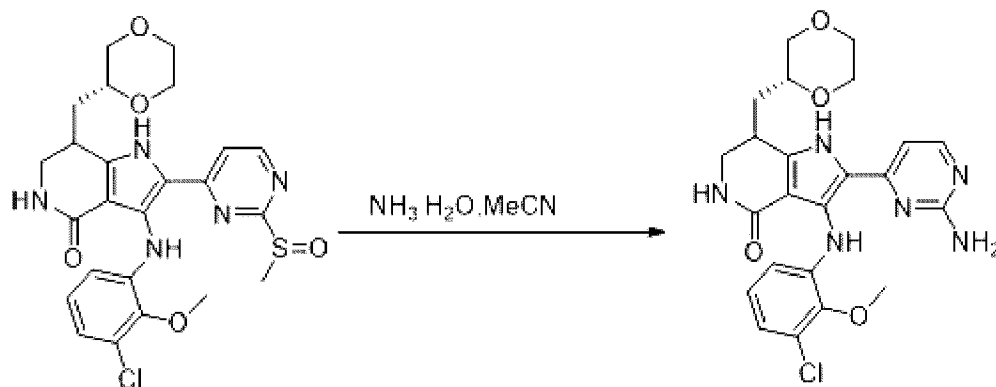
К перемешиваемой смеси 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,5 г, 3,084 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (1,46 г, 9,252 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (3,01 г, 9,252 ммоль, 3 экв.) и Ephos Pd G4 (0,28 г, 0,308 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 40% - 60% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (1 г, 62,83%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 516,30.



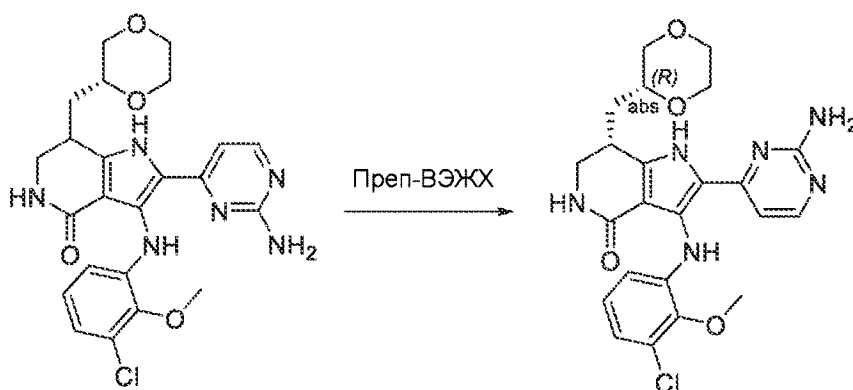
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (350 мг, 0,678 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляют м-ХПБК (234,10 мг, 1,356 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Полученную смесь промывают 3×10 мл насыщ. NaHCO₃. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (370 мг, 92,28%) в виде красноватого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 532,45.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (370 мг, 0,626 ммоль, 1 экв., 90%) в АЦН (4 мл) добавляют NH₃·H₂O (2 мл, 15,408 ммоль, 24,62 экв., 30%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 150 мг неочищенного продукта.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 485,2.

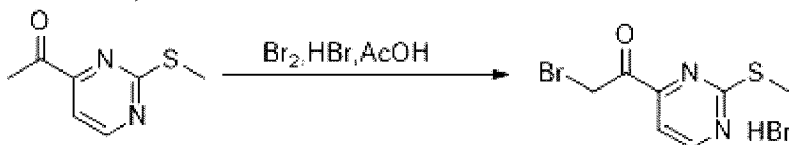


Неочищенный продукт (150 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 35% В за 10 мин, 35% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,92 с получением (7S)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,6 мг, 12,81%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 485,2.

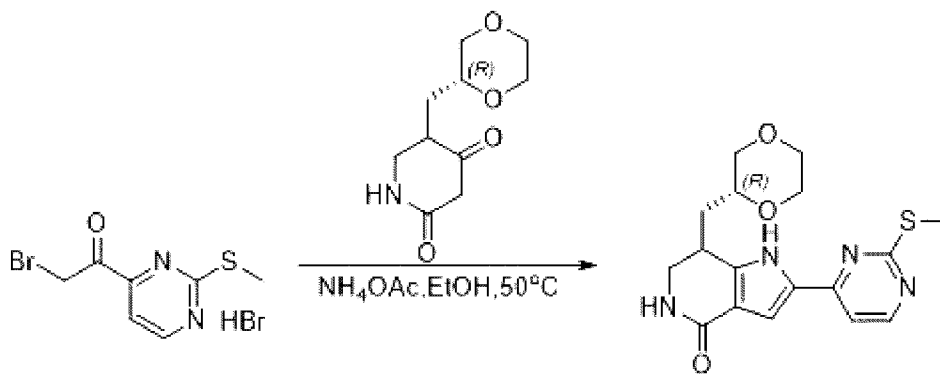
^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,17 (с, 1H), 8,01 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,87-6,67 (м, 2H), 6,49-6,32 (м, 2H), 5,35 (д, $J=12,7$ Гц, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,97-3,54 (м, 7H), 3,45-3,24 (м, 3H), 2,00 (с, 1H), 1,69 (ддд, $J=13,8, 8,9, 4,8$ Гц, 1H).

Пример 103. (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 529)



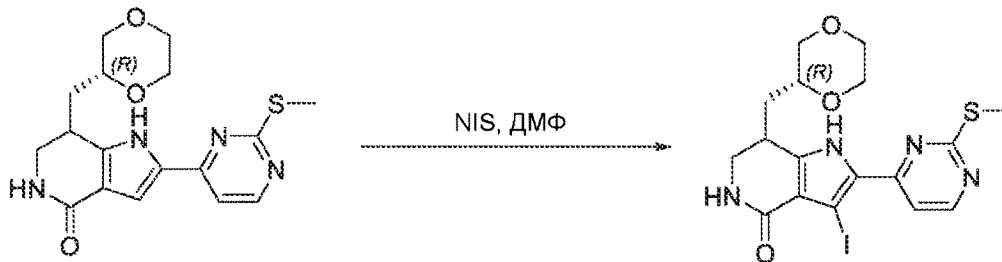
К перемешиваемой смеси 1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (20 г, 118,899 ммоль, 1 экв.) и HBr (20,00 мл, 684,858 ммоль, 5,76 экв.) в AcOH (60 мл) добавляют Br_2 (24,70 г, 154,569 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60°C . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают этил ацетат (3*20 мл). Это дает 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанон гидробромид (28 г, 71,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 246,95.



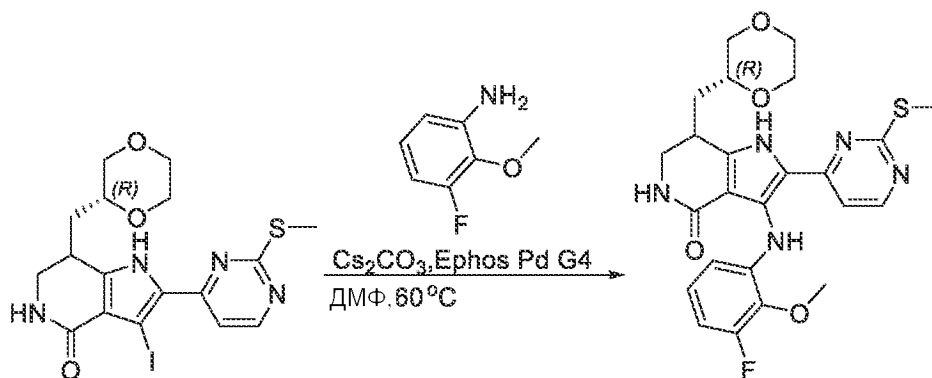
К перемешиваемому раствору 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (3,2 г, 15,007 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляют гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (5,91 г, 18,008 ммоль, 1,2 экв.) и NH₄OAc (11,57 г, 150,070 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (25:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (2 г, 36,98%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 361,30.



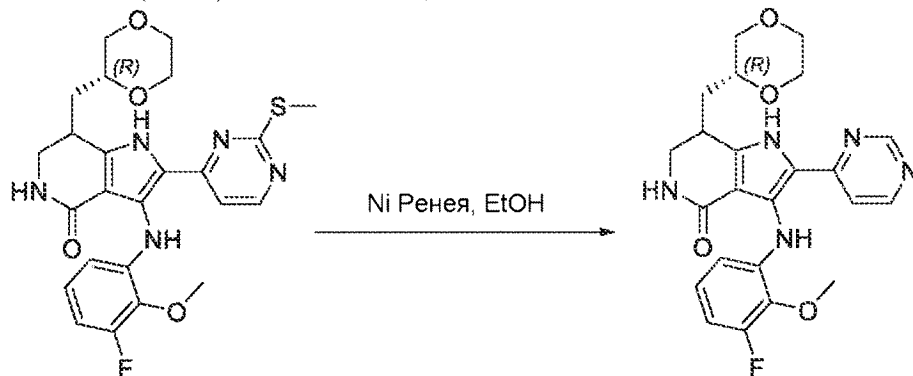
К перемешиваемому раствору 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (2 г, 5,549 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (1,50 г, 6,659 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь промывают 2×50 мл воды. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (1,65 г, 61,14%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 487,15.



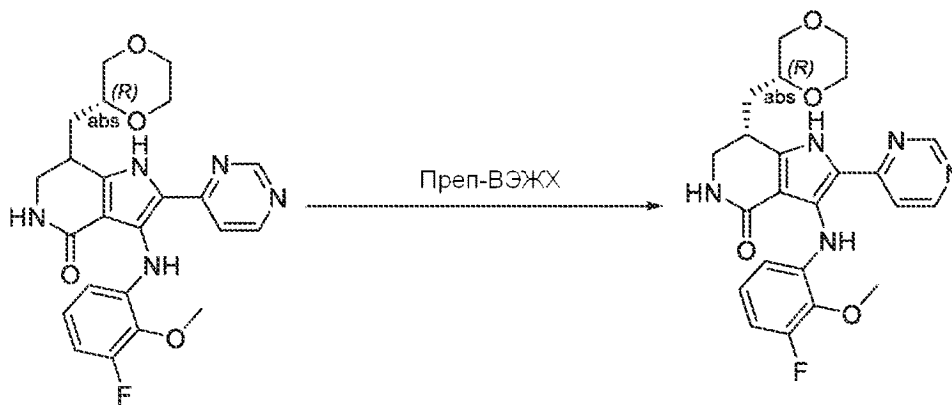
К перемешиваемой смеси 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,1 г, 2,262 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (0,96 г, 6,786 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляют Cs₂CO₃ (2,21 г, 6,786 ммоль, 3 экв.) и Ephos Pd G4 (0,21 г, 0,226 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 45% - 70% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (810 мг, 71,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 500,10.



К перемешиваемому раствору (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляют Ni Реня (2,78 г, 32,420 ммоль, 20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 24 ч при 90°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOH (3×30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (600 мг, 81,59%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 454,15.

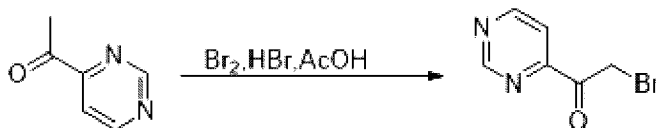


Неочищенный продукт (600 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 37% В за 10 мин, 37% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7 10) с получением (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (92,4 мг, 15,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 454,10.

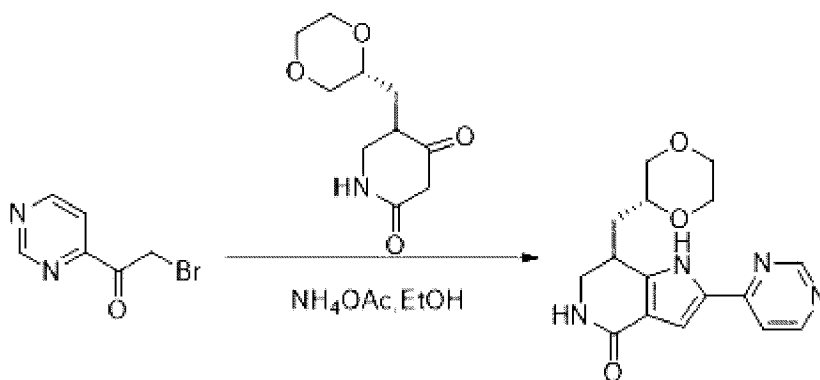
¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,35 (с, 1H), 8,75 (д, J=177,8 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,71 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,61-6,45 (м, 1H), 6,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,10 (д, J=1,3 Гц, 3H), 4,03 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,74 (ддт, J=44,3, 34,9, 10,1 Гц, 6H), 3,49-3,14 (м, 3H), 1,98 (т, J=12,0 Гц, 1H), 1,74-1,64 (м, 1H).

Пример 104. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 528**)



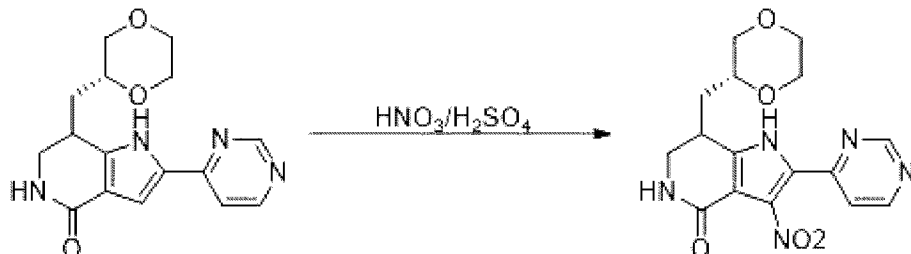
К перемешиваемому раствору 1-(пиримидин-4-ил)этанона (1 г, 8,188 ммоль, 1,00 экв.) и HBr (1,45 мл, 49,640 ммоль, 6,06 экв.) в AcOH (3 мл) добавляют Br₂ (1 г, 6,258 ммоль, 0,76 экв.) по каплям при комнатной температуре. Тогда смесь перемешивают при 60 градусах в течение 3 ч. После завершения реакции, смесь разбавляют этилацетатом. Раствор перемешивают в течение ночи. Твердое вещество фильтруют и сушат с получением 2-бром-1-(пиримидин-4-ил)этанона (1,3 г, 78,98%) в виде коричневого твердого вещества в качестве продукта.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 200,95.



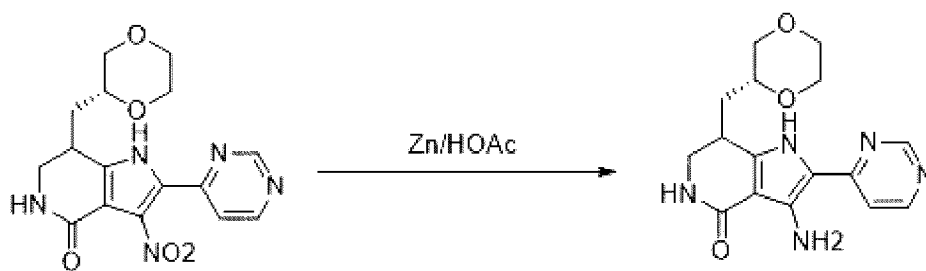
Раствор гидробромида 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона (3 г, 10,641 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) обрабатывают 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-дионом (2,27 г, 10,641 ммоль, 1 экв.) в течение 2 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением NH₄OAc (8,20 г, 106,410 ммоль, 10 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (8x100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,5 г, 44,84%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 315,10.



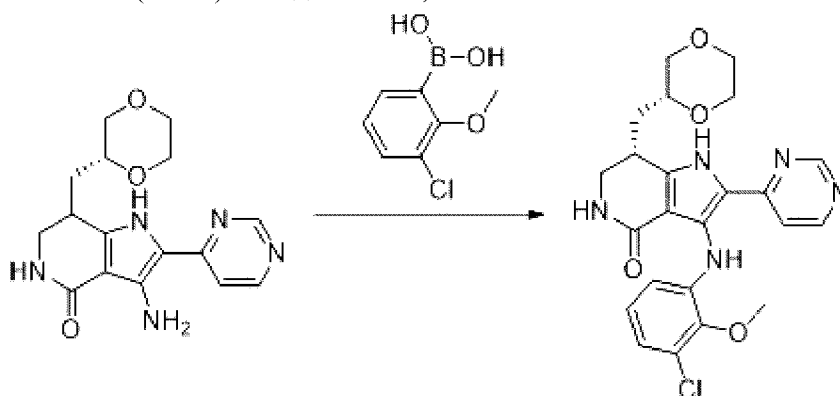
Раствор 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 2,227 ммоль, 1 экв.) в H₂SO₄ (10 мл) обрабатывают дымящей азотной кислотой (140,32 мг, 2,227 ммоль, 1 экв.) в течение 2 мин при -5°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (40 мл). Смесь подщелачивают до pH 9 с NaOH(водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (5x50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-нитро-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (800 мг, 99,97%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 360,25.



Раствор 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-нитро-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (800 мг, 2,226 ммоль, 1 экв.) в HOAc (10 мл) обрабатывают Zn (728,10 мг, 11,130 ммоль, 5 экв.) в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (30 мл). Смесь подщелачивают до pH 8 с NaOH(водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (5x300 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 3-амино-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (500 мг, 68,19%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 330,30.



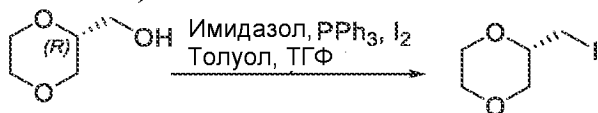
Раствор 3-амино-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,518 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (565,95 мг, 3,036 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) обрабатывают пиридином (240,16 мг, 3,036 ммоль, 2 экв.) и ТЭА (307,23 мг, 3,036 ммоль, 2 экв.) в течение 2 мин при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением Cu(OAc)₂ (275,74 мг, 1,518 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 50% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5. Это дает (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-

он (7,6 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 470,35.

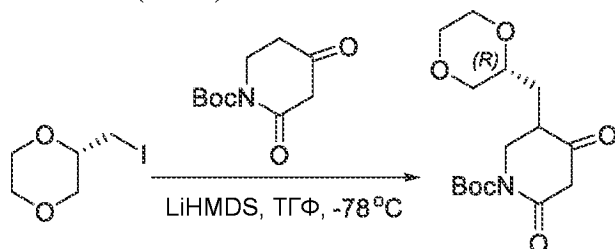
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 9,05 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,20 (м, 2H), 6,86-6,76 (м, 2H), 6,31 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,83-3,39 (м, 8H), 3,19 (дд, J=11,3, 9,7 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 1,78 (дт, J=14,1, 4,7 Гц, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H).

Пример 105. (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 526)



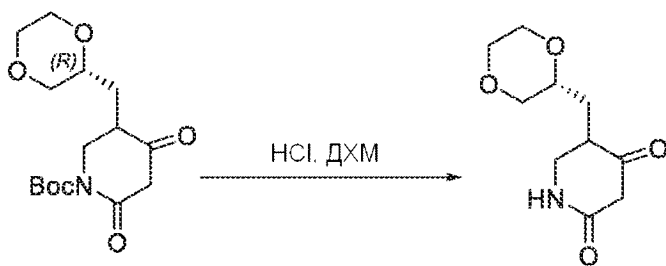
К суспензии (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метанола (100,00 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) в толуоле (1000 мл) и ТГФ (500 мл) добавляют имидазол (115,2 г, 1,69 моль, 2,00 экв.), PPh₃ (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) при комнатной температуре, I₂ (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) добавляют при 0 градусах. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ГХМС. Желаемый продукт может быть определен ГХМС. Полученный раствор гасят 500 мл насыщенным раствором Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученный остаток очищают на диоксиде кремния (EtOAc/ПЭ=1:6) с получением 130 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде белого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 229.



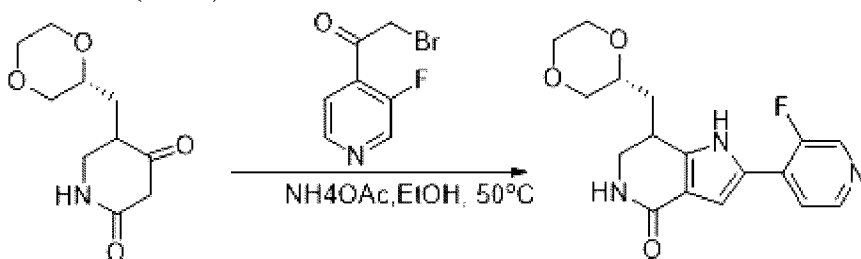
К суспензии (S)-2-(йодметил)-1,4-диоксана (104,00 г, 0,457 моль, 1,40 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (70,00 г, 0,327 моль, 1,00 экв.) в ТГФ (1000 мл) добавляют LiHMDS (1,37 л, 1,37 моль, 3,00 экв.) при -60 градусах по каплям. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл HCl (5%) при 0 градусах. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученный остаток очищают на диоксиде кремния (0-80% ПЭ/EtOAc) с получением 45 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде слегка коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 314.



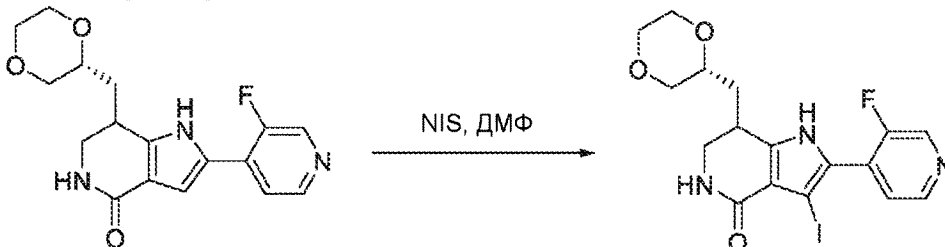
К перемешиваемой смеси трет-бутил 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (45,00 г) в ДХМ (300 мл) добавляют HCl (150 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0 градусах С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 30 г неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 214.



К перемешиваемой смеси 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (1,5 г, 7,035 ммоль, 1,00 экв.) и 2-бром-1-(3-фторпиперидин-4-ил)этанона (1,69 г, 7,739 ммоль, 1,1 экв.) в EtOH (40 мл) добавляют NH₄OAc (5,42 г, 70,350 ммоль, 10,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют EtOAc (5×30 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(3-фторпиперидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиперидин-4-она (1,02 г, 43,76%) в виде белого твердого вещества.

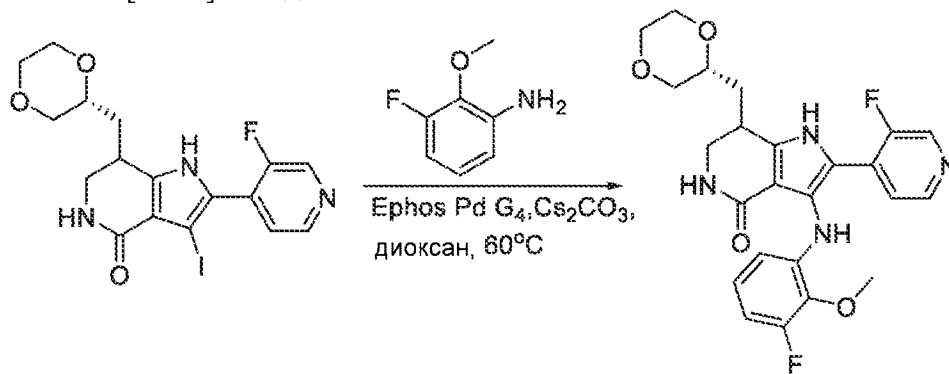
ЖХМС: [M+H]⁺ найдено: 332.



К перемешиваемой смеси 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиперидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиперидин-4-она (970 мг, 2,927 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (790,36 мг, 3,512 ммоль, 1,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Водный слой экстрагируют EtOAc (5×30 мл). Это дает 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-

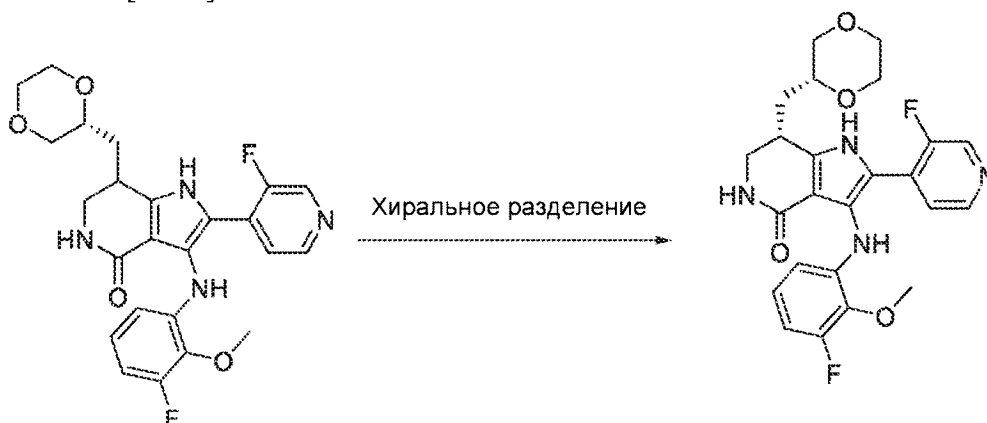
с]пиридин-4-он (1 г, 74,71%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХМС: $[M+H]^+$ найдено: 458.



К перемешиваемой смеси 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,17 г, 2,559 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (1,08 г, 7,677 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляют Cs_2CO_3 (1,67 г, 5,118 ммоль, 2 экв.) и Erphos Pd G4 (0,47 г, 0,512 ммоль, 0,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 60 градусах С в атмосфере азота. Водный слой экстрагируют EtOAc (5×50 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (0:1) с получением 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,07 г, 88,88%) в виде желтого твердого вещества. Это дает 7-(1,4-диоксан-2-илметил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (1,07 г, 88,88%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+$ найдено: 471.



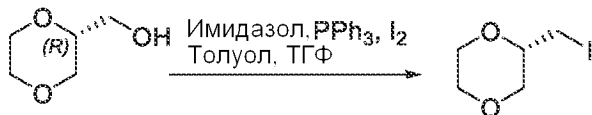
Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 60% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (137,6 мг, NaN) в виде белого твердого

вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+$ найдено: 471.

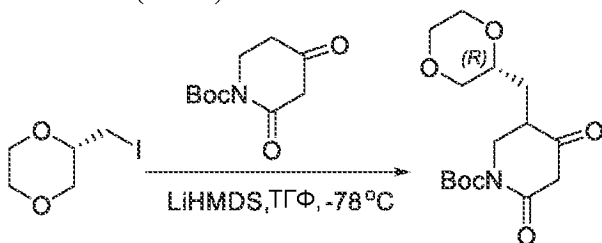
1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,41 (с, 1H), 8,46 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,47-7,35 (м, 1H), 6,76-6,49 (м, 2H), 6,06 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,12-3,97 (м, 3H), 3,95-3,44 (м, 8H), 3,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H).

Пример 106. (7*S*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (соединение 552)



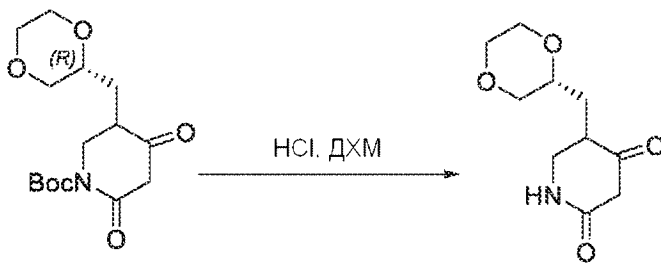
К суспензии (R)-1,4-диоксан-2-илметанола (100,00 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) в толуоле (1000 мл) и ТГФ (500 мл) добавляют имидазол (115,2 г, 1,69 моль, 2,00 экв.), PPh_3 (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) при комнатной температуре, I_2 (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) добавляют при 0 градусах С. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$. Водный слой экстрагируют $EtOAc$ (3x250 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Полученный остаток очищают на диоксиде кремния ($EtOAc/ПЭ=1:6$) с получением 130 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ 229.



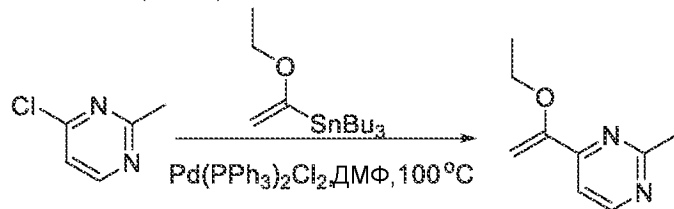
К суспензии (S)-2-(йодметил)-1,4-диоксана (104,00 г, 0,457 моль, 1,40 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (70,00 г, 0,327 моль, 1,00 экв.) в ТГФ (1000 мл) добавляют по каплям $LiHMDS$ (1,37 л, 1,37 моль, 3,00 экв.) при $-60^\circ C$. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл HCl (5%) при 0 градусах. Водный слой экстрагируют $EtOAc$ (3x250 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Полученный остаток очищают на колонке с силикагелем ($ПЭ/EtOAc$, 1:1) с получением 45 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 314.



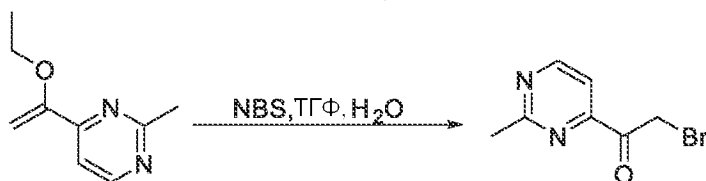
К перемешиваемой смеси трет-бутил 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (45,00 г) в ДХМ (300 мл) добавляют HCl (150 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0 градусах С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 30 г неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 214.



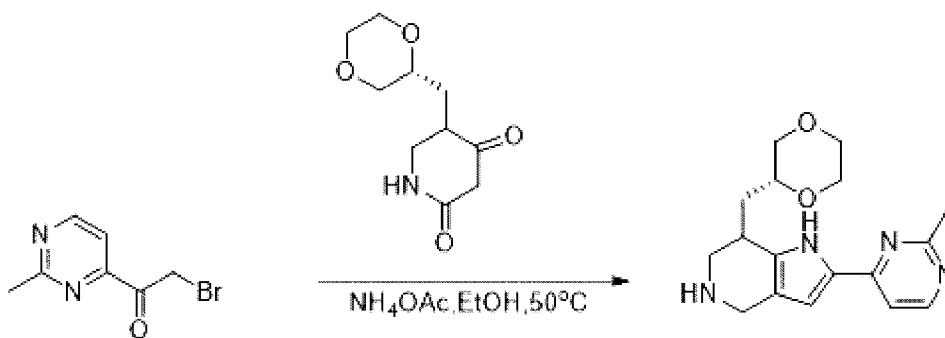
Смесь 4-хлор-2-метилпиримидина (20,00 г, 156,2 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (45,82 г, 468 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,86 г, 15,6 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФ (200,00 мл) перемешивают в течение 12 ч при 100 градусах С. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (5:1) с получением 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина 17 г (66%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: M+H найдено: 165,0.



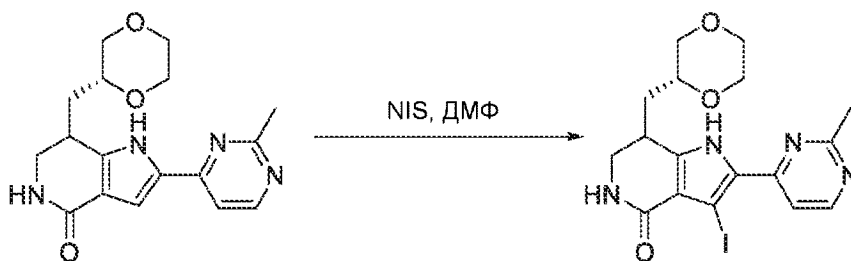
Смесь 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина (17,00 г, 103,0 ммоль, 1,00 экв.), NBS (30,13 г, 133,9 ммоль, 1,30 экв.) и H₂O (15 мл) в ТГФ (150 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 18 г неочищенного 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 215.



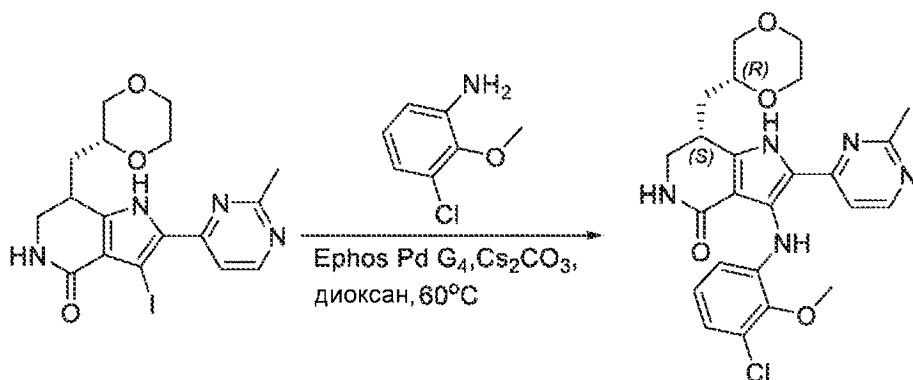
Смесь 5-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)пиперидин-2,4-диона (14 г, 83 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она (18 г, 107 ммоль, 1,3 экв.) и NH_4OAc (50,3 г, 830 ммоль, 10 экв.) в EtOH (150,0 мл) перемешивают при 50 градусах C в течение 3 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)) с получением 7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (9 г, 57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 329.



К перемешиваемой смеси 7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17 г, 51,6 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (150 мл) добавляют NIS (15,1 г, 67,8 ммоль, 1,3 экв.) при 0 градусах C . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)) с получением 7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 455.

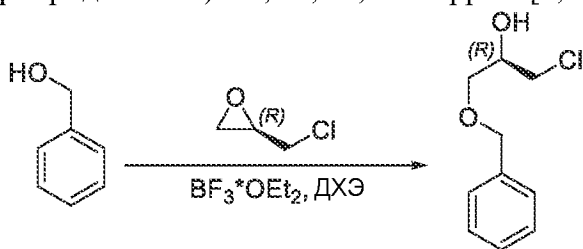


Смесь 7-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (35 г, 77,047 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (50,21 г, 154 ммоль, 2 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (14,57 г, 92,456 ммоль, 1,2 экв.) и Ephos Pd G4 (10,62 г, 11,557 ммоль, 0,15 экв.) в ДМФ перемешивают в течение 3 ч при 60°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (5 г) очищают преп-СЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IB N-3, 4,6*100 мм, 3 мкм; Подвижная фаза В: MeOH (0,1% ДЭА; Скорость потока: 2 мл/мин; Градиент: изократный 10% В; Длина волны: 220 нм) с получением (7*S*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (3,3716 г, 9,04%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 484.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,30-11,26 (м, 1H), 8,40-8,29 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 6,85-6,68 (м, 3H), 6,50-6,29 (м, 1H), 5,70-5,52 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 3H), 4,05-3,73 (м, 5H), 3,41-3,35 (м, 4H), 2,81-2,66 (м, 3H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,66-1,52 (м, 1H).

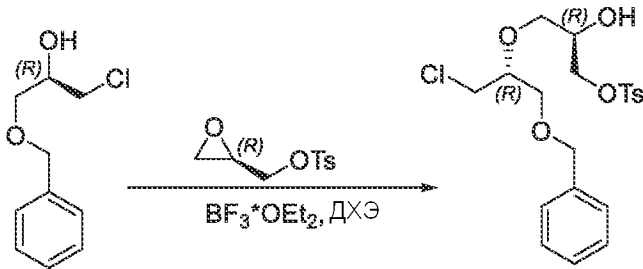
Пример 107. (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2*S*,5*R*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (2,7 мг, 6,75%). Это дает (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2*S*,5*R*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 565**)



К перемешиваемому раствору/смеси бензилового спирта (1 г, 9,247 ммоль, 1 экв.) и (-)-эпихлоргидрина (0,94 г, 10,172 ммоль, 1,1 экв.) в ДХЭ (20 мл, 252,653 ммоль, 27,32 экв.) добавляют BF₃*Et₂O (0,13 г, 0,925 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере

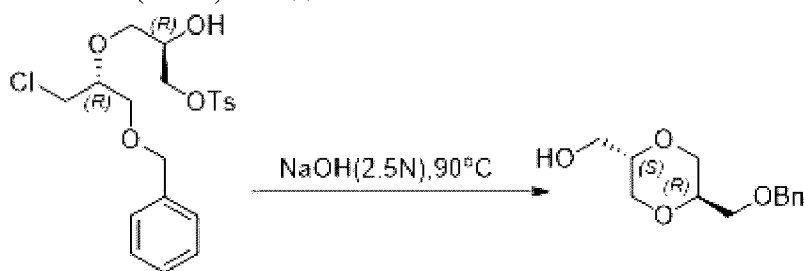
азота. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением воды (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (АЦН/Н₂O=3/7) с получением (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ол (800 мг, 43,11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 201.



К перемешиваемому раствору (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (72 г, 358,816 ммоль, 1 экв.) и (2R)-оксиран-2-илметил 4-метилбензолсульфоната (24,57 г, 107,645 ммоль, 0,3 экв.) в ДХЭ (1,5 л) добавляют BF₃*Et₂O (4,55 мл, 35,882 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Остаток промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2x1 л). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 40% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает (2R)-1-[(2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил]окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ол (34 г, 22,09%) в виде бесцветного масла.

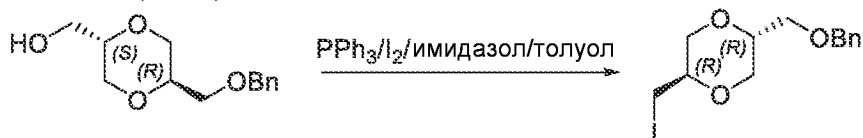
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 429.



Раствор (2R)-1-[(2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил]окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ола (34 г, 79,269 ммоль, 1 экв.) в NaOH (130 мл, 1,5N) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем его нагревают до 90°C перемешивают в течение 4 ч в атмосфере азота. Затем реакцию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь тогда повторно нагревают до 90°C течение примерно 2 ч и наконец, охлаждают до комнатной температуры. Смесь подкисляют до pH 6 с 1N HCl (водн.). Полученную смесь

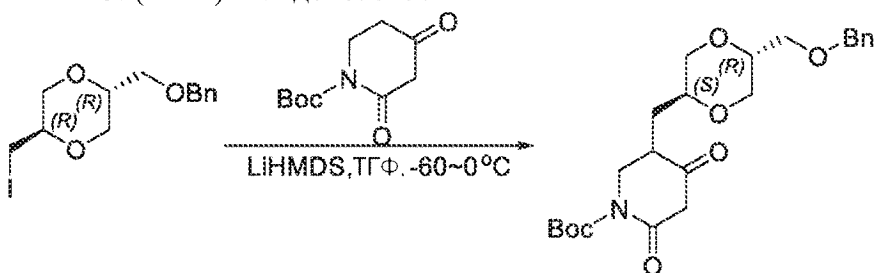
экстрагируют EtOAc (3 x мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 50% - 60% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанол (6,1 г, 32,29%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 239.



К перемешиваемому раствору [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанола (1 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и имидазола (0,57 г, 8,394 ммоль, 2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляют PPh₃ (1,10 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и йод (1,07 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют ТГФ (4 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. гипосульфита натрия (водн.) (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1,3 г, 88,97%) в виде бесцветного масла.

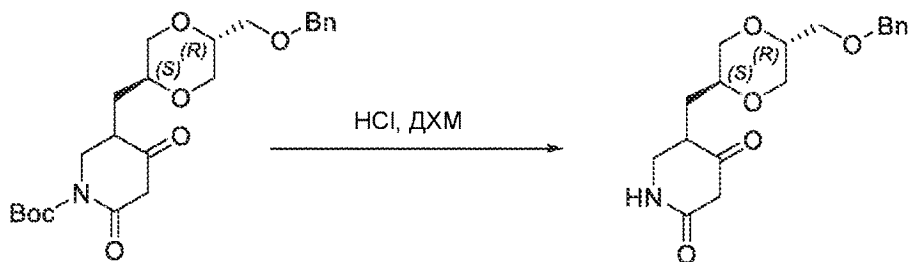
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 349.



К перемешиваемой смеси (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1 г, 2,872 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, 3,446 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляют LiHMDS (1,44 г, 8,616 ммоль, 3 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь подкисляют до pH 5 с HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА

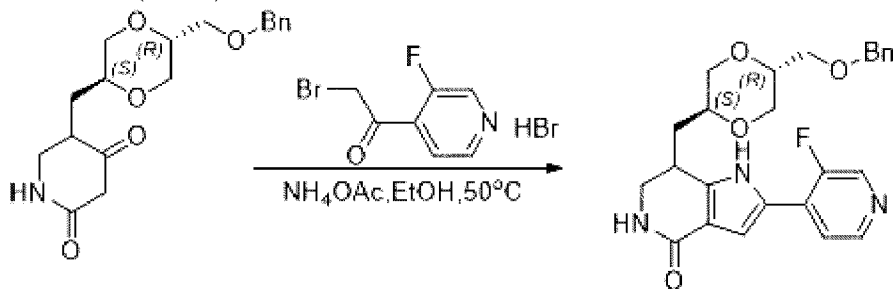
(4:1) с получением трет-бутил 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 28,11%) в виде светло-зеленого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 434.



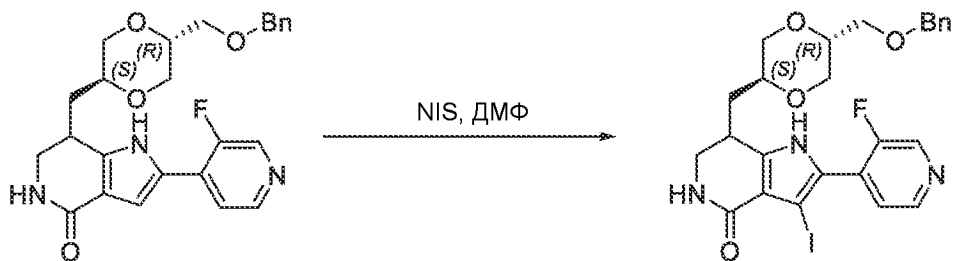
В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,307 ммоль, 1 экв.), HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:2) с получением 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}пиперидин-2,4-диона (650 мг, 84,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 334.



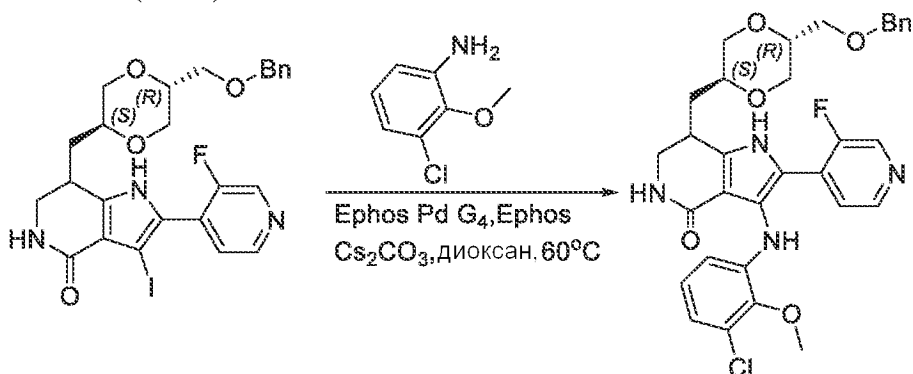
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}пиперидин-2,4-дион (500 мг, 1,500 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-фторпирдин-4-ил)этанон (490,48 мг, 2,250 ммоль, 1,5 экв.), NH₄OAc (1156,07 мг, 15,000 ммоль, 10 экв.) и EtOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 5 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. После реакции, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 7-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпирдин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (400 мг, 59,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 452.



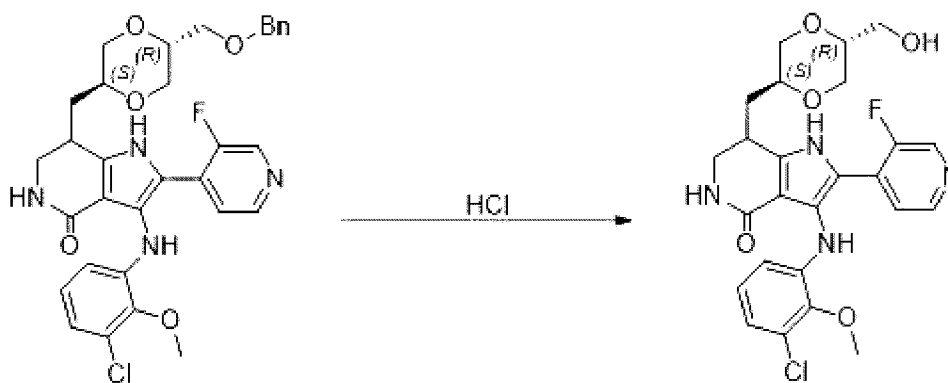
К перемешиваемому раствору 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,107 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (298,98 мг, 1,328 ммоль, 1,2 экв.) порциями при -35°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, полученную смесь экстрагируют EtOAc (4x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/EtOAc 1:1) с получением 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (420 мг, 65,68%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 578.



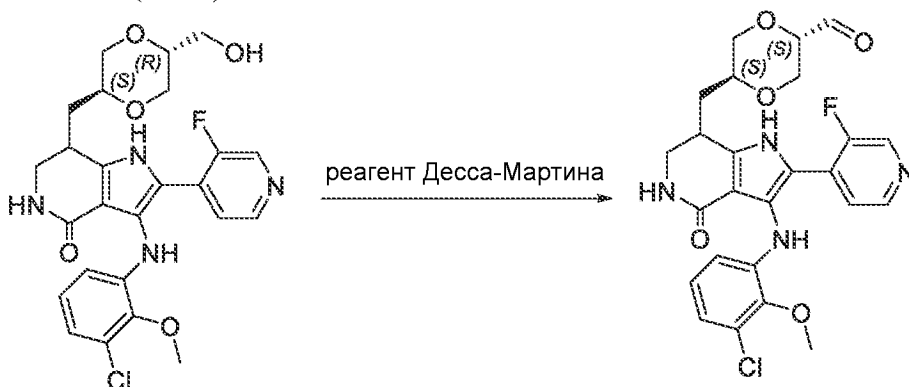
К раствору 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,693 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (451,43 мг, 1,386 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Ephos Pd G4 (63,64 мг, 0,069 ммоль, 0,1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилин (131,02 мг, 0,832 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1) с получением 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (320 мг, 76,09%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 607.



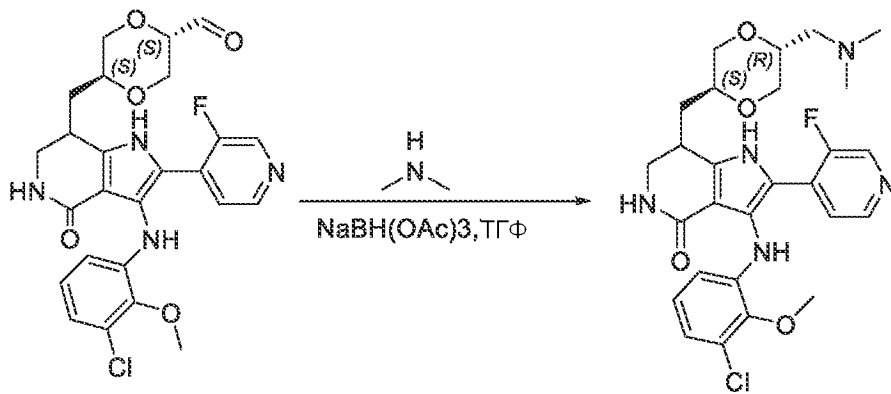
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,165 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕtОAc (1:4) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{{(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 93,95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 517.



В 50 мл круглодонную колбу добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{{(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,193 ммоль, 1 экв.), Десс-Мартин (90,25 мг, 0,212 ммоль, 1,1 экв.) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении с получением (2S,5S)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (95 мг, 95,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 515.



К перемешиваемой смеси (2*S*,5*S*)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (50 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и диметиламина (5,25 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляют NaBH(OAc)3 (20,58 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na2SO4. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:3) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*]-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (30 мг, 56,79%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.



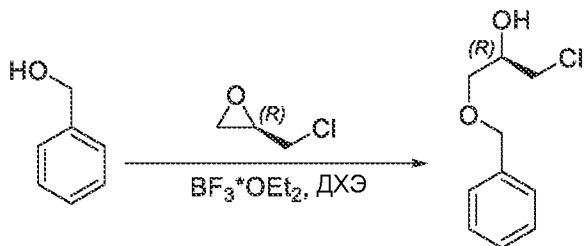
3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*]-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (40 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.) применяют для хирального разделения (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2*M* NH3-*MeOH*)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: ИПС--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 19 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,92; ВУ2 (мин): 9,81; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 4) и 2 пика отделяют от продукта, предпик представляет собой продукт (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*]-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-

(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2,7 мг, 6,75%). Это дает (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2S,5R)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (2,7 мг, 6,75%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.

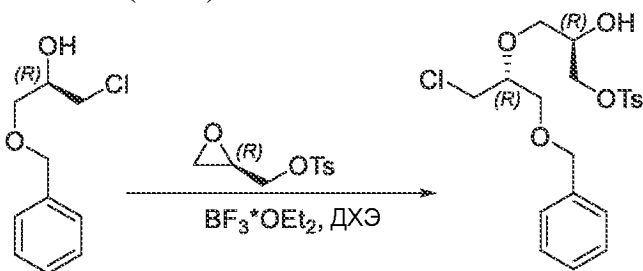
¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=6,9, 5,3 Гц, 1H), 6,74-6,61 (м, 2H), 6,23 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (дд, J=11,6, 2,6 Гц, 1H), 3,83-3,72 (м, 3H), 3,71 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,26 (тд, J=7,2, 3,5 Гц, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,41 (с, 6H), 1,87 (ддд, J=14,3, 7,6, 3,5 Гц, 1H), 1,75 (ддд, J=14,6, 8,5, 6,7 Гц, 1H).

Пример 108. (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2S,5R)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (5 мг, 12,50%). Это дает (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2S,5R)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 564**)



К перемешиваемому раствору/смеси бензилового спирта (1 г, 9,247 ммоль, 1 экв.) и (-)-эпихлоргидрина (0,94 г, 10,172 ммоль, 1,1 экв.) в ДХЭ (20 мл, 252,653 ммоль, 27,32 экв.) добавляют BF₃·Et₂O (0,13 г, 0,925 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением воды (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (АЦН/Н₂O=3/7) с получением (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (800 мг, 43,11%) в виде белого твердого вещества.

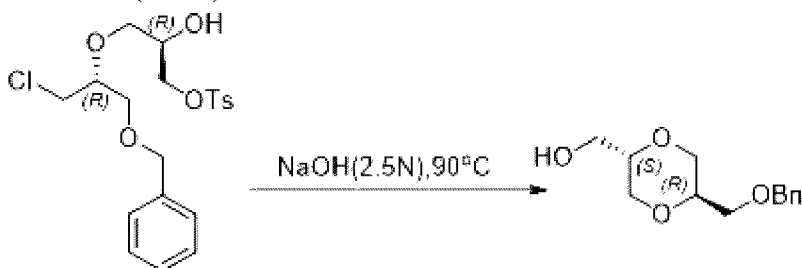
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 201.



К перемешиваемому раствору (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (72 г, 358,816 ммоль, 1 экв.) и (2R)-оксиран-2-илметил 4-метилбензолсульфоната (24,57 г,

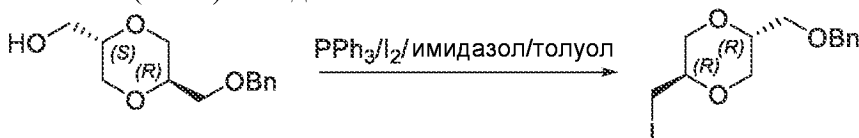
107,645 ммоль, 0,3 экв.) в ДХЭ (1,5 л) добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,55 мл, 35,882 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Остаток промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×1 л). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 40% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает (2R)-1-{[(2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил]окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ол (34 г, 22,09%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 429.



Раствор (2R)-1-{[(2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил]окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ола (34 г, 79,269 ммоль, 1 экв.) в NaOH (130 мл, 1,5N) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем его нагревают до 90°C перемешивают в течение 4 ч в атмосфере азота. После этого реакцию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь тогда повторно нагревают до 90°C в течение примерно 2 ч и наконец, охлаждают до комнатной температуры. Смесь подкисляют до pH 6 с 1N HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 x мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 50% - 60% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанол (6,1 г, 32,29%) в виде бесцветного масла.

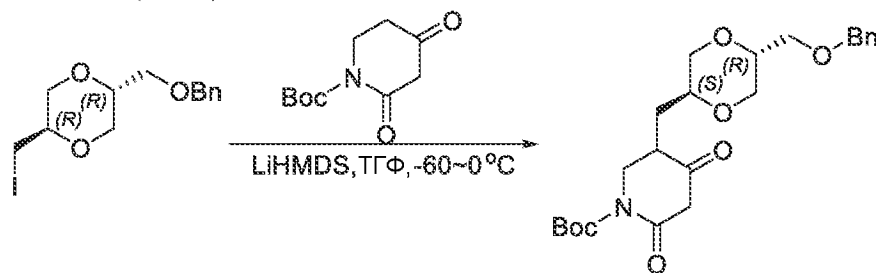
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 239.



К перемешиваемому раствору [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанола (1 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и имидазола (0,57 г, 8,394 ммоль, 2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляют PPh_3 (1,10 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и йод (1,07 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют ТГФ (4 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную

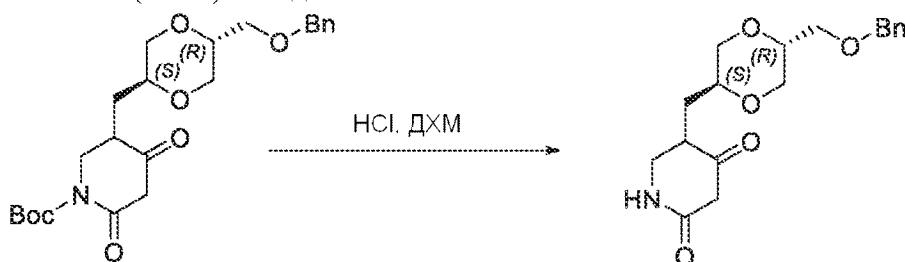
смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. гипосульфита натрия (водн.) (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1,3 г, 88,97%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 349.



К перемешиваемой смеси (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1 г, 2,872 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, 3,446 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляют LiHMDS (1,44 г, 8,616 ммоль, 3 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь подкисляют до pH 5 с HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (4:1) с получением трет-бутил 5-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 28,11%) в виде светло-зеленого масла.

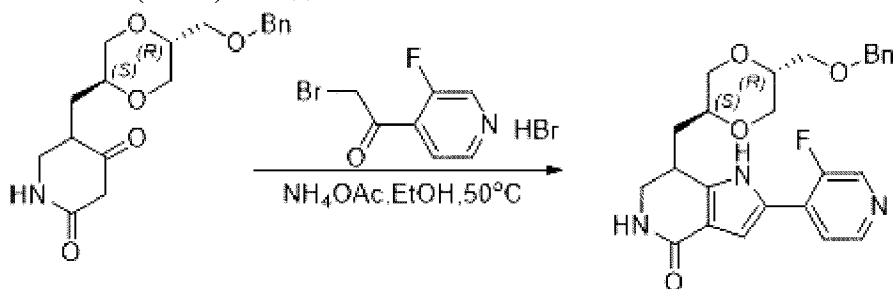
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 434.



В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,307 ммоль, 1 экв.), HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:2) с получением 5-

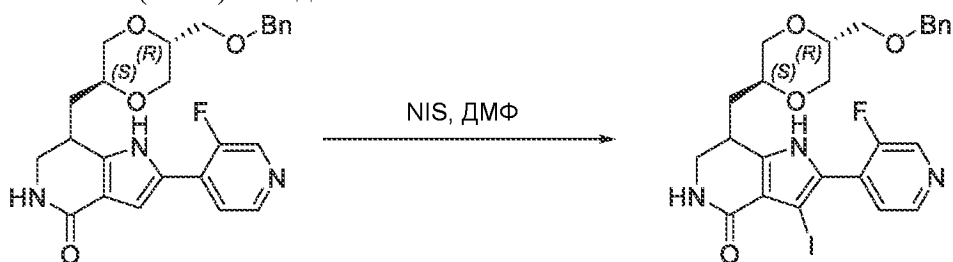
{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}пиперидин-2,4-диона (650 мг, 84,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 334.



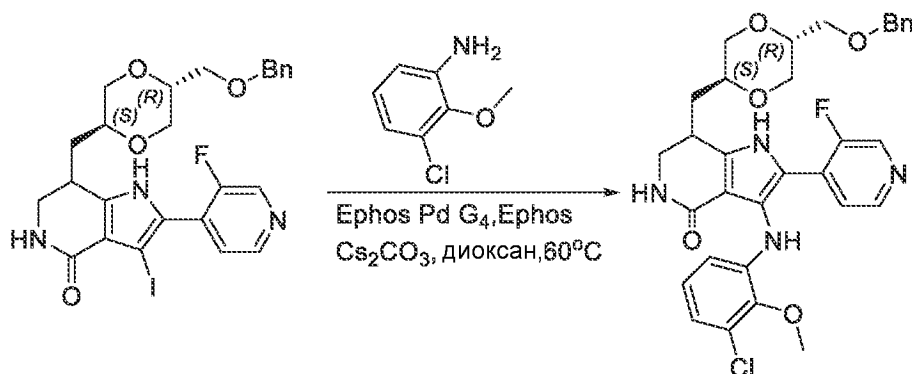
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 5--{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}пиперидин-2,4-дион (500 мг, 1,500 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-фторпирдин-4-ил)этанон (490,48 мг, 2,250 ммоль, 1,5 экв.), NH₄OAc (1156,07 мг, 15,000 ммоль, 10 экв.) и EtOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 5 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. После реакции, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕtОAc (1:1) с получением 7-{{{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпирдин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (400 мг, 59,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 452.



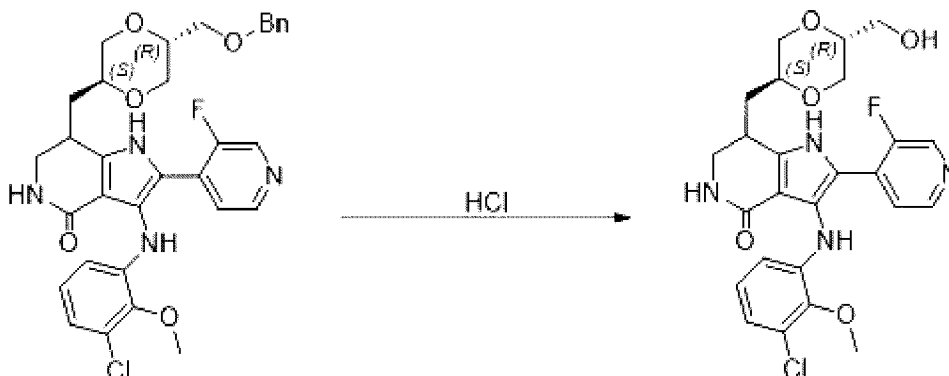
К перемешиваемому раствору 7-{{{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпирдин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (500 мг, 1,107 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (298,98 мг, 1,328 ммоль, 1,2 экв.) порциями при -35°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (4x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЕtОAc 1:1) с получением 7-{{{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпирдин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (420 мг, 65,68%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 578.



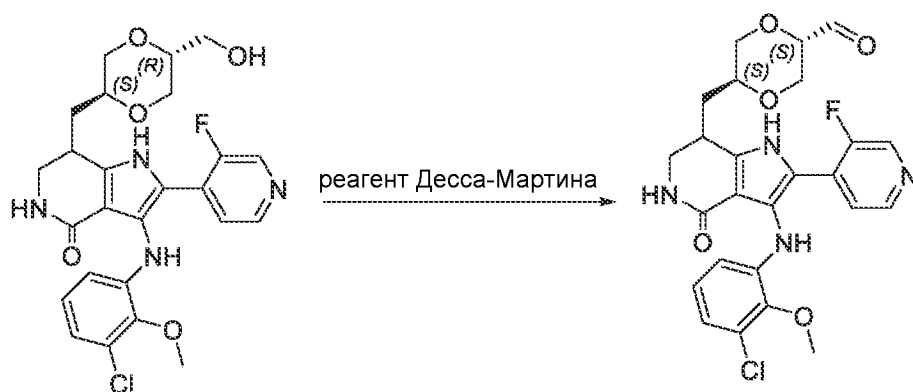
К раствору 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,693 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (451,43 мг, 1,386 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Ephos Pd G4 (63,64 мг, 0,069 ммоль, 0,1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилин (131,02 мг, 0,832 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (320 мг, 76,09%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 607.



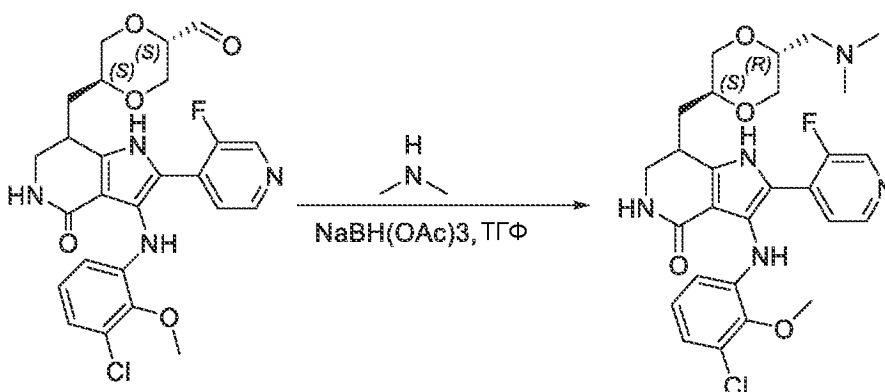
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,165 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:4) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{{(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 93,95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 517.



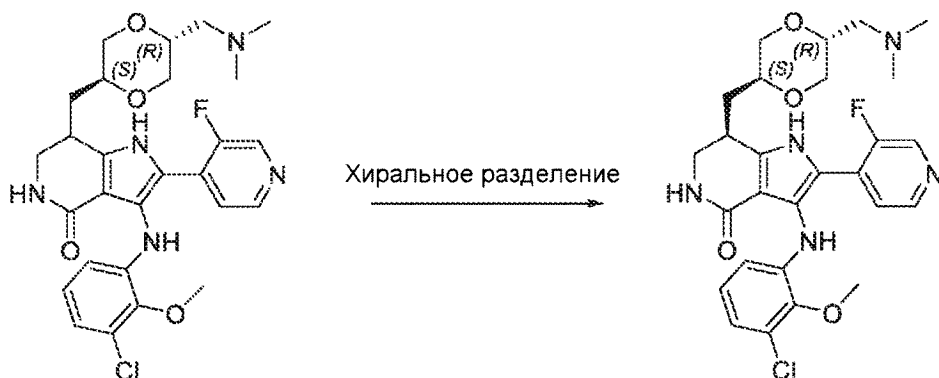
В 50 мл круглодонную колбу добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{[(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,193 ммоль, 1 экв.), Десс-Мартин (90,25 мг, 0,212 ммоль, 1,1 экв.) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении с получением (2S,5S)-5-(3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (95 мг, 95,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 515.



К перемешиваемой смеси (2S,5S)-5-(3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил)метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (50 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и диметиламина (5,25 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляют NaBH(OAc)3 (20,58 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na2SO4. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:3) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{[(2S,5R)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30 мг, 56,79%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.

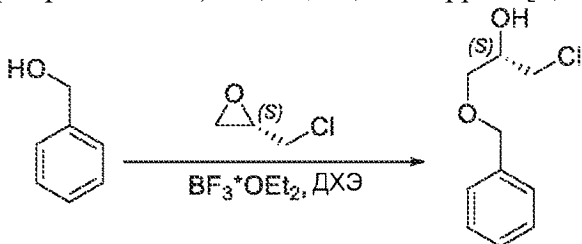


3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (40 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.) применяют для хирального разделения (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: ИПС--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 19 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,92; ВУ2 (мин): 9,81; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 4) и 2 пик отделяют от продукта, постпик представляет собой продукт (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (5 мг, 12,50%). Это дает (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (5 мг, 12,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,44 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,0, 5,3 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,67 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,86 (дд, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 3,79 (тд, J=8,5, 7,0, 4,3 Гц, 2H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,46-3,34 (м, 2H), 2,48-2,34 (м, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,83-1,67 (м, 2H).

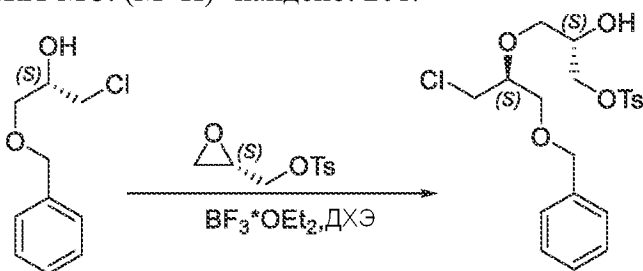
Пример 109. (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*R*,5*S*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (9,2 мг, 4,35%). Это дает (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*R*,5*S*)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (**соединение 563**)



К перемешиваемому раствору/смеси бензилового спирта (1 г, 9,247 ммоль, 1 экв.) и (-)-эпихлоргидрина (0,94 г, 10,172 ммоль, 1,1 экв.) в ДХЭ (20 мл, 252,653 ммоль, 27,32

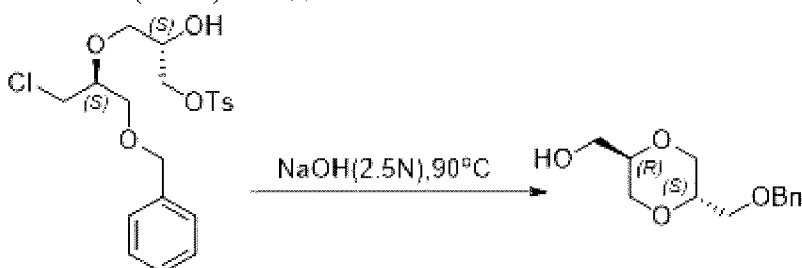
экв.) добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,13 г, 0,925 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением воды (20 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях ($\text{АЦН}/\text{H}_2\text{O}=3/7$) с получением (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (800 мг, 43,11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 201.



К перемешиваемому раствору (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (72 г, 358,816 ммоль, 1 экв.) и (2R)-оксиран-2-илметил 4-метилбензолсульфоната (24,57 г, 107,645 ммоль, 0,3 экв.) в ДХЭ (1,5 л) добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,55 мл, 35,882 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Остаток промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2x1 л). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 40% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает (2R)-1-((2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил)окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ол (34 г, 22,09%) в виде бесцветного масла.

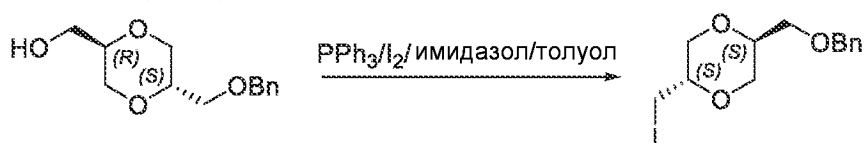
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 429.



Раствор (2R)-1-((2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил)окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ола (34 г, 79,269 ммоль, 1 экв.) в NaOH (130 мл, 1,5N) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем его нагревают до 90°C перемешивают в течение 4 ч в атмосфере азота. После этого реакцию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь тогда повторно нагревают до 90°C в течение примерно 2 ч и наконец, охлаждают до

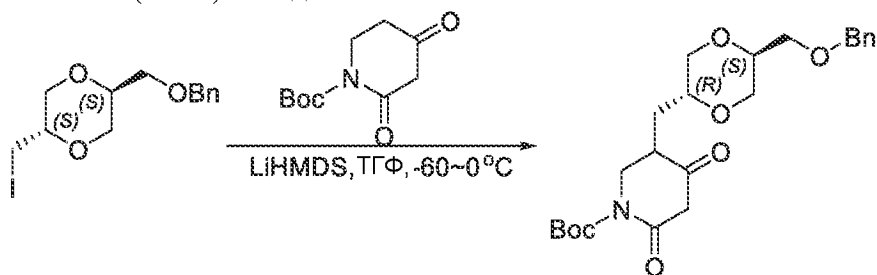
комнатной температуры. Смесь подкисляют до pH 6 с 1N HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 x мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 50% - 60% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанол (6,1 г, 32,29%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 239.



К перемешиваемому раствору [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанола (1 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и имидазола (0,57 г, 8,394 ммоль, 2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляют PPh₃ (1,10 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и йод (1,07 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют ТГФ (4 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. гипосульфита натрия (водн.) (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1,3 г, 88,97%) в виде бесцветного масла.

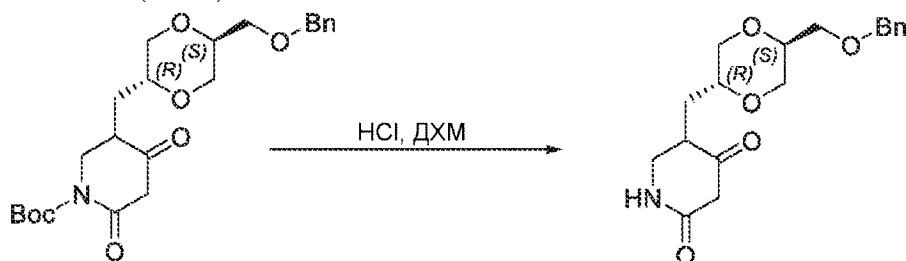
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 349.



К перемешиваемой смеси (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1 г, 2,872 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, 3,446 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляют LiHMDS (1,44 г, 8,616 ммоль, 3 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь подкисляют до pH 5 с HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над

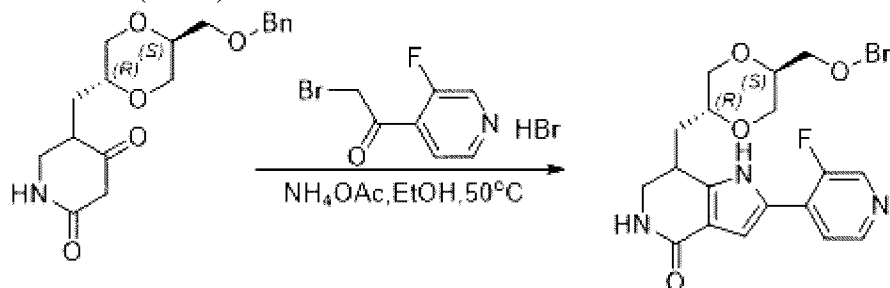
безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (4:1) с получением трет-бутил 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 28,11%) в виде светло-зеленого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 434.



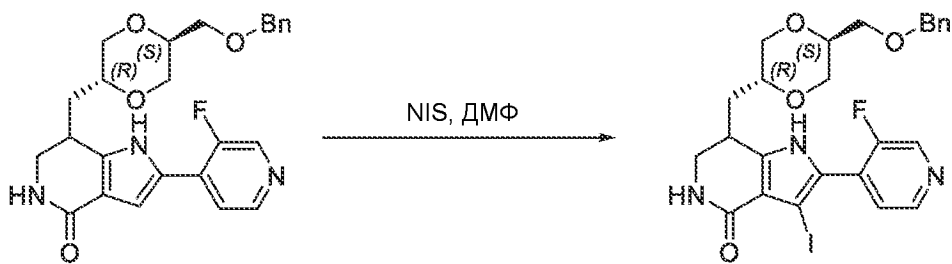
В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,307 ммоль, 1 экв.), HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:2) с получением 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}пиперидин-2,4-диона (650 мг, 84,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 334.



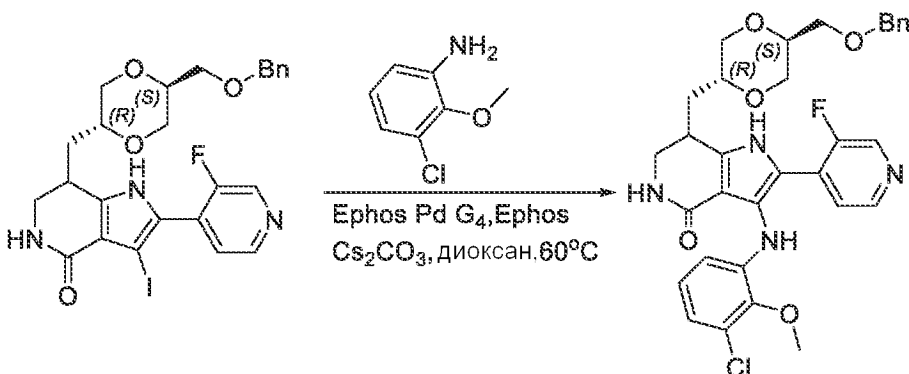
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}пиперидин-2,4-дион (500 мг, 1,500 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-фторпирдин-4-ил)этанон (490,48 мг, 2,250 ммоль, 1,5 экв.), NH₄OAc (1156,07 мг, 15,000 ммоль, 10 экв.) и EtOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 5 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. После реакции, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 7-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпирдин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пирдин-4-она (400 мг, 59,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 452.



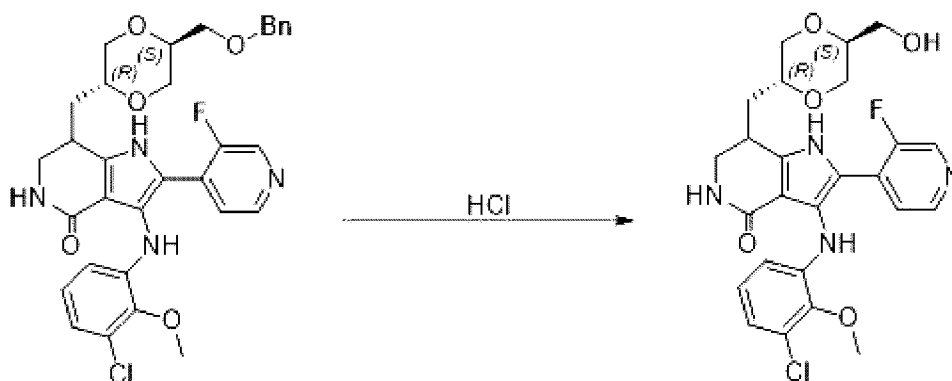
К перемешиваемому раствору 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,107 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (298,98 мг, 1,328 ммоль, 1,2 экв.) порциями при -35°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (4x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/EtOAc 1:1) с получением 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (420 мг, 65,68%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 578.



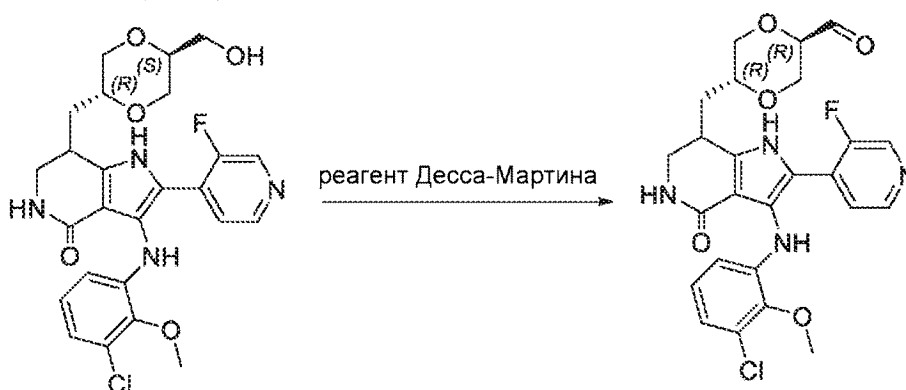
К раствору 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,693 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (451,43 мг, 1,386 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Ephos Pd G4 (63,64 мг, 0,069 ммоль, 0,1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилин (131,02 мг, 0,832 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1) с получением 7-[[[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил]-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (320 мг, 76,09%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 607.



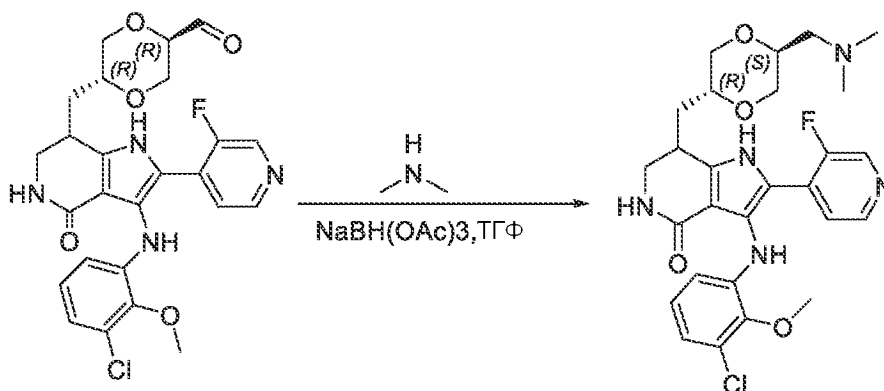
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,165 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:4) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{{(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (80 мг, 93,95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 517.



В 50 мл круглодонную колбу добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{{(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,193 ммоль, 1 экв.), Десс-Мартин (90,25 мг, 0,212 ммоль, 1,1 экв.) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении с получением (2S,5S)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (95 мг, 95,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 515.



К перемешиваемой смеси (2*S*,5*S*)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (50 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и диметиламина (5,25 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляют NaBH(OAc)3 (20,58 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na2SO4. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:3) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*S*,5*R*]-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (30 мг, 56,79%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.



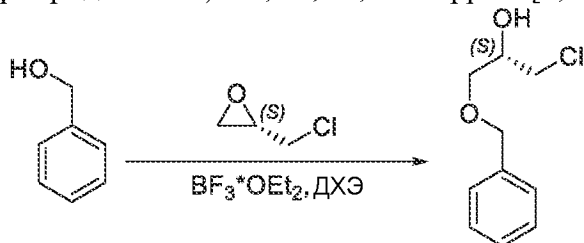
(2*R*,5*R*)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегид (200 мг, 0,388 ммоль, 1 экв.) применяют для хирального разделения (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH3-МеОН)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: ИПС--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 19 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,92; ВУ2 (мин): 9,81; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 4) и 2 пик отделяют от продукта, предпик представляет собой продукт (7*R*^{*})-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2*R*,5*S*]-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-

(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (9,2 мг, 4,35%). Это дает (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{[(2R,5S)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (9,2 мг, 4,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.

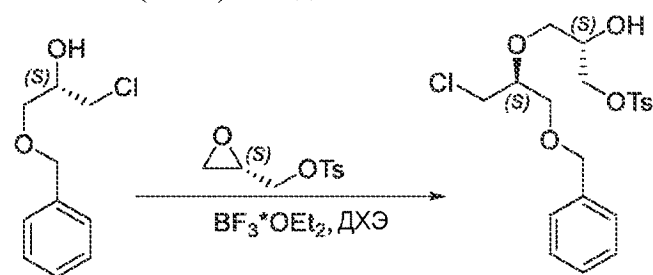
¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,2, 1,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=6,9, 5,2 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,91 (дд, J=11,5, 2,6 Гц, 1H), 3,82-3,68 (м, 3H), 3,61 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,49-3,37 (м, 3H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,43 (дд, J=13,1, 7,6 Гц, 1H), 2,35 (д, J=3,7 Гц, 1H), 2,32 (с, 6H), 1,87 (ддд, J=14,3, 7,6, 3,6 Гц, 1H), 1,75 (ддд, J=14,6, 8,4, 6,7 Гц, 1H).

Пример 110. (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{[(2R,5S)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (14,9 мг, 7,05%). Это дает (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{[(2R,5S)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 562**)



К перемешиваемому раствору/смеси бензилового спирта (1 г, 9,247 ммоль, 1 экв.) и (-)-эпихлоргидрина (0,94 г, 10,172 ммоль, 1,1 экв.) в ДХЭ (20 мл, 252,653 ммоль, 27,32 экв.) добавляют BF₃·Et₂O (0,13 г, 0,925 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением воды (20 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (АЦН/Н₂O=3/7) с получением (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (800 мг, 43,11%) в виде белого твердого вещества.

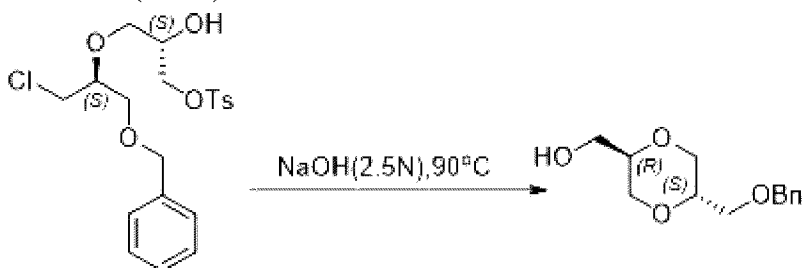
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 201.



К перемешиваемому раствору (2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола (72 г, 358,816 ммоль, 1 экв.) и (2R)-оксиран-2-илметила 4-метилбензолсульфоната (24,57 г,

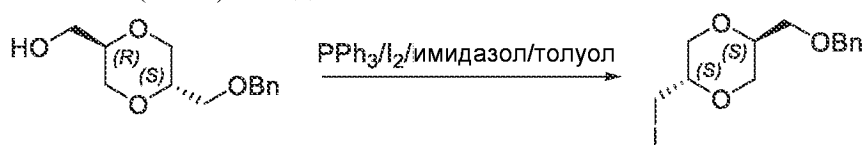
107,645 ммоль, 0,3 экв.) в ДХЭ (1,5 L) добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4,55 мл, 35,882 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Остаток промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×1 л). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 40% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает (2R)-1-{[(2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил]окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ол (34 г, 22,09%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 429.



Раствор (2R)-1-{[(2R)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ил]окси}-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропан-2-ола (34 г, 79,269 ммоль, 1 экв.) в NaOH (130 мл, 1,5N) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем его нагревают до 90°C перемешивают в течение 4 ч в атмосфере азота. После этого реакцию охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь тогда повторно нагревают до 90°C в течение примерно 2 ч и наконец, охлаждают до комнатной температуры. Смесь подкисляют до pH 6 с 1N HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 x мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×2 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 50% - 60% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанол (6,1 г, 32,29%) в виде бесцветного масла.

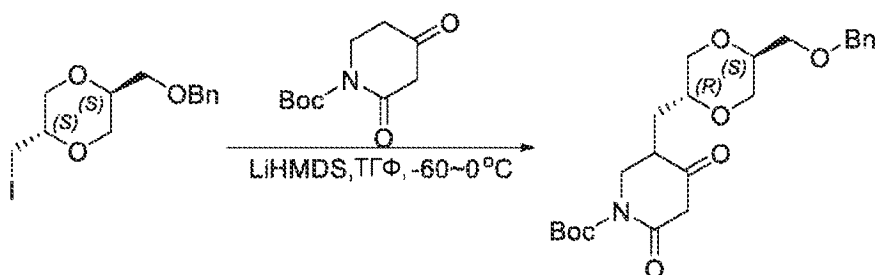
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 239.



К перемешиваемому раствору [(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метанола (1 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и имидазола (0,57 г, 8,394 ммоль, 2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляют PPh_3 (1,10 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) и йод (1,07 г, 4,197 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной

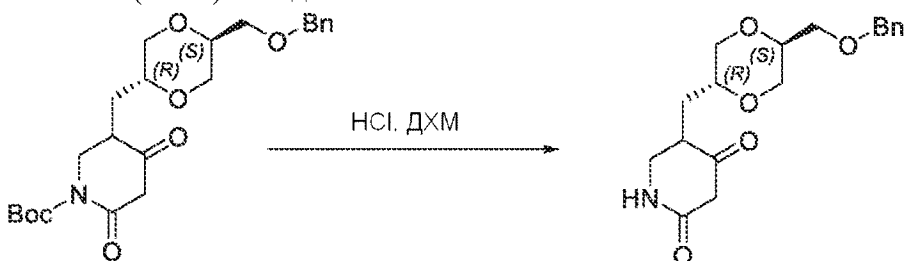
выше смеси добавляют ТГФ (4 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. гипосульфита натрия (водн.) (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x2 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1,3 г, 88,97%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 349.



К перемешиваемой смеси (2R,5R)-2-[(бензилокси)метил]-5-(йодметил)-1,4-диоксана (1 г, 2,872 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (0,73 г, 3,446 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляют LiHMDS (1,44 г, 8,616 ммоль, 3 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь подкисляют до pH 5 с HCl (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (4:1) с получением трет-бутил 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 28,11%) в виде светло-зеленого масла.

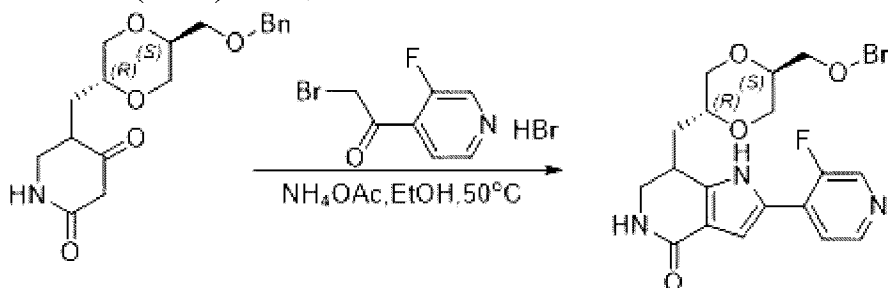
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 434.



В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-{[(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,307 ммоль, 1 экв.), HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

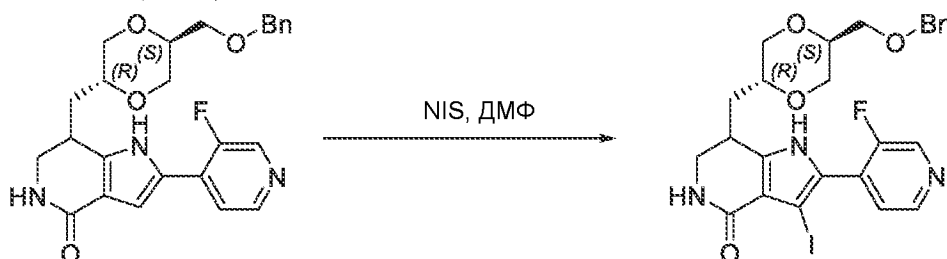
колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕtОAc (1:2) с получением 5-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}пиперидин-2,4-диона (650 мг, 84,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 334.



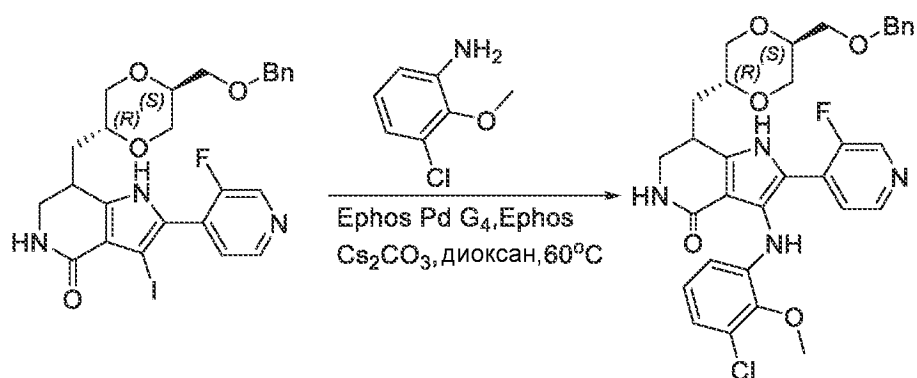
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 5-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}пиперидин-2,4-дион (500 мг, 1,500 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-фторпиридин-4-ил)этанон (490,48 мг, 2,250 ммоль, 1,5 экв.), NH₄OAc (1156,07 мг, 15,000 ммоль, 10 экв.) и EtOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 5 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. После реакции, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕtОAc (1:1) с получением 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 59,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 452.



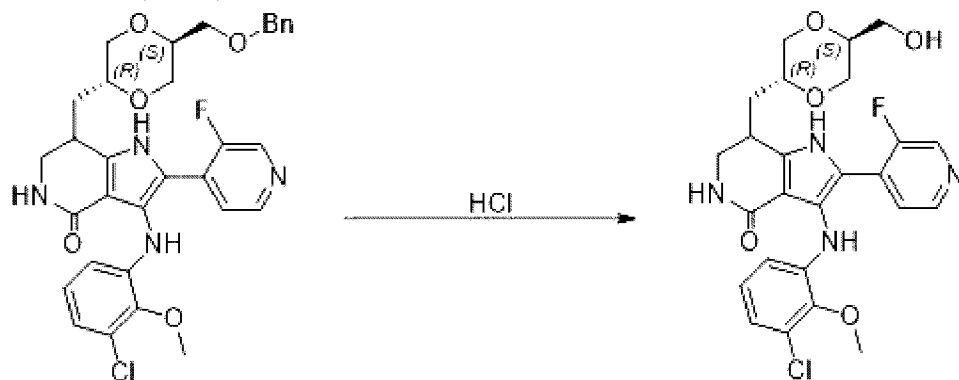
К перемешиваемому раствору 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,107 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (298,98 мг, 1,328 ммоль, 1,2 экв.) порциями при -35°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (4x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЕtОAc 1:1) с получением 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (420 мг, 65,68%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 578.



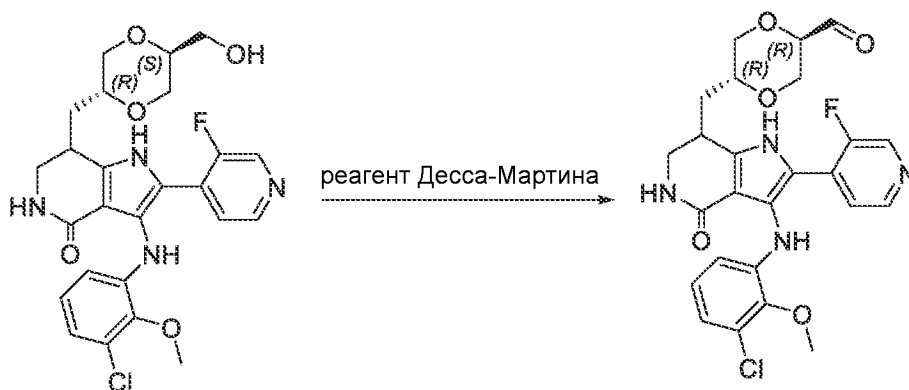
К раствору 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 0,693 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (451,43 мг, 1,386 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют Ephos Pd G₄ (63,64 мг, 0,069 ммоль, 0,1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (131,02 мг, 0,832 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (320 мг, 76,09%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 607.



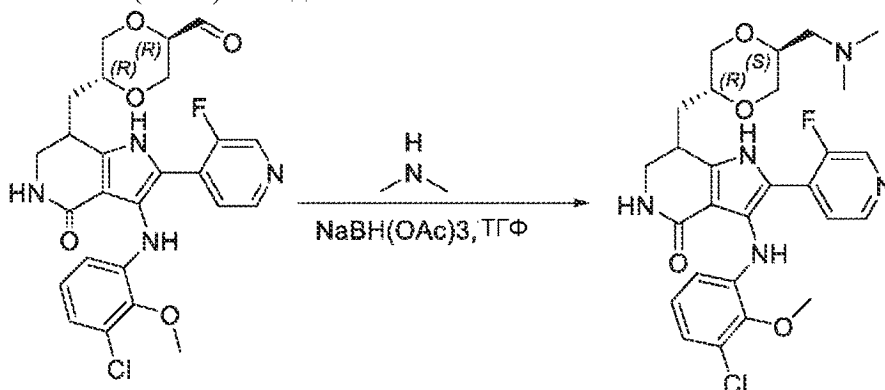
В 100 мл круглодонную колбу добавляют 7-{{(2S,5R)-5-[(бензилокси)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,165 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:4) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-{{(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 93,95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 517.



В 50 мл круглодонную колбу добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[[2S,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100 мг, 0,193 ммоль, 1 экв.), Десс-Мартин (90,25 мг, 0,212 ммоль, 1,1 экв.) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После реакции, смесь концентрируют при пониженном давлении с получением (2S,5S)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегида (95 мг, 95,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 515.



К перемешиваемой смеси (2S,5S)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегид (50 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и диметиламина (5,25 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляют NaBH(OAc)3 (20,58 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) по каплям при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при -20°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x40 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:3) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2S,5R)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30 мг, 56,79%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.

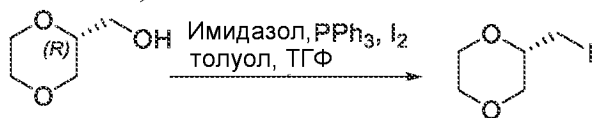


(2R,5R)-5-({3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}метил)-1,4-диоксан-2-карбальдегид (200 мг, 0,388 ммоль, 1 экв.) применяют для хирального разделения (Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1 (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: ИПС--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В - 20% В за 19 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,92; ВУ2 (мин): 9,81; Растворитель образца: EtOH:ДХМ=1:1; Объем впрыска: 0,8 мл; Количество прогонов: 4) и 2 пик отделяют от продукта, постпик представляет собой продукт (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{{(2R,5S)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,9 мг, 7,05%). Это дает (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{{(2R,5S)-5-[(диметиламино)метил]-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (14,9 мг, 7,05%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544.

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,44 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=5,3, 1,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,1, 5,3 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,67 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,90-3,75 (м, 2H), 3,80 (с, 1H), 3,64-3,54 (м, 1H), 3,52-3,33 (м, 3H), 3,31 (с, 1H), 2,47 (дд, J=13,1, 7,6 Гц, 1H), 2,43-2,36 (м, 1H), 2,35 (с, 6H), 1,75 (с, 1H), 1,76-1,67 (м, 1H).

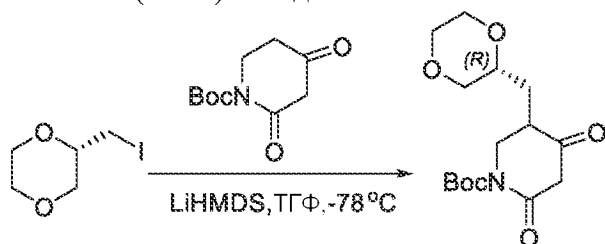
Пример 111. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 570)



К суспензии (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метанола (100,00 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) в толуоле (1000 мл) и ТГФ (500 мл) добавляют имидазол (115,2 г, 1,69 моль, 2,00 экв.), PPh₃ (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) при комнатной температуре, I₂ (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) добавляют при 0 градусах С. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл насыщенным раствором Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученный остаток

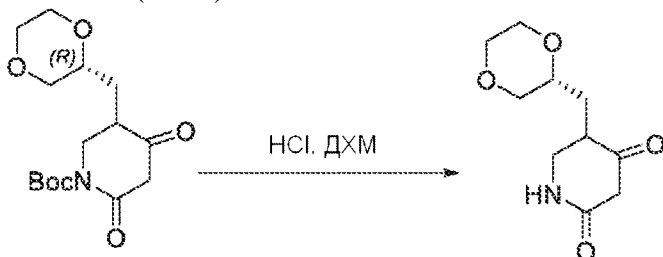
очищают на диоксиде кремния (EtOAc/ПЭ=1:6) с получением 130 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 229.



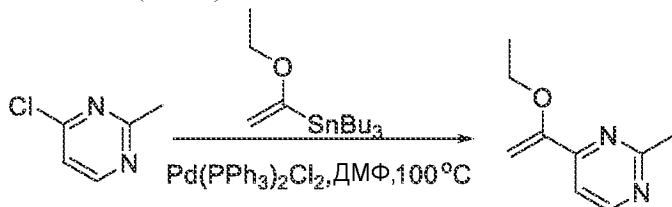
К суспензии (S)-2-(йодметил)-1,4-диоксана (104,00 г, 0,457 моль, 1,40 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (70,00 г, 0,327 моль, 1,00 экв.) в ТГФ (1000 мл) добавляют по каплям LiHMDS (1,37 л, 1,37 моль, 3,00 экв.) при -60°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл HCl (5%) при 0 градусах. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученный остаток очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/EtOAc, 1:1) с получением 45 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 314.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (45,00 г) в ДХМ (300 мл) добавляют HCl (150 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0 градусах С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 30 г неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

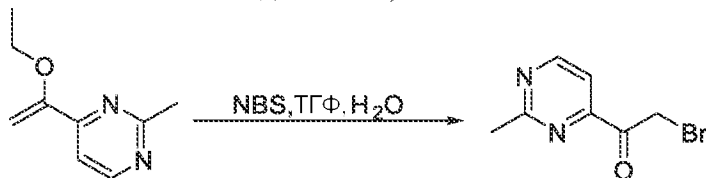
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 214.



Смесь 4-хлор-2-метилпиримидина (20,00 г, 156,2 ммоль, 1,00 экв.), трибутил (1-этоксивинил)станнана (45,82 г, 468 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,86 г, 15,6 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФ (200,00 мл) перемешивают в течение 12 ч при 100 градусах С. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30

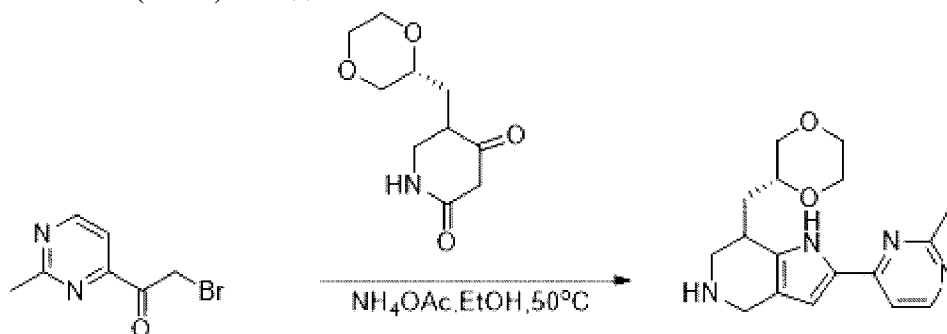
мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕтОАс (5:1) с получением 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидин 17 г (66%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 165,0.



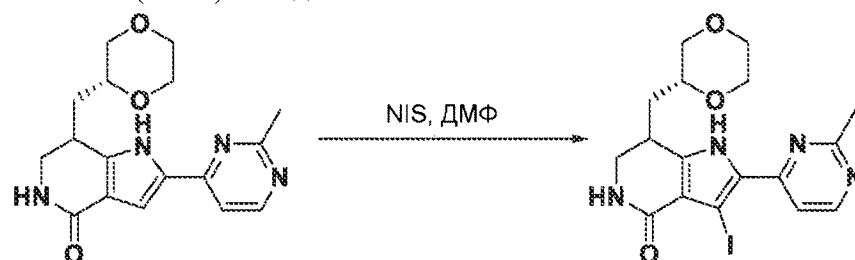
Смесь 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина (17,00 г, 103,0 ммоль, 1,00 экв.), NBS (30,13 г, 133,9 ммоль, 1,30 экв.) и H_2O (15 мл) в ТГФ (150 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ЕтОАс (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она 18 г неочищенный в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 215.



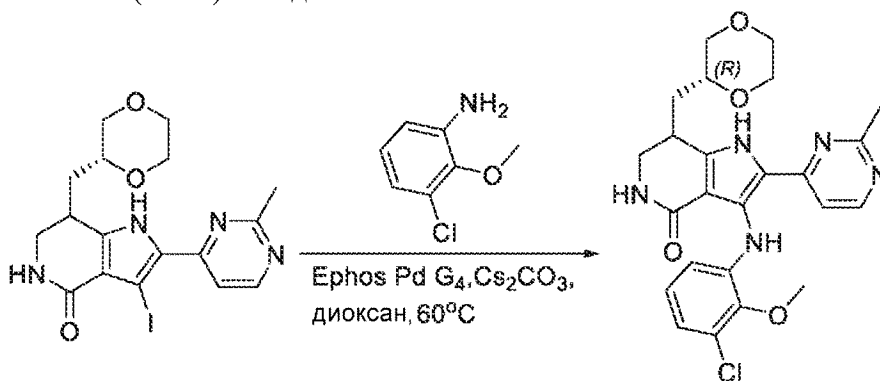
Смесь 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)пиперидин-2,4-диона (14 г, 83 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она (18 г, 107 ммоль, 1,3 экв.) и NH_4OAc (50,3 г, 830 ммоль, 10 экв.) в ЕтОН (150,0 мл) перемешивают при 50 градусах С в течение 3 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ЕтОАс (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)) с получением 7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (9 г, 57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 329.



К перемешиваемой смеси 7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17 г, 51,6 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (150 мл) добавляют NIS (15,1 г, 67,8 ммоль, 1,3 экв.) при 0 градусах С. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH (20:1)) с получением 7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 455.

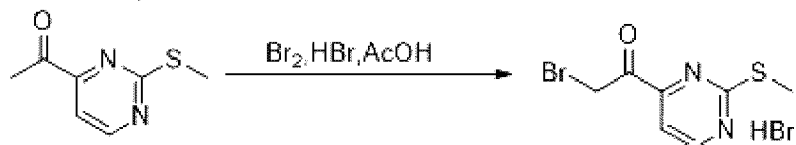


Смесь 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (7 г, 15,409 ммоль, 1 экв.) Cs₂CO₃ (10,04 г, 30,818 ммоль, 2 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (3,16 г, 20,032 ммоль, 1,3 экв.) и Ephos Pd G4 (2,12 г, 2,311 ммоль, 0,15 экв.) в ДМФ перемешивают в течение 3 ч при 60°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (5 г) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: MeOH----препаративная; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 60% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5;) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (пик 2, 1,5814 г, 21,21%) в виде оранжевого твердого вещества

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 484.

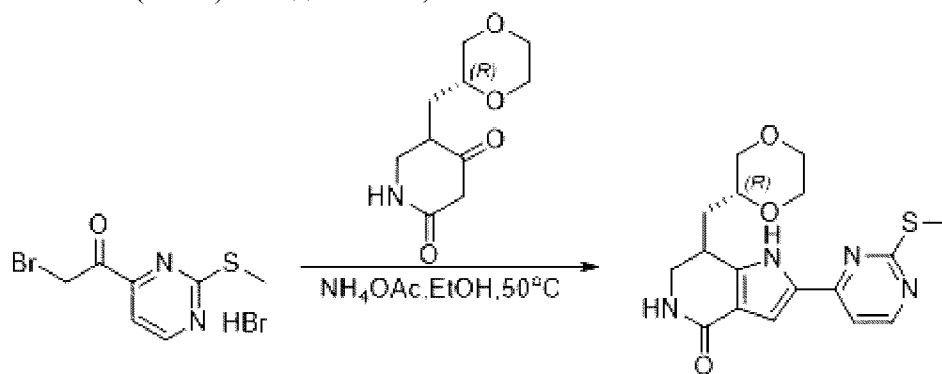
¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,41-11,26 (м, 1H), 8,40-8,29 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 6,85-6,68 (м, 3H), 6,37-6,29 (м, 1H), 5,61-5,52 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 3H), 4,05-3,73 (м, 5H), 3,50-3,35 (м, 4H), 2,78-2,66 (м, 3H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

Пример 112. (7R)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он

(соединение 569)

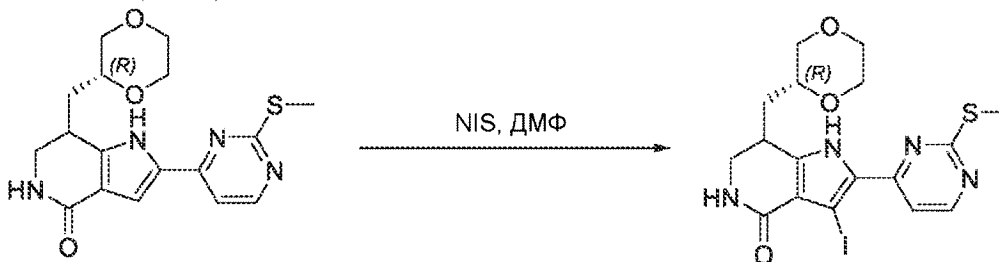
К перемешиваемой смеси 1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (20 г, 118,899 ммоль, 1 экв.) и HBr (20,00 мл, 684,858 ммоль, 5,76 экв.) в AcOH (60 мл) добавляют Br₂ (24,70 г, 154,569 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают этилацетатом (3×20 мл). Это дает гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (28 г, 71,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 246,95.



К перемешиваемому раствору 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (3,2 г, 15,007 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляют гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (5,91 г, 18,008 ммоль, 1,2 экв.) и NH₄OAc (11,57 г, 150,070 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (25:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (2 г, 36,98%) в виде коричневого твердого вещества.

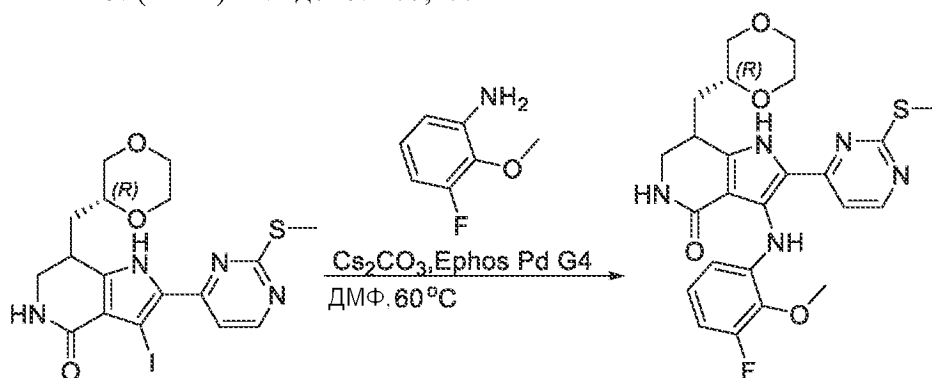
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 361,30.



К перемешиваемому раствору 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-

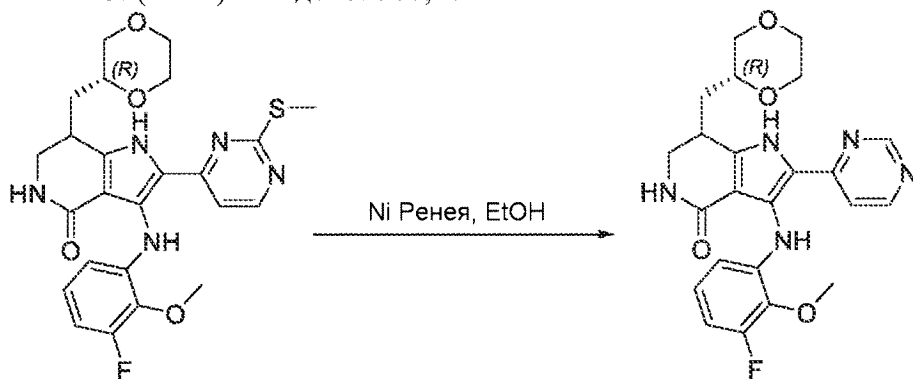
(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2 г, 5,549 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (1,50 г, 6,659 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь промывают 2×50 мл воды. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,65 г, 61,14%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 487,15.



К перемешиваемой смеси 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,1 г, 2,262 ммоль, 1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (0,96 г, 6,786 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (15 мл) добавляют Cs₂CO₃ (2,21 г, 6,786 ммоль, 3 экв.) и Ephos Pd G4 (0,21 г, 0,226 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 45% - 70% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (810 мг, 71,69%) в виде желтого твердого вещества.

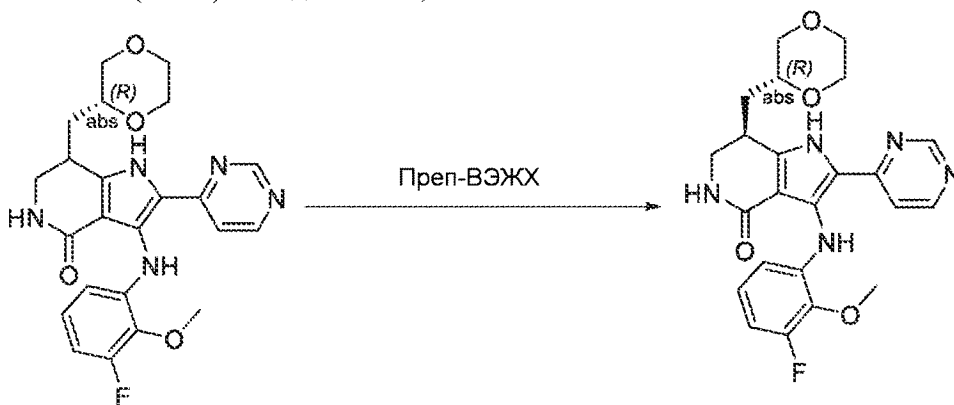
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 500,10



К перемешиваемому раствору (7S)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-

метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляют Ni Ренея (2,78 г, 32,420 ммоль, 20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 24 ч при 90°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOH (3×30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (600 мг, 81,59%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 454,15.

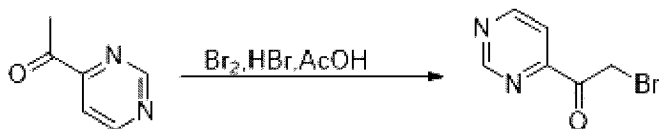


Неочищенный продукт (600 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 37% В за 10 мин, 37% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7 10) с получением (7R)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (169,8 мг, 26,29%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 454,10.

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,29 (с, 1Н), 8,72 (д, *J*=179,0 Гц, 2Н), 7,51 (с, 1Н), 7,14-6,92 (м, 1Н), 6,68 (кв, *J*=7,5 Гц, 1Н), 6,61-6,43 (м, 1Н), 6,17 (д, *J*=8,0 Гц, 1Н), 5,58 (с, 1Н), 4,12 (д, *J*=12,4 Гц, 4Н), 4,01-3,73 (м, 5Н), 3,50-3,25 (м, 4Н), 1,83-1,77 (м, 1Н), 1,54 (д, *J*=14,7 Гц, 1Н).

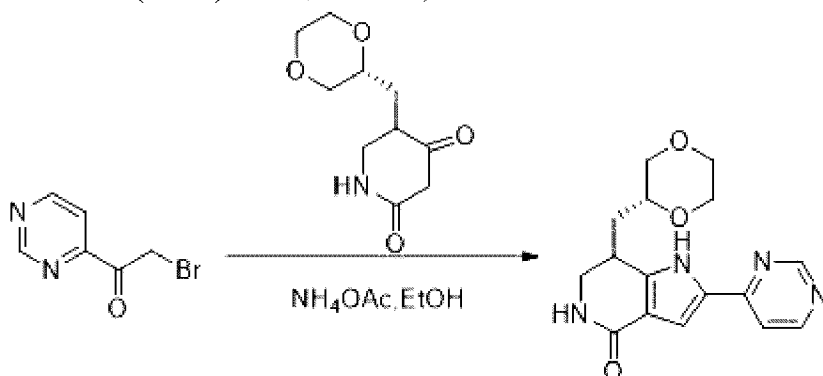
Пример 113. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 568**)



К перемешиваемому раствору 1-(пиримидин-4-ил)этанона (1 г, 8,188 ммоль, 1,00 экв.) и HBr (1,45 мл, 49,640 ммоль, 6,06 экв.) в AcOH (3 мл) добавляют Br₂ (1 г, 6,258 ммоль, 0,76 экв.) по каплям при комнатной температуре. Тогда смесь перемешивают при 60 градусах в течение 3 ч. После завершения реакции, смесь разбавляют этилацетатом.

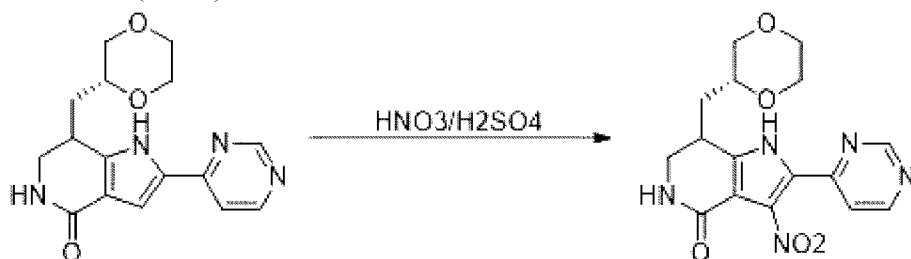
Раствор перемешивают в течение ночи. Твердое вещество фильтруют и сушат с получением 2-бром-1-(пиримидин-4-ил)этанона (1,3 г, 78,98%), в виде коричневого твердого вещества, в качестве продукта.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 200,95.



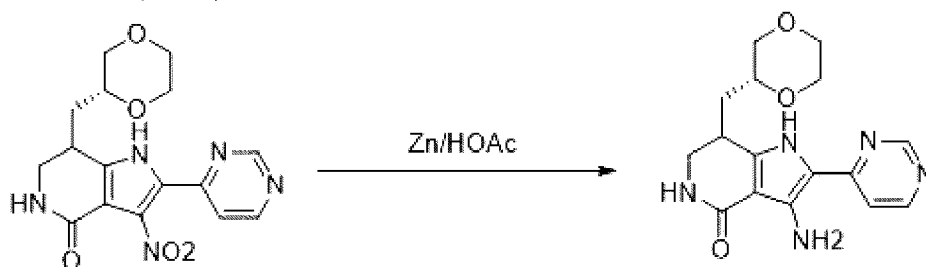
Раствор гидробромида 2-бром-1-(пиримидин-4-ил)этанона (3 г, 10,641 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) обрабатывают 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-дионом (2,27 г, 10,641 ммоль, 1 экв.) в течение 2 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением NH₄OAc (8,20 г, 106,410 ммоль, 10 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (8x100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,5 г, 44,84%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 315,10.



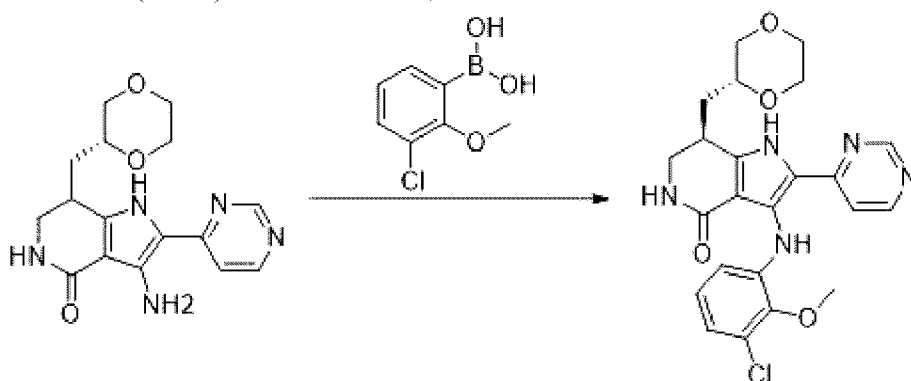
Раствор 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 2,227 ммоль, 1 экв.) в H₂SO₄ (10 мл) обрабатывают дымящей азотной кислотой (140,32 мг, 2,227 ммоль, 1 экв.) в течение 2 мин при -5°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (40 мл). Смесь подщелачивают до pH 9 с NaOH(водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (5x50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-нитро-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (800 мг, 99,97%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 360,25.



Раствор 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-нитро-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (800 мг, 2,226 ммоль, 1 экв.) в HOAc (10 мл) обрабатывают Zn (728,10 мг, 11,130 ммоль, 5 экв.) в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (30 мл). Смесь подщелачивают до pH 8 с NaOH(водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (5x300 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 3-амино-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (500 мг, 68,19%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 330,30.



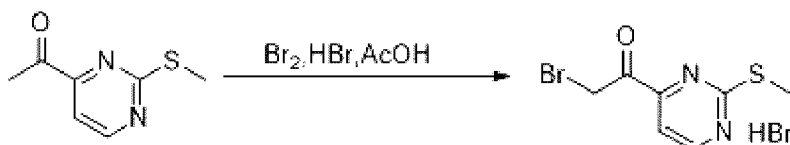
Раствор 3-амино-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,518 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксифенилбороновой кислоты (565,95 мг, 3,036 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) обрабатывают пиридином (240,16 мг, 3,036 ммоль, 2 экв.) и ТЭА (307,23 мг, 3,036 ммоль, 2 экв.) в течение 2 мин при 0°C в атмосфере азота с последующим добавлением Cu(OAc)₂ (275,74 мг, 1,518 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 50% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5. Это дает (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-

он (8,8 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 470,35.

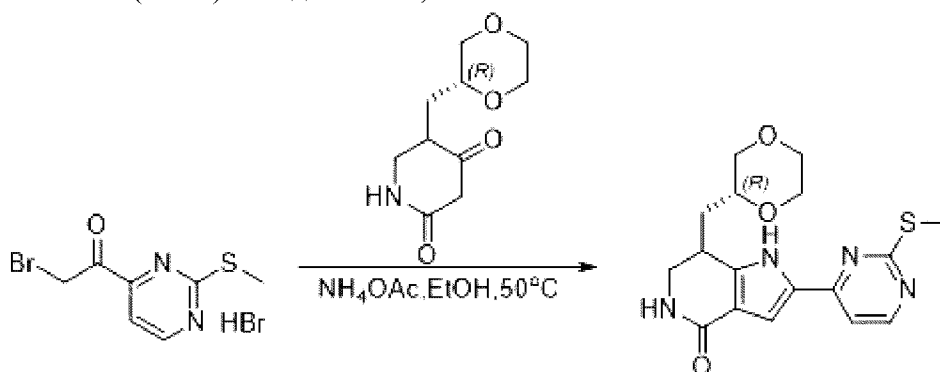
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,04 (с, 1H), 9,04 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,26-7,16 (м, 2H), 6,87-6,76 (м, 2H), 6,34 (дд, J=7,0, 2,7 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,86-3,56 (м, 5H), 3,50 (тд, J=10,6, 10,1, 3,6 Гц, 2H), 3,29-3,14 (м, 3H), 1,84 (ддд, J=14,3, 9,2, 5,3 Гц, 1H), 1,65-1,54 (м, 1H).

Пример 114. (7R)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 567**)



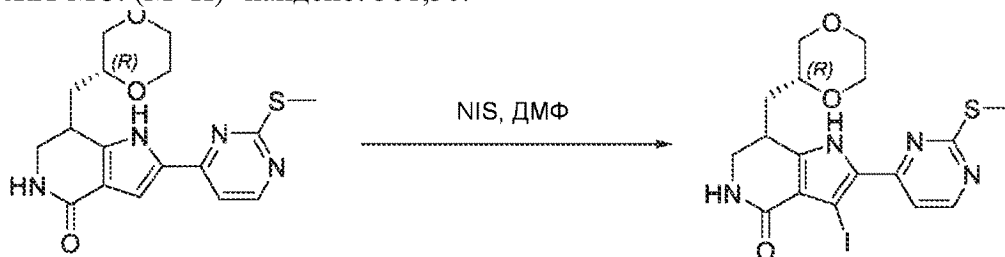
К перемешиваемой смеси 1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (20 г, 118,899 ммоль, 1 экв.) и HBr (20,00 мл, 684,858 ммоль, 5,76 экв.) в AcOH (60 мл) добавляют Br₂ (24,70 г, 154,569 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают этилацетатом (3×20 мл). Это дает гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (28 г, 71,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 246,95.



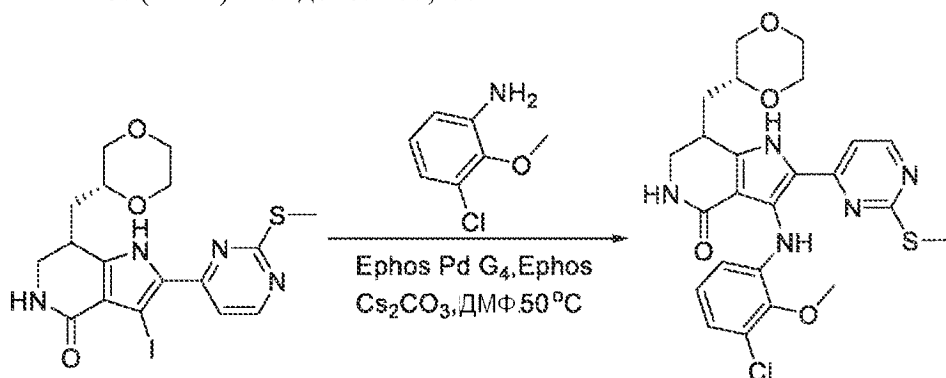
К перемешиваемому раствору 5-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]пиперидин-2,4-диона (3,2 г, 15,007 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляют гидробромид 2-бром-1-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]этанона (5,91 г, 18,008 ммоль, 1,2 экв.) и NH₄OAc (11,57 г, 150,070 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (25:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2 г, 36,98%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 361,30.



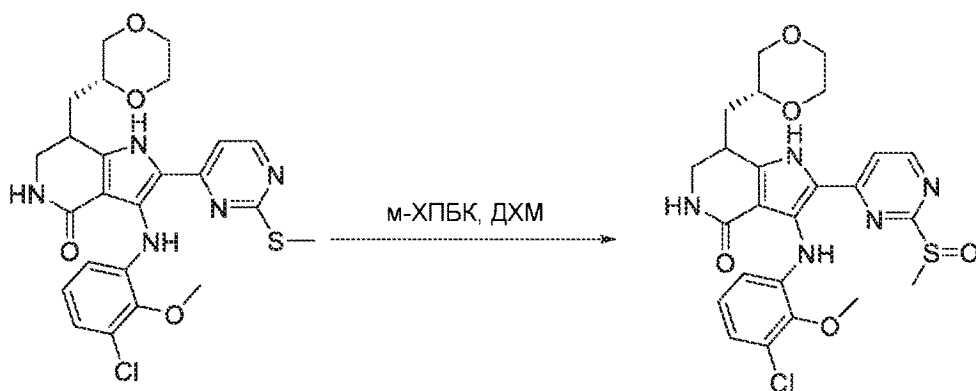
К перемешиваемому раствору 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2 г, 5,549 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NIS (1,50 г, 6,659 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Полученную смесь промывают 2×50 мл воды. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,65 г, 61,14%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 487,15.



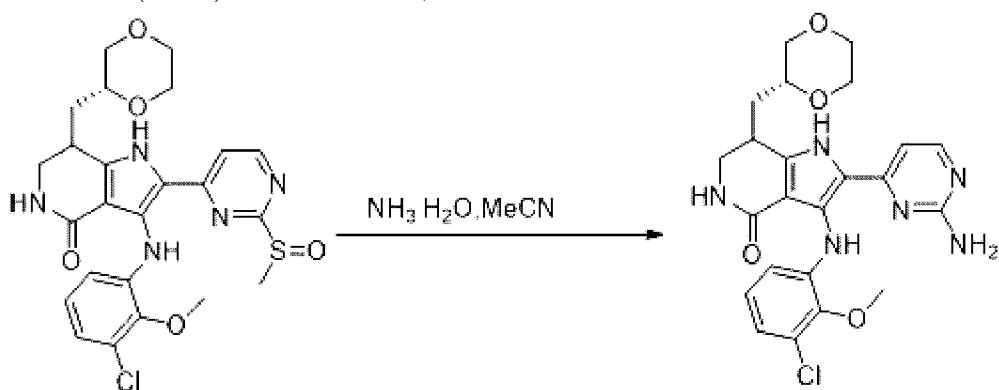
К перемешиваемой смеси 7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,5 г, 3,084 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (1,46 г, 9,252 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют Cs₂CO₃ (3,01 г, 9,252 ммоль, 3 экв.) и Ephos Pd G4 (0,28 г, 0,308 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 40% - 60% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (1 г, 62,83%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 516,30.



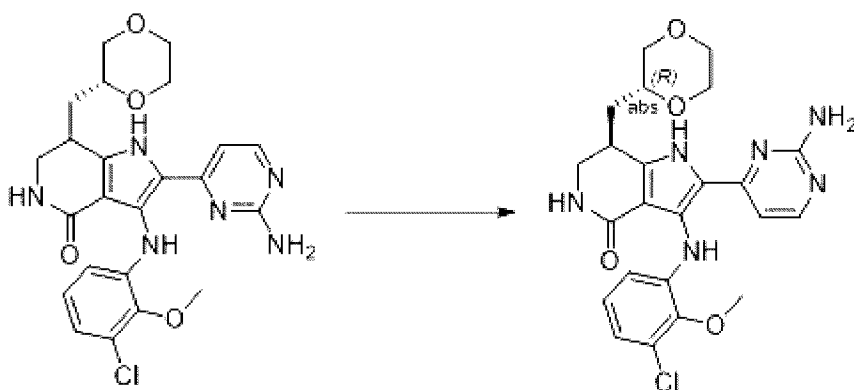
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (350 мг, 0,678 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляют м-ХПБК (234,10 мг, 1,356 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Полученную смесь промывают 3×10 мл насыщ. NaHCO₃. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (370 мг, 92,28%) в виде красноватого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 532,45.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (370 мг, 0,626 ммоль, 1 экв., 90%) в АЦН (4 мл) добавляют NH₃·H₂O (2 мл, 15,408 ммоль, 24,62 экв., 30%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 150 мг неочищенного продукта.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 485,2.

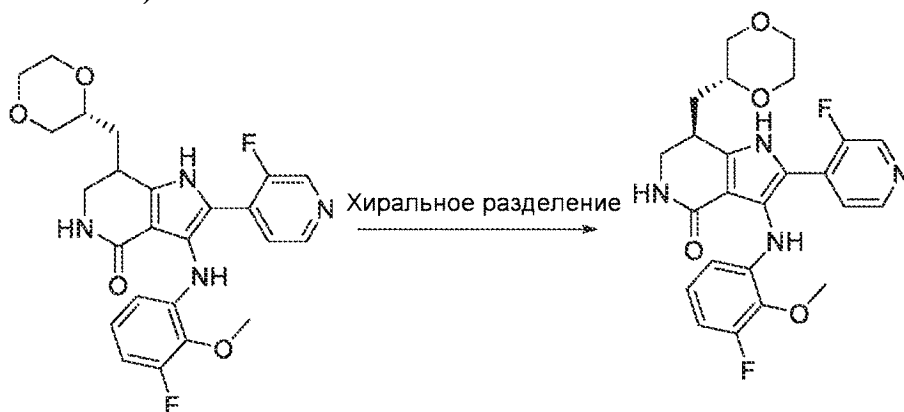


Неочищенный продукт (150 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 35% В за 10 мин, 35% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,92) с получением (7R)-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (27,9 мг, 18,40%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 485,2

¹Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,97 (с, 1Н), 7,95-7,77 (м, 2Н), 6,87-6,68 (м, 2Н), 6,40 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 5,77 (с, 2Н), 5,33 (с, 1Н), 4,05 (с, 3Н), 4,03-3,67 (м, 6Н), 3,42 (дт, J=20,4, 8,6 Гц, 4Н), 1,57 (д, J=14,7 Гц, 1Н), 1,26 (с, 1Н).

Пример 115. (7R)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 566)



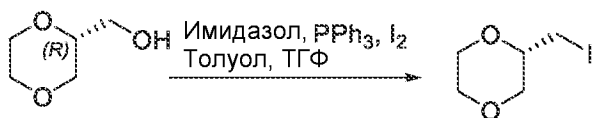
Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 60% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением (7R)-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (257,2 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: [M+H]⁺ найдено: 471.

¹Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 11,06 (с, 1Н), 8,44 (д, J=4,7 Гц, 1Н), 8,12 (д,

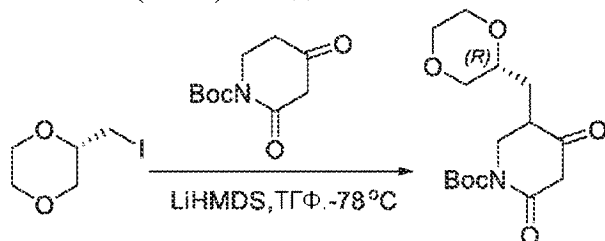
$J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 6,69-6,48 (м, 2H), 6,11-6,03 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,11 (д, $J=1,5$ Гц, 4H), 3,95-3,69 (м, 5H), 3,51-3,21 (м, 4H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,52 (д, $J=14,8$ Гц, 1H).

Пример 116. (R)-7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 605**)



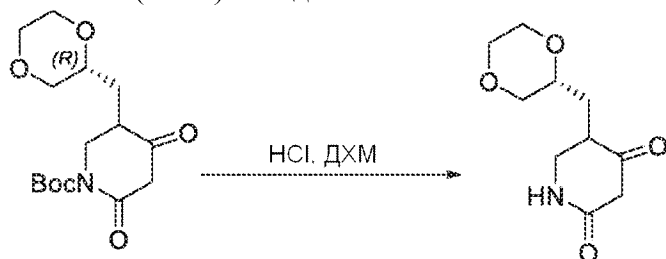
К суспензии (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метанола (100,00 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) в толуоле (1000 мл) и ТГФ (500 мл) добавляют имидазол (115,2 г, 1,69 моль, 2,00 экв.), PPh_3 (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) при комнатной температуре, I_2 (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) добавляют при 0 градусах С. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Полученный остаток очищают на диоксиде кремния (EtOAc/ПЭ=1:6) с получением 130 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 229.



К суспензии (S)-2-(йодметил)-1,4-диоксана (104,00 г, 0,457 моль, 1,40 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (70,00 г, 0,327 моль, 1,00 экв.) в ТГФ (1000 мл) добавляют по каплям LiHMDS (1,37 л, 1,37 моль, 3,00 экв.) при $-60^\circ C$. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл HCl (5%) при 0 градусах. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Полученный остаток очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/EtOAc, 1:1) с получением 45 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

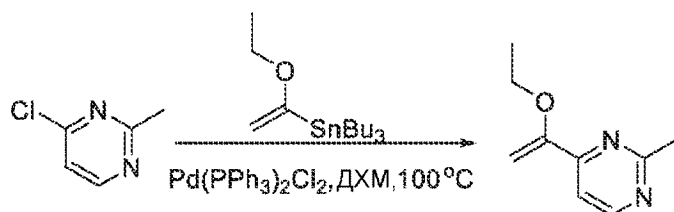
ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 314.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2,4-

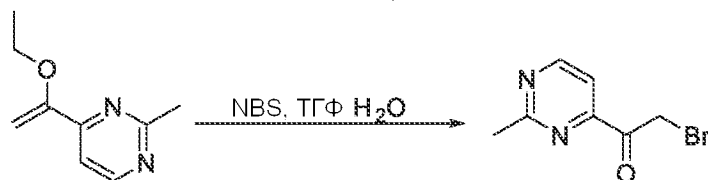
диоксопиперидин-1-карбоксилата (45,00 г) в ДХМ (300 мл) добавляют HCl (150 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0 градусах С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 30 г неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 214.



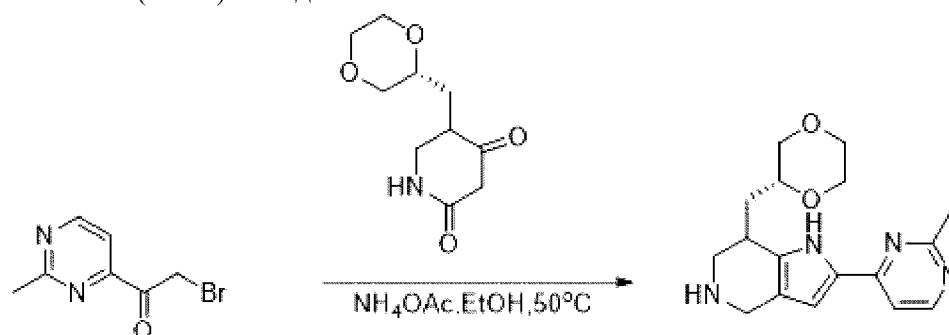
Смесь 4-хлор-2-метилпиримидина (20,00 г, 156,2 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (45,82 г, 468 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,86 г, 15,6 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФ (200,00 мл) перемешивают в течение 12 ч при 100 градусах С. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (5:1) с получением 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина 17 г (66%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: M+H найдено: 165,0.



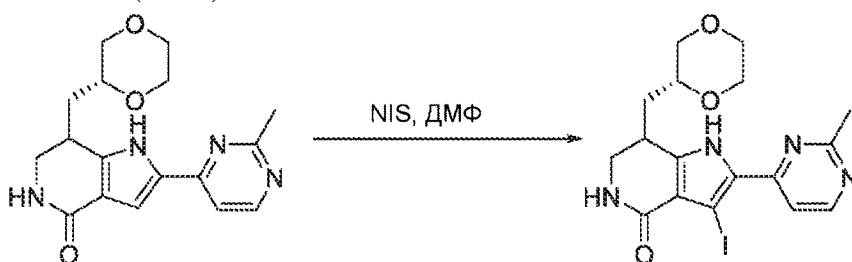
Смесь 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина (17,00 г, 103,0 ммоль, 1,00 экв.), NBS (30,13 г, 133,9 ммоль, 1,30 экв.) и H₂O (15 мл) в ТГФ (150 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-он 18 г неочищенный в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 215.



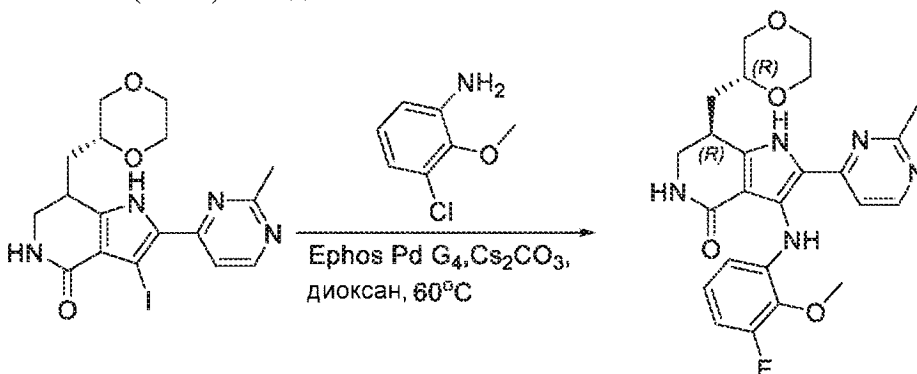
Смесь 5-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)пиперидин-2,4-диона (14 г, 83 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она (18 г, 107 ммоль, 1,3 экв.) и NH_4OAc (50,3 г, 830 ммоль, 10 экв.) в EtOH (150,0 мл) перемешивают при 50 градусах C в течение 3 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)) с получением 7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридина (9 г, 57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 329.



К перемешиваемой смеси 7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17 г, 51,6 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (150 мл) добавляют NIS (15,1 г, 67,8 ммоль, 1,3 экв.) при 0 градусах C . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)) с получением 7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 455.



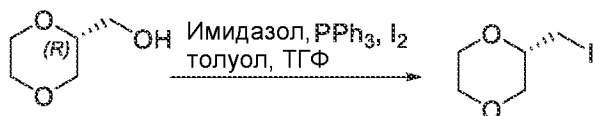
Смесь 7-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10 г, 22,013 ммоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (10,04 г, 30,818 ммоль, 2 экв.), 3-фтор-2-метоксианилина (4,04 г, 28,617 ммоль, 1,3 экв.) и EPhos Pd G4 (2,02 г, 2,201 ммоль, 0,1 экв.) в DMF перемешивают в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь

экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (9 г) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 53% В за 8 мин, 53% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 8,02) с получением (*R*)-7-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,2586 г, 11,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 468.

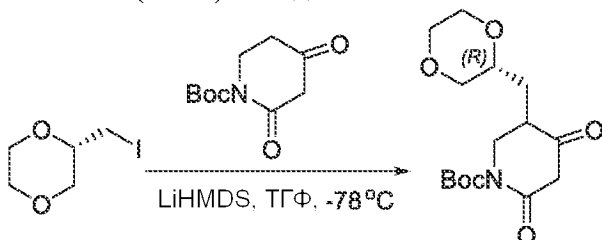
¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,42-11,20 (м, 1H), 8,43-8,25 (м, 1H), 7,69-7,56 (м, 1H), 6,93-6,81 (м, 1H), 6,78-6,68 (м, 1H), 6,61-6,54 (м, 1H), 6,26-6,16 (м, 1H), 5,51-5,37 (м, 1H), 4,22-3,78 (м, 9H), 3,50-3,34 (м, 4H), 2,78-2,68 (м, 3H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 1H).

Пример 117. (*7S*)-7-[(*2R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 604**)



К суспензии (*R*)-(1,4-диоксан-2-ил)метанола (100,00 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) в толуоле (1000 мл) и ТГФ (500 мл) добавляют имидазол (115,2 г, 1,69 моль, 2,00 экв.), PPh₃ (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) при комнатной температуре, I₂ (214,4 г, 0,847 моль, 1,00 экв.) добавляют при 0 градусах С. Смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл насыщенным раствором Na₂S₂O₃. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученный остаток очищают на диоксиде кремния (EtOAc/ПЭ=1:6) с получением 130 г (67%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

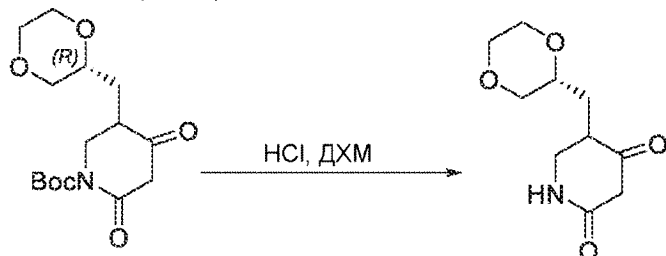
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 229.



К суспензии (*S*)-2-(йодметил)-1,4-диоксана (104,00 г, 0,457 моль, 1,40 экв.) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (70,00 г, 0,327 моль, 1,00 экв.) в ТГФ (1000 мл) добавляют по каплям LiHMDS (1,37 л, 1,37 моль, 3,00 экв.) при -60°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах в атмосфере азота. Желаемый продукт может

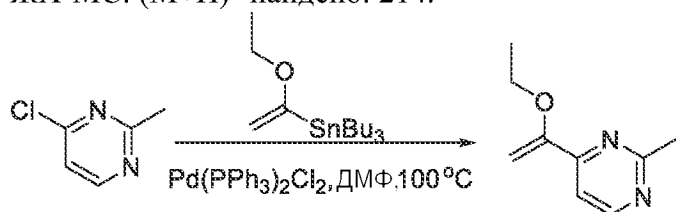
быть определен ЖХМС. Полученный раствор гасят 500 мл HCl (5%) при 0 градусах. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x250 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Полученный остаток очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/EtOAc, 1:1) с получением 45 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 314.



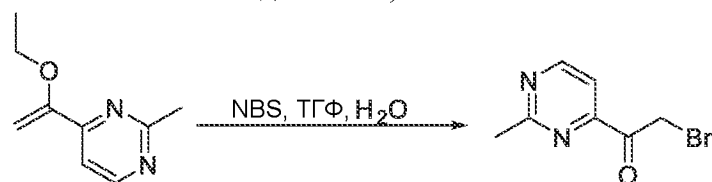
К перемешиваемой смеси трет-бутил 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (45,00 г) в ДХМ (300 мл) добавляют HCl (150 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Смесь перемешивают при 0 градусах С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 30 г неочищенного продукта, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 214.



Смесь 4-хлор-2-метилпиримидина (20,00 г, 156,2 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (45,82 г, 468 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,86 г, 15,6 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФ (200,00 мл) перемешивают в течение 12 ч при 100 градусах С. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (5:1) с получением 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина 17 г (66%) в виде желтого масла.

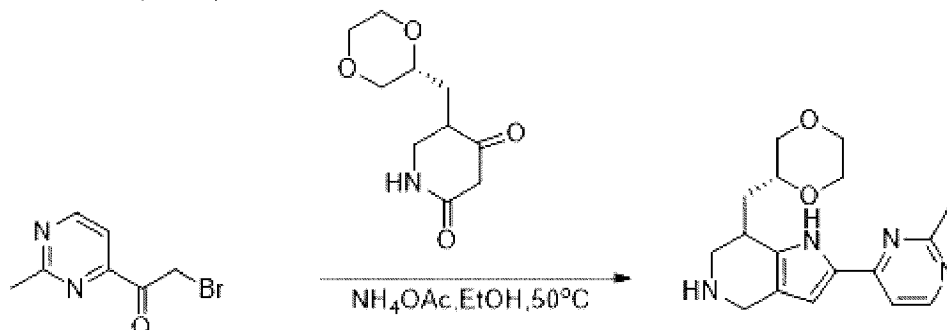
ЖХ-МС: M+H найдено: 165,0.



Смесь 4-(1-этоксивинил)-2-метилпиримидина (17,00 г, 103,0 ммоль, 1,00 экв.), NBS (30,13 г, 133,9 ммоль, 1,30 экв.) и H₂O (15 мл) в ТГФ (150 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре.

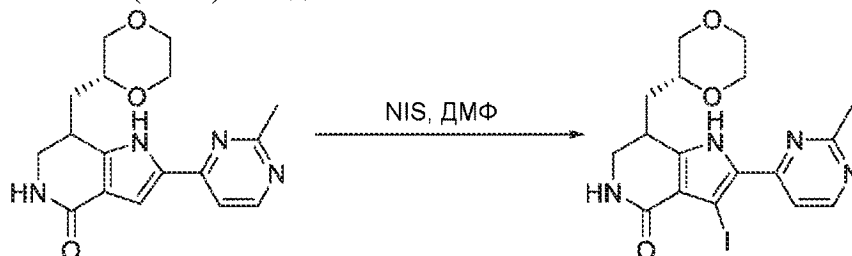
Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 18 г неочищенного 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 215.



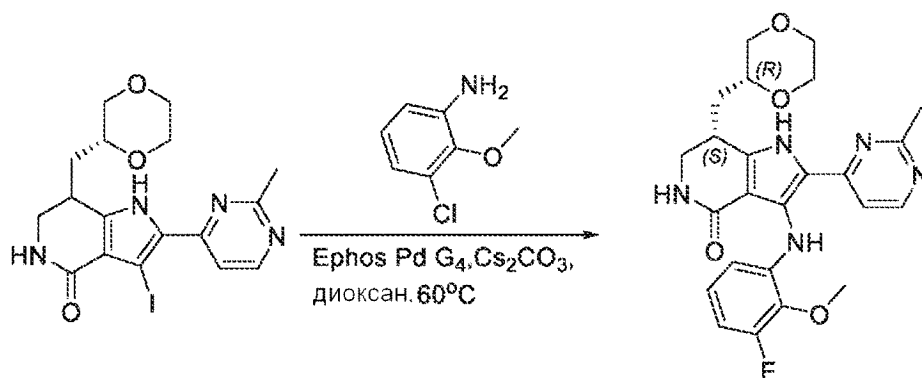
Смесь 5-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)пиперидин-2,4-диона (14 г, 83 ммоль, 1,0 экв.), 2-бром-1-(2-метилпиримидин-4-ил)этан-1-она (18 г, 107 ммоль, 1,3 экв.) и NH₄OAc (50,3 г, 830 ммоль, 10 экв.) в EtOH (150,0 мл) перемешивают при 50 градусах С в течение 3 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH (10:1)) с получением 7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (9 г, 57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 329.



К перемешиваемой смеси 7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17 г, 51,6 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (150 мл) добавляют NIS (15,1 г, 67,8 ммоль, 1,3 экв.) при 0 градусах С. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH (20:1)) с получением 7-(((R)-1,4-диоксан-2-ил)метил)-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 455.

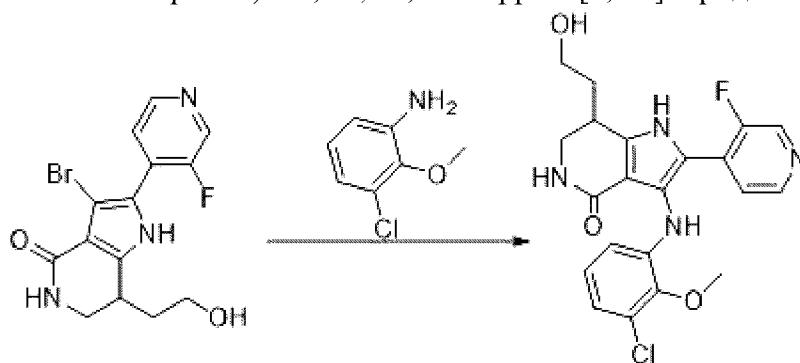


Смесь 7-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-йод-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10 г, 22,013 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (10,04 г, 30,818 ммоль, 2 экв.), 3-фтор-2-метоксианилина (4,04 г, 28,617 ммоль, 1,3 экв.) и Ephos Pd G4 (2,02 г, 2,201 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ перемешивают в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (9 г) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 53% В за 8 мин, 53% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 8,02) с получением (7*S*)-7-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,5675 г, 15,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 468.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,42-11,20 (м, 1H), 8,43-8,25 (м, 1H), 7,69-7,56 (м, 1H), 6,93-6,81 (м, 1H), 6,78-6,68 (м, 1H), 6,61-6,54 (м, 1H), 6,26-6,16 (м, 1H), 5,51-5,37 (м, 1H), 4,22-3,78 (м, 9H), 3,50-3,34 (м, 4H), 2,78-2,68 (м, 3H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 1H).

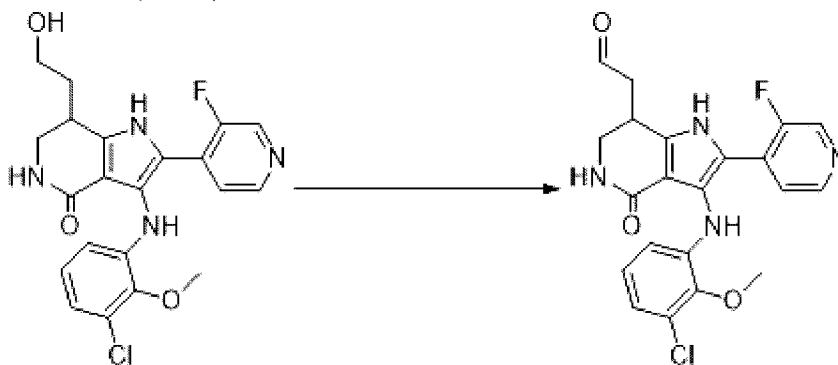
Пример 118. (7*S*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 496**)



Раствор 3-бром-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-1*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (460 мг, 1,299 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) обрабатывают 3-хлор-2-метоксианилином (225,16 мг, 1,429 ммоль, 1,1 экв.) и Cs₂CO₃

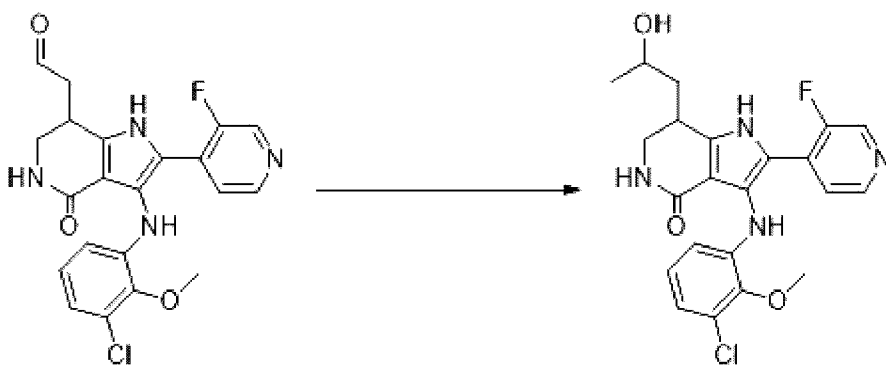
(1269,50 мг, 3,897 ммоль, 3 экв.) в течение 2 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением EPhos (104,19 мг, 0,195 ммоль, 0,15 экв.) и EPhos Pd G4 (178,95 мг, 0,195 ммоль, 0,15 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 120 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (170 мг, 30,38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 431,30.



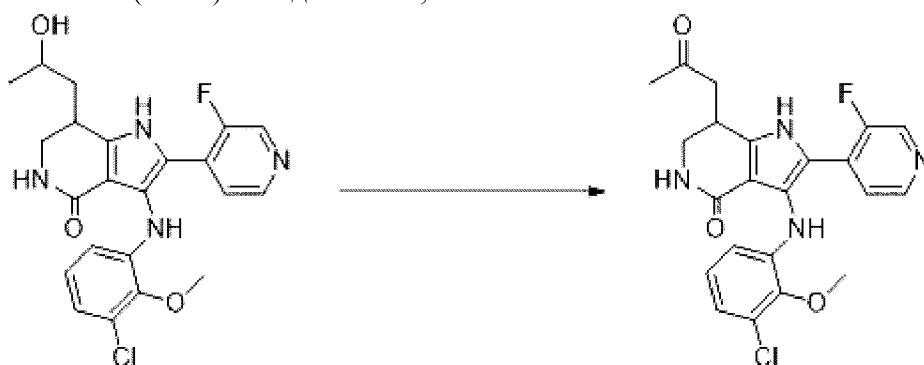
Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 1,625 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) обрабатывают реагентом Десса-Мартина (826,90 мг, 1,950 ммоль, 1,2 экв.) в течение 2 мин при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают NaHCO_3 (водн.). (2x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 2-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}уксусного альдегида (400 мг, 57,41%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 429,00.



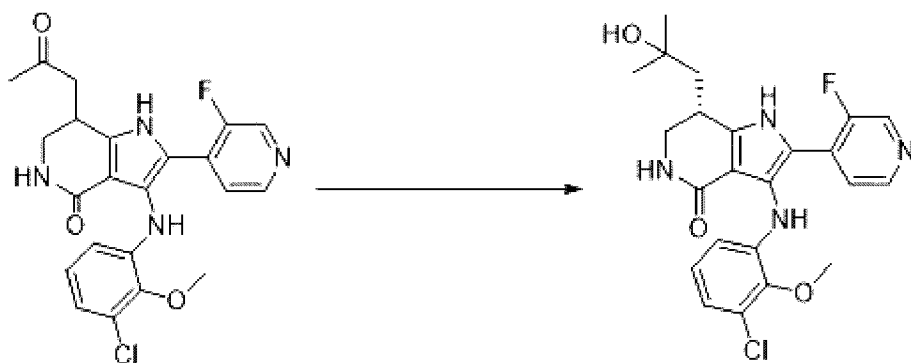
Раствор 2-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-7-ил}уксусного альдегида (400 мг, 0,933 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) обрабатывают MeMgBr (222,44 мг, 1,866 ммоль, 2 экв.) в течение 2 ч при -5°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют EtOAc (10 мл). Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (20 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ПЭ}$ (1:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксипропил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (170 мг, 40,97%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 444,95.



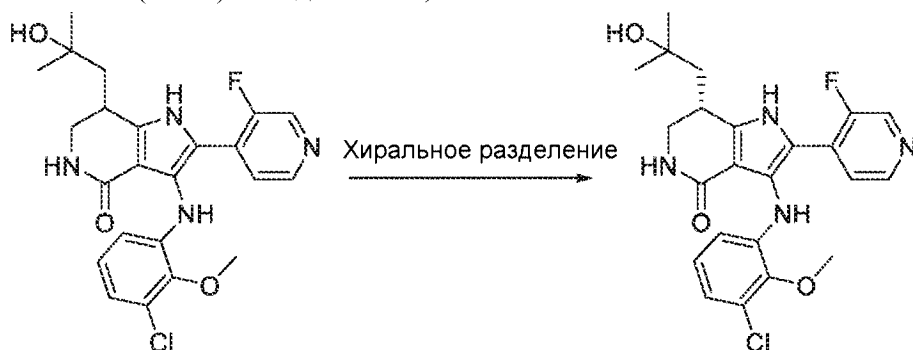
Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксипропил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160 мг, 0,360 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) обрабатывают реагентом Десса-Мартина (51,46 мг, 0,432 ммоль, 1,2 экв.) в течение 10 мин при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют ДХМ (10 мл). Реакцию гасят с насыщ. NaHCO_3 (водн.) при 0°C . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3x30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 442,95.



Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-оксопропил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (140 мг, 0,316 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) обрабатывают MeMgBr (75,39 мг, 0,632 ммоль, 2 экв.) в течение 2 ч при -5°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют EtOAc (10 мл). Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (20 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях () с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30 мг, 19,65%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 459,05.



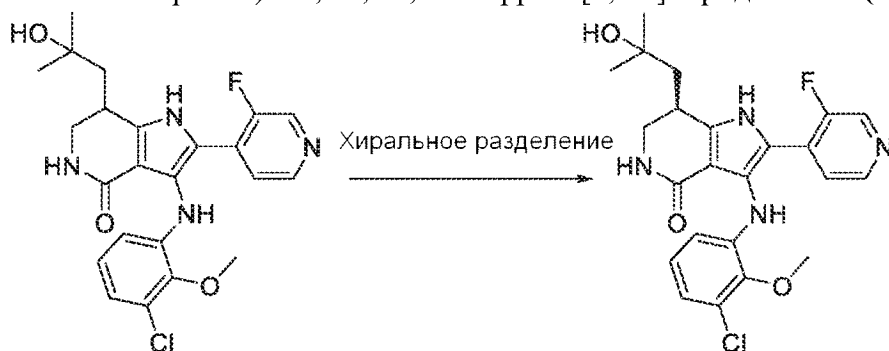
Неочищенный продукт (30 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,3 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 459,00.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 8,52 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 (дд, $J=7,0, 5,2$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 6,77-6,60 (м, 2H), 6,16 (дд, $J=6,7, 2,9$ Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,24 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,81 (дд, $J=14,3, 6,0$ Гц, 1H), 1,68-1,56 (м, 1H), 1,26 (д, $J=9,7$ Гц, 6H).

Пример 119. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-

гидрокси-2-метилпропил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 495**)

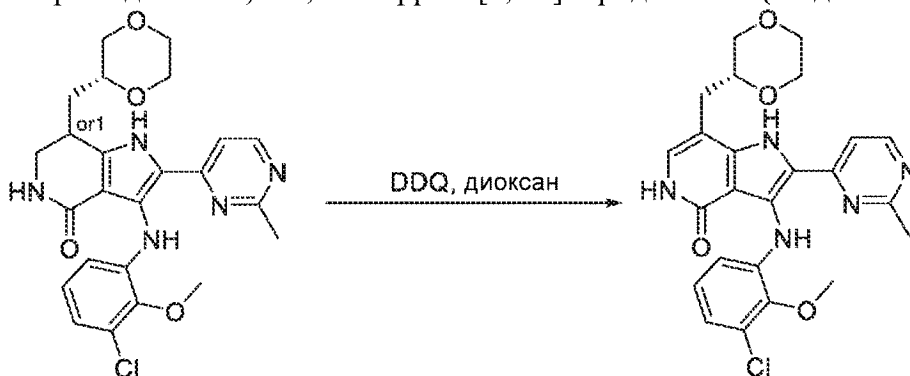


Неочищенный продукт (30 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,7 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 459,00.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,90 (с, 1H), 8,61-8,54 (м, 1H), 8,27 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,42 (дд, J=7,0, 5,2 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 1H), 6,78-6,64 (м, 2H), 6,17 (дд, J=7,2, 2,5 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,39 (с, 1H), 3,24 (д, J=6,6 Гц, 2H), 1,81 (дд, J=14,4, 6,1 Гц, 1H), 1,69-1,57 (м, 1H), 1,26 (д, J=9,7 Гц, 6H).

Пример 120. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 655**)



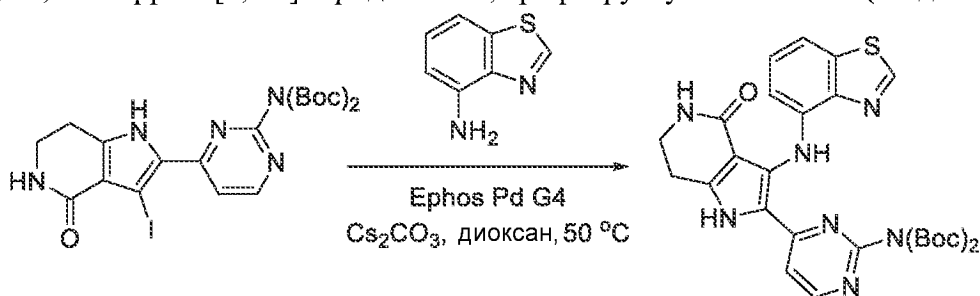
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (150 мг, 0,310 ммоль, 1 экв.) в диоксане (3,75 мл, 0,084 ммоль, 0,27 экв.) добавляют DDQ (105,54 мг, 0,465 ммоль, 1,5 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная

фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 47% В за 10 мин, 47% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,17) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(2-метилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (31,8 мг, 20,80%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: $[M+H]^+$ найдено: 482.

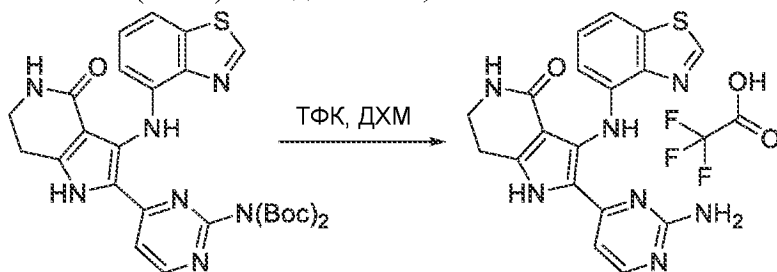
1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,17 (с, 1Н), 10,05 (с, 1Н), 8,36 (д, $J=5,8$ Гц, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,02-6,83 (м, 3Н), 6,84-6,71 (м, 1Н), 6,39-6,32 (м, 1Н), 4,10 (с, 4Н), 3,94-3,73 (м, 5Н), 3,49-3,40 (м, 1Н), 2,81 (с, 4Н), 2,67 (д, $J=15,6$ Гц, 1Н).

Пример 121. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-(1,3-бензотиазол-4-иламино)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 718**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Cs_2CO_3 (117,00 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (33,00 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 1,3-бензотиазол-4-амин (32,00 мг, 0,21 ммоль, 1,20 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 3 ч при 50°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ ($CHCl_3/MeOH$ 10:1) с получением трет-бутил N-[4-[3-(1,3-бензотиазол-4-иламино)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамата (90,00 мг, 86,53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 578,3.



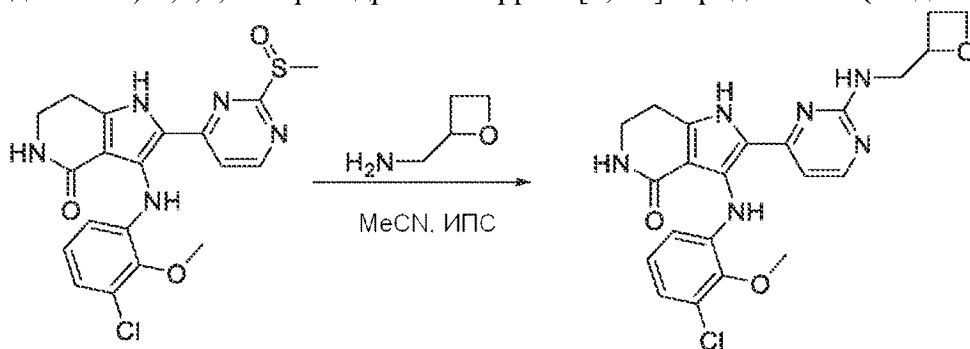
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[4-[3-(1,3-бензотиазол-4-иламино)-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]-N-(трет-бутоксикарбонил)карбамата (90,00 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляют ТФК (1 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию

отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (60,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 19*250 мм, 10 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: MeOH----препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 37% В - 49% В за 7 мин, 49% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 5,93) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-(1,3-бензотиазол-4-иламино)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (48,5 мг, 63,34%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 378,0.

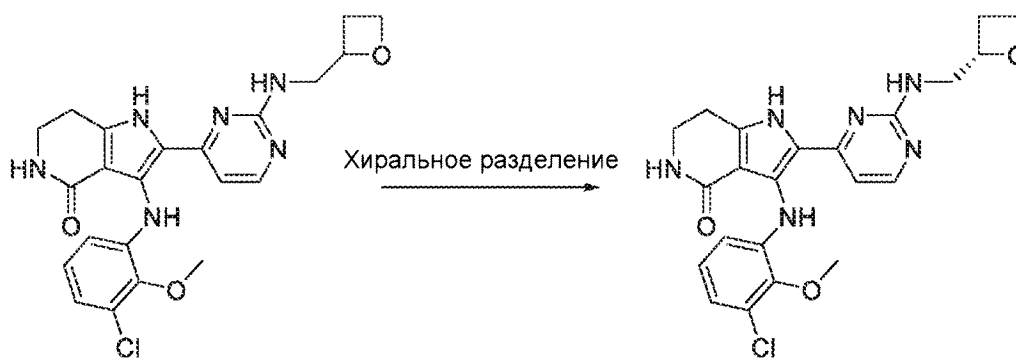
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,10 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,02 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,56-7,36 (м, 4H), 7,23 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,69-6,62 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 2,92 (т, *J*=8,0 Гц, 2H).

Пример 122. (S)-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((оксетан-2-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 719**)



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (270,00 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (1,50 мл) и MeCN (1,50 мл) добавляют 1-(оксетан-2-ил)метанамин (796,00 мг, 9,16 ммоль, 15,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при 80°C. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрацией и очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: размер колонки: 4,6*50 мм, 3 мкм, подвижная фаза: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):ИПС=70:30 Поток: 1 мл/мин; Температура: 25 градусов: Длина волны 1: 254 нм) с получением (R)-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((оксетан-2-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (51,70 мг, 18,20%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 455,1.

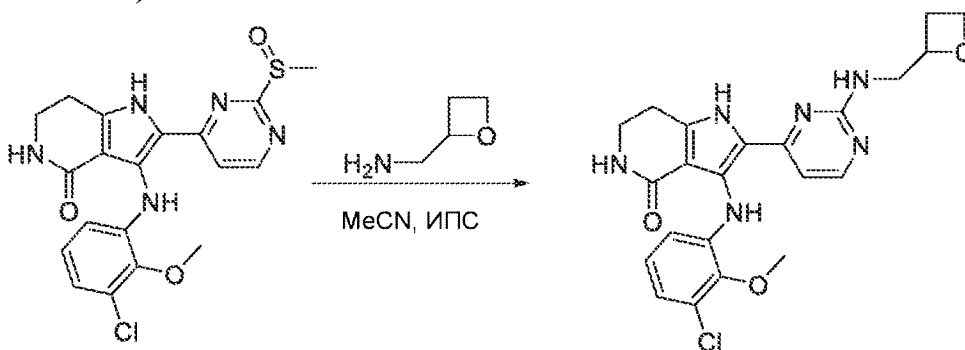


Неочищенный продукт (51,70 мг) очищают хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK ID-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1%ДЭА):ИПС=70:30, Скорость потока: 1,0/мин; 254 м; 20 нм) до (S)-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((оксетан-2-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (11,10 мг, 4,10%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 455,1.

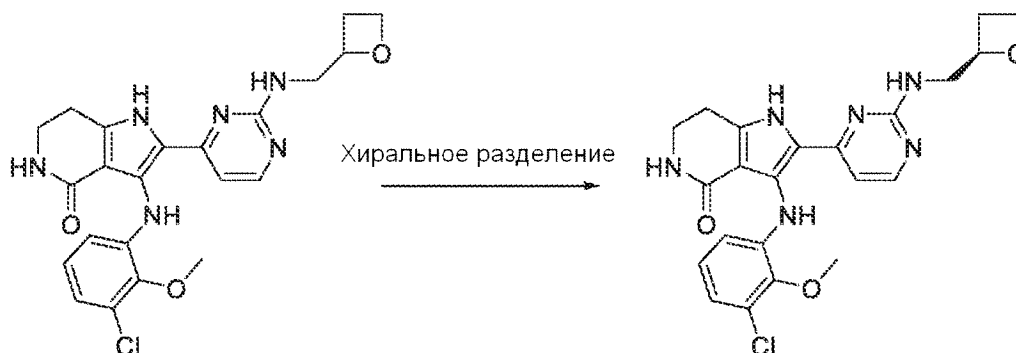
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,49 (с, 1H), 7,95 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,78-6,57 (м, 3H), 6,38 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,26 (дд, *J*=7,6, 2,0 Гц, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,34 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 1H), 3,29 (тд, *J*=6,7, 2,5 Гц, 2H), 2,75 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,52-2,44 (м, 1H), 2,29-2,24 (м, 1H).

Пример 123. (R)-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((оксетан-2-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 720)



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (270,00 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (1,50 мл) и MeCN (1,50 мл) добавляют 1-(оксетан-2-ил)метанамин (796,00 мг, 9,16 ммоль, 15,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при 80°C. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: размер колонки: 4,6*50 мм, 3 мкм, подвижная фаза: (гекс:ДХМ=3:1) (0,1%ДЭА):ИПС=70:30 Поток: 1 мл/мин; Температура: 25 градусов; Длина волны 1: 254 нм) с получением (R)-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((оксетан-2-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (51,70 мг, 18,20%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 455,1.

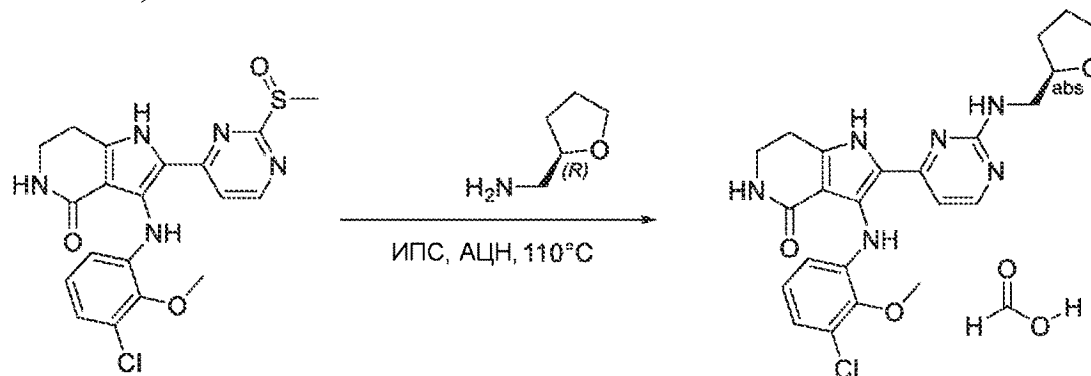


Неочищенный продукт (51,70 мг) очищают хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK ID-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гексан:ДХМ=3:1) (0,1%ДЭА):ИПС=70:30, Скорость потока:1,0/мин; 254 м; 20 нм) до (R)-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((оксетан-2-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,40 мг, 3,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 455,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,61 (с, 1Н), 8,07 (т, *J*=4,6 Гц, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 6,75-6,85 (м, 3Н), 6,50 (т, *J*=4,7 Гц, 1Н), 6,36-6,39 (м, 1Н), 4,87-4,76 (м, 1Н), 4,40-4,51 (м, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,64-3,70 (м, 1Н), 3,51-3,56 (м, 1Н), 3,07-3,41 (м, 2Н), 2,87 (м, 2Н), 2,64-2,57 (м, 1Н), 2,43-2,34 (м, 1Н).

Пример 124. (R)-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 721)



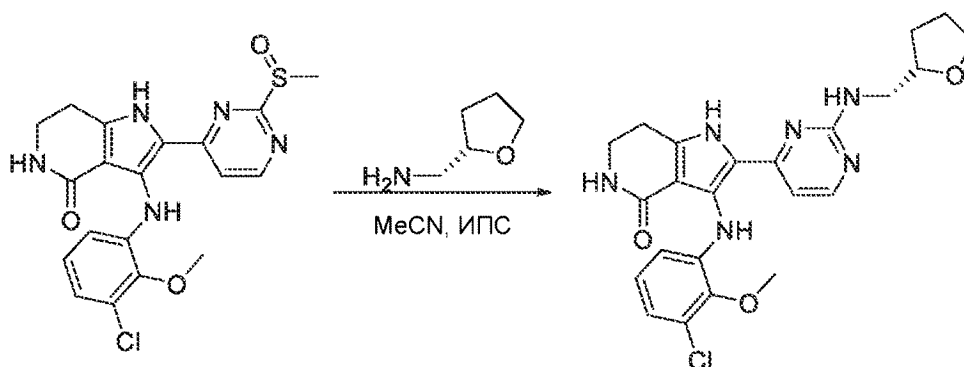
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6-Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.), 1-[(2R)-оксолан-2-ил]метанамина (234,00 мг, 2,32 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH/АЦН (1:1, 2 мл) порциями в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 110°C в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Atlantis HILIC OBD Колонка, 19 * 150 мм * 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 11% В - 35% В за 7 мин, 35% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,32) с получением (R)-3-((3-хлор-2-

метоксифенил)амино)-2-(2-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30,00 мг, 34,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 469,3.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,87-6,72 (м, 3H), 6,51 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,42-6,35 (м, 1H), 3,96 (т, *J*=6,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 4H), 2,88 (т, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,95-1,73 (м, 3H), 1,45-1,63 (м, 1H).

Пример 125. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[2(S)-оксолан-2-илметил]амино]пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 722**)

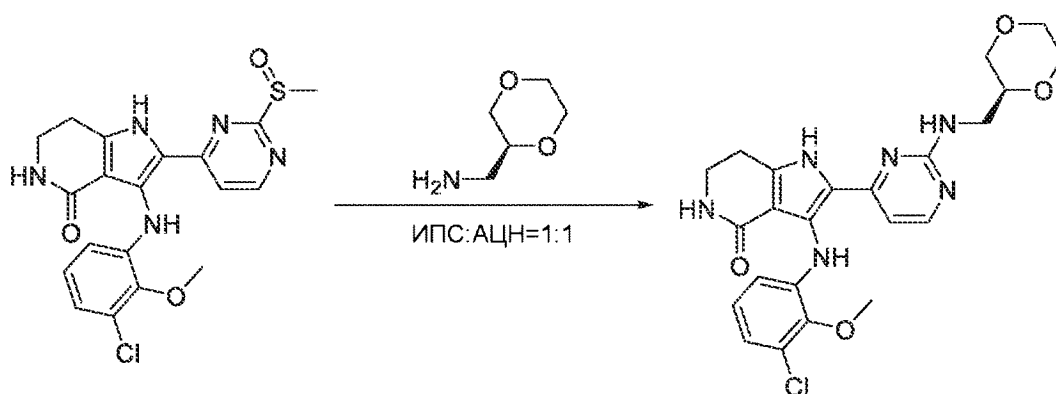


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130,00 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (1,00 мл) и MeCN (1,00 мл) добавляют 1-[[2(S)-оксолан-2-ил]метанамин (456,00 мг, 4,52 ммоль, 15,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию прямо очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях ((2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, 254 нм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и АЦН (11% АЦН до 35% за 8 мин) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[2(S)-оксолан-2-илметил]амино]пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (32,80 мг, 23,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 469,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,63 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14-7,87 (м, 2H), 7,16 (т, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,05-6,61 (м, 3H), 6,51 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,38 (дд, *J*=7,9, 1,8 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,49-3,30 (м, 4H), 2,87 (т, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,96-1,71 (м, 3H), 1,63-1,50 (м, 1H).

Пример 126. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[2(S)-1,4-диоксан-2-илметил]амино]пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 723**)

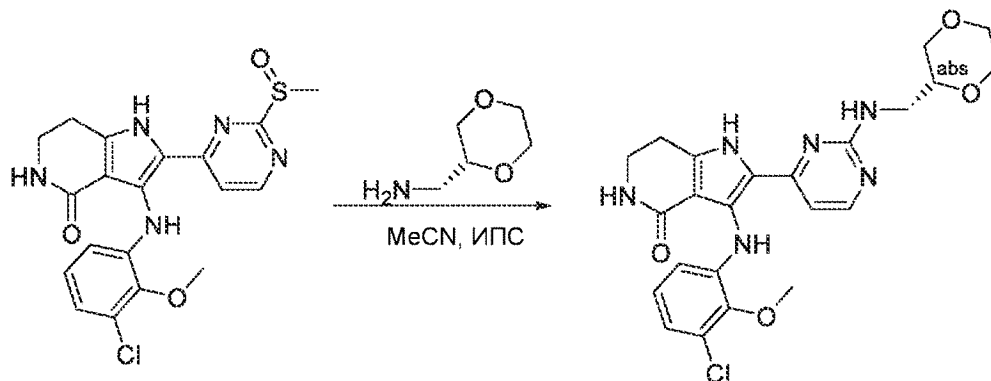


В 8 мл баковый реактор под давлением добавляют 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), 1-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанамин (406,86 мг, 3,47 ммоль, 15,00 экв.) и ИПС (1 мл), АЦН (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 30 ч при 110°C в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (100,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 10% В - 32% В за 8 мин, 32% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,72) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[2S]-1,4-диоксан-2-илметил]амино)пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (15,70 мг, 13,98%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 485,3.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,61 (с, 1Н), 8,19-8,04 (м, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,16 (д, *J*=2,7 Гц, 1Н), 6,88-6,72 (м, 2Н), 6,50 (д, *J*=5,3 Гц, 1Н), 6,37 (дд, *J*=7,6, 2,0 Гц, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,79-3,55 (м, 4Н), 3,54-3,35 (м, 5Н), 3,26 (дд, *J*=11,4, 9,7 Гц, 2Н), 2,88 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н).

Пример 127. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 724**)



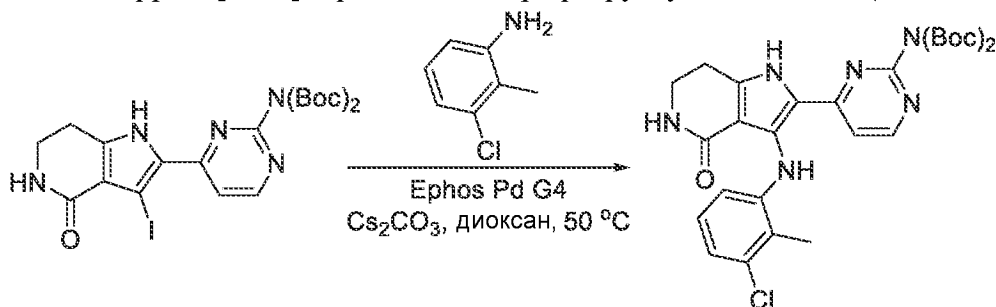
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (1,00 мл) и MeCN (1,00 мл) порциями добавляют 1-[(2R)-1,4-

диоксан-2-ил]метанамин (271,00 мг, 2,31 ммоль, 10,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию прямо очищают хиральной преп-ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, Вода (0,1% МК) и АЦН (13% АЦН до 29% за 7 мин) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(1,4-диоксан-2-илметил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (11,80 мг, 9,60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 485,0.

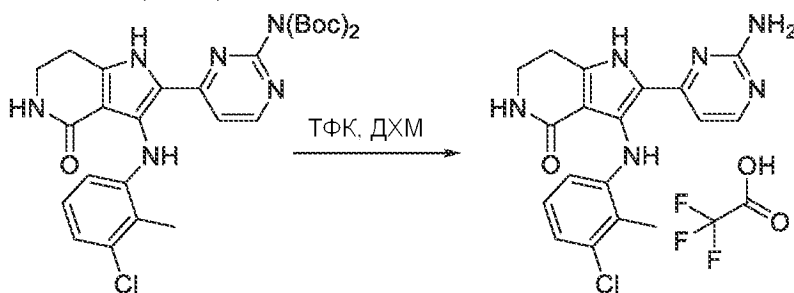
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,13 (т, J=2,5 Гц, 1H), 6,85-6,71 (м, 3H), 6,48 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,34 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,66-3,56 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,44-3,41 (м, 1H), 3,38-3,30 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 2H), 2,86 (т, J=6,7 Гц, 2H).

Пример 128. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метилфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 725**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 2-метил-3-хлоранилина (25,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (33,00 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (117,00 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (50,00 мг, 48,80%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 569,1.

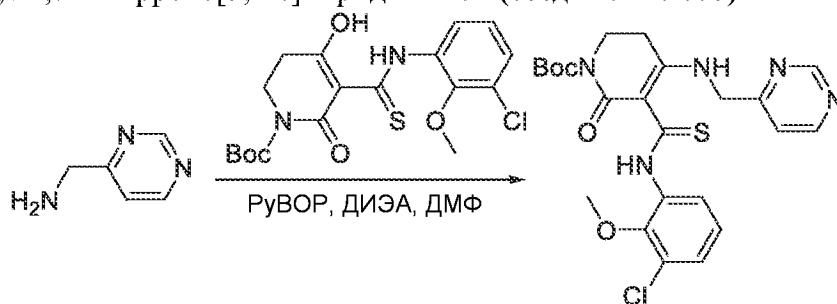


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (50,00 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при 50°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (30,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 10% В -35% В за 8 мин, 35% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,63) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метилфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (13,20 мг, 31,11%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 369,1.

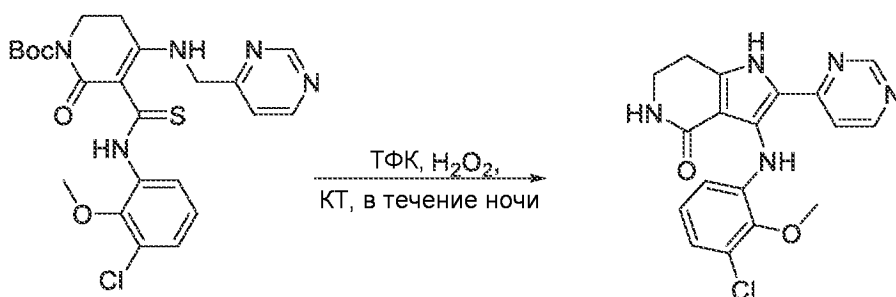
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,00-6,98 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 2,85 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

Пример 129. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 675**)



К перемешиваемой смеси 1-(пиримидин-4-ил)метанамина (1,20 г, 11,00 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-2-оксо-5,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (4,54 г, 11,00 ммоль, 1,00 экв.) и PyBOP (8,58 г, 16,49 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (4,26 г, 33,00 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФ (40 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм) с получением трет-бутил 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-2-оксо-4-[(пиримидин-4-илметил)амино]-5,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (830,00 мг, 14,98%) в виде красного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 504,0.

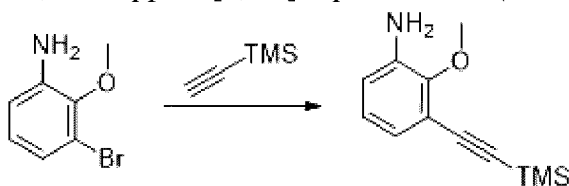


К перемешиваемой смеси трет-бутил 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-2-оксо-4-[(пиридин-4-илметил)амино]-5,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (410,00 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (139,10 мг, 1,22 ммоль, 1,50 экв.) и H_2O_2 (55,30 мг, 1,63 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH (8 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт (70,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 18% В - 40% В за 10 мин, 40% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 10,72) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (31,60 мг, 10,28%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 370,0.

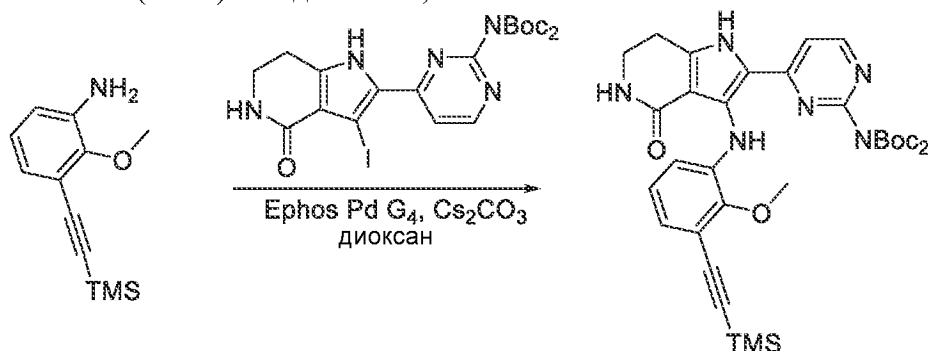
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,13 (с, 1Н), 9,04 (д, $J=1,4$ Гц, 1Н), 8,55 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,34-7,11 (м, 2Н), 6,94-6,74 (м, 2Н), 6,33 (дд, $J=7,0, 2,6$ Гц, 1Н), 3,93 (с, 3Н), 3,41 (тд, $J=6,8, 2,6$ Гц, 2Н), 2,87 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н).

Пример 130. 3-[(3-ацетил-2-метоксифенил)амино]-2-(2-аминопиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 728**)



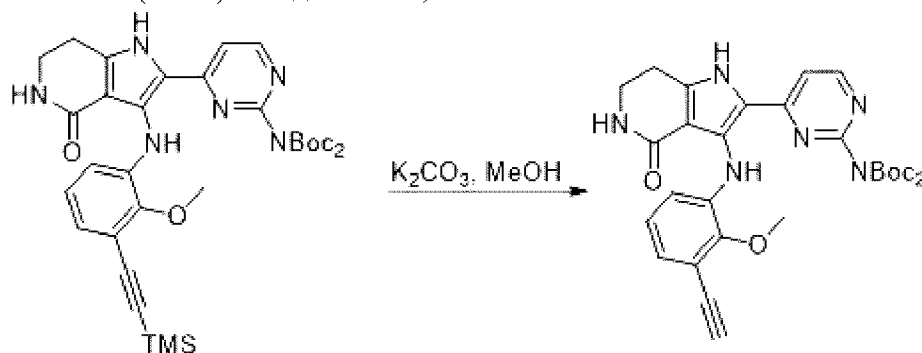
Раствор 3-бром-2-метоксианилина (1,00 г, 4,95 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (347,39 мг, 0,50 ммоль, 0,10 экв.) и CuI (377,03 мг, 1,98 ммоль, 0,40 экв.) барботируют под N_2 в течение более 10 минут. Затем добавляют триметилсилилацетилен (2430,57 мг, 24,75 ммоль, 5,00 экв.) и DIPA (1,54 мл) и реакцию перемешивают при 105°C в течение ночи. После завершения реакции, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь разбавляют ЭА (10 мл) и промывают $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1:1, 10 мл), NH_4Cl (10 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Органическую фазу концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном/ EtOAc (20:1) с получением 2-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]анилина (930,00 мг, 85,66%) в виде коричневого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 220,2.



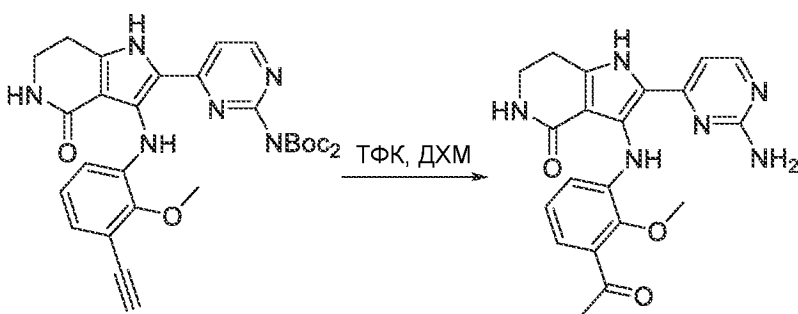
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (200,00 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) и 2-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]анилина (118,49 мг, 0,54 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане добавляют Cs₂CO₃ (234,67 мг, 0,72 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (66,16 мг, 0,07 ммоль, 0,20 экв.) одной порцией при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2,5 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH: 20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-[3-([2-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]фенил]амино)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]карбамата (118,00 мг, 50,66%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 647,1.



К раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-[3-([2-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]фенил]амино)-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил]карбамата (108,00 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляют K₂CO₃ (69,23 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.) при кт в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХ-МС через 1 ч. Реакцию обрабатывают последней партией (E10346-076). Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТТСХ (CH₂Cl₂/MeOH: 20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-этинил-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (99,00 мг, 103,18%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 575,1.

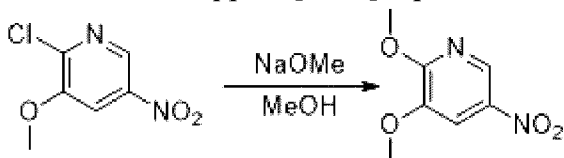


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-этинил-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (113,00 мг, 1,00 экв.) в ДХМ добавляют ТФК (4,00 мл) по каплям при кт. Смесь перемешивают в течение 2 ч при кт. После израсходования исходного материала, полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (80,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (NH_4HCO_3) с получением 3-[(3-ацетил-2-метоксифенил)амино]-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-она (7,70 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 393,1.

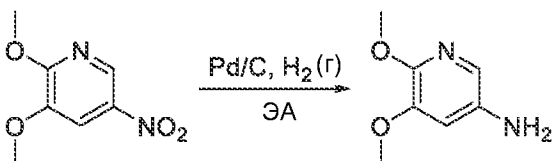
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,65 (с, 1Н), 8,05 (т, 2Н), 7,15 (с, 1Н), 6,96-6,88(м, 2Н), 6,61-6,59 (м, 1Н), 6,46 (д, 1Н), 6,19 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,41 (т, 2Н), 2,85 (т, 2Н), 2,57 (с, 3Н).

Пример 131. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-он (**соединение 730**)



К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридина (5,00 г, 26,52 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (80 мл) добавляют метоксид натрия (2,29 г, 42,42 ммоль, 1,60 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (1×20 мл). Это дает 2,3-диметокси-5-нитропиридин (4,63 г, 94,82%) в виде желтого твердого вещества.

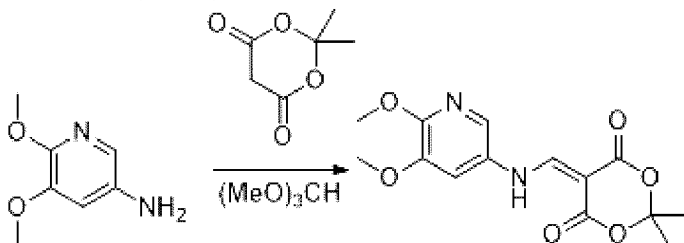
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 184,9.



К перемешиваемой смеси 2,3-диметокси-5-нитропиридина (400,00 мг, 2,17 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (231,16 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв., 10%) в ЭА (5 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение

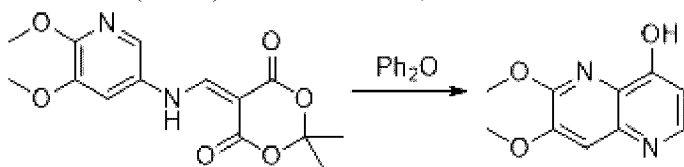
ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (1:1) до 5,6-диметоксипиридин-3-амина (318,00 мг, 94,96%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 155,2.



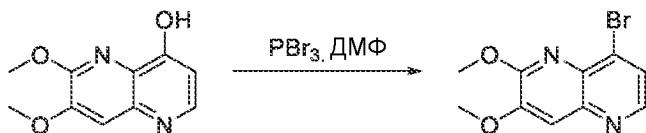
Смесь 5,6-диметоксипиридин-3-амина (300,00 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.) и кислоты Мелдрума (280,46 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.) в триметилортоформиата (3 мл) перемешивают в течение 2 ч при 110°C в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-[[5,6-диметоксипиридин-3-ил]амино]метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (495,00 мг, 82,51%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 309,1.



Раствор 5-[[5,6-диметоксипиридин-3-ил]амино]метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (200,00 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) в дифениловом эфире (5 мл) перемешивают в течение 1 ч при 250°C в атмосфере аргона. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют Et₂O (50 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают Et₂O (2×100 мл). Это дает 6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ол (80,00 мг, 59,80%) в виде желтого твердого вещества.

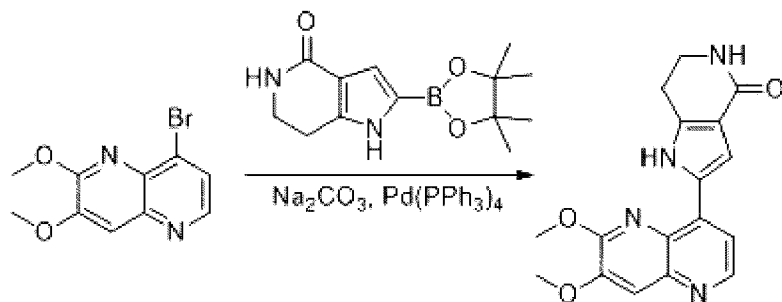
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 207,1.



К перемешиваемому раствору/смеси 6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ола (80,00 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют PBr₃ (136,52 мг, 0,50 ммоль, 1,30 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до 0°C. Реакцию гасят льдом/солью при 0°C. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Остаток очищают колоночной

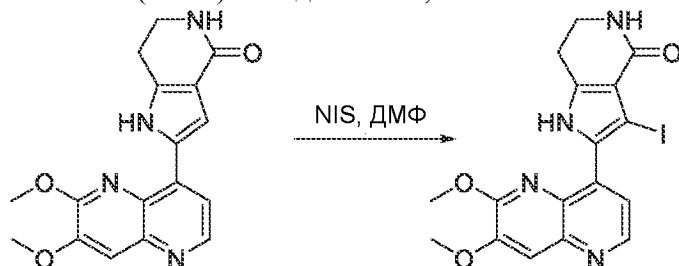
хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1:1) с получением 8-бром-2,3-диметокси-1,5-нафтиридина (60,00 мг, 57,47%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 269,0.



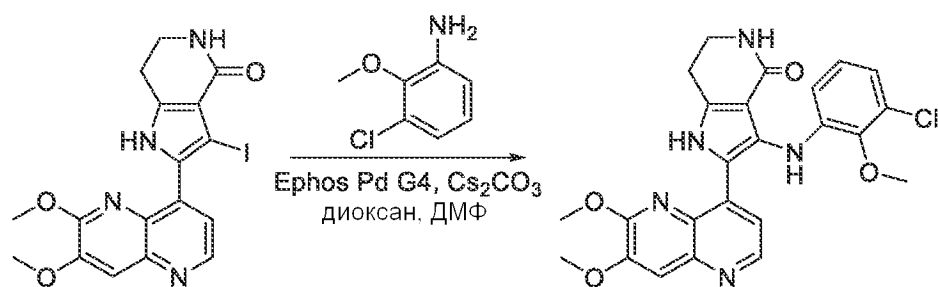
К перемешиваемой смеси 8-бром-2,3-диметокси-1,5-нафтиридина (630,00 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1227,33 мг, 4,68 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляют Na₂CO₃ (744,41 мг, 7,02 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (270,53 мг, 0,23 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (570,00 мг, 75,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 325,1.



Смесь 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200,00 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (208,10 мг, 0,35 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (2 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (12:1) с получением 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (190,00 мг, 68,44%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 450,9.

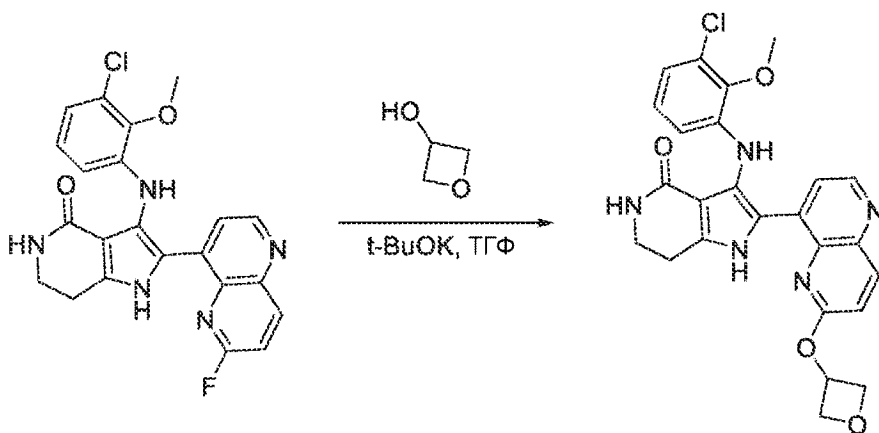


К перемешиваемой смеси 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160,00 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (168,02 мг, 1,07 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (2 мл) и ДМФ (2 мл) добавляют Cs₂CO₃ (231,57 мг, 0,71 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (65,28 мг, 0,07 ммоль, 0,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°С в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 15% В - 39% В за 8 мин, 39% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,9) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,80 мг, 5,71%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 480,3.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,92 (с, 1Н), 8,47 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,32 (д, *J*=5,2 Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,64-6,55 (м, 2Н), 6,14-6,09 (м, 1Н), 4,12 (с, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,43 (с, 2Н), 2,94 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н).

Пример 132. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 732**)



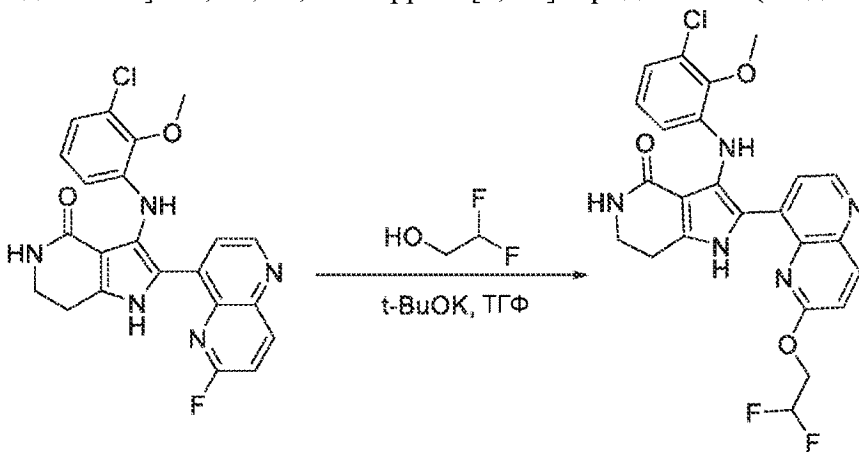
К раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) и оксетан-3-ола (59,21 мг, 0,80 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (1,60 мл) добавляют *t*-BuOK (53,80 мг, 0,48 ммоль, 3,00 экв.) при 0°С и перемешивают в течение 0,5 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ

в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 29% В - 59% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(оксетан-3-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (27,20 мг, 34,38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 492,0.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,71 (с, 1Н), 8,61 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,66 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,52 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,19 (т, $J=2,6$ Гц, 1Н), 6,72-6,55 (м, 2Н), 6,13 (дд, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1Н), 6,09-5,95 (м, 1Н), 5,03-4,86 (м, 2Н), 4,72 (дд, $J=7,6, 5,1$ Гц, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,50 (тд, $J=6,9, 2,6$ Гц, 2Н), 2,99 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н).

Пример 133. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(2,2-дифторэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 733)



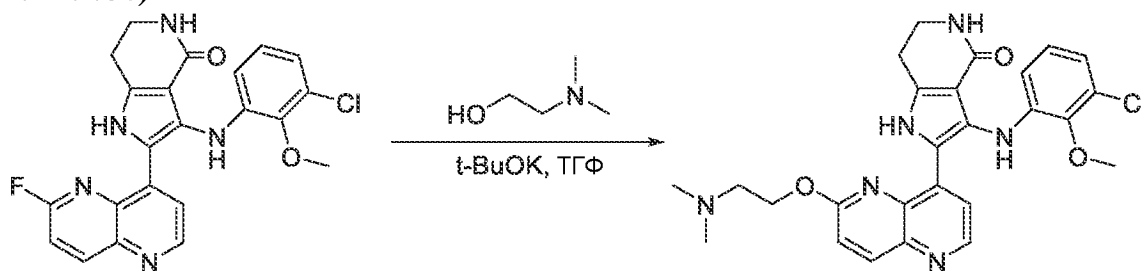
Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют 2,2-дифторэтанол (47,00 мг, 0,57 ммоль, 5,00 экв.) и *t*-BuOK (38,00 мг, 0,34 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 36% В - 66% В за 7 мин, 66% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(2,2-дифторэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (29,60 мг, 59,36%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 500,0.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,80 (с, 1Н), 8,62 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,36 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,52 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 6,69-6,55 (м, 3Н), 6,17-6,15 (м, 1Н), 4,94-4,86 (м, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,48-3,46 (м, 2Н), 2,93 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н).

Пример 134. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[2-(диметиламино)этокси]-

1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; муравьиная кислота
(соединение 736)

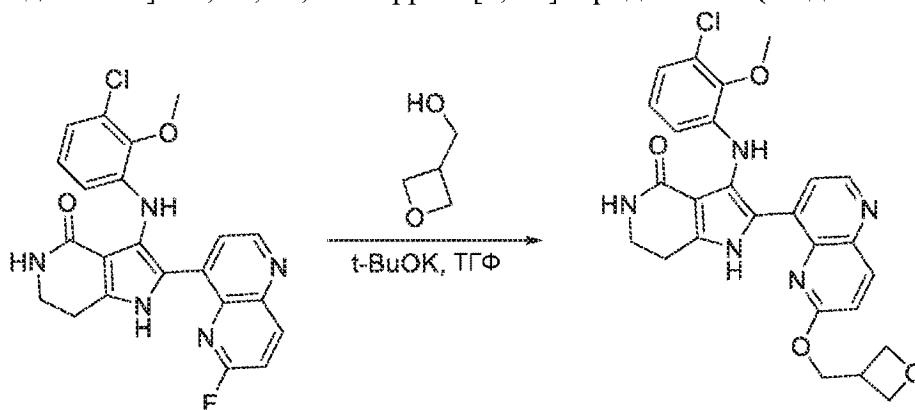


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и диметиламиноэтанола (81,00 мг, 0,91 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляют *t*-BuOK (62,00 мг, 0,55 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят добавлением воды (1мл) при 0°C. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n ; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 11% В - 24% В за 8 мин, 24% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,18) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[2-(диметиламино)этокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; муравьиной кислоты (24,80 мг, 24,05%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 507,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,04 (с, 1Н), 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,29 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,52 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 7,34 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,21 (т, $J=2,6$ Гц, 1Н), 6,72-6,61 (м, 2Н), 6,21-6,15 (м, 1Н), 4,67 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 3,50-3,44 (м, 2Н), 2,93 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,77 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 2,27 (с, 6Н).

Пример 135. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(оксетан-3-илметокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 737)



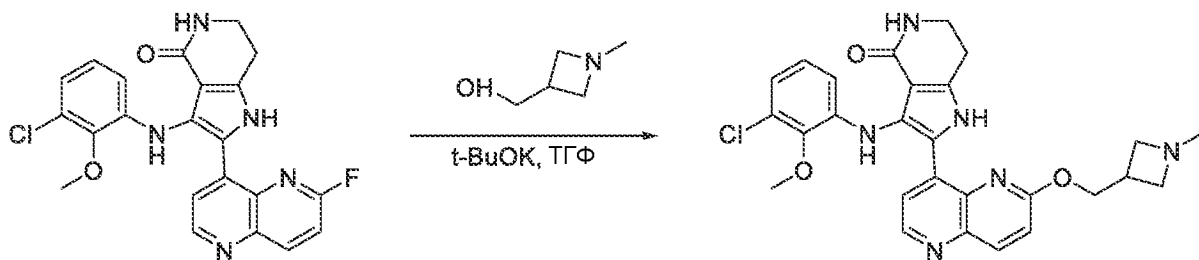
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляют оксетан-3-илметанол (100,61 мг, 1,14 ммоль, 5,00 экв.) и

t-BuOK (76,88 мг, 0,69 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Неочищенный продукт (100,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 19*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 48% В за 10 мин, 48% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,28) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(оксетан-3-илметокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (29,70 мг, 25,19%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 506,0.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (с, 1Н), 8,59 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,30 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,36 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,22 (с, 1Н), 6,75-6,60 (м, 2Н), 6,15-6,13 (м, 1Н), 4,87-4,73 (м, 4Н), 4,53 (т, *J*=6,0 Гц, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,62-3,43 (м, 3Н), 2,96 (т, *J*=6,7 Гц, 2Н).

Пример 136. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 738**)



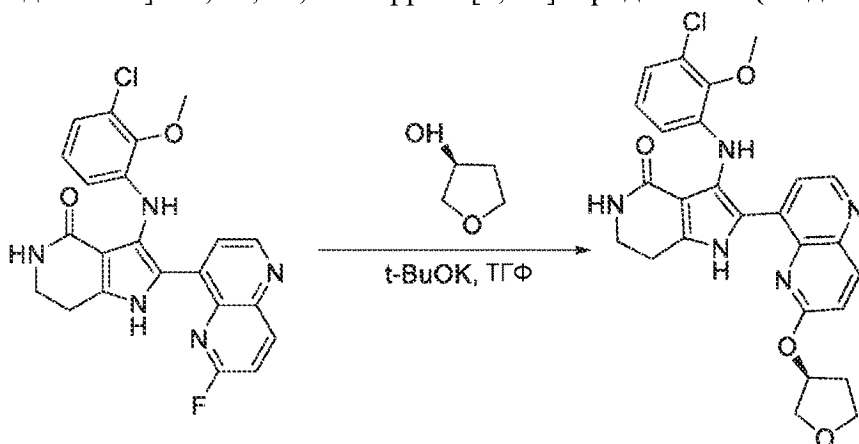
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40,00 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.) и (1-метилазетидин-3-ил)метанола (92,00 мг, 0,91 ммоль, 10,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют *t*-BuOK (31,00 мг, 0,27 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (100,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 11% В - 25% В за 8 мин, 25% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,37) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1-метилазетидин-3-ил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (15,90 мг, 33,54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 519,1.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,08 (с, 1Н), 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,35-8,18 (м, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,52 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,34 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,19 (д, *J*=2,7 Гц, 1Н), 6,75-6,54 (м, 2Н), 6,17 (м, *J*=7,7, 2,0 Гц, 1Н), 4,73 (д, *J*=7,0 Гц, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 3,48 (м, *J*=6,4,

3,3 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,09 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,92 (м, $J=12,4$, 6,7 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H).

Пример 137. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3S)-оксолан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 739**)

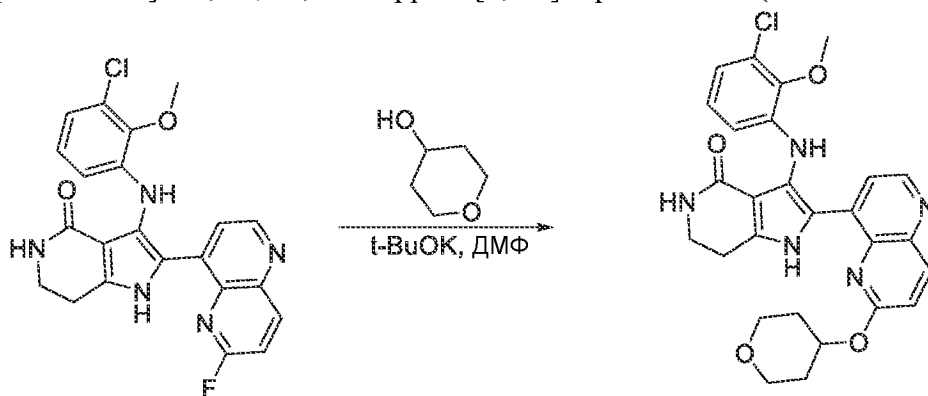


Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,50 мл) добавляют (3S)-оксолан-3-ол (60,00 мг, 0,90 ммоль, 5,00 экв.) и *t*-BuOK (46,00 мг, 0,41 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 33% В - 63% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3S)-оксолан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (15,40 мг, 22,06%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 447,0.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,96 (с, 1H), 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,69-6,61 (м, 2H), 6,17-6,14 (м, 1H), 5,84-5,83 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 2H), 2,95 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,44-2,29 (м, 1H), 2,28-2,17(м,1H).

Пример 138. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(оксан-4-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 740**)



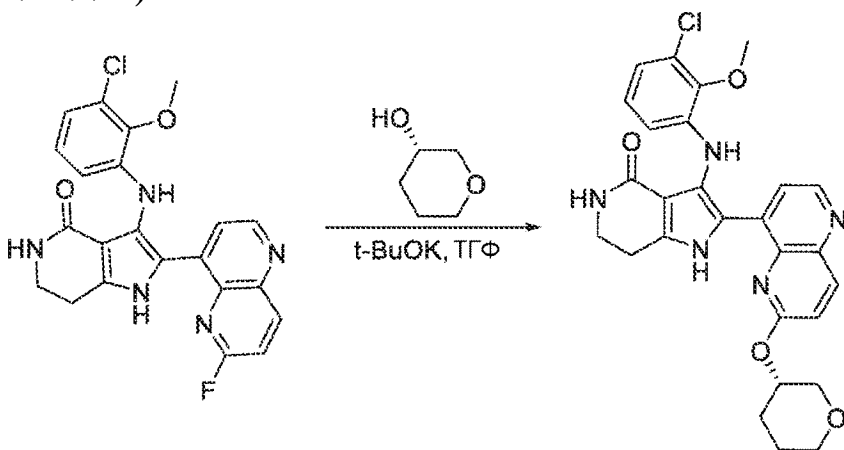
К раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-

1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и оксан-4-ола (116,63 мг, 1,14 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют t-BuOK (28,19 мг, 0,25 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 45% В за 8 мин, 45% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,58) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(оксан-4-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (18,40 мг, 14,72%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 520,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 6,75-6,56 (м, 2H), 6,13 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 5,60-5,44 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,62-3,43 (м, 4H), 3,02-2,91 (м, 2H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H).

Пример 139. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3S)-оксан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; муравьиная кислота (соединение 741)



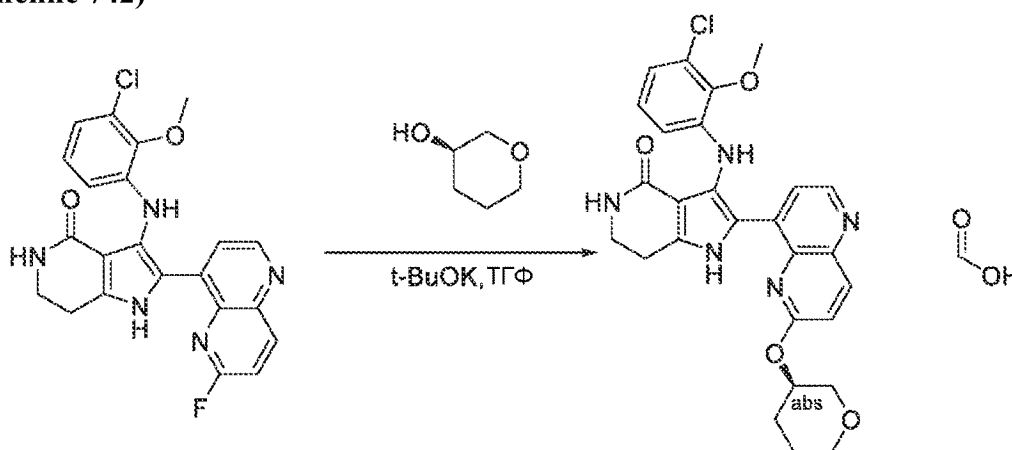
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют t-BuOK (35,88 мг, 0,32 ммоль, 2,00 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота в течение 0,5 ч. Неочищенный продукт (100,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 18% В - 48% В за 10 мин, 48% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 9,35) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3S)-оксан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; муравьиной кислоты (13,50 мг, 14,17%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 520,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,97 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=9,1

Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,72-6,61 (м, 2H), 6,15 (дд, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 5,31 (тт, $J=7,1, 3,6$ Гц, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,69 (ддд, $J=14,5, 11,1, 5,1$ Гц, 2H), 3,59 (ддд, $J=11,0, 7,5, 3,3$ Гц, 1H), 3,47 (тд, $J=6,9, 2,5$ Гц, 1H), 2,95 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,21 (тд, $J=8,1, 2,6$ Гц, 1H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,64-1,60 (м, 1H).

Пример 140. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3R)-оксан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; муравьиная кислота (соединение 742)

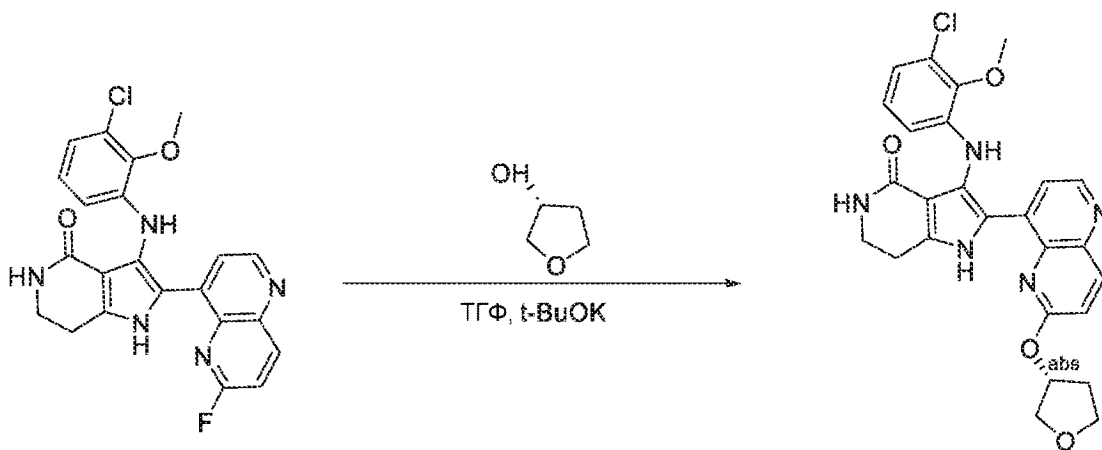


Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют (3R)-оксан-3-ол (58,00 мг, 0,55 ммоль, 5,00 экв.) и t-BuOK (38,00 мг, 0,33 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 46% В за 8 мин, 46% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,8) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3R)-оксан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; муравьиной кислоты (10,00 мг, 15,22%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 566,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,97 (с, 1H), 8,57 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,30-8,25 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,70-6,62 (м, 2H), 6,16-6,13 (м, 1H), 5,31-5,30 (м, 1H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,59-3,57 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 2H), 2,94 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,21-2,18 (м, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,67-1,56 (м, 1H).

Пример 141. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3R)-оксолан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 743)

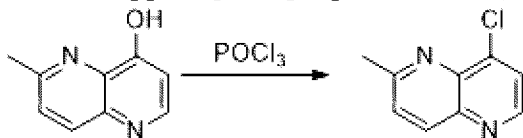


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и (3R)-оксолан-3-ола (20,12 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляют *t*-BuOK (76,88 мг, 0,69 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Раствор перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и растворяют в ДМФ. Остаток очищают на колонке с силикагелем в следующих условиях (колонка, силикагель; подвижная фаза, ДХМ в MeOH, 0% - 10% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм) с получением неочищенного продукта (100,00 мг). Затем неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 56% В за 7 мин, 56% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3R)-оксолан-3-илокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (4,80 мг, 4,10%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 506,2.

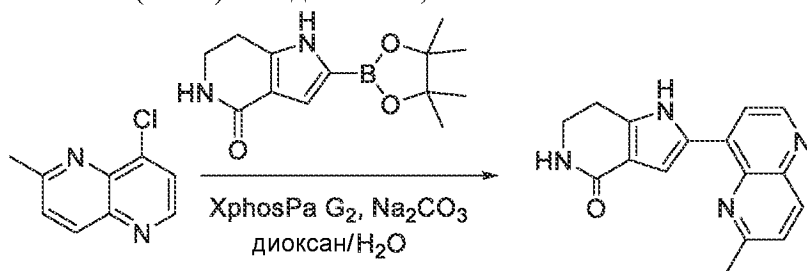
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,96 (с, 1Н), 8,59 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,51 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 6,72-6,49 (м, 2Н), 6,29-6,08 (м, 1Н), 5,85 (с, 1Н), 4,00-3,83 (м, 7Н), 3,47 (кв, *J*=6,2, 5,6 Гц, 2Н), 2,96 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 2,39-2,07 (м, 2Н).

Пример 142. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 749**)



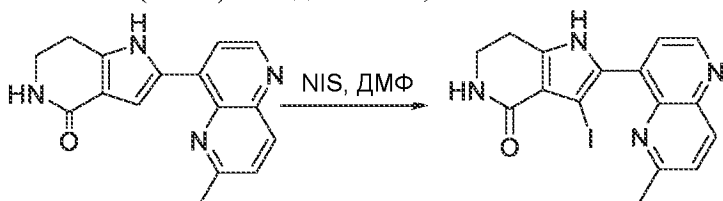
Перемешиваемый раствор 6-метил-1,5-нафтиридин-4-ола (300,00 мг, 1,00 экв.) в POCl₃ (5,00 мл) перемешивают в течение 1 ч до кипения с обратным холодильником в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме и подщелачивают насыщенным NaHCO₃ (водн.) с получением 8-хлор-2-метил-1,5-нафтиридин (170,00 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 179,0.



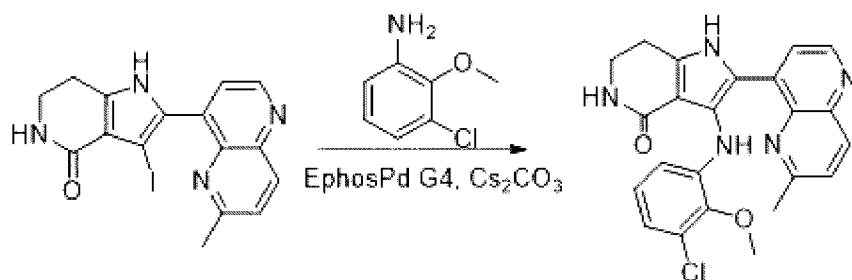
К перемешиваемому раствору/смеси 8-хлор-2-метил-1,5-нафтиридина (170,00 мг, 1,68 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (660,36 мг, 2,52 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (0,50 мл) и H₂O (0,10 мг) добавляют Na₂CO₃ (356,02 мг, 3,36 ммоль, 2,00 экв.) и XPhos-PdCl-2nd G (255,21 мг, 0,34 ммоль, 0,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученную смесь разбавляют водой (5мл) и перемешивают в течение 20 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (2×3 мл). Твердое вещество промывают ДХМ (10 мл) и фильтруют с получением 2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (130,00 мг, 68,46%) в виде коричневого твердого вещества, которое используют сразу на следующей стадии.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 279,0.



К перемешиваемому раствору 2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130,00 г, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ добавляют NIS (126,00 мг, 0,56 ммоль, 1,20 экв.) 2 порциями при комнатной температуре на воздухе. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре на воздухе. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХ-МС. Реакцию гасят с Na₂SO₃ (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают водой (3×10 мл) и ДХМ (5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 3-йод-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (140,00 мг, 74,05%).

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 405,0.

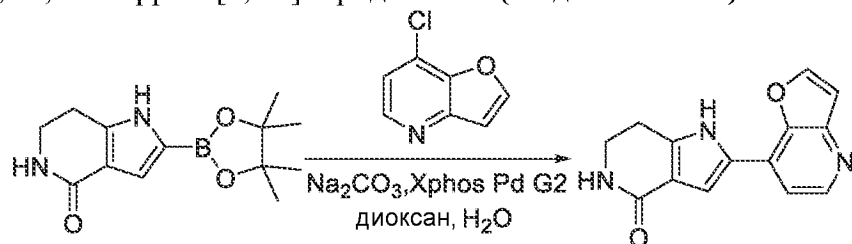


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (58,48 мг, 0,37 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане добавляют Ephos Pd G4 (45,45 мг, 0,05 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (161,21 мг, 0,50 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХ-МС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) и ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 34% В - 64% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,20 мг, 14,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 434,0.

¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (д, 1Н), 8,26 (д, 1Н), 7,71 (д, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 6,71 (д, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,23 (м, 1Н), 4,01 (с, 3Н), 3,34 (т, 2Н), 3,29 (т, 2Н), 2,90 (с, 3Н).

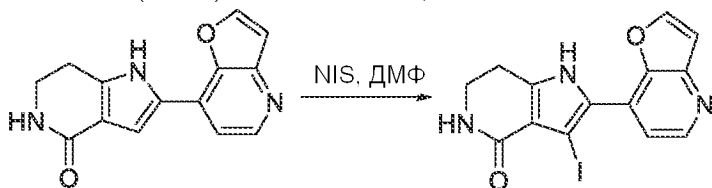
Пример 143. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[фуоро[3,2-б]пиридин-7-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 750**)



Смесь 7-хлорфуоро[3,2-б]пиридина (400,00 мг, 2,60 ммоль, 1,00 экв.), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,02 г, 3,91 ммоль, 1,50 экв.) и Na₂CO₃ (323,00 мг, 3,05 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (15 мл) и воде (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют прекатализатор 2 поколения XPhos (232,00 мг, 0,31 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 50°C. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x300 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 2-[фуоро[3,2-б]пиридин-7-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-

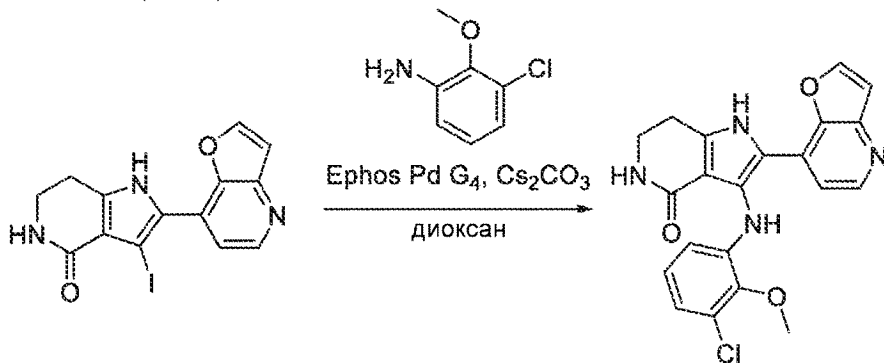
пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (430,00 мг, 76,66%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 254,0.



К перемешиваемой смеси 2-[фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (150,00 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (6,00 мл) добавляют NIS (160,00 мг, 0,71 ммоль, 1,20 экв.) тремя порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают водой (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 2-[фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил]-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (220,00 мг, 91,31%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 380,0.

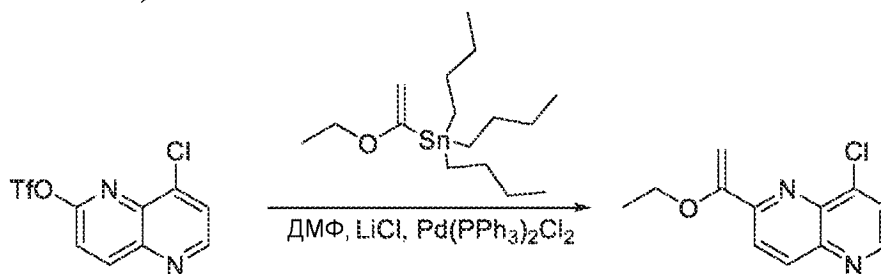


Смесь 2-[фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил]-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3 мл) в атмосфере аргона. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (42,00 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G4 (48,00 мг, 0,05 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (172,00 мг, 0,53 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 50°С. Полученную смесь промывают 3×50 мл CH₂Cl₂/MeOH=10/1. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением продукта. Неочищенный продукт (80,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 35% В за 12 мин, 35% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 11,65) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (50,60 мг, 46,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 409,0.

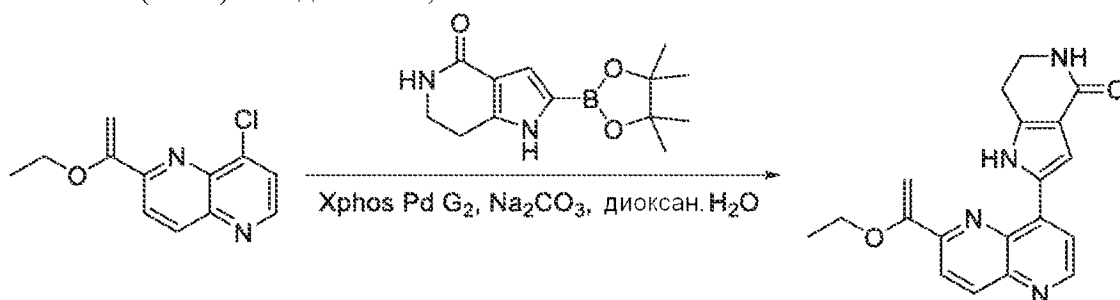
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,64 (с, 1Н), 8,39-8,27 (м, 2Н), 7,58 (с, 1Н), 7,30-7,18 (м, 2Н), 7,12 (д, *J*=2,3 Гц, 1Н), 6,70-6,57 (м, 2Н), 6,14 (дд, *J*=7,8, 1,9 Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,44 (тд, *J*=6,8, 2,4 Гц, 2Н), 2,93 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н).

Пример 144. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1S)-1-этоксиэтил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (соединение 754)



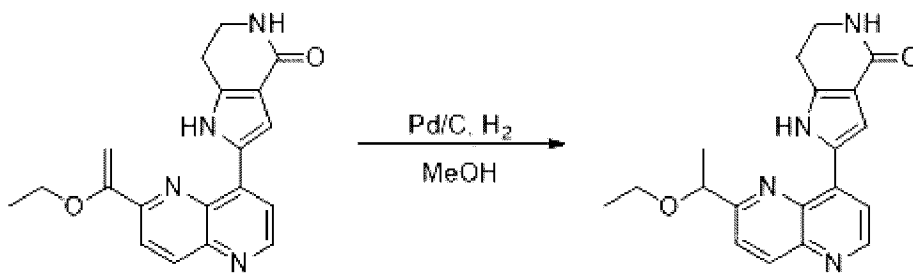
В 40-мл пробирку помещают 8-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил трифторметансульфонат (1,10 г, 3,52 ммоль, 1,00 экв.), ДМФ (11,00 мл), LiCl (462,00 мг, 10,91 ммоль, 3,10 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (247,00 мг, 0,35 ммоль, 0,10 экв.), трибутил(1-этоксиэтилен)станнан (1,14 г, 3,17 ммоль, 0,90 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при 60°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят насыщ. KF (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляют водой (100 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) с получением 8-хлор-2-(1-этоксиэтилен)-1,5-нафтиридина (600,00 мг, 71,21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 235,0.



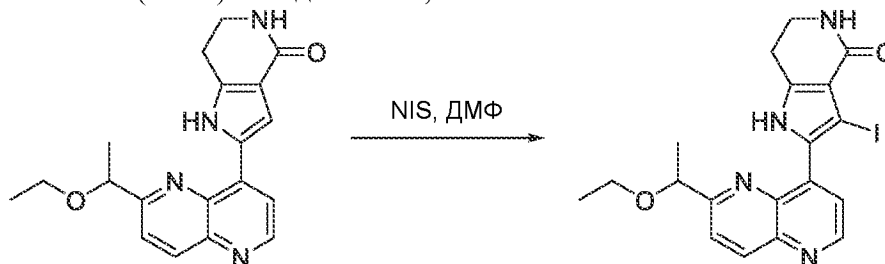
В 40-мл пробирку помещают 8-хлор-2-(1-этоксиэтилен)-1,5-нафтиридин (600,00 мг, 2,56 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (10 мл), H₂O (2 мл), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (1,01 г, 3,84 ммоль, 1,50 экв.), Na₂CO₃ (542,00 мг, 5,11 ммоль, 2,00 экв.), XPhos палладий(II) бифенил-2-аминхлорид (402,00 мг, 0,51 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×10 мл) с получением 2-[6-(1-этоксиэтилен)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (550,00 мг, 55,97%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 335,0.



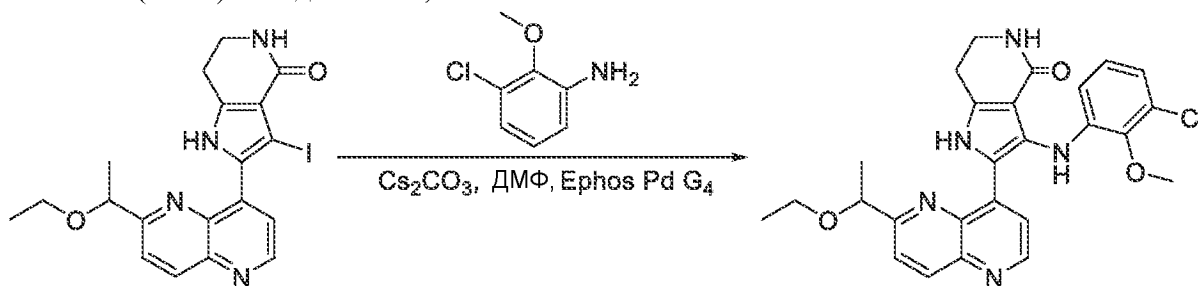
К перемешиваемой смеси 2-[6-(1-этоксипропил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300,00 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляют Pd/C (477,39 мг, 0,45 ммоль, 0,50 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-[6-(1-этоксипропил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (220,00 мг, 62,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 337,0.



В 40-мл пробирку помещают 2-[6-(1-этоксипропил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (360,00 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв.), DMF (10 мл), NIS (289,00 мг, 1,28 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (15 мл) при 0°C. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×50 мл) с получением 2-[6-(1-этоксипропил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400,00 мг, 78,43%) в виде желтого твердого вещества.

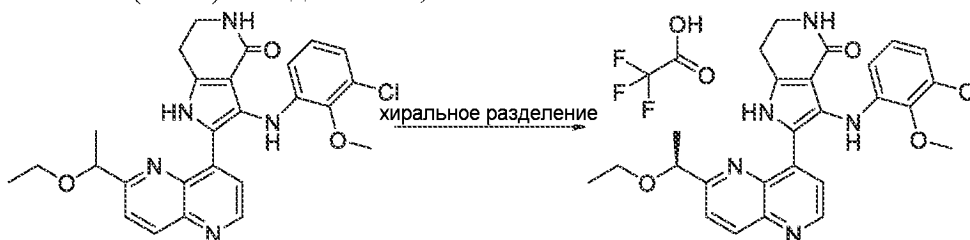
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 463,0.



В 40-мл пробирку помещают 2-[6-(1-этоксипропил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (400,00 мг, 0,87 ммоль, 1,00 экв.), DMF (9 мл), 3-хлор-2-метоксианилин (136,00 мг, 0,87 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G4 (79,00 мг, 0,09

ммоль, 0,10 экв.), Cs₂CO₃ (564,00 мг, 1,73 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 50°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (100 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(1-этоксиэтил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300,00 мг) в виде красного твердого вещества. Неочищенный продукт (300,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 21% В - 51% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(1-этоксиэтил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (120,00 мг, 27,91%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 492,0.

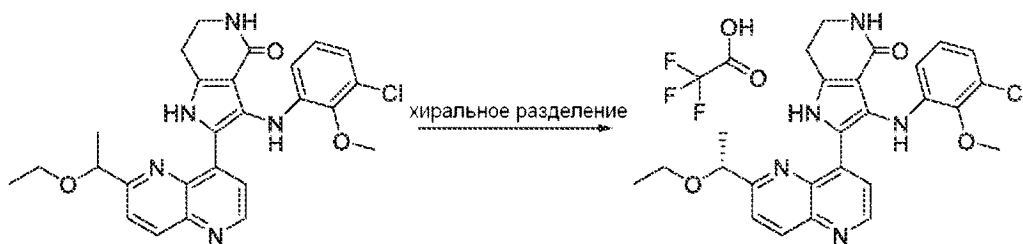


Неочищенный продукт (120,00 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IH, 3*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан(0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В:EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В - 10% В за 19,5 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 20,524; ВУ2 (мин): 24,81; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 1,5 мл; Количество прогонов: 17) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1S)-1-этоксиэтил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (37,80 мг, 25,29%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 492,0.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,84 (с, 1H), 8,73 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,46 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,28 (т, *J*=2,5 Гц, 1H), 6,81-6,66 (м, 2H), 6,20 (дд, *J*=7,7, 1,9 Гц, 1H), 4,96 (кв, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,60 (дкв, *J*=9,2, 7,0 Гц, 1H), 3,53-3,36 (м, 3H), 3,01 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,54 (д, *J*=6,5 Гц, 3H), 1,21 (т, *J*=7,0 Гц, 3H).

Пример 145. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1R)-1-этоксиэтил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (соединение 753)

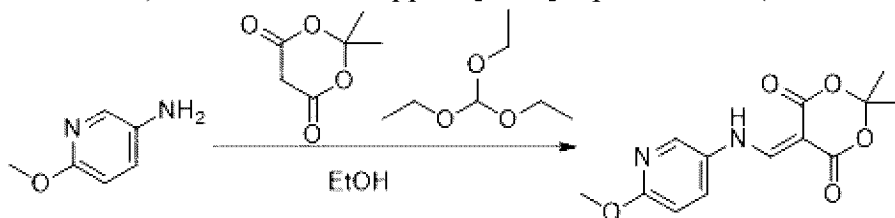


Неочищенный продукт (120,00 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IH, 3*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,5% 2М NH₃-MeOH)--ВЭЖХ, Подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В - 10% В за 19,5 мин; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 20,524; ВУ2 (мин): 24,81; Растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; Объем впрыска: 1,5 мл; Количество прогонов: 17) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1R)-1-этоксиэтил]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (41,70 мг, 28,04%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 492,0.

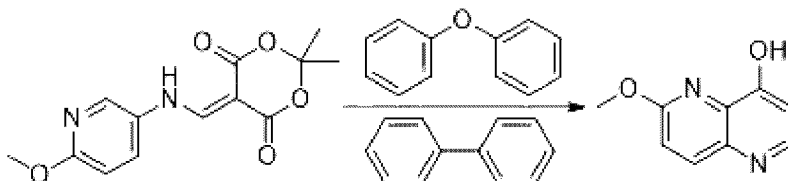
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=16,8 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 6,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 4,97 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,61 (дкв, J=9,1, 6,9 Гц, 1H), 3,47 (дтд, J=13,7, 6,9, 2,3 Гц, 3H), 3,02 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,54 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 146. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 752**)



В 500-мл круглодонную колбу помещают 5-амино-2-метоксипиридин (10,00 г, 80,55 ммоль, 1,00 экв.), этиловый спирт (100 мл), Мелдрум (11,61 г, 80,55 ммоль, 1,00 экв.), триэтилортоформиат (11,94 г, 80,55 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 4 ч при 85°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают EtOH (3*30 мл) с получением 5-[[6-(2-метоксипиридин-3-ил)амино]метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (19,00 г, 84,77%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 279,0.



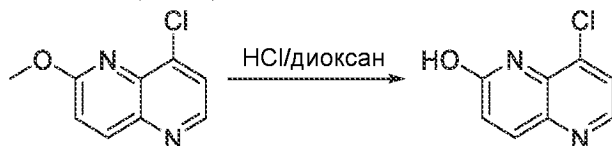
В 500-мл 3-горлую круглодонную колбу, помещают дифениловый эфир (110,25 мл), дифенил (39,75 мл). Затем добавляют 5-[[[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (12,00 г, 43,13 ммоль, 1,00 экв.) при 250°C. Полученный раствор перемешивают в течение 15 мин при 250°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют диэтиловым эфиром (100 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают гексан (2×100 мл) с получением 6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ола (6,00 г, 72,66%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 177,0.



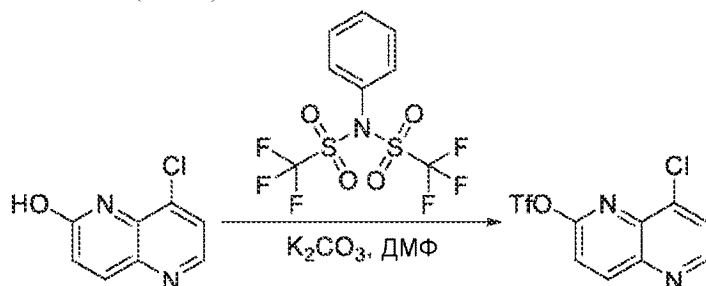
В 40-мл пробирку помещают 6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ол (5,00 г, 28,38 ммоль, 1,00 экв.), оксихлорид фосфора (50 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч при 100°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь нейтрализуют до pH 7 с NaOH. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (2×50 мл) с получением 8-хлор-2-метокси-1,5-нафтиридина (5,00 г, 84,19%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 195,0.



В 100-мл круглодонную колбу помещают 8-хлор-2-метокси-1,5-нафтиридин (2,00 г, 10,28 ммоль, 1,00 экв.), HCl (газ) в 1,4-диоксане (25 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 24 ч при 100°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают ДХМ (2×3 мл) с получением 8-хлор-1,5-нафтиридин-2-ола (1,40 г, 73,93%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

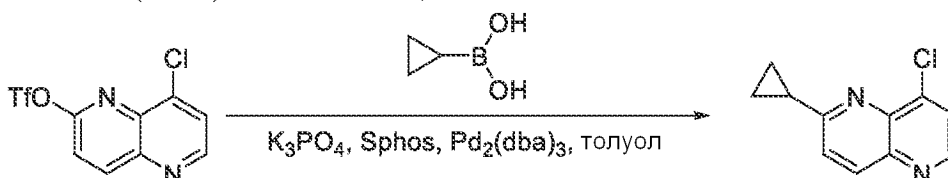
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 181,0.



В 50-мл круглодонную колбу помещают 8-хлор-1,5-нафтиридин-2-ол (1,40 г, 7,75 ммоль, 1,00 экв.), ДМФ (20 мл), K₂CO₃ (3,75 г, 27,13 ммоль, 3,50 экв.), 1,1,1-трифтор-N-

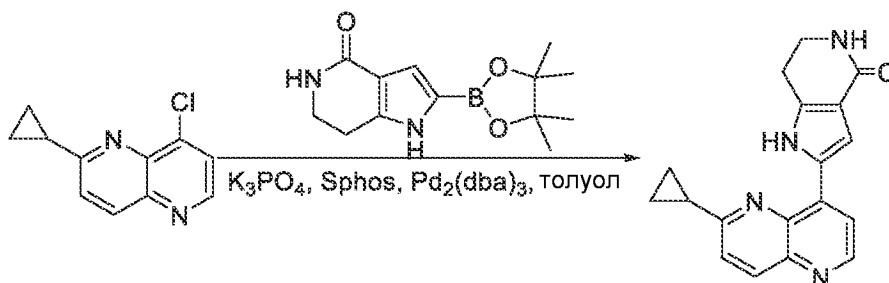
фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамид (2,91 г, 8,14 ммоль, 1,05 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ДМФ (2×3 мл). Полученную смесь разбавляют водой (50 мл). Водный слой экстрагируют EtOEt (3×50 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 8-хлор-1,5-нафтиридин-2-илтрифторметансульфоната (1,60 г, 63,37%) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 313,0.



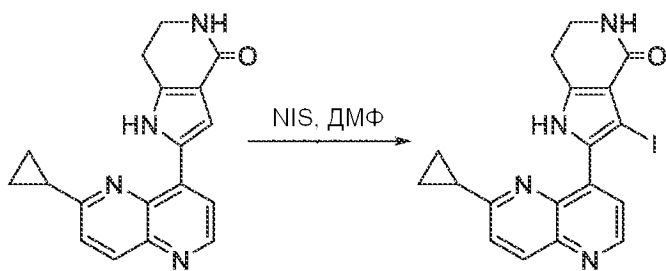
В 40-мл пробирку помещают 8-хлор-1,5-нафтиридин-2-илтрифторметансульфонат (500,00 мг, 1,60 ммоль, 1,00 экв.), толуол (10 мл), циклопропилбороновую кислоту (144,00 мг, 1,68 ммоль, 1,05 экв.), K₃PO₄ (1,02 г, 4,80 ммоль, 3,00 экв.), Sphos (328,00 мг, 0,80 ммоль, 0,50 экв.), Pd₂(dba)₃ (293,00 мг, 0,32 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при 40°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 8-хлор-2-циклопропил-1,5-нафтиридина (300,00 мг, 49,50%) в виде желтого твердого вещества. Остаток применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 205,0.



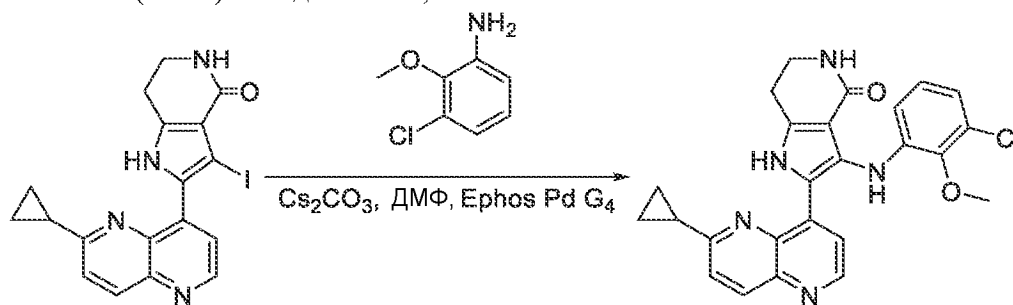
В 40-мл пробирку помещают 8-хлор-2-циклопропил-1,5-нафтиридин (300,00 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.), толуол (10 мл), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (576,00 мг, 2,20 ммоль, 1,50 экв.), K₃PO₄ (933,00 мг, 4,40 ммоль, 3,00 экв.), Sphos (301,00 мг, 0,73 ммоль, 0,50 экв.), Pd₂(dba)₃ (268,00 мг, 0,29 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 5 ч при 60°C. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляют MeOH (3 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм) с получением 2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130,00 мг, 25,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 305,0.



В 20-мл пробирку помещают 2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (120,00 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.), ДМФ (5 мл), NIS (106,00 мг, 0,47 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят с насыщ. Na_2SO_3 (водн.) при 0°C . Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×6 мл) с получением 2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (90,00 мг, 36,61%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 431,0.



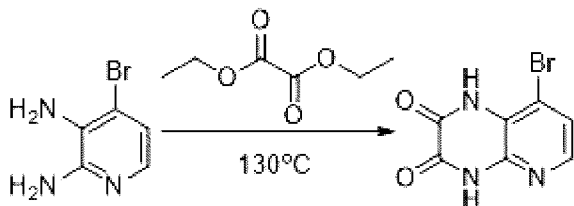
В 20-мл пробирку помещают 2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (90,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), ДМФ (4 мл), 3-хлор-2-метоксианилин (33,00 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G4 (38,00 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.), Cs_2CO_3 (136,00 мг, 0,42 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 3 ч при 50°C . Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (50 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (45,00 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (45,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30×100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 36% В - 66% В за 7 мин, 66% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,32) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (20,80 мг, 21,55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 460,0.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,62 (с, 1H), 8,64 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=2,6$ Гц, 1H),

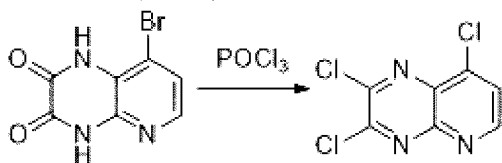
6,78-6,64 (м, 2H), 6,19 (дд, $J=7,3$, 2,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,47 (тд, $J=6,7$, 2,5 Гц, 2H), 2,98 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,64-2,52 (м, 1H), 1,32-1,13 (м, 4H).

Пример 147. 8-(3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-метоксипиридо[2,3-б]пиазин-3(4H)-он (**соединение 729**)



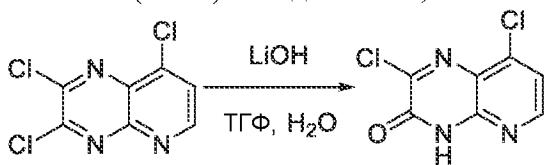
4-бромпиридин-2,3-диамин (3,00 г, 16,04 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в диэтилоксалат (10 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч при 130°C. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают петролейным эфиром (3×20 мл). Это дает 8-бром-1,4-дигидропиродо[2,3-б]пиазин-2,3-дион (3,80 г, 77,69%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 242,0.



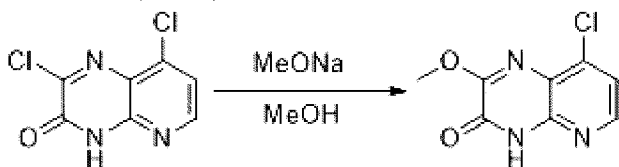
8-бром-1,4-дигидропиродо[2,3-б]пиазин-2,3-дион (3,00 г, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в POCl₃ (20,0 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 130°C и охлаждают до комнатной температуры. Смесь выливают в ледяную воду (100 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают петролейным эфиром (3×20 мл) с получением 2,3,8-трихлорпиродо[2,3-б]пиазина (1,50 г, 51,72%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 234,0.



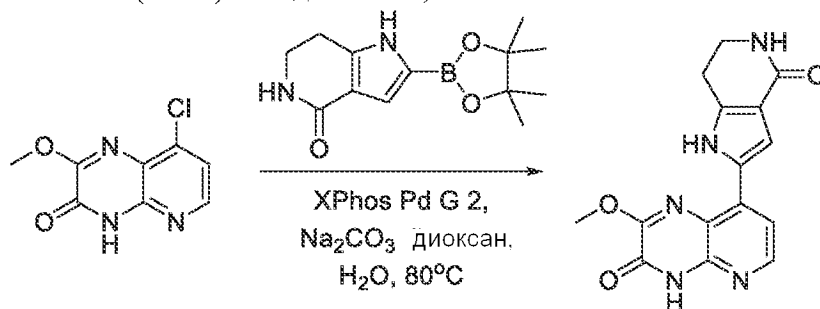
2,3,8-трихлорпиродо[2,3-б]пиазин (1,50 г, 6,44 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в ТГФ (20,0 мл) и H₂O (8 мл). Затем добавляют LiOH (309,00 мг, 12,88 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают петролейным эфиром (3×20 мл) с получением 2,8-дихлорпиродо[2,3-б]пиазин-3(4H)-она (1,10 г, 79,71%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 216,0.



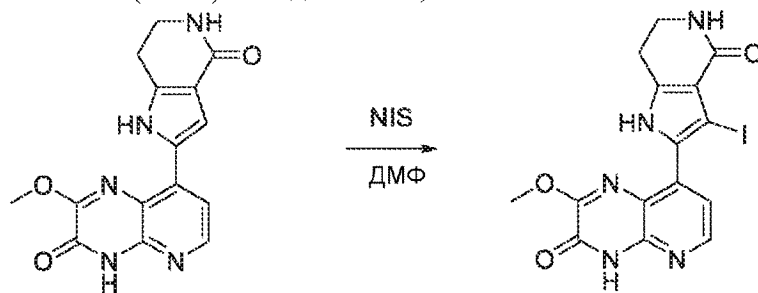
2,8-дихлорпиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он (1,00 г, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в MeOH (10,0 мл). Затем добавляют NaOMe (502,20 мг, 9,30 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C и охлаждают до комнатной температуры. Смесь выливают в NH₄Cl водн. (30 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают петролейным эфиром (3×10 мл). Это дает 8-хлор-2-метоксипиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он (500,00 мг, 51,0%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 212,0.



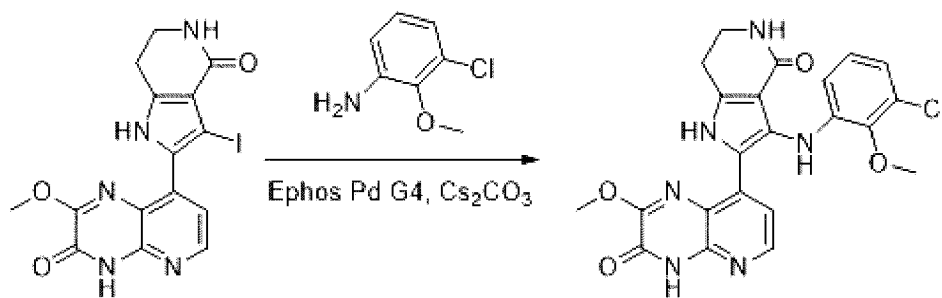
8-хлор-2-метоксипиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он (250,00 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в диоксане (5,0 мл) и H₂O (0,2 мл). Затем добавляют 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-*c*]пиазин-4-он (463,70 мг, 1,77 ммоль, 1,50 экв.), XPhos Pd G 2 (94,30 мг, 0,12 ммоль, 0,10 экв.) и Na₂CO₃ (375,20 мг, 3,54 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C под N₂ и охлаждают до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают диоксаном (3×5 мл) с получением 2-метокси-8-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-*c*]пиазин-2-ил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-она (260,00 мг, 70,7%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 312,0.



2-Метокси-8-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-*c*]пиазин-2-ил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-он (260,00 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в ДМФ (3,0 мл). Затем добавляют NIS (378,00 мг, 1,68 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при кт. Смесь выливают в Na₂SO₃ водн. (0,5 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают петролейным эфиром (3×3 мл) с получением 8-(3-йод-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-*c*]пиазин-2-ил)-2-метоксипиридо[2,3-*b*]пиазин-3(4H)-она (160,00 мг, 43,8%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 438,0.

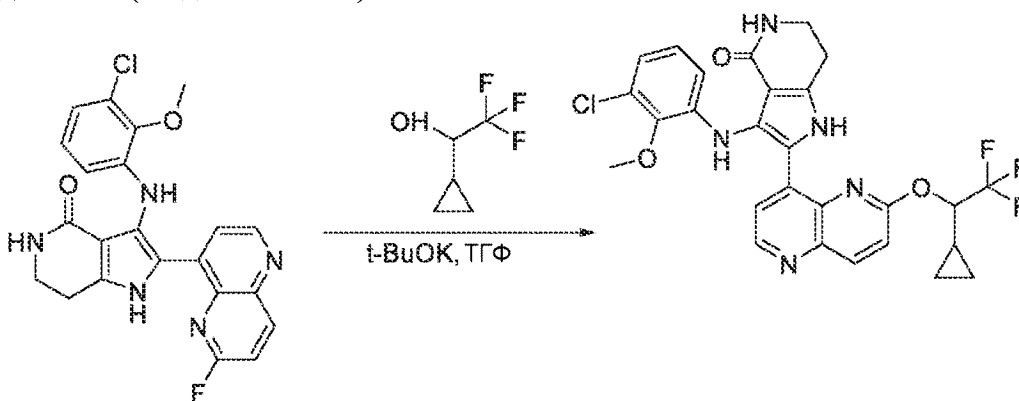


8-(3-Йод-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-метоксипиридо[2,3-в]пиазин-3(4Н)-он (100,00 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) растворяют в ДМФ (2 мл). Затем добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (35,90 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G 4 (21,01 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (149,05 мг, 0,46 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C под N₂ и охлаждают до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях ((2# SHIMADZU ВЭЖХ-01): Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и CAN (18% Phase В до 48% за 7 мин); Датчик, УФ 254/210 нм) с получением 8-(3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-2-метоксипиридо[2,3-в]пиазин-3(4Н)-она (24,00 мг, 22,47%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 467,0.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,44 (с, 1Н), 11,62 (с, 1Н), 8,12 (д, *J*=5,1 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,21 (д, *J*=5,1 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 6,69-6,64 (м, 2Н), 6,20 (дд, *J*=5,7, 3,9 Гц, 1Н), 4,13 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 3,45-3,43 (м, 2Н), 2,94-2,90 (м, 2Н).

Пример 148. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 758**)



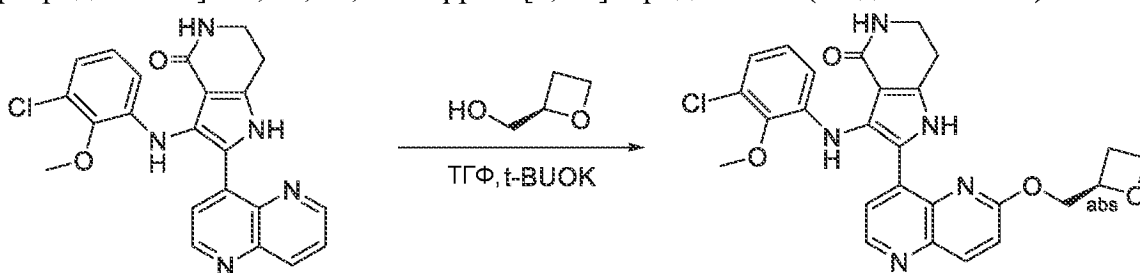
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (45,00 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и [1-(трифторметил) циклопропил]метанола (72,00 мг, 0,51 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляют *t*-BuOK (35,00 мг, 0,31 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК),

Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 41% В - 63% В за 8 мин, 63% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,70 мг, 25,15%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 558,0.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,88 (с, 1Н), 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,31 (д, *J*=9,0 Гц, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,36 (д, *J*=9,0 Гц, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,69-6,58 (м, 2Н), 6,15-6,12 (м, 1Н), 4,78 (с, 2Н) 3,88 (с, 3Н), 3,48-3,46 (м, 2Н), 2,92 (т, *J*=6,9 Гц, 2Н), 1,17-1,10 (м, 4Н).

Пример 149. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(2R)-оксетан-2-илметокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 734**)

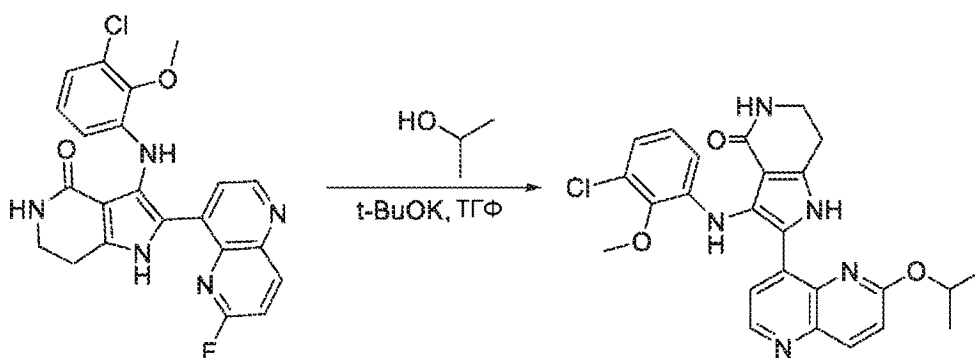


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (45,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) и (2R)-оксетан-2-илметанола (9,44 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляют *t*-BuOK (36,08 мг, 0,32 ммоль, 3,00 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C в атмосфере Ar. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и растворяют в ДМФ. Остаток очищают на колонке с силикагелем в следующих условиях (колонка, силикагель; подвижная фаза, ДХМ в MeOH, 0% - 10% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм) с получением неочищенного продукта (45,00 мг). Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 56% В за 7 мин, 56% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(2R)-оксетан-2-илметокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,20 мг, 16,73%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 506,2.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,06 (с, 1Н), 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,32 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,51 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,20 (т, *J*=2,4 Гц, 1Н), 6,73-6,62 (м, 2Н), 6,18 (дд, *J*=7,9, 1,8 Гц, 1Н), 5,20 (кв, *J*=6,6, 5,3 Гц, 1Н), 4,94-4,25 (м, 4Н), 3,90 (с, 3Н), 3,32 (с, 2Н), 2,95 (д, *J*=1,7 Гц, 2Н), 2,51 (п, *J*=1,9 Гц, 2Н).

Пример 150. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-изопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 762**)

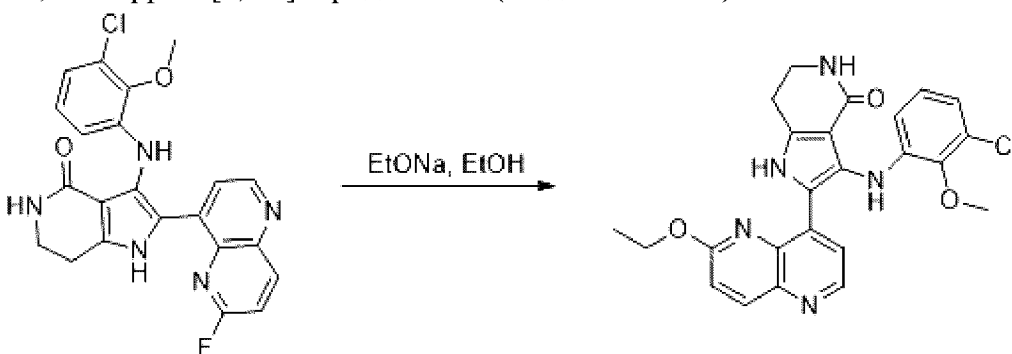


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40,00 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (89,29 мг, 0,27 ммоль, 3,00 экв.) в изопропиловом спирте (0,50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (60,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 47% В - 72% В за 9 мин, 72% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-изопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,10 мг, 23,13%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 478,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,18 (с, 1H), 8,56 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,27 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,50 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,71-6,67 (т, *J*=7,9 Гц, 2H), 6,18 (дд, *J*=7,7, 1,9 Гц, 1H), 5,45-5,51 (м, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,47 (тд, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2H), 2,95 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 1,47 (д, *J*=6,2 Гц, 6H).

Пример 151. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-этокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 761**)



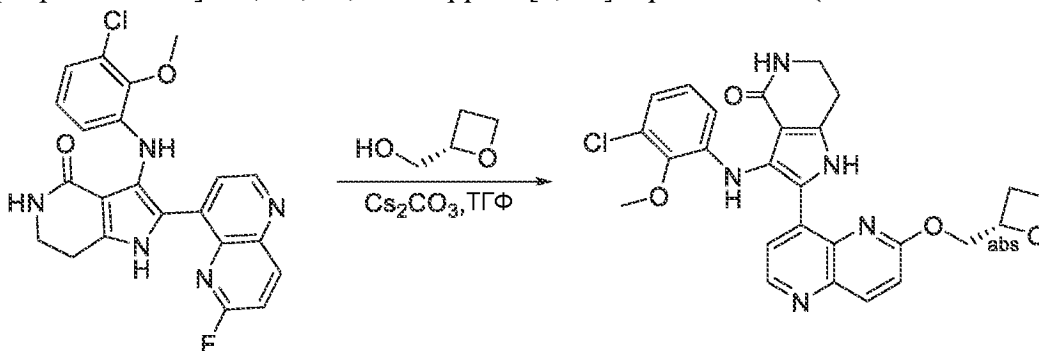
Смесь 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (1,10 мл) добавляют EtONa (23,31 мг, 0,33 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость

потока: 60 мл/мин; Градиент: 43% В - 60% В за 8 мин, 60% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-этокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,00 мг, 26,14%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 464,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,13 (с, 1Н), 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,29 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,50 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,33 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,24-7,17 (м, 1Н), 6,79-6,58 (м, 2Н), 6,19 (дд, *J*=7,0, 2,6 Гц, 1Н), 4,62 (кв, *J*=7,0 Гц, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 3,47 (тд, *J*=6,8, 2,4 Гц, 2Н), 2,95 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 1,48 (т, *J*=7,0 Гц, 3Н).

Пример 152. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(2S)-оксетан-2-илметокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н, 7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 735**)

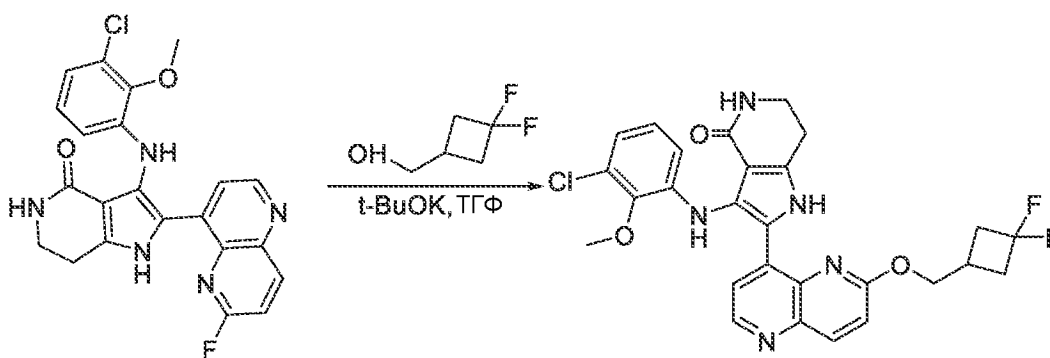


К раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (65,00 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) и (2S)-оксетан-2-илметанола (65,40 мг, 0,75 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (1,50 мл) добавляют Cs₂CO₃ (145,10 мг, 0,44 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 33% В - 63% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(2S)-оксетан-2-илметокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н, 7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17,40 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 506,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,06 (с, 1Н), 8,58 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 8,32 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,51 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,41 (д, *J*=9,0 Гц, 1Н), 7,20 (т, *J*=2,6 Гц, 1Н), 6,83-6,55 (м, 2Н), 6,18 (дд, *J*=7,8, 1,8 Гц, 1Н), 5,26-5,13 (м, 1Н), 4,90-4,40 (м, 4Н), 3,89 (с, 3Н), 3,50 (тд, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2Н), 3,06-2,88 (м, 2Н), 2,84-2,59 (м, 2Н).

Пример 153. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 757**)

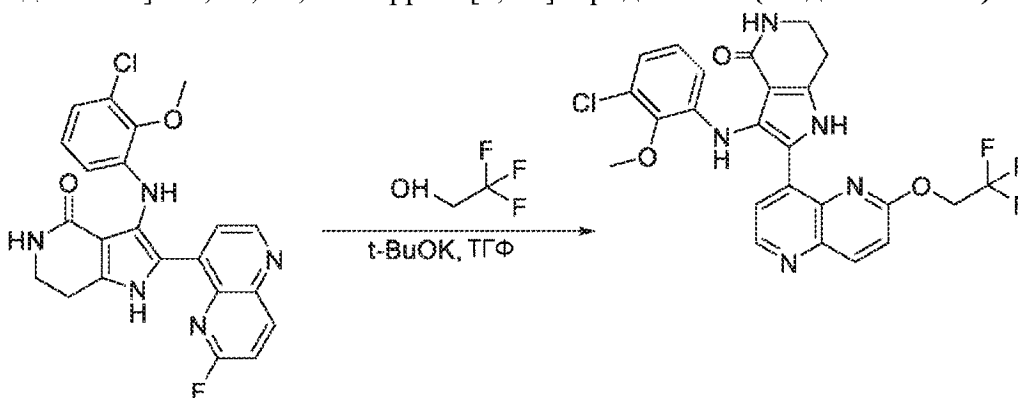


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) и (3,3-дифторциклобутил)метанола (69,72 мг, 0,57 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляют *t*-BuOK (38,44 мг, 0,34 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученное твердое вещество сушат в печи при пониженном давлении. Неочищенный продукт (50,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, *n*; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 41% В - 54% В за 7 мин, 54% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,37) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,90 мг, 19,98%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 416,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,03 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,51 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,22 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,77-6,62 (м, 2H), 6,17-6,15 (м, 1H), 4,66 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,47 (тд, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2H), 2,94 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,79-2,77 (м, 3H), 2,64-2,49 (м, 1H).

Пример 154. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 763**)



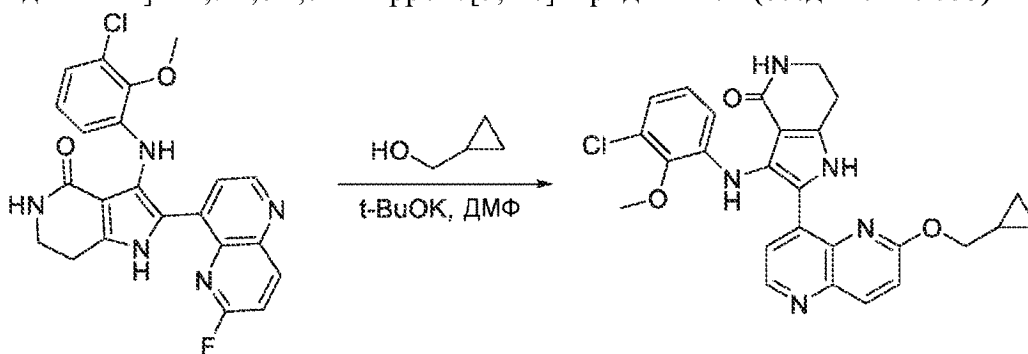
Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (44,00 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляют трифторэтанол (50,00 мг, 0,50 ммоль, 5,00 экв.) и *t*-BuOK (34,00 мг, 0,30 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают

преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 40% В - 70% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,70 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 518,0.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,76 (с, 1Н), 8,63 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,39 (д, $J=6,3$ Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,55-7,47 (м, 2Н), 7,23 (с, 1Н), 6,69-6,57 (м, 2Н), 6,13 (д, $J=6,9$ Гц, 1Н), 5,37-6,28 (м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 3,49-3,45 (м, 2Н), 2,93 (т, $J=6,6$ Гц, 2Н).

Пример 155. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(циклопропилметокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 755**)

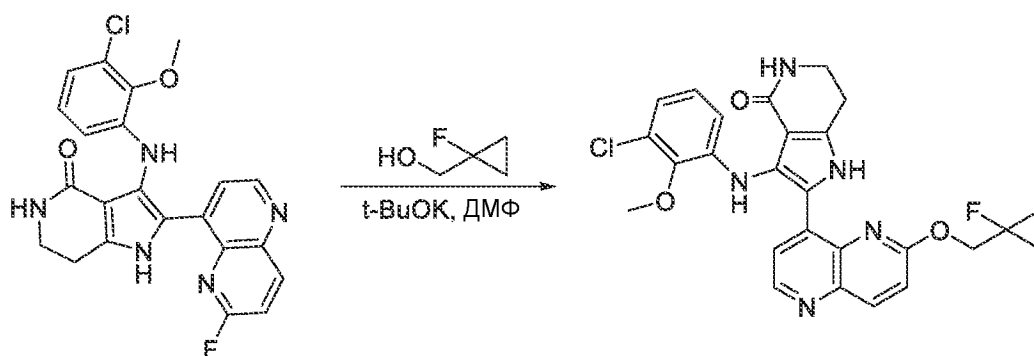


К раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60,00 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропилметанола (49,40 мг, 0,69 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (1,50 мл) добавляют *t*-BuOK (16,91 мг, 0,15 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Смесь очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 43% В - 68% В за 7 мин, 68% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,32) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(циклопропилметокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,30 мг, 24,04%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 490,0.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,14 (с, 1Н), 8,57 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 8,29 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,50 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 7,37 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,23-7,18 (м, 1Н), 6,84-6,56 (м, 2Н), 6,16 (дд, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1Н), 4,43 (д, $J=7,1$ Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,47 (тд, $J=6,9, 2,5$ Гц, 2Н), 2,92 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 1,48-1,30 (м, 1Н), 0,73-0,56 (м, 2Н), 0,49-0,33 (м, 2Н).

Пример 156. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1-фторциклопропил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 759**)

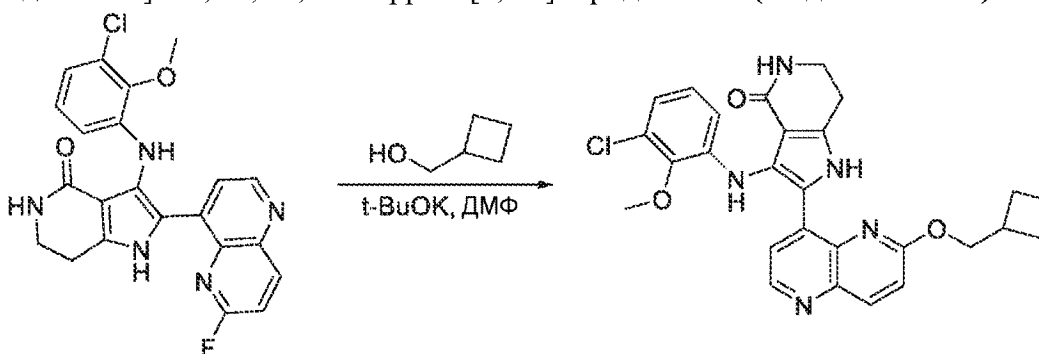


К раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) и (1-фторциклопропил)метанола (72,02 мг, 0,80 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют *t*-BuOK (19,73 мг, 0,18 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Смесь очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 37% В - 57% В за 10 мин, 57% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1-фторциклопропил)метокси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,70 мг, 20,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 508,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,94 (с, 1Н), 8,59 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,33 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,52 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,44 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,25-7,17 (м, 1Н), 6,80-6,51 (м, 2Н), 6,15 (дд, *J*=7,9, 1,7 Гц, 1Н), 4,93 (д, *J*=23,3 Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,47 (тд, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2Н), 2,93 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 1,29-1,11 (м, 2Н), 1,03-0,88 (м, 2Н).

Пример 157 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(циклобутилметокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 756**)



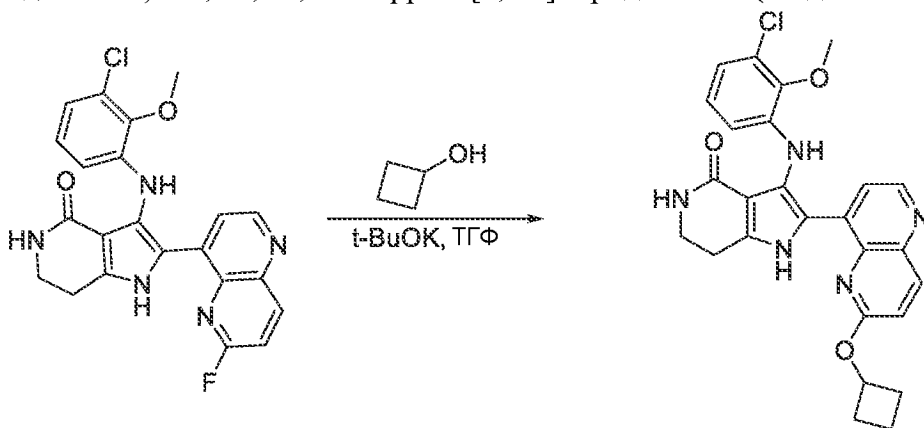
К раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и циклобутилметанола (78,69 мг, 0,91 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (1,80 мл) добавляют *t*-BuOK (22,55 мг, 0,20 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Смесь очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм;

Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 40% В - 60% В за 10 мин, 60% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 10,38) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(циклобутилметокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,20 мг, 19,95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 504,1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,18 (с, 1Н), 8,57 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 8,28 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,51 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 7,34 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,23-7,19 (м, 1Н), 6,77-6,58 (м, 2Н), 6,17 (дд, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1Н), 4,57 (д, $J=6,9$ Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,48 (тд, $J=6,9, 2,5$ Гц, 2Н), 3,04-2,78 (м, 3Н), 2,23-2,07 (м, 2Н), 2,02-1,81 (м, 4Н).

Пример 158. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклобутоксифенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 768**)

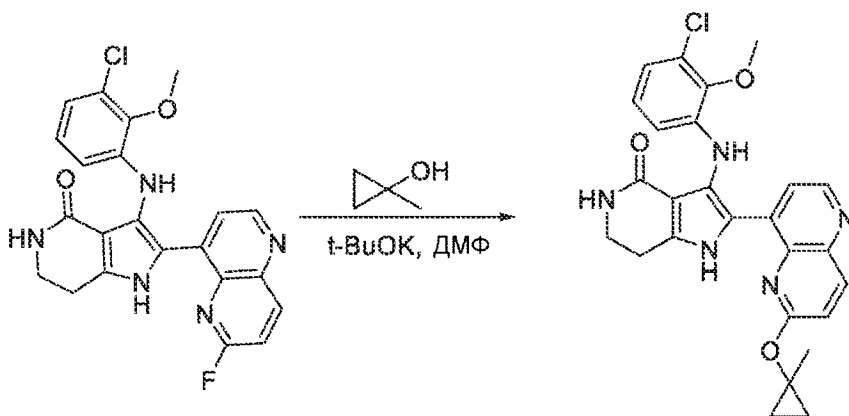


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,00 мг, 0,02 ммоль, 1,00 экв.) и циклобутанола (8,23 мг, 0,11 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (0,50 мл) добавляют *t*-BuOK (2,82 мг, 0,03 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Неочищенный продукт (60,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 46% В - 76% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклобутоксифенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,90 мг, 17,59%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 490,0.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,31 (с, 1Н), 8,58 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 8,30 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,51 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 6,75-6,65 (м, 2Н), 6,17-6,15 (м, 1Н), 5,53 (п, $J=7,2$ Гц, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,54-3,42 (м, 2Н), 3,00 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,51 (п, $J=1,8$ Гц, 2Н), 2,35-2,13 (м, 2Н), 1,99-1,68 (м, 2Н).

Пример 159. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 767**)

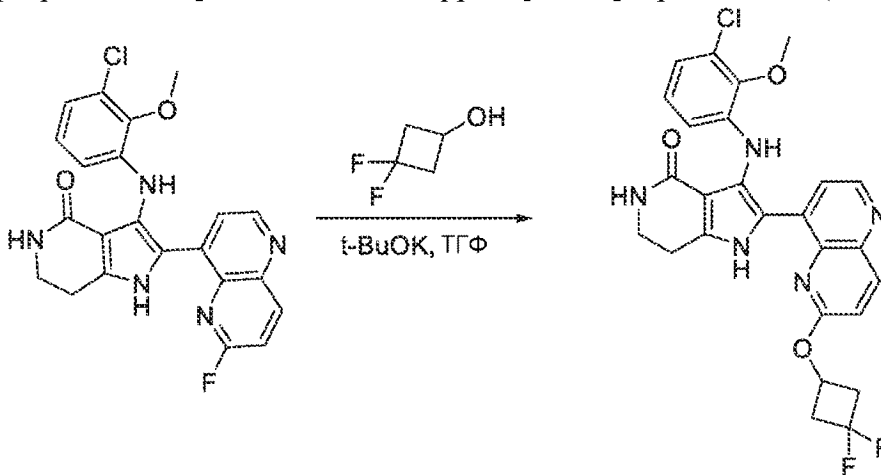


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метилциклопропан-1-ола (131,74 мг, 1,83 ммоль, 10,00 экв.) в ДМФ (1,2 мл) добавляют *t*-BuOK (24,60 мг, 0,22 ммоль, 1,20 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 3 ч при 50°C. Неочищенный продукт (80,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 45% В - 75% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(1-метилциклопропокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (15,00 мг, 16,54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 490,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,95 (с, 1Н), 8,57 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 8,31 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,51 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,33-7,26 (м, 2Н), 6,87-6,63 (м, 2Н), 6,21-6,19 (м, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 3,48 (тд, *J*=6,7, 2,4 Гц, 2Н), 3,01 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 1,80 (с, 3Н), 1,26-1,15 (м, 2Н), 1,07-0,95 (м, 2Н).

Пример 160. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(3,3-дифторциклобутокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 766**)



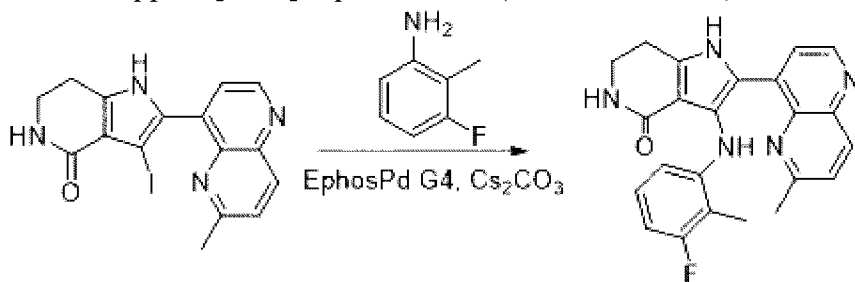
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 3,3-дифторциклобутан-1-ола (197,48 мг, 1,83 ммоль, 10,00 экв.) в ДМФ (1,20 мл)

добавляют *t*-BuOK (22,55 мг, 0,20 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Неочищенный продукт (80,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, *n*; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 37% В - 57% В за 8 мин, 57% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(3,3-дифторциклобутоксид)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,60 мг, 13,62%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 526,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,90 (с, 1H), 8,62 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,35 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,20 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,72-6,59 (м, 2H), 6,14-6,12 (м, 1H), 5,58 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,49 (тд, *J*=6,9, 2,6 Гц, 2H), 3,22-3,04 (м, 2H), 3,01-2,80 (м, 4H).

Пример 161. 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 810**)

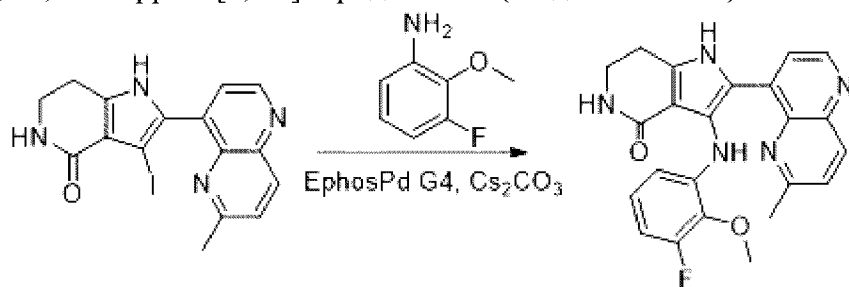


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метиланилина (29 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ добавляют Cs₂CO₃ (128,97 мг, 0,396 ммоль, 2 экв.) и EPhos Pd G4 (36 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH 10:1) с получением неочищенный продукт. Затем неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 50% В за 9 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (28,4 мг, 35,24%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 402,30.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,62 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 7,72 (т, 2H), 7,44 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,51 (т, 1H), 6,11 (д, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,00 (т, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

Пример 162. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-

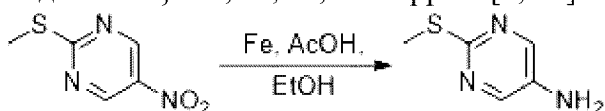
1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 809**)

К перемешиваемому раствору/смеси 3-йод-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (33 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ добавляют Cs₂CO₃ (128 мг, 0,39 ммоль, 2 экв.) и Ephos Pd G4 (36 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) и ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 50% В за 10 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,28) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (37,0 мг, 44,16%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 418,00.

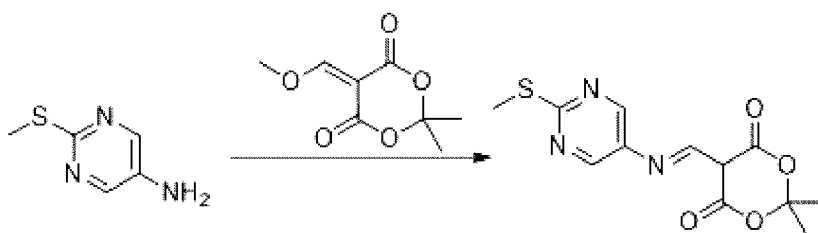
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,48 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,65 (м, 1H), 6,52 (м, 1H), 6,08 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,46 (т, 2H), 2,99 (т, 2H), 2,67 (с, 3H).

Пример 163. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-циклопропоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 771**)



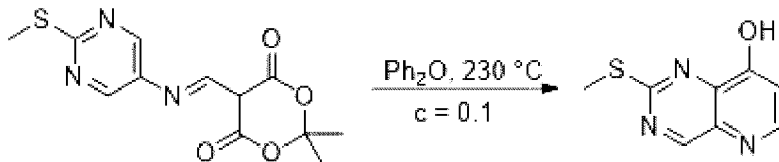
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)-5-нитропиримидина (5 г, 29,21 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляют AcOH (120 мл) и Fe (17 г, 292,11 ммоль, 10 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 142. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амин (3,5 г, 84,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+H найдено: 142,0.



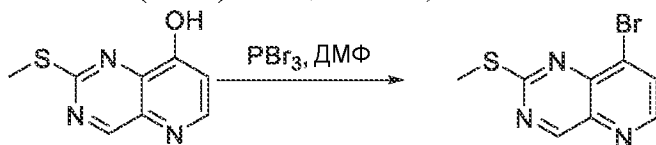
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амина (3,2 г, 22,66 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (5,06 г, 27,18 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (80,00 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь добавляют в MeOH (50 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×20 мл). Фильтровальную лепешку концентрируют при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-5-[(1E)-[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино]метил-1,3-диоксан-4,6-диона (5,4 г, 80,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 296,0.



К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-5-[(1E)-{2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил}имино}метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,3 г, 17,95 ммоль, 1,00 экв.) в феноксибензоле (360 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при 230 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+N найдено: 194. В реакцию добавляют гексан (700 мл) при кт. Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают гексаном (3×200 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

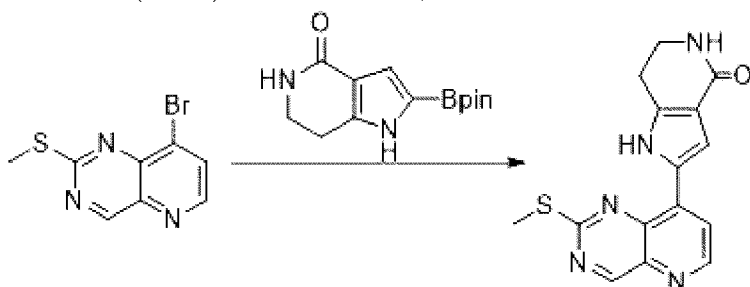
ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 194,0.



К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (2,8 г, 14,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (80 мл) добавляют PBr₃ (4,3 г, 15,94 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+N найдено: 256. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают водн. NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА (4:1) с получением 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (1,6 г, 43,11%) в виде белого

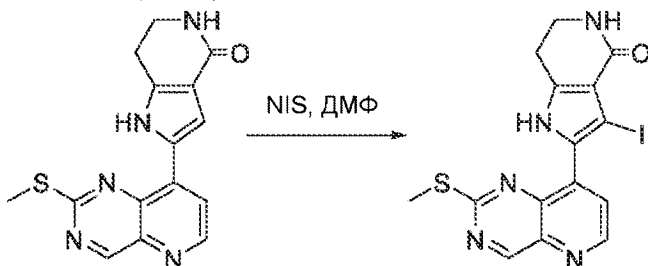
твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 256,0.



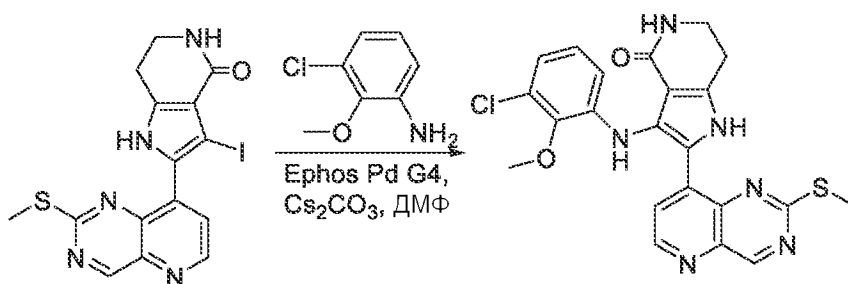
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (700 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1075 мг, 4,10 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляют Na₂CO₃ (869 мг, 8,19 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G2 (215 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.) по каплям/порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH=24:1 с получением 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 312,0.



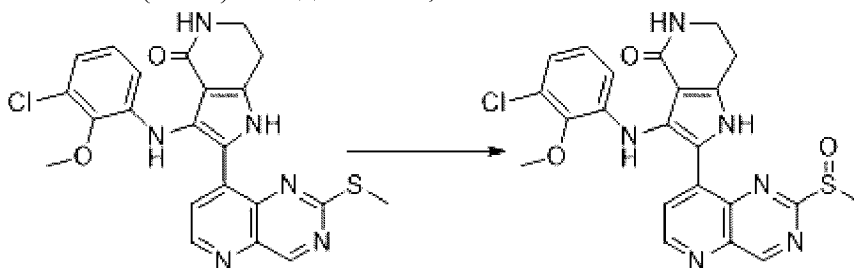
К перемешиваемому раствору 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (600 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (650 мг, 2,89 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (10 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 30 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 438. Реакцию гасят добавлением Насыщенным водн. Na₂SO₃ (20 мл) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H₂O (20 мл x 3). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=10:1 с получением 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (650 мг, 77,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 438,0.



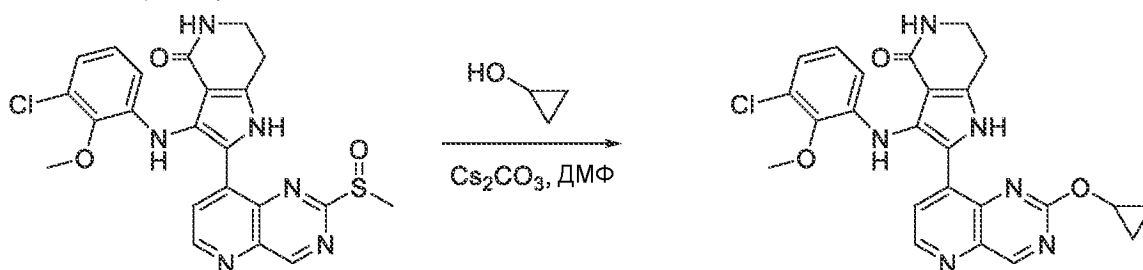
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (370 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (134 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют EPhos Pd G4 (78 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (827 мг, 2,54 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH (10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (220 мг, 55,68%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 467,0.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл, 31,46 ммоль, 293,80 экв.) добавляют МХПБК (29 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) по каплям/порциями при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 483. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3x4 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 483,0.

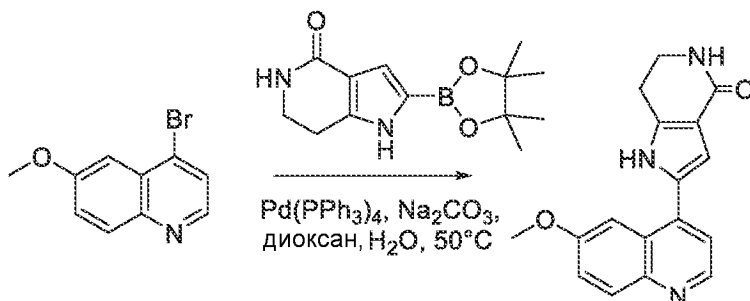


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (162 мг, 0,49 ммоль, 2,4 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют циклопропанол (14 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь экстрагируют ДХМ:МеОН=10:1 (3х5 мл). Объединенные органические слои промывают водн. NaCl (3×10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (50 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 42% В - 47% В за 10 мин, 47% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 9,13) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-циклопропоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,6 мг, 8,71%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 477,25.

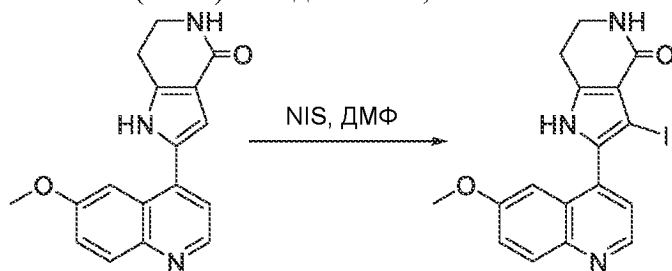
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,48 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,71 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,54 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 7,33 (д, *J*=2,6 Гц, 1Н), 6,79 (м, *J*=8,1, 1,7 Гц, 1Н), 6,75 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 6,17 (м, *J*=7,9, 1,8 Гц, 1Н), 4,69-4,60 (м, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,54-3,42 (м, 2Н), 2,99 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 1,00-0,94 (м, 4Н).

Пример 164. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метоксихинолин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 773**)



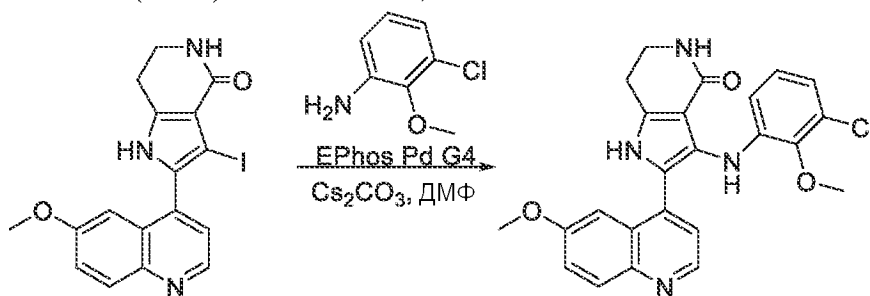
К перемешиваемой смеси 4-бром-6-метоксихинолина (250 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (412 мг, 1,57ммоль, 1,50 экв.) в диоксане добавляют Na₂CO₃ (333 мг, 3,15 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (121 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют H₂O (1,5 мл, 83,26 ммоль, 79,29 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/МеОН (10:1) с получением 2-(6-метоксихинолин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (250 мг, 81,17%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 294,1.



К перемешиваемому раствору 2-(6-метоксихинолин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (250 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10,00 мл) добавляют N-йодсукцинимид (210 мг, 0,93 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 3-йод-2-(6-метоксихинолин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (220 мг, 61,57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 419,95.

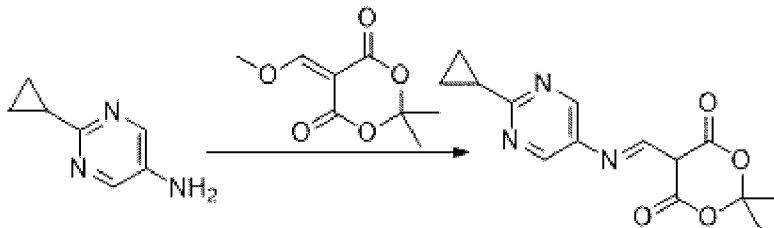


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-(6-метоксихинолин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (155 мг, 0,47 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (43 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (37 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением продукта 60 мг (неочищенного). Неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 24% В - 44% В за 10 мин, 44% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 10,85) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метоксихинолин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (39,7 мг, 37,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 449.

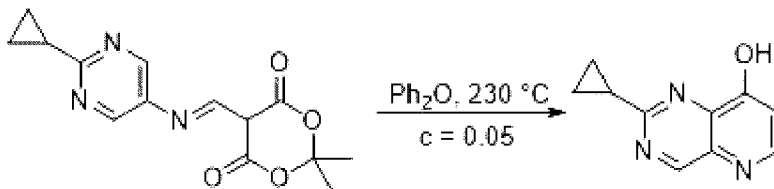
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,70 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,48-6,45 (м, 1H), 6,35 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,07-6,07 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,49-3,45 (м, 2H), 2,88 (т, $J=8$ Гц, 2H).

Пример 165. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (**соединение 776**)



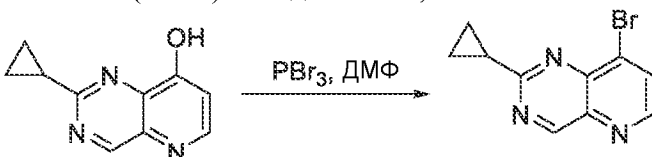
К перемешиваемому раствору 2-циклопропилпиримидин-5-амина (1,5 г, 11,09 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10,00 мл) добавляют 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (2,27 г, 12,20 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C в атмосфере воздуха. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют MeOH (20 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают MeOH (3x 10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-[(1E)-[(2-циклопропилпиримидин-5-ил)имино]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (3 г, 93,45%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 289,90



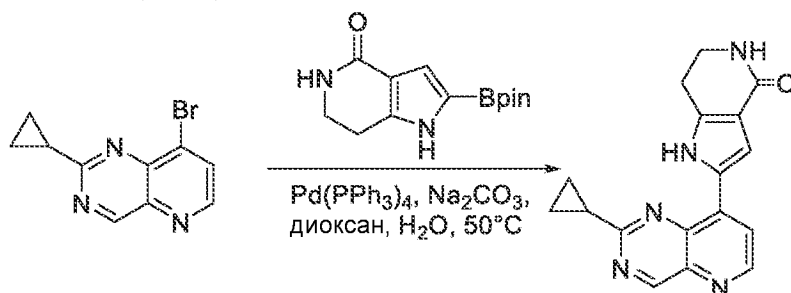
Раствор дифенилового эфира (50 мл) перемешивают при 220°C в атмосфере аргона. К полученному выше раствору добавляют 5-[(1E)-[(2-циклопропилпиримидин-5-ил)имино]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3 г, 10,37 ммоль, 1,00 экв.) по каплям в течение более 10 мин при 220°C. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 5 мин при 220°C. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют гексаном (200 мл) при 0°C. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают гексаном (3x20 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (1,7 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 290,00.



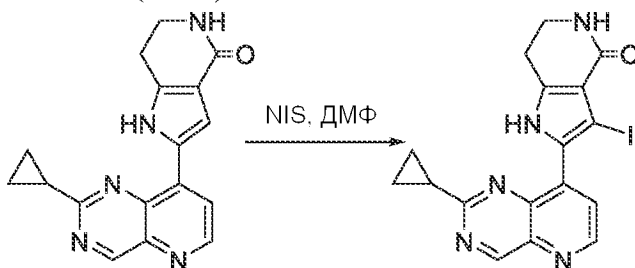
К перемешиваемому раствору 2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (800 мг, 4,27 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5,00 мл) добавляют PBr_3 (1,73 г, 6,41 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при $0^\circ C$ в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при $0^\circ C$ в атмосфере аргона. Реакцию гасят с насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) при $0^\circ C$. Полученную смесь экстрагируют $EtOAc$ (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5/1) с получением 8-бром-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидина (650 мг, 60,82%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 252,0



К перемешиваемой смеси 8-бром-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидина (300 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (377 мг, 1,44 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и H_2O (0,20 мл) добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (277 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) и Na_2CO_3 (381 мг, 3,60 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение ночи при $50^\circ C$. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния, и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2x10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $CH_2Cl_2/MeOH$ (20:1) с получением 2-{2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 30,03%) в виде желтого твердого вещества.

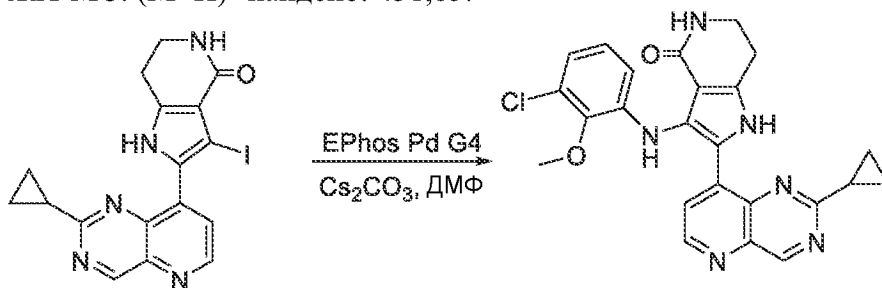
ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 306.



К перемешиваемому раствору 2-{2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют NIS (97 мг, 0,43 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при $0^\circ C$ в атмосфере аргона.

Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C в атмосфере аргона. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (2,00 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂/MeOH (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением 2-{2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (50 мг, 32,18%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 431,85.

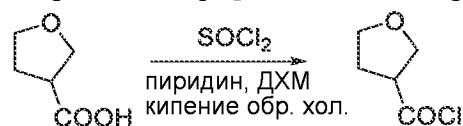


К перемешиваемой смеси 2-{2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (100 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (36 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (21 мг, 0,023 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (226,66 мг, 0,69 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния, и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2x10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (16,3 мг, 14,49%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 461,25.

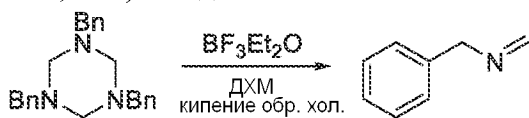
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,36 (с, 1H), 9,47 (д, 1H), 8,74 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,78-6,66 (м, 2H), 6,20-6,16 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,51-3,42 (м, 2H), 3,02 (т, 2H), 2,79-2,69 (м, 1H), 1,25 (д, 4H).

Пример 166. (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-c]пиридин]-4'-он (**соединение 782**)



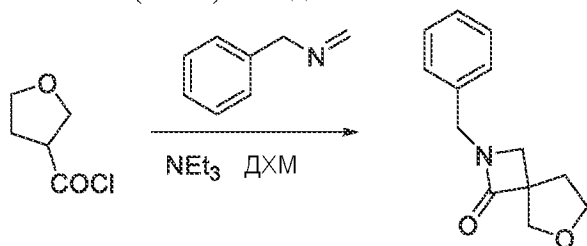
Раствор оксолан-3-карбонилхлорида (10 г, 74,32 ммоль, 1,00 экв.) и SOCl₂ (9,28 г, 78,03 ммоль, 1,05 экв.) и пиридина (118 мг, 1,48 ммоль, 0,02 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивают в течение 3 ч при 45 градусах С в атмосфере азота. Смесь отслеживают ТСХ. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Это дает оксолан-3-карбонилхлорид

(11,5 г, 115,00%) в виде желтого масла. Реакцию подтверждают ТСХ.



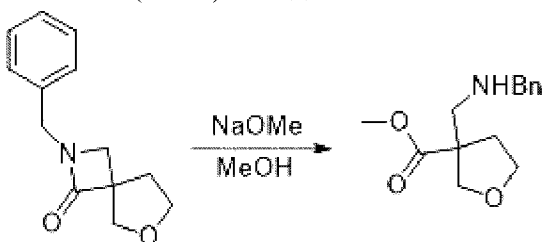
Раствор 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазиана (10,3 г, 28,81 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12,27 г, 86,43 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивают в течение 3 ч при 45 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Это дает бензил(метилен)амин (11,5 г, 334,95%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 119.



К перемешиваемому раствору оксолан-3-карбонилхлорида (11,5 г, 85,46 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляют NEt_3 (34,59 г, 341,86 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при -78 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78 градусах С в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют бензил(метилен)амин (11,20 г, 94,01 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям в течение более 20 мин при -55 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при -45 градусах С. К полученной выше смеси добавляют H_2O (40 мл) при -45 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят с насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (NH_4HCO_3 , 5%), 20% - 60% градиент за 30 мин; датчик, УФ 220 нм. Это дает 2-бензил-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан-1-он (14,7 г, 79,17%) в виде желтого масла.

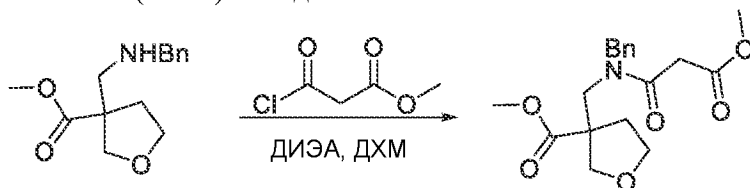
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 218.



Раствор 2-бензил-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан-1-она (14,7 г, 67,66 ммоль, 1,00 экв.) и MeONa (4,02 г, 74,42 ммоль, 1,10 экв.) в MeOH (150 мл) перемешивают в течение ночи при 45 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной

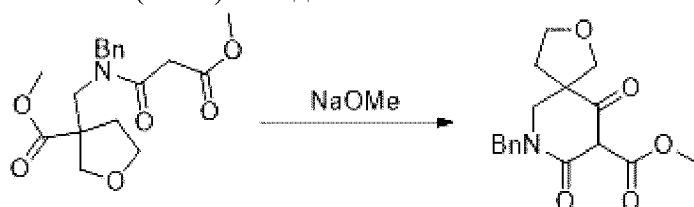
температуры. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C_{18} силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде (NH_4HCO_3 , 5%), 20% - 80% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает метил 3-[(бензиламино)метил]оксолан-3-карбоксилат (12,7 г, 75,29%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 250.



К перемешиваемому раствору метил 3-[(бензиламино)метил]оксолан-3-карбоксилата (14,7 г, 58,96 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (150 мл) добавляют DIEA (8,00 г, 61,91 ммоль, 1,05 экв.) при 0 градусах C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусах C в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют метил 3-хлор-3-оксопропаноат (8,05 г, 58,96 ммоль, 1 экв.) по каплям течение более 30 мин при 0 градусах C . Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при 0 градусах C . Реакцию гасят добавлением воды/льда (100 мл) при 0 градусах C . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C_{18} силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде (NH_4HCO_3 , 5%), 20% - 80% градиент за 30 мин; датчик, УФ 210 нм. Это дает метил 3-[(N -бензил-3-метокси-3-оксопропанамидо)метил]оксолан-3-карбоксилат (18,2 г, 88,35%) в виде желтого масла.

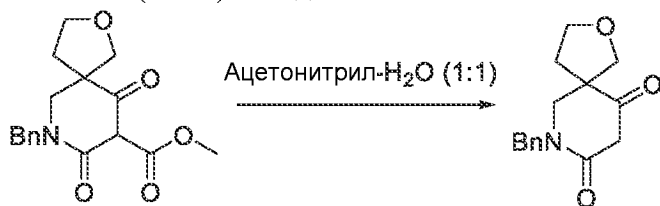
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 350.



А раствор/смеси метил 3-[(N -бензил-3-метокси-3-оксопропанамидо)метил]оксолан-3-карбоксилата (16,7 г, 47,80 ммоль, 1,00 экв.) и метоксида натрия (3,87 г, 71,70 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (160 мл) и MeOH (25 мл) перемешивают в течение 6 ч при 85 градусах C в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасят добавлением воды/льда (100 мл) при 0 градусах C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат

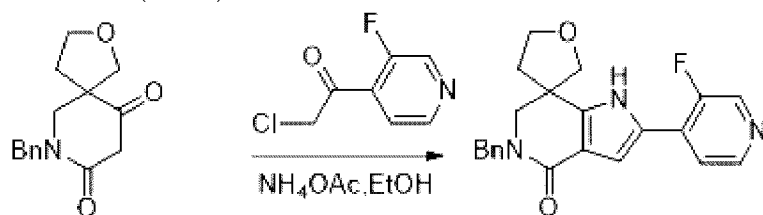
концентрируют при пониженном давлении. Это дает метил 7-бензил-8,10-диоксо-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-9-карбоксилат (16,5 г, 108,78%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 318.



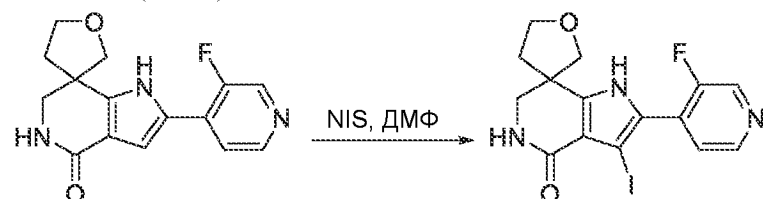
Раствор метил 7-бензил-8,10-диоксо-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-9-карбоксилата (16,5 г, 52,00 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (100 мл) и H₂O (100 мл) перемешивают в течение 2 ч при 85 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из диэтиловым эфиром (50 мл) с получением 7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-8,10-диона (10,5 г, 77,88%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 260.



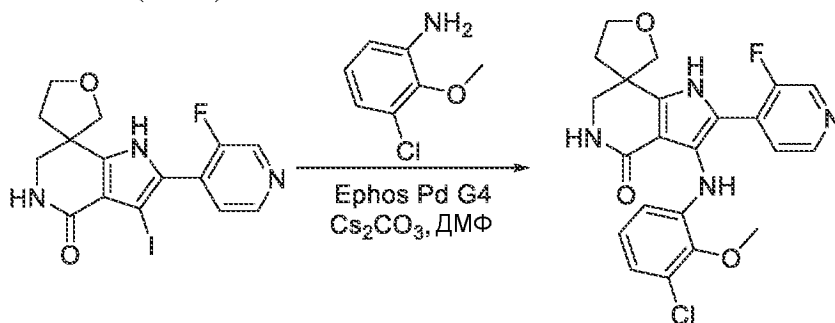
Раствор 7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-8,10-диона (1,5 г, 5,79 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-1-(3-фторпиридин-4-ил)этан-1-она (1,503 г, 8,59 ммоль, 1,50 экв.) и NH₄OAc (2,67 г, 34,75 ммоль, 6,00 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (NH₄HCO₃, 5%), 20% - 70% градиент за 30 мин; датчик, УФ 220 нм с получением 5'-бензил-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4,5,5',6'-тетрагидро-2H-спиро[furan-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-она (1 г) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 378.



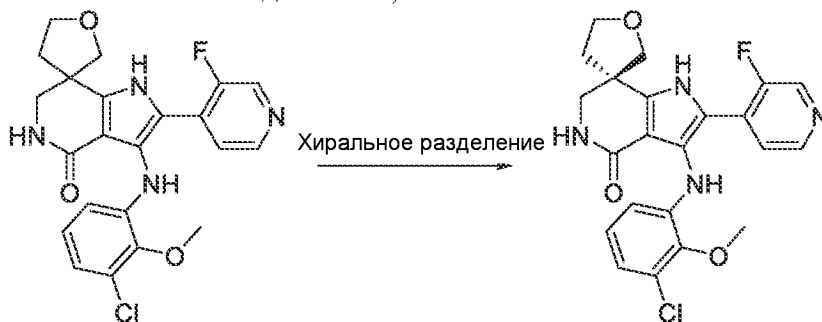
Раствор 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (110 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (86 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (130 мг, 82,17%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено 414.



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (110 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (42 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (24 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (173 мг, 0,53 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (95 мг, 80,57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+N найдено: 443,0.



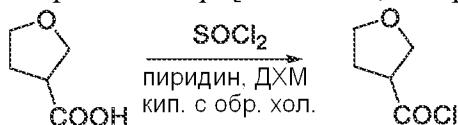
Продукт (95 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1) (0,1% ДЭА):

ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (28,8 мг, 30,10%) в виде желтого твердого вещества.

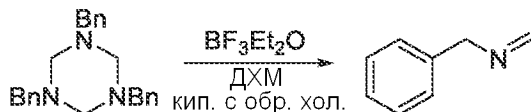
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,50 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 6,70-6,55 (м, 2H), 6,11 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,85 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 3,60 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H).

ЖХ-МС: (M+H) $^+$ найдено: 443.

Пример 167. (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-он (**соединение 781**)

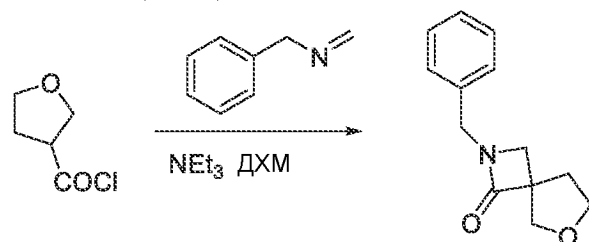


Раствор оксолан-3-карбонилхлорида (10 г, 74,32 ммоль, 1,00 экв.) и SOCl_2 (9,28 г, 78,03 ммоль, 1,05 экв.) и пиридина (118 мг, 1,48 ммоль, 0,02 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивают в течение 3 ч при 45 градусах С в атмосфере азота. Смесь отслеживают ТСХ. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Это дает оксолан-3-карбонилхлорид (11,5 г, 115,00%) в виде желтого масла. Реакцию подтверждают ТСХ.



Раствор 1,3,5-трибензил-1,3,5-триазирана (10,3 г, 28,81 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12,27 г, 86,43 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивают в течение 3 ч при 45 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Это дает бензил(метилен)амин (11,5 г, 334,95%) в виде желтого масла.

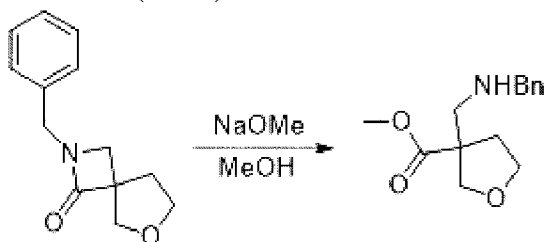
ЖХ-МС: (M+H) $^+$ найдено: 119.



К перемешиваемому раствору оксолан-3-карбонилхлорида (11,5 г, 85,46 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляют NEt_3 (34,59 г, 341,86 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при -78 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при -78 градусах С в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют бензил(метилен)амин (11,20 г, 94,01 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям в течение более 20 мин при -55 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при -45 градусах С. К полученной выше смеси добавляют H_2O (40

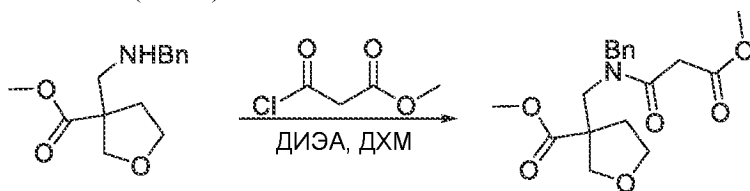
мл) при -45 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят с насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2x3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (NH_4HCO_3 , 5%), 20% - 60% градиент за 30 мин; датчик, УФ 220 нм. Это дает 2-бензил-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан-1-он (14,7 г, 79,17%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 218.



Раствор 2-бензил-6-окса-2-азаспиро[3,4]октан-1-она (14,7 г, 67,66 ммоль, 1,00 экв.) и MeONa (4,02 г, 74,42 ммоль, 1,10 экв.) в MeOH (150 мл) перемешивают в течение ночи при 45 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде (NH_4HCO_3 , 5%), 20% - 80% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает метил 3-[(бензиламино)метил]оксолан-3-карбоксилат (12,7 г, 75,29%) в виде желтого масла.

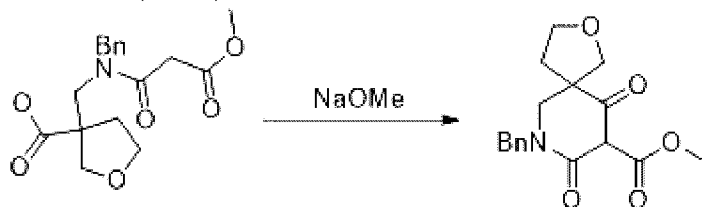
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 250.



К перемешиваемому раствору метил 3-[(бензиламино)метил]оксолан-3-карбоксилата (14,7 г, 58,96 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (150 мл) добавляют ДИЭА (8,00 г, 61,91 ммоль, 1,05 экв.) при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусах С в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют метил 3-хлор-3-оксопропаноат (8,05 г, 58,96 ммоль, 1 экв.) по каплям в течение более 30 мин при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при 0 градусах С. Реакцию гасят добавлением воды/льда (100 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2x100 мл). Объединенные

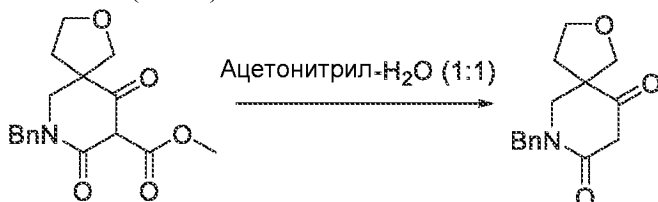
органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде (NH₄HCO₃, 5%), 20% - 80% градиент за 30 мин; датчик, УФ 210 нм. Это дает метил 3-[(N-бензил-3-метокси-3-оксопропанамидо)метил]оксолан-3-карбоксилат (18,2 г, 88,35%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 350.



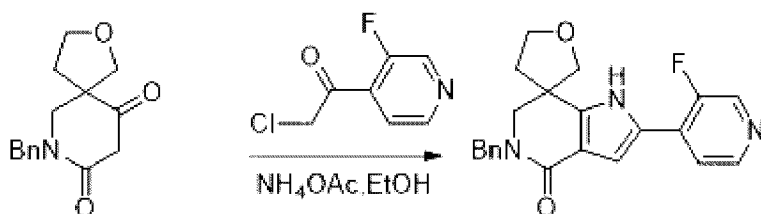
Раствор/смеси метил 3-[(N-бензил-3-метокси-3-оксопропанамидо)метил]оксолан-3-карбоксилата (16,7 г, 47,80 ммоль, 1,00 экв.) и метоксида натрия (3,87 г, 71,70 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (160 мл) и MeOH (25 мл) перемешивают в течение 6 ч при 85 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасят добавлением воды/льда (100 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает метил 7-бензил-8,10-диоксо-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-9-карбоксилат (16,5 г, 108,78%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 318.



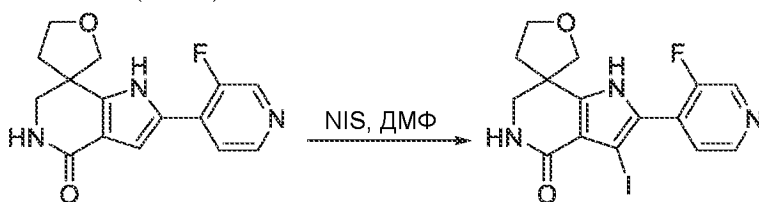
Раствор метил 7-бензил-8,10-диоксо-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-9-карбоксилата (16,5 г, 52,00 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (100 мл) и H₂O (100 мл) перемешивают в течение 2 ч при 85 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из диэтилового эфира (50 мл) с получением 7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-8,10-диона (10,5 г, 77,88%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 260.



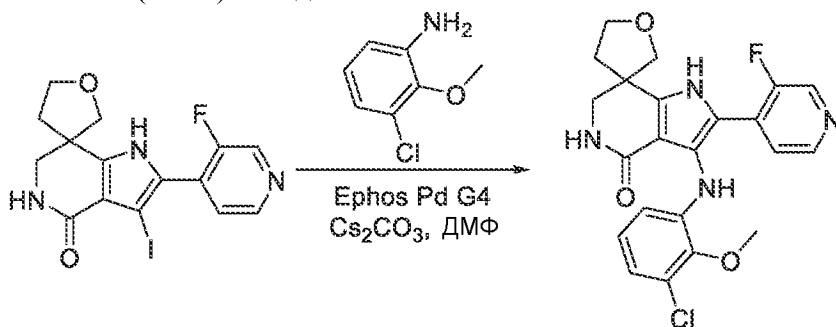
Раствор 7-бензил-2-окса-7-азаспиро[4,5]декан-8,10-диона (1,5 г, 5,79 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-1-(3-фторпиридин-4-ил)этан-1-она (1,50 г, 8,59 ммоль, 1,50 экв.) и NH_4OAc (2,67 г, 34,75 ммоль, 6,00 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде (NH_4HCO_3 , 5%), 20% - 70% градиент за 30 мин; датчик, УФ 220 нм с получением 5'-бензил-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-4,5,5',6'-тетрагидро-2H-спиро[фуран-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-она (1 г) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 378.



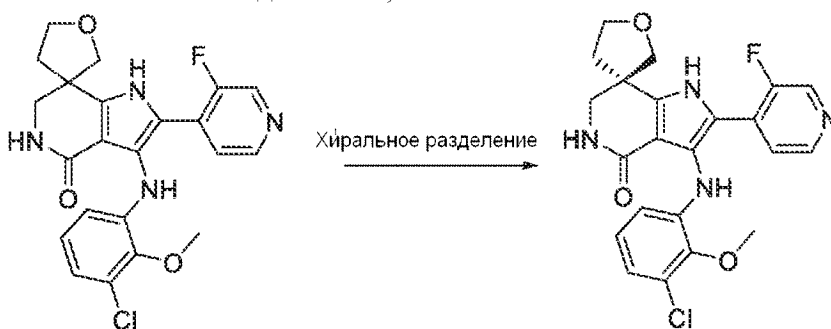
Раствор 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (110 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (86 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'H-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (130 мг, 82,17%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено 414.



К перемешиваемой смеси 2'-(3-фторпиридин-4-ил)-3'-йод-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (110 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (42 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (24 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (173 мг, 0,53 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (95 мг, 80,57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 443,0.

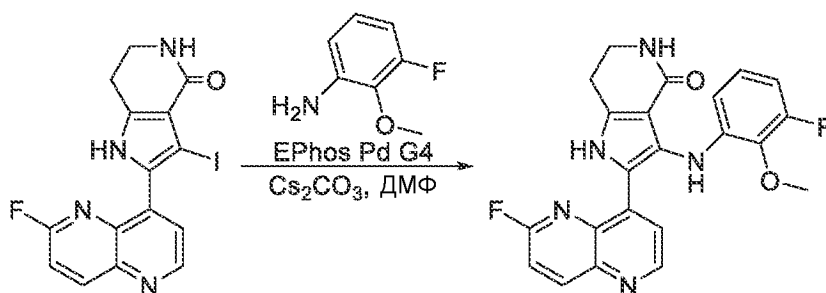


Продукт (95 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гекс:ДХМ=3:1)(0,1%ДЭА):ИПС=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (3R)-3'-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2'-(3-фторпиридин-4-ил)-5',6'-дигидро-1'Н-спиро[оксолан-3,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'-она (29,5 мг, 30,87%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 443.

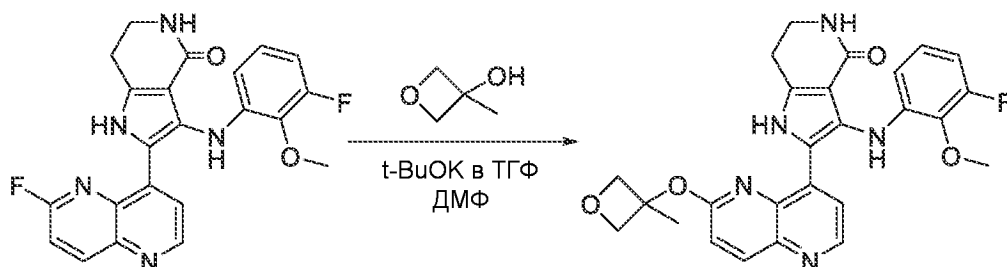
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,62 (с, 1Н), 8,50 (д, *J*=2,5 Гц, 1Н), 8,35 (м, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,49 (м, 1Н), 7,37 (м, 1Н), 6,70-6,55 (м, 2Н), 6,11 (м, 1Н), 3,95 (м, 2Н), 3,85 (д, *J*=7,0 Гц, 4Н), 3,60 (д, *J*=8,6 Гц, 1Н), 3,32 (с, 1Н), 3,27 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н), 2,04-1,91 (м, 1Н).

Пример 168. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 788**)



К перемешиваемому раствору 2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (530 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (13,00 мл, 171,15 ммоль, 131,86 экв.) добавляют Cs₂CO₃ (846 мг, 2,59 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (119 мг, 0,13 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-фтор-2-метоксианилин (201 мг, 1,42 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (320 мг, 58,48%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 422,1.

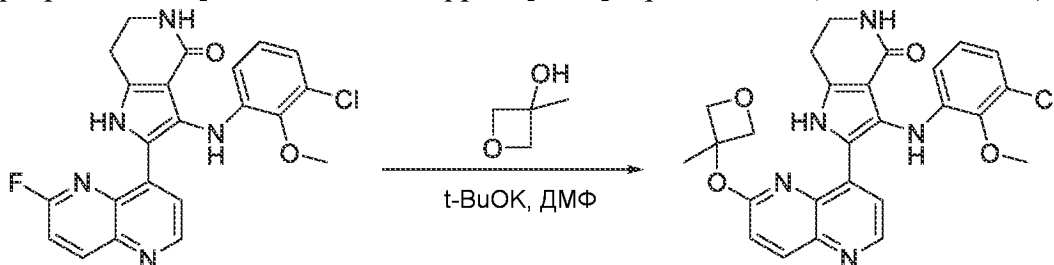


К перемешиваемому раствору 2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (120 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют 3-метилоксетан-3-ол (75 мг, 0,85 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют t-BuOK (35 мг, 0,31 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 24 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь фильтруют, Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 24% В - 42% В за 8 мин, 42% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,33) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[[6-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,1 мг, 11,55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 490,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,61 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,53 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,53-6,36 (м, 2H), 5,98(д, J=8,0 Гц, 1H), 4,95 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,48 (д, J=4,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,46-3,45 (м, 2H), 2,89 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,86 (с, 3H).

Пример 169. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 787**)

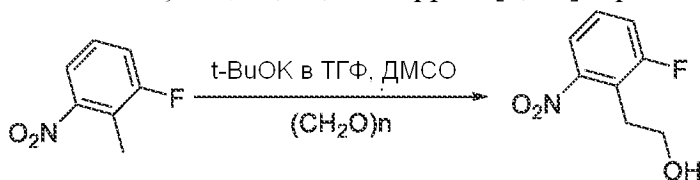


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 3-метилоксетан-3-ола (80 мг, 0,91 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют t-BuOK (1M в ТГФ) (0,20 мл, 0,20 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 47% В за 8 мин, 47% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,43) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(3-метилоксетан-3-ил)окси]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,0 мг, 12,66%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 506,00.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,34 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,46-7,30 (м, 2H), 7,17 (т, J=2,6 Гц, 1H), 6,65-6,48 (м, 2H), 6,18-6,09 (м, 1H), 4,96 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,50 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 2H), 2,90 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,87 (с, 3H).

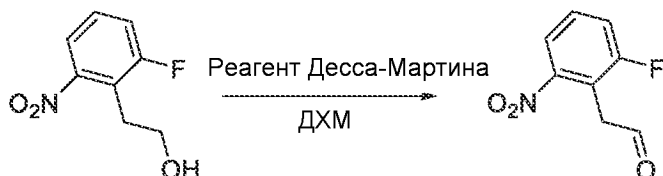
Пример 170. 3-{[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]амино}-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 795**)



К перемешиваемой смеси 1-фтор-2-метил-3-нитробензола (10,00 г, 64,463 ммоль, 1,00 экв.) и ДМСО (100,00 мл) добавляют t-BuOK (1,16 г, 10,314 ммоль, 0,16 экв.) и метоксиметаноламин (2,84 г, 64,463 ммоль, 1,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 70

градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ТСХ. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Смесь подкисляют до pH 7 с HCl (водн.). Полученную смесь разбавляют водой (200 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Полученную смесь промывают 3×200 мл насыщенного раствора соли. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 2-(2-фтор-6-нитрофенил)этанола (8,3 г, 69,54%) в виде желтого масла. Н-ЯМР анализ показывает, что получен желаемый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,73 (дт, *J*=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,45-7,25 (м, 2H), 3,94 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,22 (тд, *J*=6,6, 2,2 Гц, 2H).



К перемешиваемой смеси 2-(2-фтор-6-нитрофенил)этанола (8,30 г, 44,828 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (88,00 мл) добавляют Десс-Мартин (19,96 г, 47,069 ммоль, 1,05 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ТСХ. Реакцию гасят с Na₂CO₃ (водн.) при 0 градусах С. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Полученную смесь промывают 3×100 мл насыщенного раствора соли. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 2-(2-фтор-6-нитрофенил)уксусного альдегида (5,10 г, 62,12%) в виде желтого масла. Н-ЯМР анализ показывает, что получен желаемый продукт.

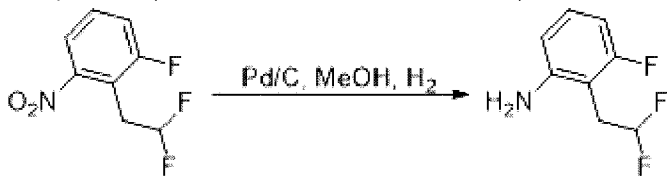
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,75 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 7,97 (дт, *J*=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,81-7,47 (м, 2H), 4,20 (д, *J*=1,5 Гц, 2H).



К перемешиваемой смеси 2-(2-фтор-6-нитрофенил)уксусного альдегида (3,00 г, 16,381 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (40,00 мл) добавляют ТДАС (6,60 г, 40,953 ммоль, 2,50 экв.) порциями при -30 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ТСХ. Смесь оставляют охлаждаться до -30 градусов С. Реакцию гасят добавлением MeOH (30 мл). Смесь нейтрализуют до pH 8 насыщенным Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь разбавляют водой (200 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при

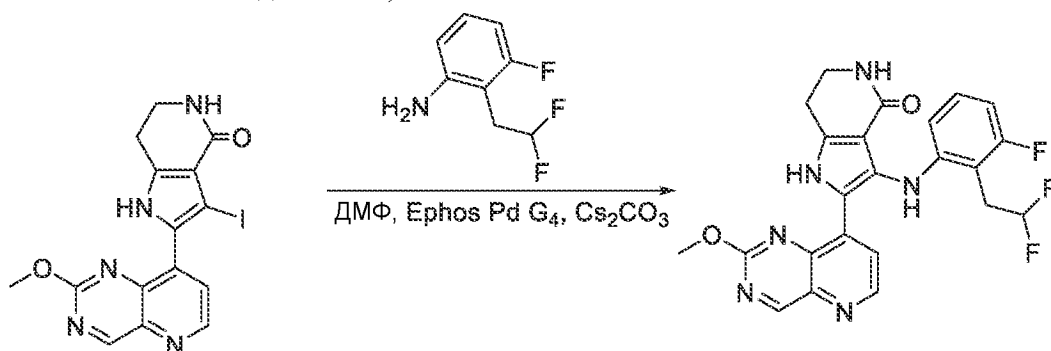
пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 2-(2,2-дифторэтил)-1-фтор-3-нитробензола (300 мг, 8,93%) в виде желтого масла. Н-ЯМР анализ показывает, что получен желаемый продукт.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,95 (дт, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,80-7,58 (м, 2H), 6,65-6,05 (м, 1H), 3,56 (тдд, $J=17,7, 4,0, 2,0$ Гц, 2H).



К перемешиваемой смеси 2-(2,2-дифторэтил)-1-фтор-3-нитробензола (300,00 мг, 1,462 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,00 мл) добавляют Pd/C (311,27 мг, 0,292 ммоль, 0,20 экв., 10%) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилина (180,00 мг, 59,59%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 176,0.



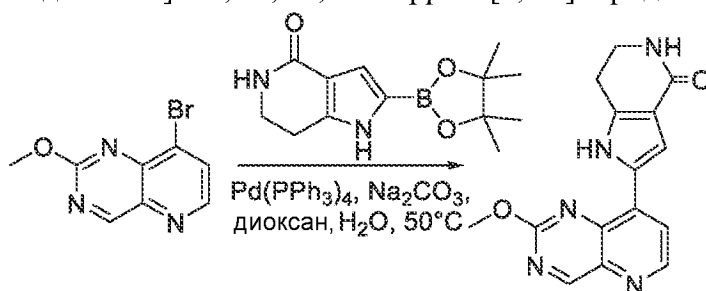
К перемешиваемой смеси 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,190 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилина (49,90 мг, 0,285 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (34,89 мг, 0,038 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (123,77 мг, 0,380 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 3-{[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]амино}-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (80 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК),

Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 33% В - 49% В за 8 мин, 49% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,85) с получением 3-{[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]амино}-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,4 мг, 13,74%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 469,0.

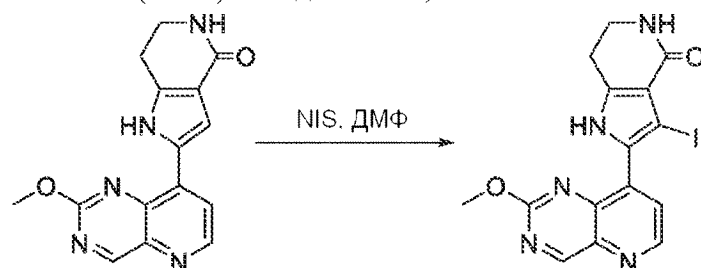
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 8,65 (д, J=4,7 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=4,7 Гц, 2Н), 7,23 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 6,89 (кв, J=7,8 Гц, 1Н), 6,76-6,38 (м, 2Н), 6,18 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,52-3,40 (м, 4Н), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

Пример 171. 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 794**)



К перемешиваемой смеси 8-бром-2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидина (500 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (655 мг, 2,50 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (15,00 мл, 177,06 ммоль, 85,01 экв.) добавляют Na₂CO₃ (662 мг, 6,24 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (240 мг, 0,20 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют H₂O (3,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (410 мг, 66,66%) в виде желтого твердого вещества.

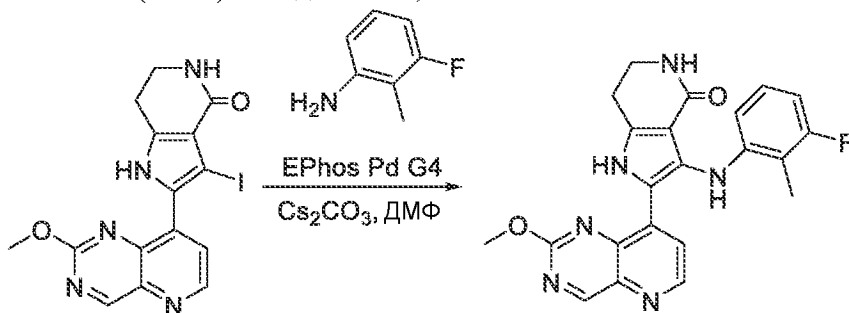
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 295,95.



К перемешиваемому раствору 2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (720 мг, 2,43 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (25,00 мл) добавляют N-йодсукцинимид (603 мг, 2,68 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной

температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na_2SO_3 (водн.) (10 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1 г, 97,38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено 421,95.

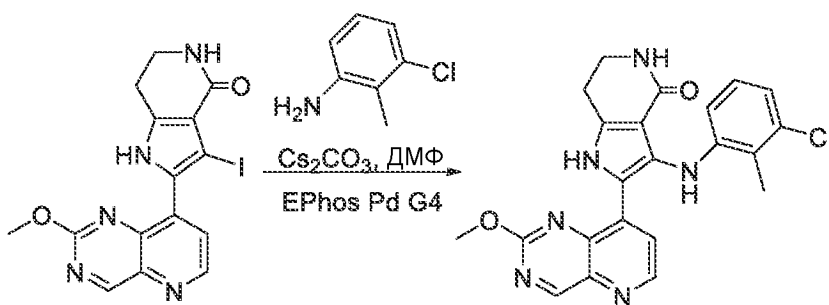


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs_2CO_3 (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (174 мг, 0,19 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-фтор-2-метиланилина (71 мг, 0,57 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 50% В за 9 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (18,5 мг, 22,11%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 419,25.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,01 (с, 1Н), 9,47 (с, 1Н), 8,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,45 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 6,76-6,74 (м, 1Н), 6,51 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,48-3,44 (м, 2Н), 2,97 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н), 2,23 (с, 3Н).

Пример 172. 3-[(3-хлор-2-метилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 793**)

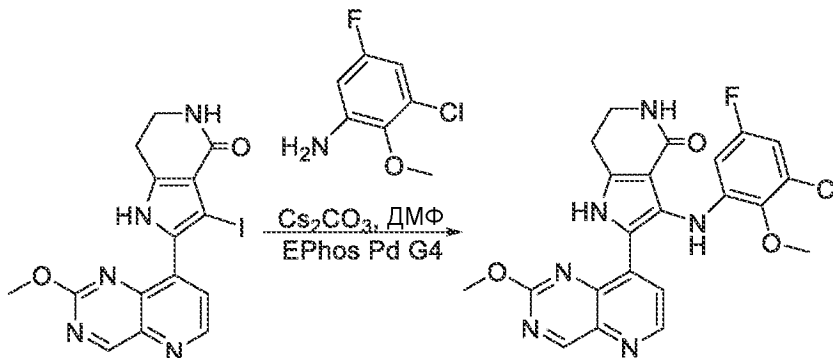


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2-метил-3-хлоранилин (26 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 31% В - 56% В за 9 мин, 56% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,53) с получением 3-[(3-хлор-2-метилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (3,3 мг, 3,98%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 434,95.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,01 (с, 1Н), 9,47 (с, 1Н), 8,63 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,46 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 6,79-6,73 (м, 2Н), 6,22-6,20 (м, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,46 (с, 2Н), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,40-2,32 (м, 3Н).

Пример 173. 3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 792**)



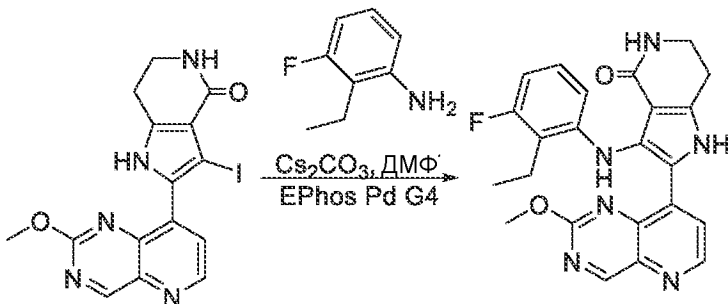
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2-хлор-3-фтор-5-метоксианилин (26 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 31% В - 56% В за 9 мин, 56% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,53) с получением 3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (3,3 мг, 3,98%) в виде желтого твердого вещества.

экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-5-фтор-2-метоксианилин (33 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 31% В - 61% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,7 мг, 18,75%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 468,95.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,03 (с, 1Н), 9,52 (с, 1Н), 8,78 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,7 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,21 (с, 1Н), 6,60-6,57 (м, 1Н), 5,93-5,89 (м, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 3,48-3,44 (м, 2Н), 2,96 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н).

Пример 174. 3-[(2-этил-3-фторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 791**)

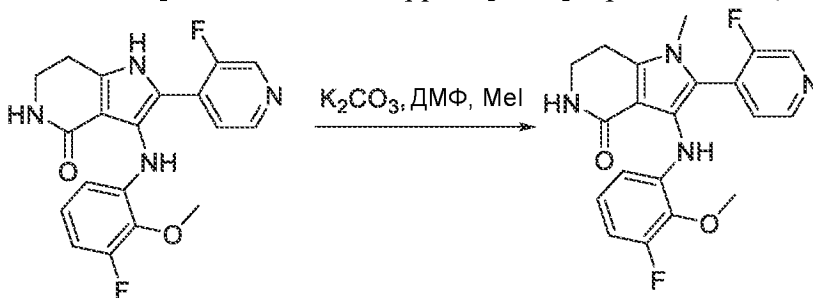


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs_2CO_3 (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2-этил-3-фторанилин (79 мг, 0,57 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 32% В - 62% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(2-этил-3-фторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,7 мг, 10,59%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 433.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,02 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,41 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,77-6,72 (1H), 6,54-6,49 (м, 1H), 6,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,49-3,45 (м, 2H), 2,97 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,75-2,67 (м, 2H), 1,26 (с, 3H).

Пример 175. 3-[(3-хлор-2-этилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 789**)

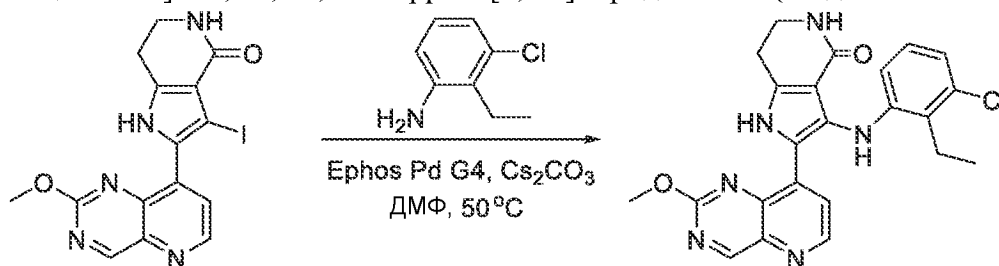


К перемешиваемому раствору 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) и MeI (19 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют K₂CO₃ (37 мг, 0,27 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют гексаном (20 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Неочищенный продукт (30,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 38% В за 9,4 мин, 38% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 9,40;) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1-метил-5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,3 мг, 19,72%) в виде белого твердого вещества

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 385,00.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=4,9, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=6,5, 4,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=2,5 Гц, 2H), 6,55 (тд, J=8,3, 6,1 Гц, 1H), 6,39 (ддд, J=10,8, 8,3, 1,5 Гц, 1H), 5,96 (дт, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 3,80 (д, J=0,7 Гц, 3H), 3,46 (дд, J=6,5, 2,1 Гц, 5H), 2,90 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Пример 176. 3-[(3-хлор-2-этилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 800**)



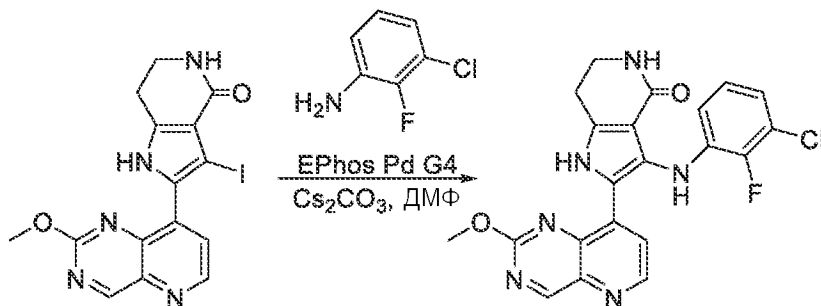
К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-

1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,190 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-этиланилина (29 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (1,90 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 36% В - 55% В за 10 мин, 55% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-хлор-2-этилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-д]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,2 мг, 10,67%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 449.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,03 (с, 1Н), 9,48 (с, 1Н), 8,62 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,41 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 7,31 (д, *J*=2,6 Гц, 1Н), 6,89-6,63 (м, 2Н), 6,25 (дд, *J*=7,6, 1,7 Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 3,48 (тд, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2Н), 2,99 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 2,91 (кв, *J*=7,4 Гц, 2Н), 1,27 (т, *J*=7,5 Гц, 3Н).

Пример 177. 3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-д]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 799**)

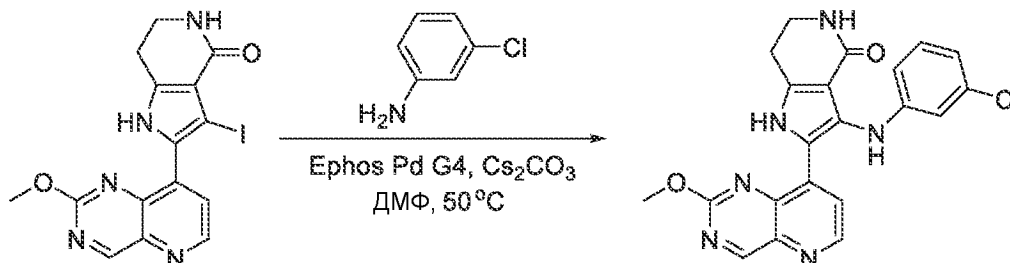


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-д]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-фторанилин (27 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 36% В - 37% В за 10 мин, 37% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 10) с получением 3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-д]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,8 мг, 17,45%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 438,95.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,02 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,71 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,78-6,76 (м, 2H), 6,32-6,27 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,45 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,96 (т, J=8,0 Гц, 2H).

Пример 178. 3-[(3-хлорфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (**соединение 798**)

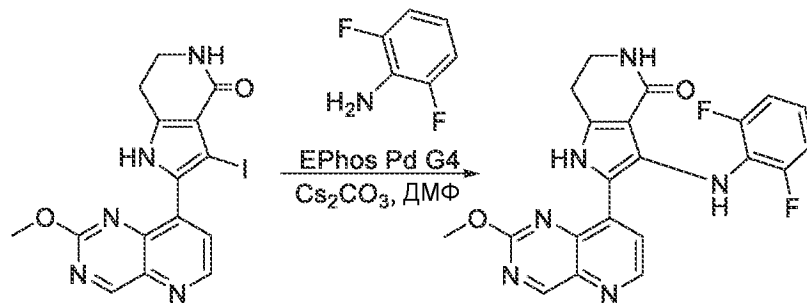


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлоранилина (24 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и EPhos Pd g4 (17 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (1,90 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 14% В - 44% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлорфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (11,8 мг, 14,72%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 421.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=2,6 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,3 Гц, 1H), 6,68-6,58 (м, 2H), 6,56-6,51 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,46 (тд, J=6,8, 2,5 Гц, 2H), 2,97 (т, J=6,8 Гц, 2H)

Пример 179. 3-[(2,6-дифторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (**соединение 806**)



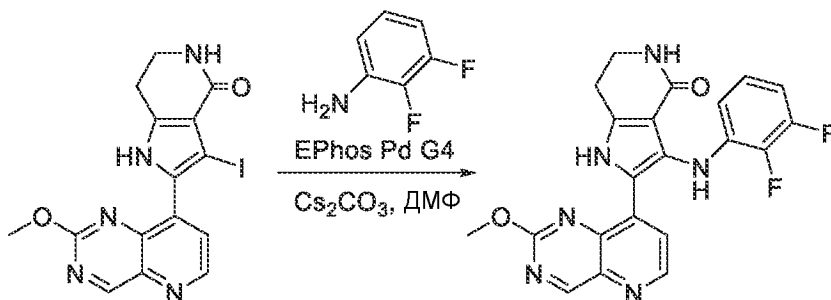
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10

экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2,6-дифторанилин (73 мг, 0,57 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 14% В - 38% В за 10 мин, 38% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) с получением 3-[(2,6-дифторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,4 мг, 12,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 422,95.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (с, 1Н), 9,43 (с, 1Н), 8,63 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 6,80-6,75 (м, 2Н), 6,69-6,67 (м, 1Н), 4,14 (с, 3Н), 3,44-3,32 (м, 2Н), 2,91 (т, $J=4,0$ Гц, 2Н).

Пример 180. 3-[(2,3-дифторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 805**)



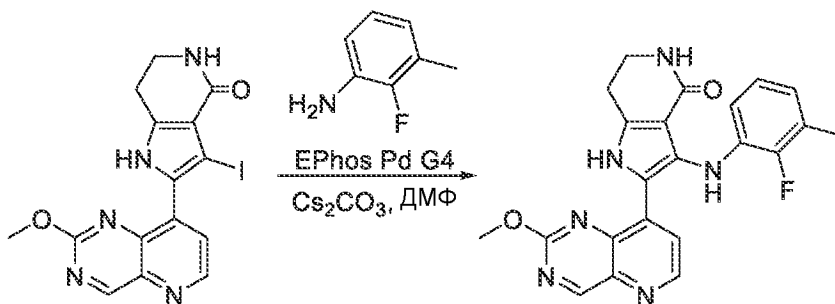
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs_2CO_3 (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2,3-дифторанилин (73 мг, 0,57 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 47% В за 9 мин, 47% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(2,3-дифторфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-

1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (11,8 мг, 14,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 423.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,98 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,71-6,63 (м, 2H), 6,20-6,14 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,47-3,43 (м, 2H), 2,95 (т, J=8,0 Гц, 2H).

Пример 181. 3-[(2-фтор-3-метилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 804**)

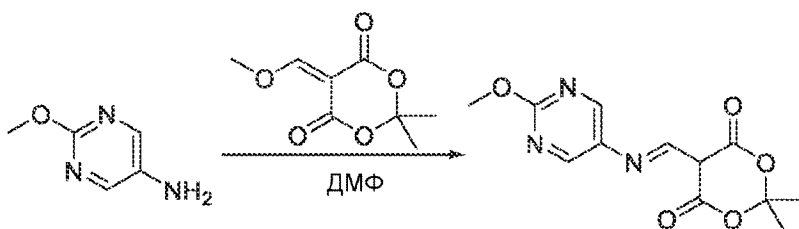


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 2-фтор-3-метиланилин (71 мг, 0,57 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 58% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(2-фтор-3-метилфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,9 мг, 13,55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 419.

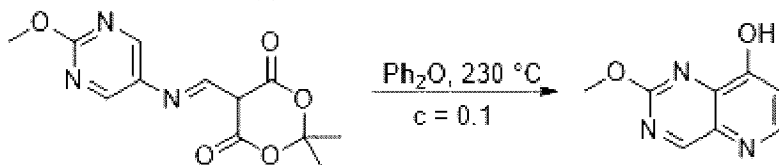
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,97 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,66 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,59-6,54 (м, 2H), 6,14-6,12 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,48-3,44 (м, 2H), 2,96 (т, J=4,0 Гц, 2H), 2,22 (д, J=4,0 Гц, 3H).

Пример 182. 3-[(2,3-дихлорфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 803**)



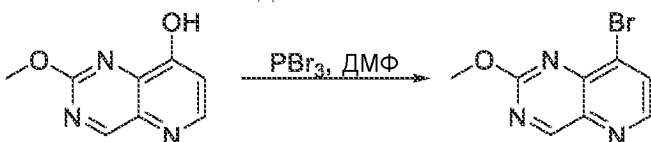
К перемешиваемому раствору 2-метоксипиримидин-5-амина (2,00 г, 15,983 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (16,00 мл) добавляют 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3,27 г, 17,582 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь разбавляют MeOH (50 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают MeOH (3×50 мл). Это дает 5-[(1E)-[(2-метоксипиримидин-5-ил)имино]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3,9 г, 87,38%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 280.



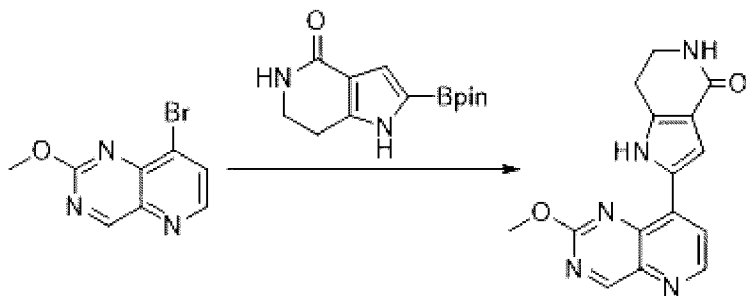
Раствор 5-[(1E)-[(2-метоксипиримидин-5-ил)имино]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (2,00 г, 7,162 ммоль, 1,00 экв.) в дифениловом эфире (70,00 мл) перемешивают в течение 1 ч при 230 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь разбавляют гексаном (50 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают гексаном (3×20 мл). Неочищенный продукт (1,26 г) применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 178.



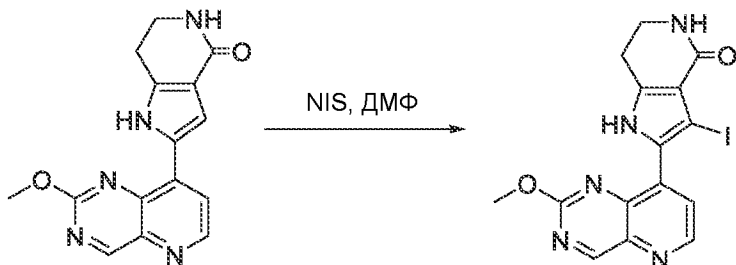
К перемешиваемому раствору 2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (1,26 г, 7,112 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (18,00 мл) добавляют трибромид фосфора (2,31 г, 8,535 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь подщелачивают до рН 7 насыщенным Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×250 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/EtOAc 1:1) с получением 8-бром-2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидина (40 мг, 2,34%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 240.



К перемешиваемому раствору 8-бром-2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидина (110 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,50 мл) добавляют 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (240 мг, 0,91 ммоль, 2,00 экв.) и Na₂CO₃ (145 мг, 1,37 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (52 мг, 0,046 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют H₂O (0,70 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (120 мг, 88,68%) в виде желтого твердого вещества.

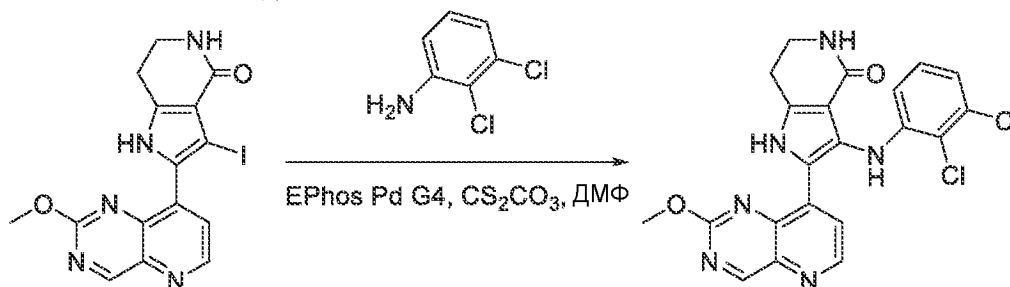
ЖХ-МС: М+Н найдено: 296.



К перемешиваемому раствору 2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (120 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (6,00 мл) добавляют N-йодсукцинимид (109 мг, 0,48 ммоль, 1,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь подщелачивают до pH 7 насыщенным Na₂CO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂:MeOH (10:1) 3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка,

С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 0% - 100% градиент за 40 мин; датчик, УФ 254 нм. Полученную смесь концентрируют в вакууме с получением 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 58,42%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 422.

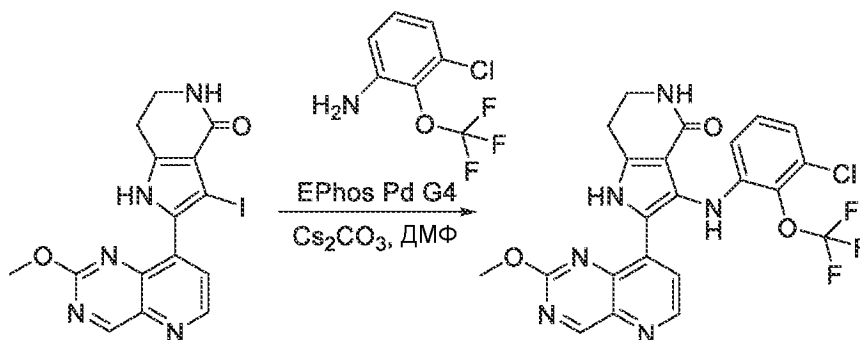


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 2,3-дихлоранилина (30 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (17 мг, 0,019 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 50% В за 9 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) с получением 3-[(2,3-дихлорфенил)амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,3 мг, 9,30%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 454,95.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,03 (с, 1Н), 9,50 (с, 1Н), 8,73 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,59 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 6,93-6,83 (м, 2Н), 6,32 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 4,20 (с, 3Н), 3,52-3,43 (м, 2Н), 2,97 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

Пример 183. 3-[[3-хлор-2-(трифторметокси)фенил]амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 802**)



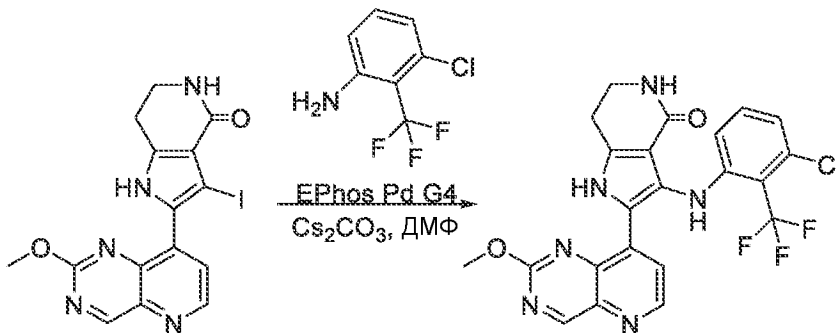
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-

1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (123 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (17 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-(трифторметокси)анилин (40 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 32% В - 55% В за 9 мин, 55% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[[3-хлор-2-(трифторметокси)фенил]амино]-2-[2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2,4 мг, 2,48%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 504,95.

¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 9,40 (с, 1Н), 8,64-8,50 (м, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 6,84 (д, J=4,0 Гц, 2Н), 6,52-6,40 (м, 1Н), 4,27 (с, 3Н), 3,62-3,59 (м, 3Н), 3,12-3,06 (м, 2Н), 1,18 (т, J=8,0 Гц, 2Н).

Пример 184. 3-[[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]амино]-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 801**)



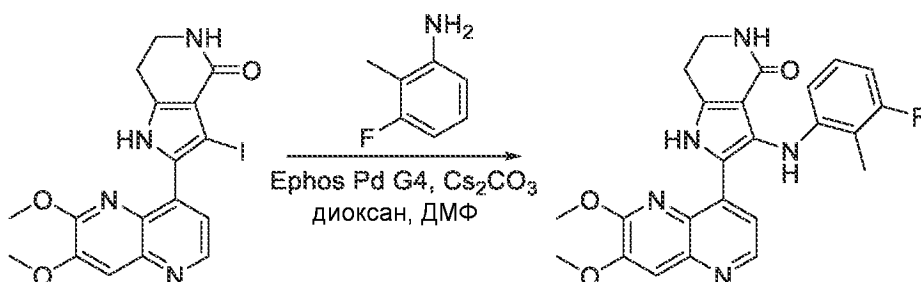
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) в 2 мл ДМФ добавляют Cs₂CO₃ (92 мг, 0,28 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (13 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-(трифторметил)анилин (27 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза

А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 52% В за 8 мин, 52% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 7,97) с получением 3-{[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]амино}-2-{2-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2,3 мг, 3,27%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 488,9.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,02 (с, 1Н), 9,50 (с, 1Н), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,07 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,55 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,18 (с, 3Н), 3,47 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 2,97 (т, J=8,0 Гц, 2Н).

Пример 185. 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 808**)

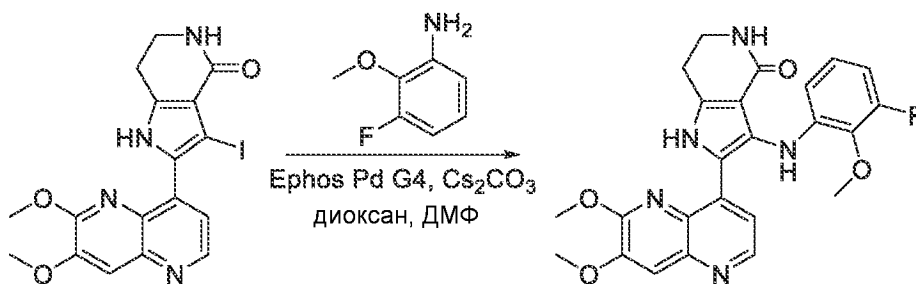


К перемешиваемой смеси 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (90 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метиланилина (125 мг, 1,0 ммоль, 5 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (18 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (130 мг, 0,40 ммоль, 2 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (СН₂Сl₂/МеОН 10:1) с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (50 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 50% В за 9 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,98) с получением 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23,3 мг, 25,50%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 448,25.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,04 (с, 1Н), 8,44 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,34 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 6,74 (кв, J=7,9 Гц, 1Н), 6,48 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 6,10 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,99 (с, 3Н), 3,46 (д, J=2,5 Гц, 2Н), 2,95 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,23 (д, J=1,7 Гц, 3Н).

Пример 186. 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 807**)

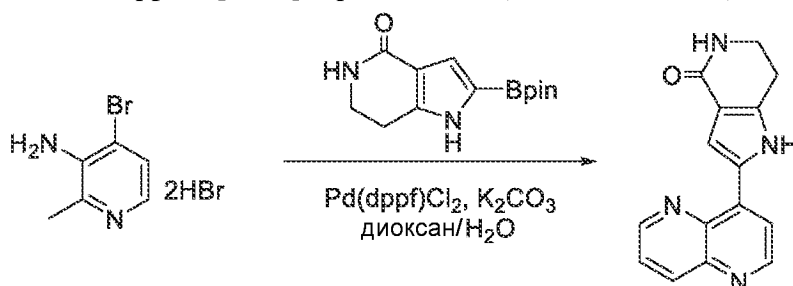


К перемешиваемой смеси 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (157 мг, 1,1 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (20 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (145 мг, 0,44 ммоль, 2,00 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (50 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 45% В за 10 мин, 45% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) с получением 2-(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,4 мг, 18,68%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 464,25.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,98 (с, 1Н), 8,51 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,41 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 6,61 (м, J=6,1 Гц, 1Н), 6,48 (м, J=1,5 Гц, 1Н), 6,05 (м, J=1,4 Гц, 1Н), 4,20 (с, 3Н), 4,00 (с, 3Н), 3,86 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 3,46 (м, J=4,0 Гц, 2Н), 2,94 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

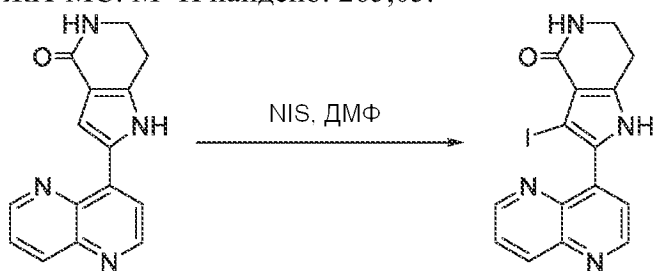
Пример 187. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 683**)



К перемешиваемому раствору 4-бром-1,5-нафтиридина (500 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (956 мг, 6,80 ммоль, 5,00 экв.) в 1,4-диоксане (5,00 мл) добавляют 2-(дигидроксиметил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (426 мг, 1,58 ммоль, 1,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 80 градусах С в атмосфере Ar. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры.

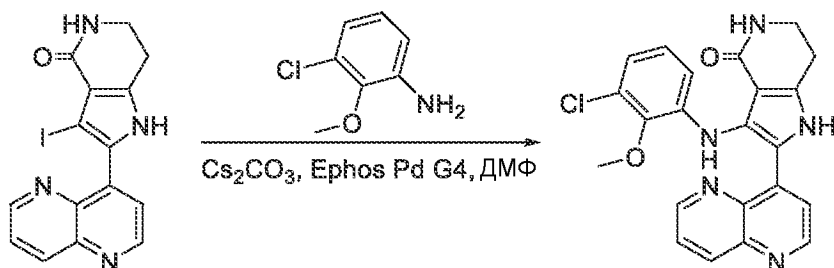
Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ/МеОН=10/1) с получением 2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (250 мг, 69,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 265,05.



К перемешиваемому раствору 2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (6,00 мл) добавляют NIS (170 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают CH₂Cl₂ (2x8 мл). Неочищенный продукт (450 мг) очищают колоночной хроматографией на силикагеле в следующих условиях (ДХМ/МеОН=10/1) с получением 3-йод-2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (180 мг, 61,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 390,90.



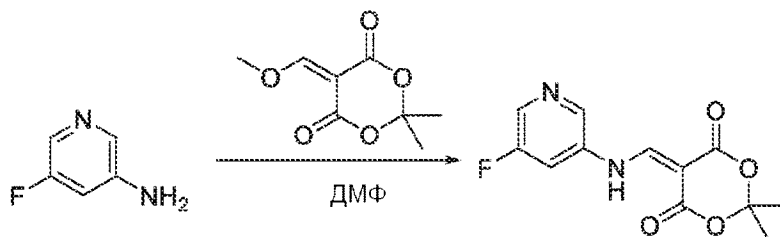
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (40 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (45 мг, 3,00 экв.) и Ephos Pd G4 (9 мг, 0,15 экв.) в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают МеОН. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях ((#SHIMADZU (ВЭЖХ-01): Колонка, XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и АЦН (30% АЦН до 60% за 7 мин), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока:60 мл/мин; Градиент:40 В - 55 В за 8 мин; 220 нм; RT: 6) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (7,0 мг, 6,5%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 420,20.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,61 (с, 1Н), 9,11 (дд, *J*=4,2, 1,8 Гц, 1Н), 8,76 (д, *J*=4,9 Гц, 1Н), 8,46 (дд, *J*=8,6, 1,8 Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,89 (дд, *J*=8,5, 4,2 Гц, 1Н), 7,56 (д,

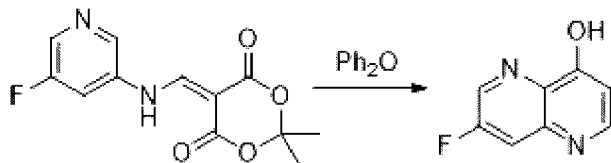
$J=4,7$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,77-6,67 (м, 2H), 6,22 (дд, $J=7,8$, 1,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,46 (тд, $J=6,8$, 2,8 Гц, 2H), 3,01 (т, $J=6,7$ Гц, 2H).

Пример 188. 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 825**)



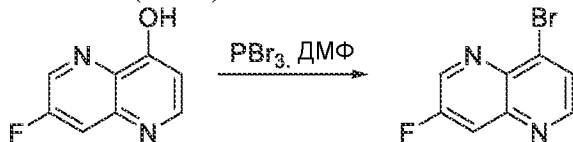
В диметилформамид (80 мл) добавляют 5-фторпиридин-3-амин (10 г, 89,2 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (19,9 г, 107,04 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Реакцию отслеживают ТСХ. Полученную смесь промывают MeOH (160,00 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (10,00 мл). Фильтровальную лепешку концентрируют при пониженном давлении с получением 5-{[(5-фторпиридин-3-ил)амино]метилиден}-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (23 г, 87,17%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 266,90.



В дифениловый эфир (200 мл) добавляют 5-{[(5-фторпиридин-3-ил)амино]метилиден}-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (5 г, 18,78 ммоль, 1,00 экв.) при 230 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин при 230 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до 50 градусах С. Полученную смесь разбавляют н-гексаном (400 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают н-гексаном (10 мл) с получением 7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ола (3 г, 87,59%) в виде белого твердого вещества.

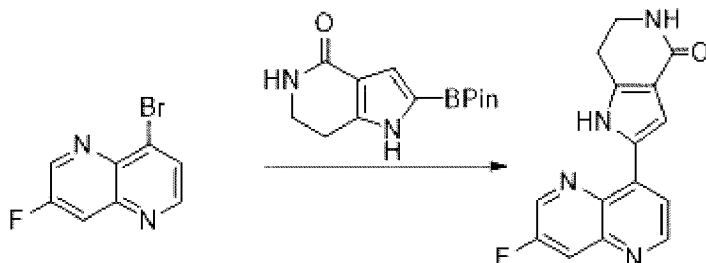
ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 165.



В ДМФ (36,00 мл) добавляют 7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ол (3,6 г, 21,93 ммоль, 1,00 экв.) и PBr_3 (6,53 г, 24,13 ммоль, 1,10 экв.) при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят раствором $NaHCO_3$ (50,00 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100,00 мл). Объединенные органические слои промывают раствором NaCl (3x150 мл),

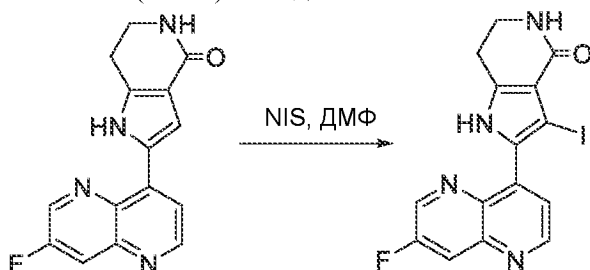
сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ЭА/ПЭ (0-100%) с получением 8-бром-3-фтор-1,5-нафтиридина (3,5 г, 63,26%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 165.



К перемешиваемому раствору 8-бром-3-фтор-1,5-нафтиридина (1 г, 4,40 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,73 г, 6,60 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (20,00 мл) и H_2O (4,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,51 г, 0,44 ммоль, 0,10 экв.) и Na_2CO_3 (1,40 г, 13,21 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере N_2 . Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (0-10%) с получением 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300 мг, 22,92%) в виде желтого твердого вещества.

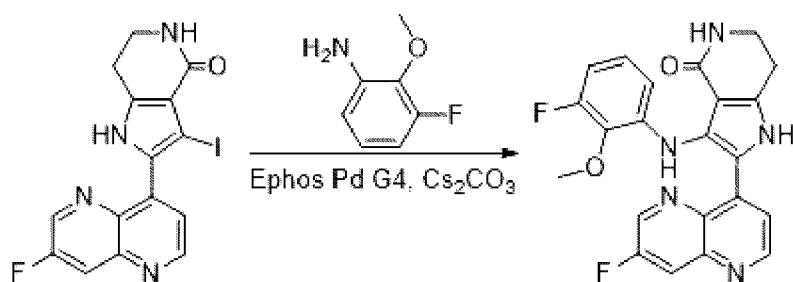
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 283.



В DMF (3,00 мл) добавляют 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (150 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (119 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (3%) с получением 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160 мг, 70,08%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: MH ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FIN}_4\text{O}$)=408; должно быть 408.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 283.

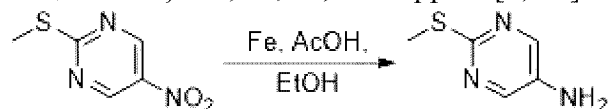


К перемешиваемому раствору 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (83 мг, 0,59 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (18 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 46% В за 8 мин, 46% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,8) с получением 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (43,7 мг, 52,22%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 422,20.

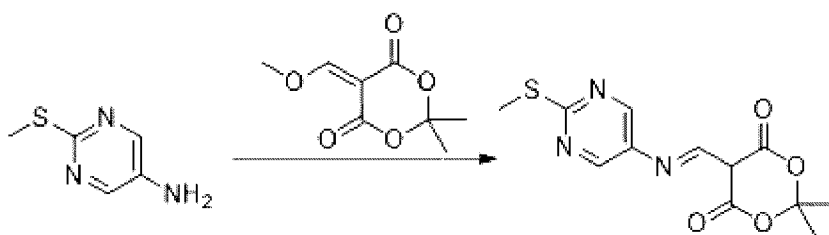
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,36 (с, 1Н), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,76 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,33- 8,31 (м, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,56 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 6,66-6,10 (м, 1Н), 6,56 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 6,05 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,50-3,42 (м, 2Н), 2,98 (т, J=6,4 Гц, 2Н).

Пример 189. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 827**)



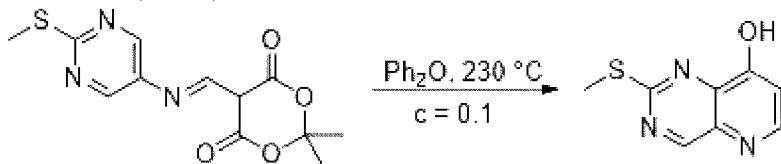
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)-5-нитропиримидина (5 г, 29,211 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляют AcOH (120 мл) и Fe (17 г, 292,11 ммоль, 10 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 142. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амин (3,5 г, 84,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 142,0.



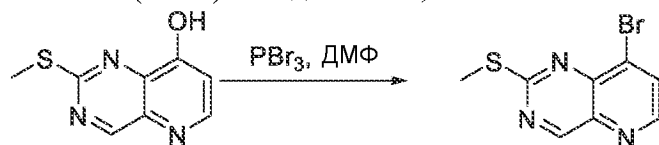
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амина (3,2 г, 22,66 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (5,06 г, 27,18 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (80,00 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 296. Полученную смесь добавляют MeOH (50 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×20 мл). Фильтровальную лепешку концентрируют при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-5-[(1E)-[[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино]метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,4 г, 80,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 296,0.



К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-5-[(1E)-{[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино}метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,3 г, 17,95 ммоль, 1,00 экв.) в феноксибензоле (360 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при 230 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 194. В реакцию добавляют гексан (700 мл) при кт. Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают гексаном (3×200 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

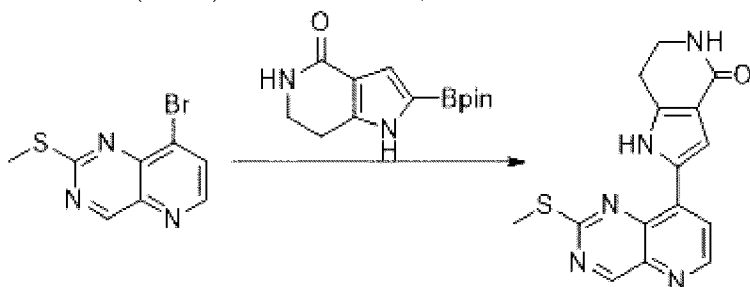
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 194,0.



К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (2,8 г, 14,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (80 мл) добавляют PBr_3 (4,31 г, 15,94 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 256. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают водн. NaCl (3×100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА (4:1) с получением 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (1,6 г, 43,11%) в виде белого

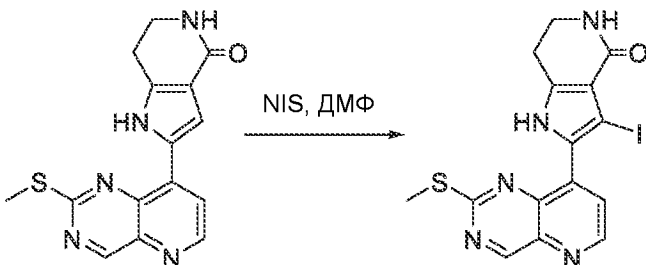
твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 256,0.



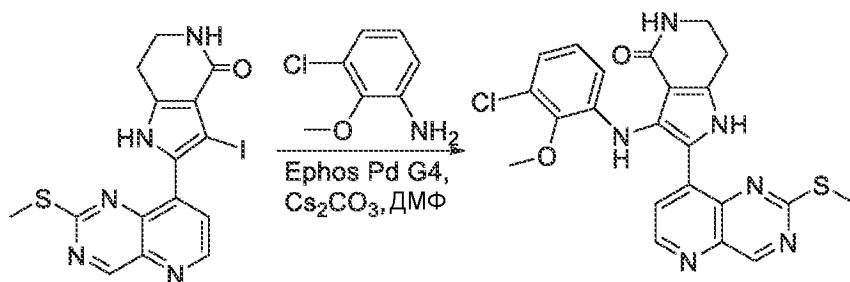
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (700 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1075 мг, 4,10 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляют Na₂CO₃ (869,03 мг, 8,199 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G2 (215 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.) по каплям/порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 312. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH=24:1 с получением 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 312,0.



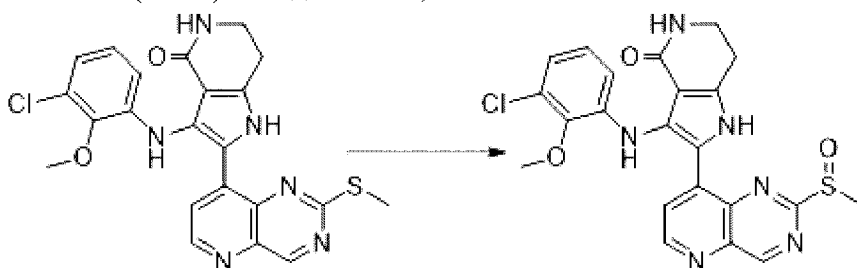
К перемешиваемому раствору 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (600 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (650 мг, 2,89 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (10 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 30 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 438. Реакцию гасят добавлением насыщенного водн. Na₂SO₃ (20 мл) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H₂O (20 мл x 3). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=10:1 с получением 3-йодо-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (650 мг, 77,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 438,0.



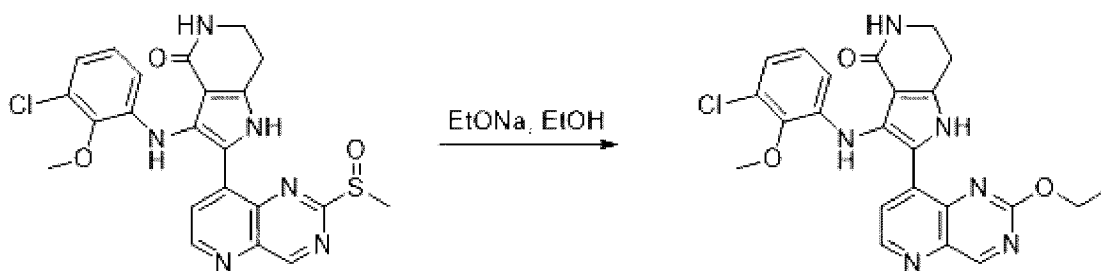
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (370 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (134 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют Ephos Pd G4 (78 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (827 мг, 2,54 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 467. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН (10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (220 мг, 55,68%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 467,0.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл, 31,46 ммоль, 293,80 экв.) добавляют МХПКБ (29 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) по каплям/порциями при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 483. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3x4 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 483,0.

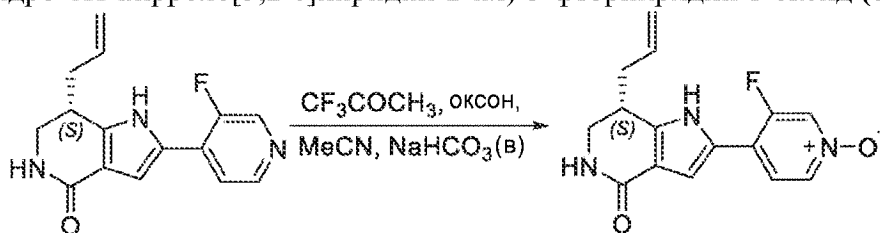


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (90 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (2,00 мл) добавляют EtONa (211,36 мг, 0,558 ммоль, 3 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (50 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 33% В - 63% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,7 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 465,0.

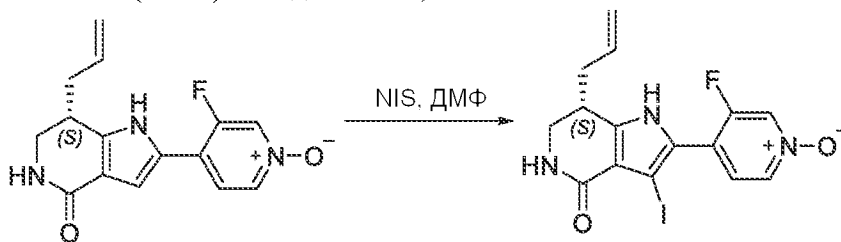
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,00 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,70 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,57 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,73 (м, $J=8,1$, 1,8 Гц, 1H), 6,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,17 (м, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 4,65 (м, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,47 (м, $J=6,8$, 2,5 Гц, 2H), 2,97 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,49 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 190. (S)-4-(7-аллил-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фторпиридин 1-оксид (**соединение 828**)



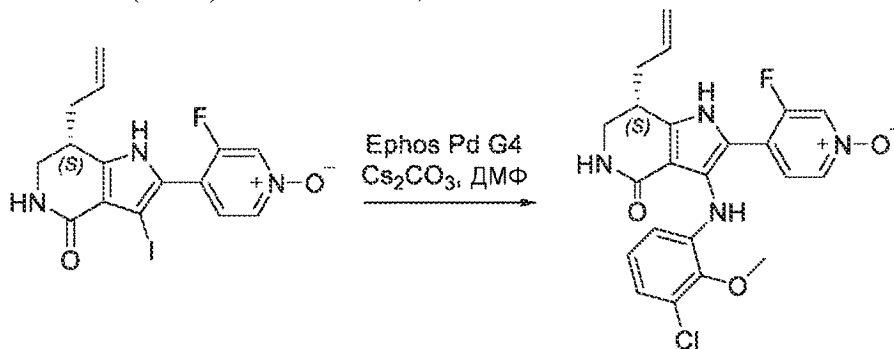
К перемешиваемому раствору/смеси (7S)-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(проп-2-ен-1-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) в H_2O (10 мл) добавляют NaHCO_3 (743 мг, 8,85 ммоль, 8 экв.) и оксон (680 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (20:1) с получением (S)-4-(7-аллил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фторпиридина 1-оксида (28 мг, 8,81%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 287,95.



К перемешиваемой смеси (S)-4-(7-аллил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фторпиридина 1-оксида (28 мг, 0,097 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют NIS (24 мг, 0,11 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (20:1) с получением (S)-4-(7-аллил-3-йод-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фторпиридина 1-оксида (26 мг, 64,56%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 413,85.

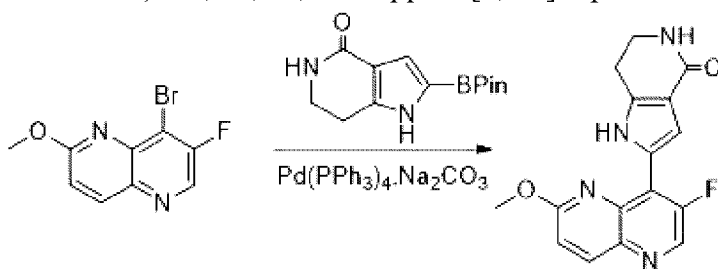


К перемешиваемой смеси (S)-4-(7-аллил-3-йод-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фторпиридина 1-оксида (40 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (15 мг, 0,097 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют Ephos Pd G4 (44 мг, 0,05 ммоль, 0,50 экв.) и Cs₂CO₃ (65 мг, 0,19 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (20:1) с получением (S)-4-(7-аллил-3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)-3-фторпиридина 1-оксида (6,1 мг, 14,23%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 443,00

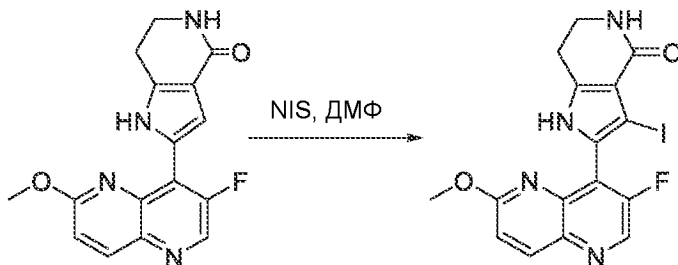
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,77 (с, 1H), 8,50-8,18 (м, 2H), 7,51-7,30 (м, 2H), 7,16 (т, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,92-6,62 (м, 2H), 6,27-6,09 (м, 1H), 5,97-5,78 (м, 1H), 5,23-4,96 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 1H), 3,11-3,01 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,40-2,26 (м, 1H).

Пример 191. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 829**)



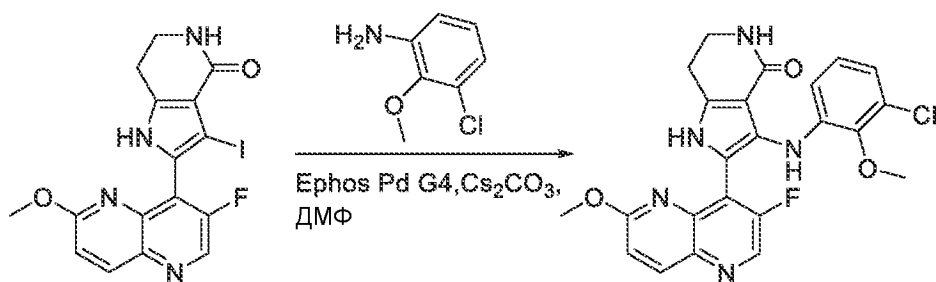
К перемешиваемому раствору 8-бром-7-фтор-2-метокси-1,5-нафтиридина (200 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (306 мг, 1,167 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляют прекатализатор 2 поколения XPhos/прекатализатор хлорида аминокобальта X-Phos (62 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Na₂CO₃ (247 мг, 2,33 ммоль, 3 экв.) по каплям/порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 313. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-(3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 41,16%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 313,0.



К перемешиваемому раствору 2-(3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (90 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (4,5 мл) добавляют NIS (130 мг, 0,58 ммоль, 2 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 439. Полученную смесь экстрагируют ДХМ:MeOH=10:1 (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=40:1 с получением 2-(3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 55,43%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 438,85.

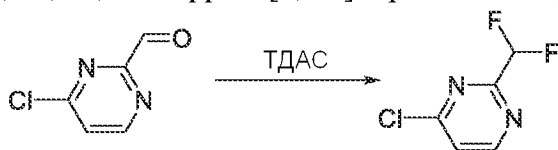


К перемешиваемому раствору 2-(3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (22 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют EPhos Pd G4 (12 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (133 мг, 0,41 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 32% В - 62% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,4 мг, 30,28%) в виде желтого твердого вещества.

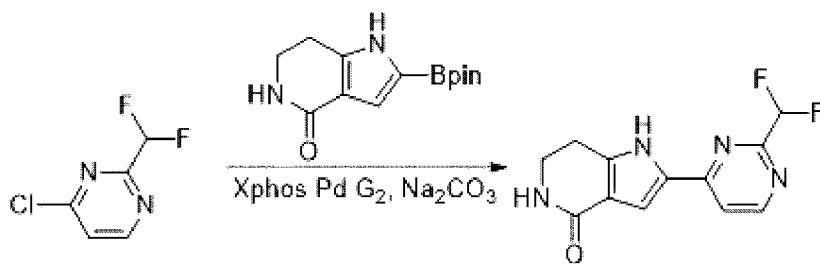
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 438,85.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,58 (с, 1Н), 8,73 (д, *J*=1,6 Гц, 1Н), 8,34 (д, *J*=9,1 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,32 (д, *J*=9,0 Гц, 1Н), 7,14 (д, *J*=2,7 Гц, 1Н), 6,55 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 6,46 (т, *J*=8,1 Гц, 1Н), 6,14 (дд, *J*=8,2, 1,5 Гц, 1Н), 4,08 (с, 3Н), 3,67 (с, 3Н), 3,48 (тд, *J*=6,9, 2,5 Гц, 2Н), 2,91 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н).

Пример 192. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(дифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 472**)

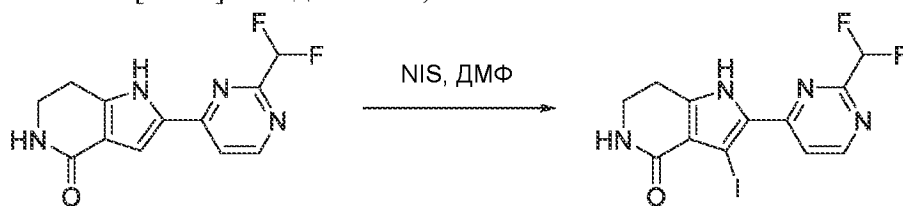


Смесь 4-хлорпиримидин-2-карбальдегида (100 мг, 0,702 ммоль, 1 экв.) и ТДАС (226,17 мг, 1,404 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (7 мл) перемешивают в течение 2 ч при -78°С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ТСХ. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (8:1) с получением 4-хлор-2-(дифторметил)пиримидина (110 мг, 95,29%) в виде желтого масла.



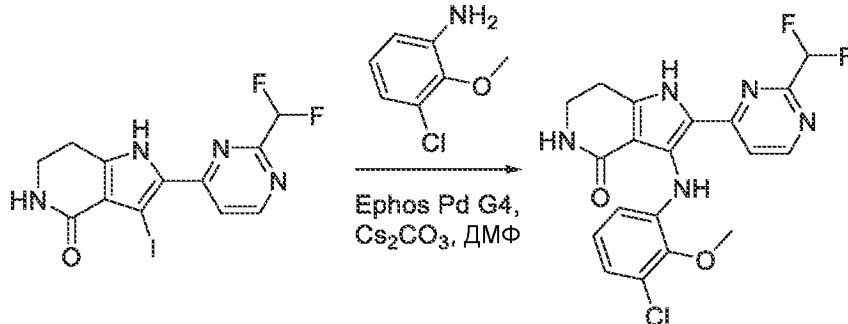
К перемешиваемой смеси 4-хлор-2-(дифторметил)пиримидина (500 мг, 3,039 ммоль, 1 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (955,83 мг, 3,647 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляют Na_2CO_3 (644,15 мг, 6,078 ммоль, 2 экв.) и XPhos хлорид бифенил-2-амин палладия(II) (239,09 мг, 0,304 ммоль, 0,1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) с получением 2-[2-(дифторметил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (550 мг, 68,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 264,95.



Смесь 2-[2-(дифторметил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (133 мг, 0,50 ммоль, 1 экв.) и NIS (135 мг, 0,60 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (2 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. сульфитом натрия (водн.) (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15:1) с получением 2-[2-(дифторметил)пиримидин-4-ил]-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (90 мг, 45,83%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 390,85.

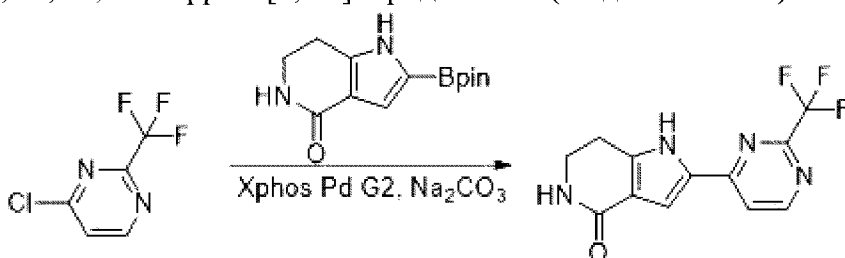


К перемешиваемой смеси 2-[2-(дифторметил)пиримидин-4-ил]-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (29 мг, 0,184 ммоль, 0,9 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos Pd G4 (18 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (133 мг, 0,410 ммоль, 2,0 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 38% В - 54% В за 8 мин, 54% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(дифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (24,4 мг, 27,63%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 420,00.

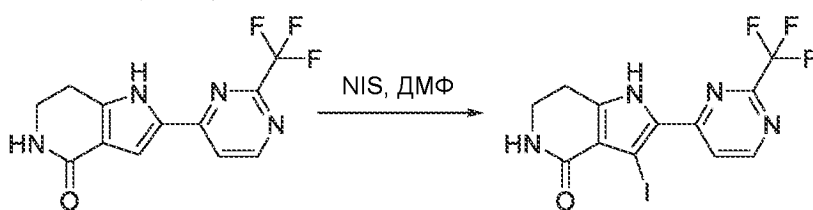
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,07 (с, 1Н), 8,67 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,25 (т, J=7,8 Гц, 2Н), 6,82 (т, J=3,6 Гц, 3Н), 6,34 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,44-3,40 (м, 2Н), 2,91 (т, J=6,6 Гц, 2Н).

Пример 193. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 476**)



К перемешиваемой смеси 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (345 мг, 1,31 ммоль, 2,00 экв.) и 4-хлор-2-(трифторметил)пиримидина (120 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,60 мл) и Н₂О (0,36 мл) добавляют XPhos Pd G2 (52 мг, 0,07 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (20:1) с получением 2-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (160 мг, 86,23%) в виде желтого твердого вещества.

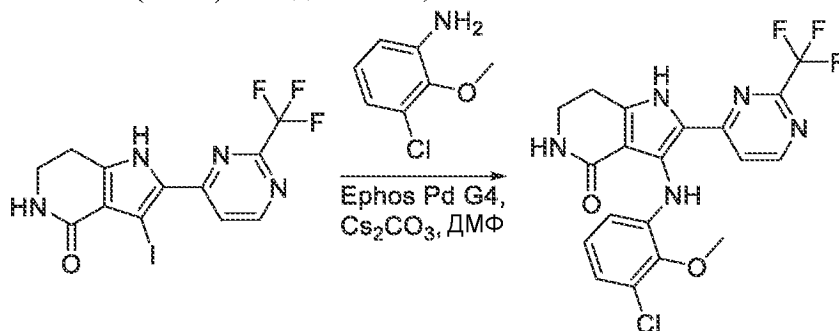
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 282,90.



К перемешиваемой смеси 2-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-

пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (170 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют NIS (271 мг, 1,2 ммоль, 2,00 экв.) по каплям при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят с насыщ. Na_2SO_3 (водн.) при 0 градусах С. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (20:1) с получением 3-йод-2-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 81,36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 408,85.

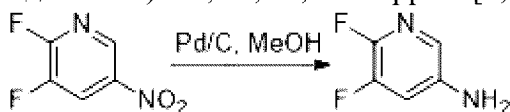


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (39 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (45 мг, 0,05 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (160 мг, 0,49 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH (20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (64,8 мг, 60,41%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 438,20.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,09 (с, 1Н), 8,73 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,34 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 6,88-6,78 (м, 2Н), 6,35 (м, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,44 (м, 2Н), 2,92 (т, $J=6,7$ Гц, 2Н).

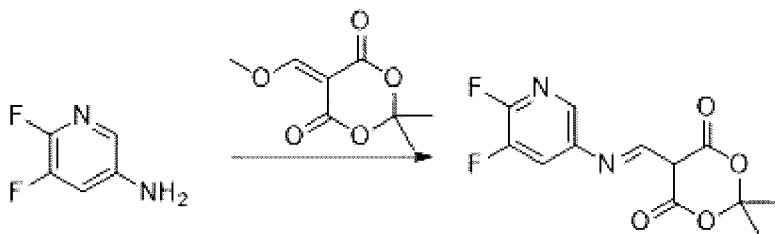
Пример 194. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(7-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 477**)



К раствору 2,3-дифтор-5-нитропиридина (2,5 г, 15,62 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (160 мл) добавляют Pd/C (10%, 300 мг) в атмосфере азота. Смесь гидрируют при комнатной температуре в течение 2,5 ч в атмосфере водорода с применением баллона

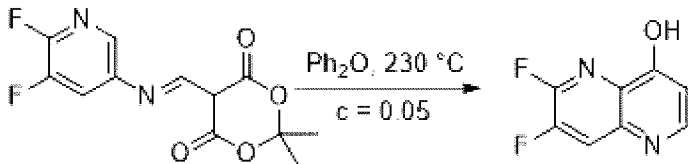
водорода, фильтруют через слой Целита и концентрируют при пониженном давлении. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 131. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 5,6-дифторпиридин-3-амина (2 г, 98,44%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 131,0.



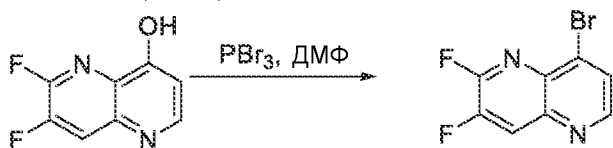
К перемешиваемому раствору 5,6-дифторпиридин-3-амина (1,93 г, 14,84 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (3,31 г, 17,80 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (40 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М-Н найдено: 283. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают MeOH (3×100 мл) с получением 5-[(1E)-[(5,6-дифторпиридин-3-ил)имино]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (3,3 г, 78,27%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 283,0.



К перемешиваемому феноксибензолу (210 мл) при кт-230 градусах С в атмосфере N₂. К полученному выше раствору добавляют 5-[(1E)-[(5,6-дифторпиридин-3-ил)имино]метил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3 г, 10,55 ммоль, 1,00 экв.) порциями при 230 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 5 мин при 230 градусах С. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 183. Полученную выше смесь добавляют к 15 мл н-гексана по каплям. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают н-гексаном (3×100 мл) с получением 6,7-дифтор-1,5-нафтиридин-4-ола (1,6 г, 83,23%) в виде белого твердого вещества.

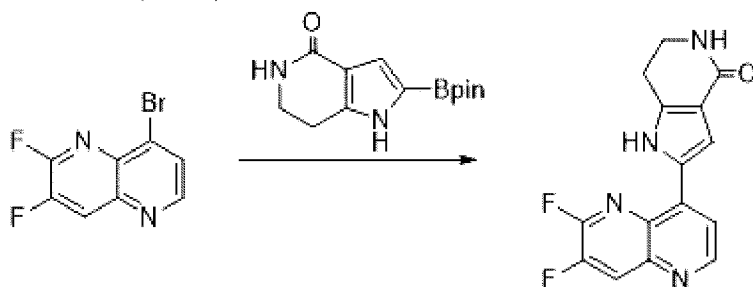
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 183,0.



К перемешиваемому раствору 6,7-дифтор-1,5-нафтиридин-4-ола (1,66 г, 9,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (30 мл) добавляют PBr₃ (3,70 г, 13,67 ммоль, 1,5 экв.) по каплям

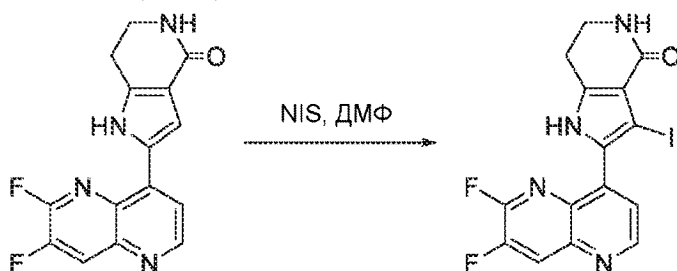
при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 245. Полученную смесь разбавляют Na₂CO₃ водн. (30 мл). Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x80 мл). Объединенные органические слои промывают NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА (3:2) с получением 8-бром-2,3-дифтор-1,5-нафтиридина (2,1 г, 94,03%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 245,0.



К перемешиваемому раствору 8-бром-2,3-дифтор-1,5-нафтиридина (500 мг, 2,04 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (641,86 мг, 2,449 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) и Н₂О (1 мл) добавляют прекатализатор 2 поколения XPhos (161 мг, 0,20 ммоль, 0,1 экв.) и Na₂CO₃ (649 мг, 6,12 ммоль, 3 экв.) по каплям/порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 301. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН (95:5) с получением 2-(6,7-дифтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (180 мг, 29,38%) в виде желтого твердого вещества.

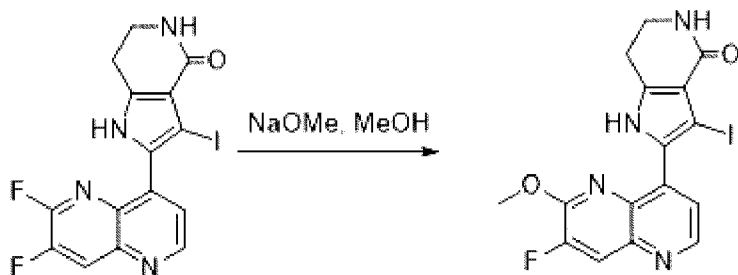
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 301,0.



К перемешиваемому раствору/смеси 2-(6,7-дифтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (180 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (202 мг, 0,90 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (3 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 3 Н при кт в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 427. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя

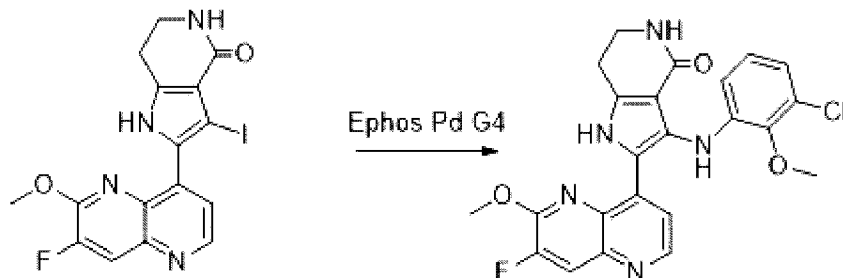
ДХМ:МеОН (10:1) с получением 2-(6,7-дифтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (180 мг, 70,46%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 427,0.



К перемешиваемому раствору 2-(6,7-дифтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 0,258 ммоль, 1,00 экв.) в МеОН (2,5 мл, 61,747 ммоль) добавляют NaOMe (27,89 мг, 0,516 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при кт в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 439. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН (10:1) с получением 2-(7-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 61,89%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 439,0.

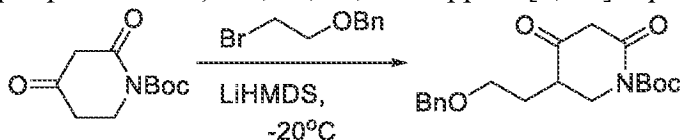


К перемешиваемому раствору 2-(7-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (65 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (24 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют Ephos Pd G4 (14 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (145 мг, 0,44 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 44% В - 53% В за 10 мин, 53% В; Длина волны: 220/254 нм; ВУ1 (мин): 8,23) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(7-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,4 мг, 20,75%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 468,0.

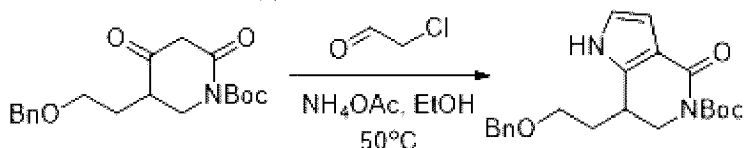
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,61 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,51 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=8,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,64 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,16 (м, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,47 (м, $J=6,8, 2,5$ Гц, 2H), 2,95 (т, $J=6,8$ Гц, 2H).

Пример 195. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 486**)



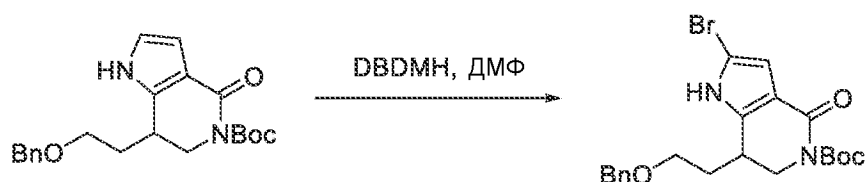
К перемешиваемой смеси трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 93,794 ммоль, 1,00 экв.) и [(2-бромэтокси)метил]бензола (80,70 г, 375,192 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (600 мл) добавляют LiHMDS (235,00 мл, 235,000 ммоль, 2,51 экв.) по каплям при -20 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при -20 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию гасят водой при -20 градусах С. Смесь подкисляют до pH= 5 с 5% раствором KHSO_4 . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕtОAc (2:1) с получением трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (17 г, 52,17%) в виде зеленого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 348.



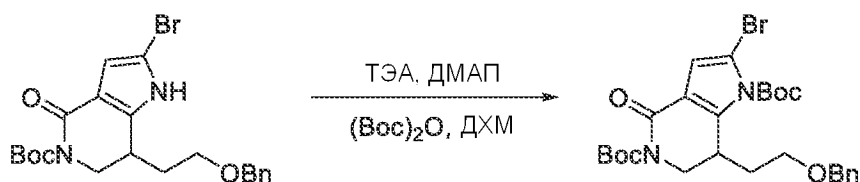
В круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (10 г, 28,78 ммоль, 1,00 экв.), аммиак, 7,0 М раствор в метаноле, SpcSeal (10 мл), NH_4OAc (11,09 г, 143,92 ммоль, 5,0 экв.), EtOH (100 мл) и хлоруксусный альдегид (2,71 г, 34,54 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Растворители концентрируют при пониженном давлении. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,45 г, 13,60%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 371.



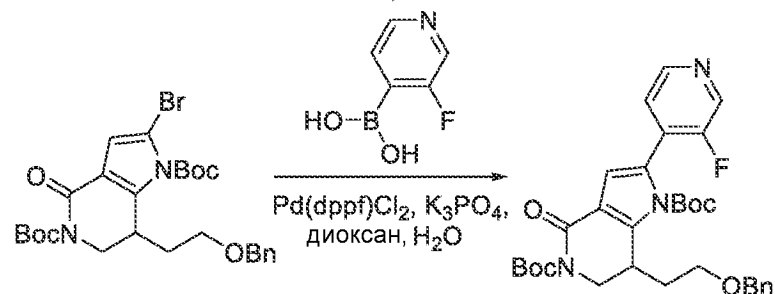
К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,05 г, 2,83 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют DBDMH (0,39 г, 1,36 ммоль, 0,48 экв.) порциями при -50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1200 мг, 83,86%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 449,0.



Раствор трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) и (Boc)₂O (267 мг, 1,224 ммоль, 1,1 экв.) и ТЭА (135 мг, 1,34 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (5,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА 5:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (590 мг, 92,64%) в виде белого масла.

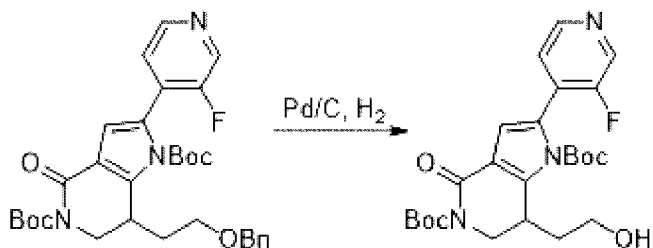
ЖХ-МС: М+Н найдено: 549,0.



Раствор 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (6,5 г, 11,83 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фторпиридин-4-илбороновой кислоты (2,50 г, 17,74 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (964 мг, 1,18 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (7,53 г, 35,49 ммоль, 3 экв.) в диоксане (100 мл) и

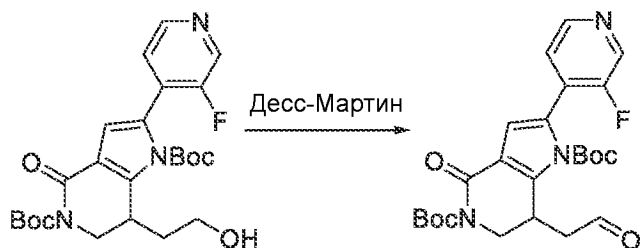
H₂O (20 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют EtOAc (4x50 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (5,6 г, 82,02%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 566,0.



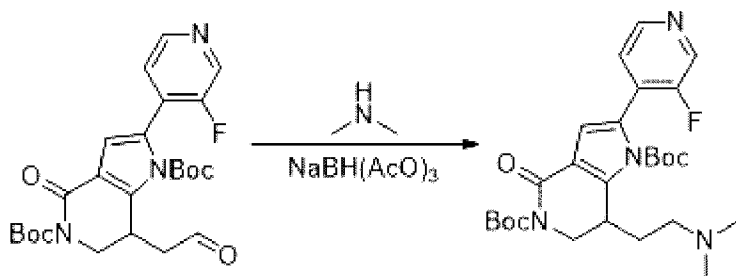
К раствору 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (4 г, 7,072 ммоль, 1,00 экв.) в 140 мл MeOH добавляют сухой Pd/C (10%, 1,6 г) в атмосфере азота в 500 мл круглодонной колбе. Смесь гидрируют при комнатной температуре в течение 2 дней в атмосфере водорода с применением баллона водорода, фильтруют через слой Целита и концентрируют при пониженном давлении. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3x50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (2,27 г, 57,38%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 476,0.



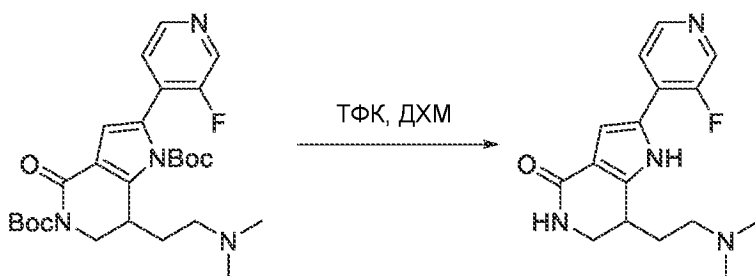
К перемешиваемому раствору 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (500 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют Десс-Мартин (535 мг, 1,26 ммоль, 1,20 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (235 мг, 37,29%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 474,0.



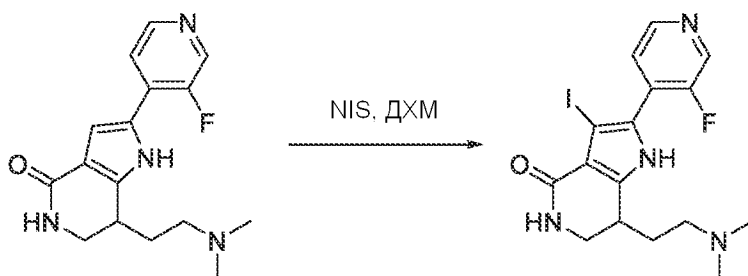
Раствор 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (170 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4 мл) обрабатывают перекисью ацетила; натрборанилацетата (91 мг, 0,43 ммоль, 1,20 экв.) в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением диметиламина (19 мг, 0,43 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 503,0.



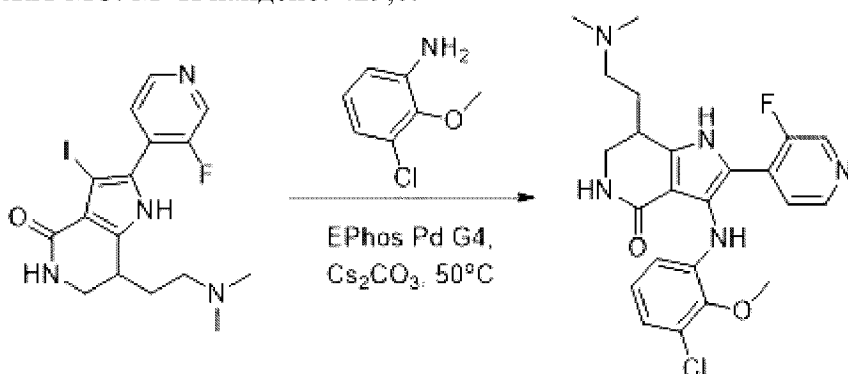
К перемешиваемой смеси 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (170 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляют ТФК (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 97,78%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 303.



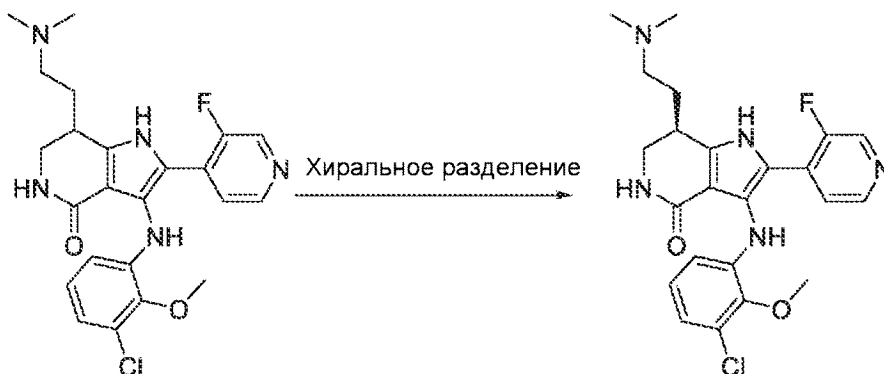
Раствор 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (96,73 мг, 0,430 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 70,60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 429,0.



К перемешиваемой смеси 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (40 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,5 мл) добавляют EPhos Pd G4 (24 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (167 мг, 0,51 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 59,51%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 458,0.

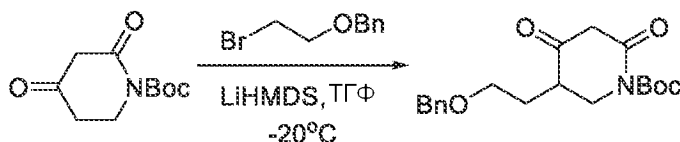


Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,1% ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (18,5 мг, 22,22%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,59 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,13 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,80-6,63 (м, 2H), 6,16 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,97 (м, 1H), 1,73-1,55 (м, 1H).

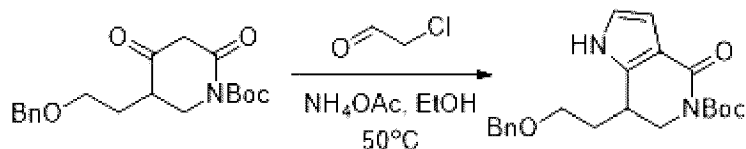
ЖХМС найдено 458.

Пример 196. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 485**)



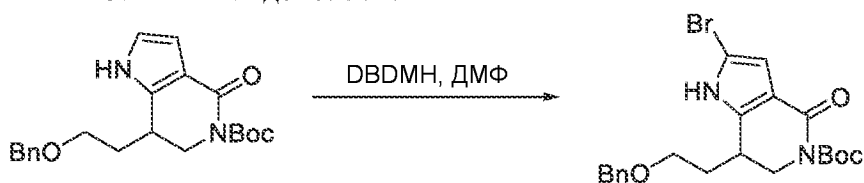
К перемешиваемой смеси трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 93,794 ммоль, 1,00 экв.) и [(2-бромэтокси)метил]бензола (80,70 г, 375,192 ммоль, 4,00 экв.) в THF (600 мл) добавляют LiHMDS (235,00 мл, 235,000 ммоль, 2,51 экв.) по каплям при -20 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при -20 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию гасят водой при -20 градусах С. Смесь подкисляют до pH= 5 с 5% раствором KHSO_4 . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (2:1) с получением трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (17 г, 52,17%) в виде зеленого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 348.



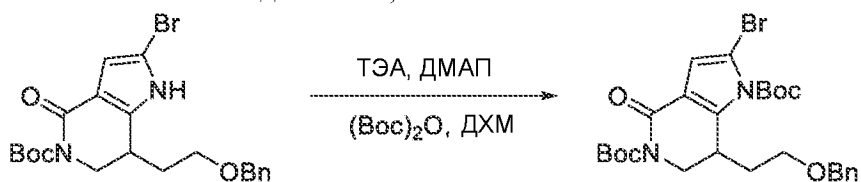
В круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (10 г, 28,78 ммоль, 1,00 экв.), аммиак, 7,0 М раствор в метаноле, SpcSeal (10 мл), NH_4OAc (11,09 г, 143,92 ммоль, 5,0 экв.), EtOH (100 мл) и хлоруксусный альдегид (2,71 г, 34,54 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Растворители концентрируют при пониженном давлении. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,45 г, 13,60%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 371.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,05 г, 2,83 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют DBDMH (0,39 г, 1,36 ммоль, 0,48 экв.) порциями при -50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1200 мг, 83,86%) в виде белого масла.

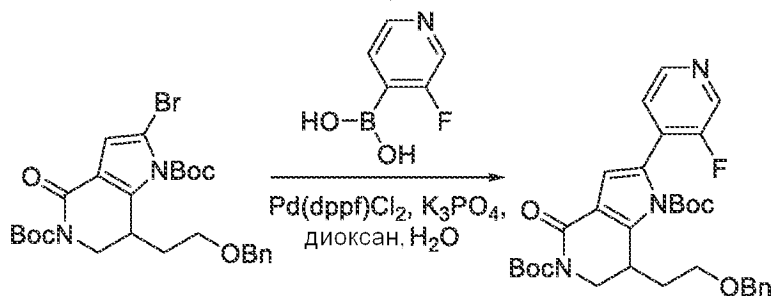
ЖХ-МС: М+Н найдено: 449,0.



Раствор трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) и $(\text{tBuO})_2\text{O}$ (267 мг, 1,224 ммоль, 1,1 экв.) и ТЭА (135 мг, 1,34 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (5,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА 5:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-

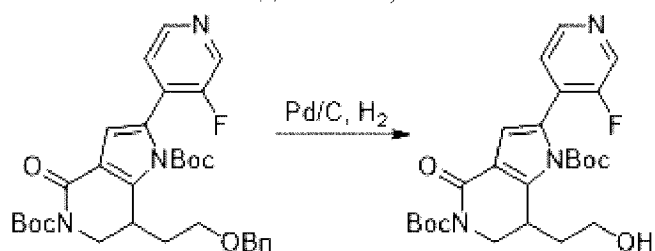
дикарбоксилата (590 мг, 92,64%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 549,0.



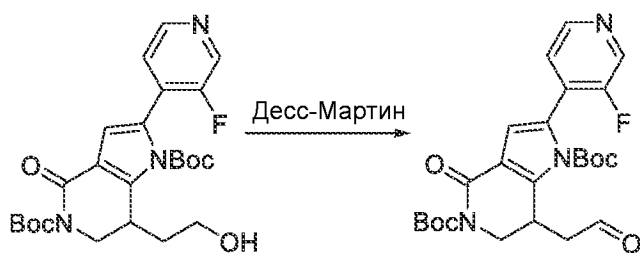
Раствор 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (6,5 г, 11,83 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фторпиридин-4-илбороновой кислоты (2,50 г, 17,74 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (964 мг, 1,18 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (7,53 г, 35,49 ммоль, 3 экв.) в диоксане (100 мл) и H₂O (20 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют EtOAc (4x50 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (5,6 г, 82,02%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 566,0.



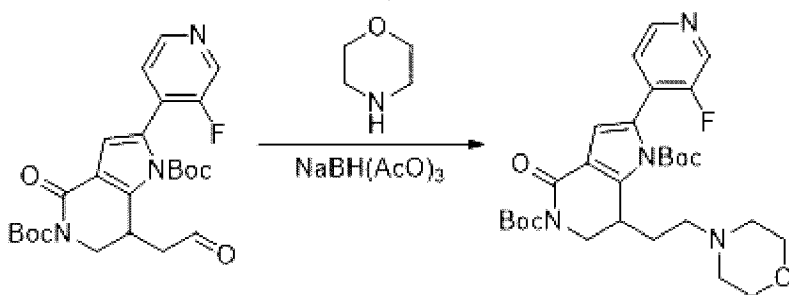
К раствору 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (4 г, 7,072 ммоль, 1,00 экв.) в 140 мл MeOH добавляют сухой Pd/C (10%, 1,6 г) в атмосфере азота в 500 мл круглодонной колбе. Смесь гидрируют при комнатной температуре в течение 2 дней в атмосфере водорода с применением баллона водорода, фильтруют через слой Целита и концентрируют при пониженном давлении. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3x50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (2,27 г, 57,38%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 476,0.



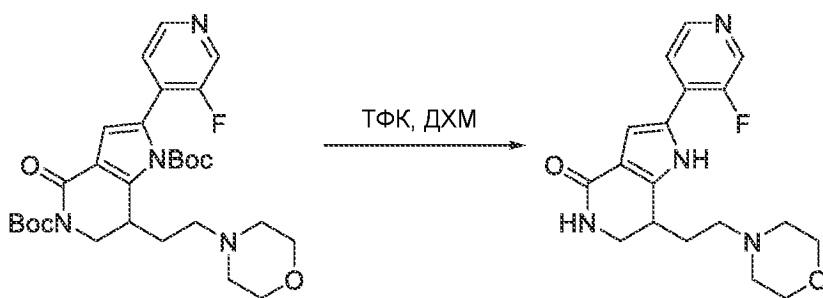
К перемешиваемому раствору 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (500 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют Десс-Мартин (535 мг, 1,26 ммоль, 1,20 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (235 мг, 37,29%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 474,0.



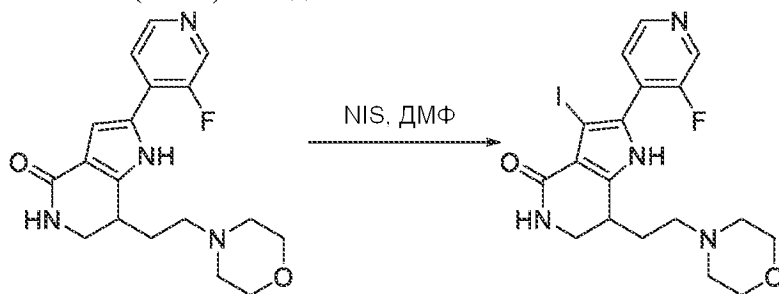
Раствор 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (280 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (7,00 мл) обрабатывают перекисью ацетила; натрборанилацетатом (150 мг, 0,71 ммоль, 1,20 экв.) в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением морфолина (62 мг, 0,71 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят водой при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 545,0.



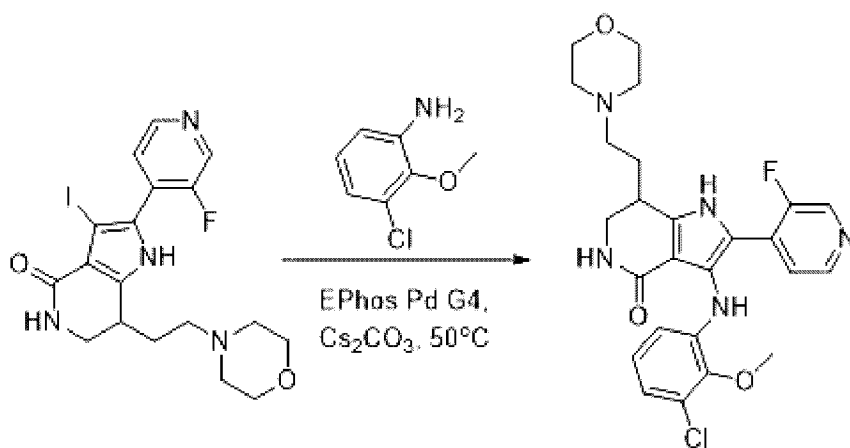
К перемешиваемой смеси 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (280 мг, 0,514 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (7,5 мл) добавляют ТФК (2,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (140 мг, 77,49%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 345.



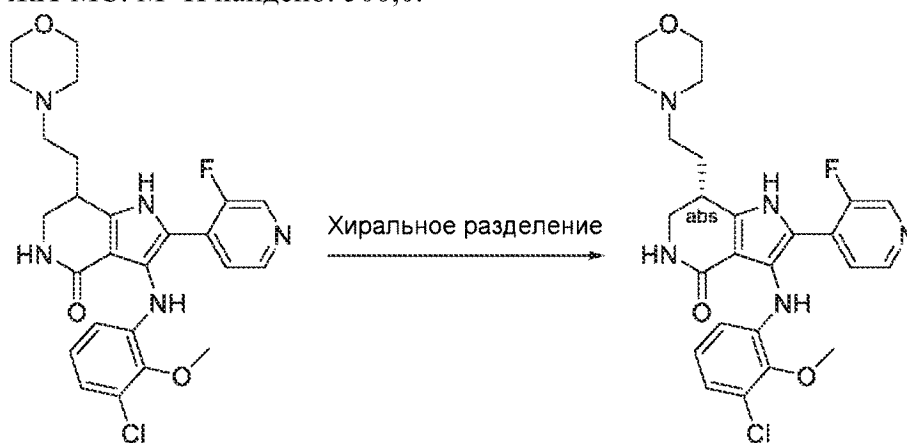
К перемешиваемому раствору 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (7 мл) добавляют NIS (85 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (167 мг, 94,07%) в виде желтого твердого вещества. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС.

ЖХ-МС: M+H найдено: 471,0.



К перемешиваемой смеси 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (26,81 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos Pd G4 (16 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (110 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (42 мг, 49,38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 500,0.

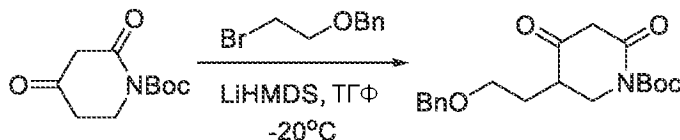


Продукт (42 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1%ДЭА):EtOH=90:10; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,2 мг, 37,34%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 500.

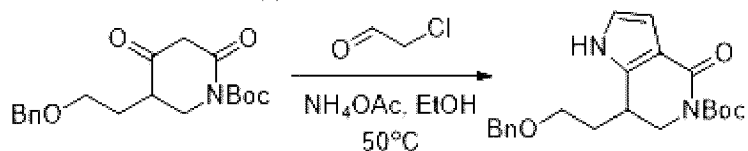
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 8,62 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,14 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,81-6,65 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,59 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,51 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,03 (дкв, $J=10,4, 5,4$ Гц, 1H), 2,40 (м, 6H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,67 (м, 1H).

Пример 197. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 484**)



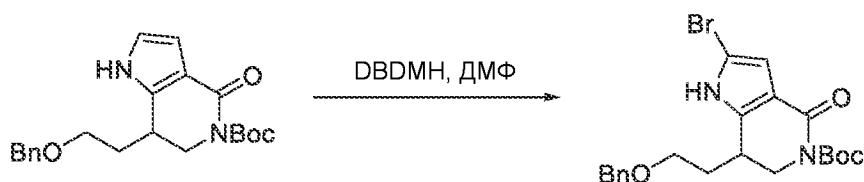
К перемешиваемой смеси трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 93,794 ммоль, 1,00 экв.) и [(2-бромэтокси)метил]бензола (80,70 г, 375,192 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (600 мл) добавляют LiHMDS (235,00 мл, 235,000 ммоль, 2,51 экв.) по каплям при -20 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при -20 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию гасят водой при -20 градусах С. Смесь подкисляют до pH= 5 с 5% раствором KHSO_4 . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЕtОAc (2:1) с получением трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (17 г, 52,17%) в виде зеленого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 348.



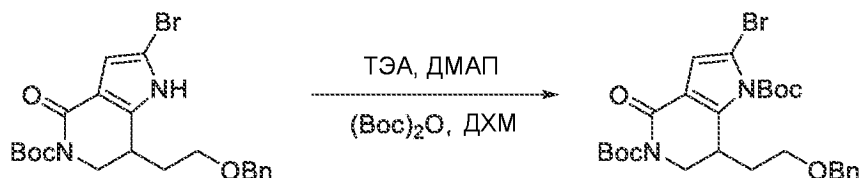
В круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (10 г, 28,78 ммоль, 1,00 экв.), аммиак, 7,0 М раствор в метаноле, SpcSeal (10 мл), NH_4OAc (11,09 г, 143,92 ммоль, 5,0 экв.), EtOH (100 мл) и хлоруксусный альдегид (2,71 г, 34,54 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Растворители концентрируют при пониженном давлении. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,45 г, 13,60%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 371.



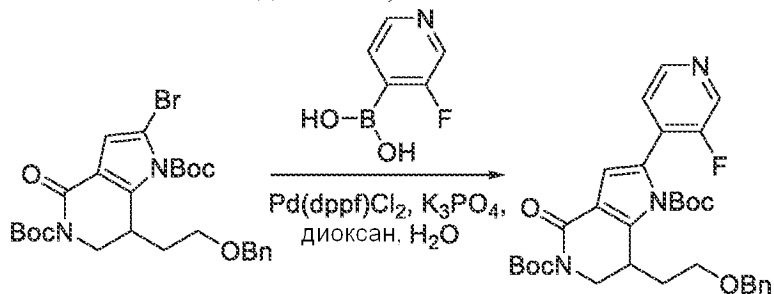
К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,05 г, 2,83 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют DBDMH (0,39 г, 1,36 ммоль, 0,48 экв.) порциями при -50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1200 мг, 83,86%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 449,0.



Раствор трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) и (Boc)₂O (267 мг, 1,224 ммоль, 1,1 экв.) и ТЭА (135 мг, 1,34 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (5,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА 5:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (590 мг, 92,64%) в виде белого масла.

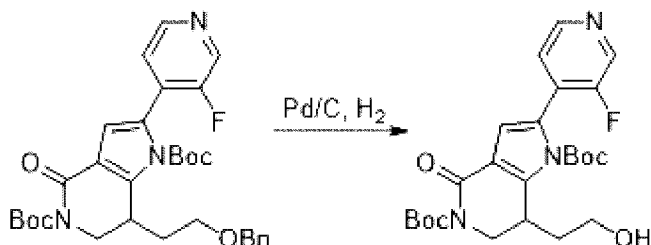
ЖХ-МС: М+Н найдено: 549,0.



Раствор 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (6,5 г, 11,83 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фторпиридин-4-илбороновой кислоты (2,50 г, 17,74 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (964 мг, 1,18 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (7,53 г, 35,49 ммоль, 3 экв.) в диоксане (100 мл) и

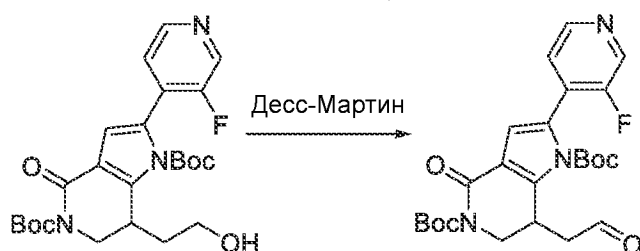
H₂O (20 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют EtOAc (4x50 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (5,6 г, 82,02%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 566,0.



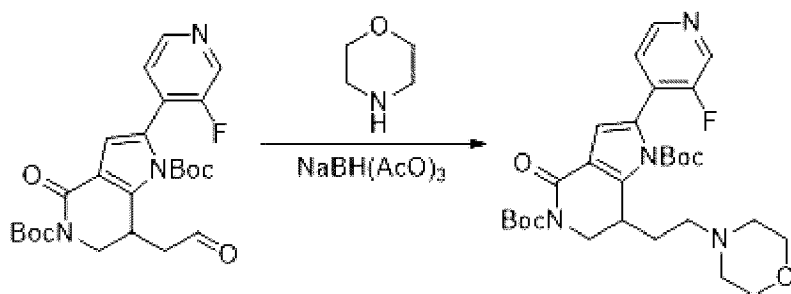
К раствору 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (4 г, 7,072 ммоль, 1,00 экв.) в 140 мл MeOH добавляют сухой Pd/C (10%, 1,6 г) в атмосфере азота в 500 мл круглодонной колбе. Смесь гидрируют при комнатной температуре в течение 2 дней в атмосфере водорода с применением баллона водорода, фильтруют через слой Целита и концентрируют при пониженном давлении. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3x50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (2,27 г, 57,38%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 476,0.



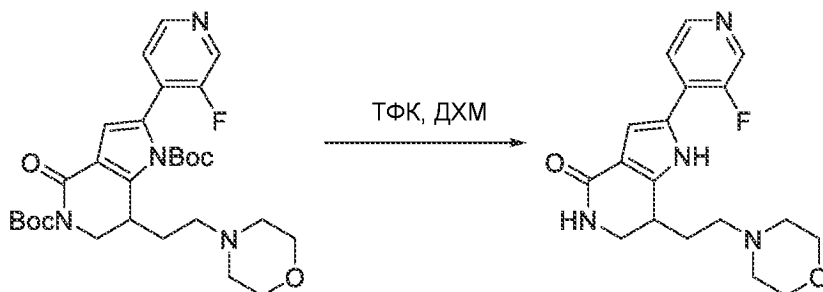
К перемешиваемому раствору 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (500 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют Десс-Мартин (535 мг, 1,26 ммоль, 1,20 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (235 мг, 37,29%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 474,0.



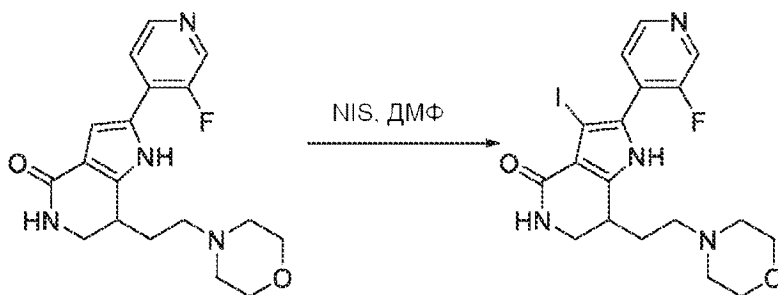
Раствор 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (280 мг, 0,59 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (7,00 мл) обрабатывают перекисью ацетила; натрборанилацетатом (150 мг, 0,71 ммоль, 1,20 экв.) в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением морфолина (62 мг, 0,71 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят водой при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x5 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 545,0.



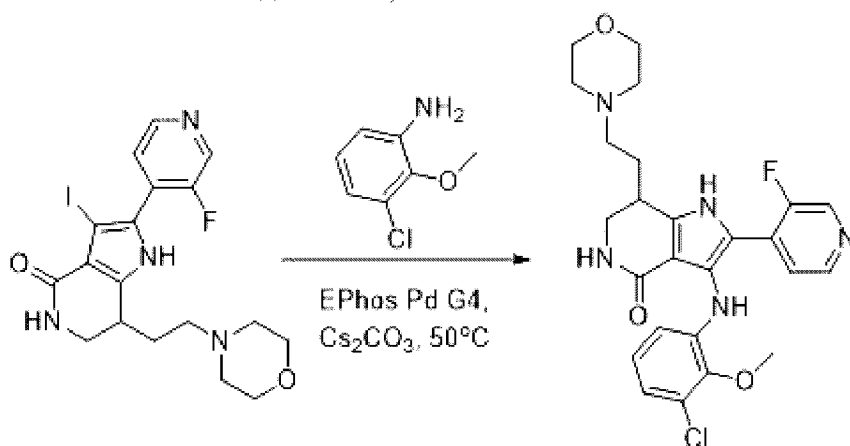
К перемешиваемой смеси 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (280 мг, 0,514 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (7,5 мл) добавляют ТФК (2,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (140 мг, 77,49%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 345.



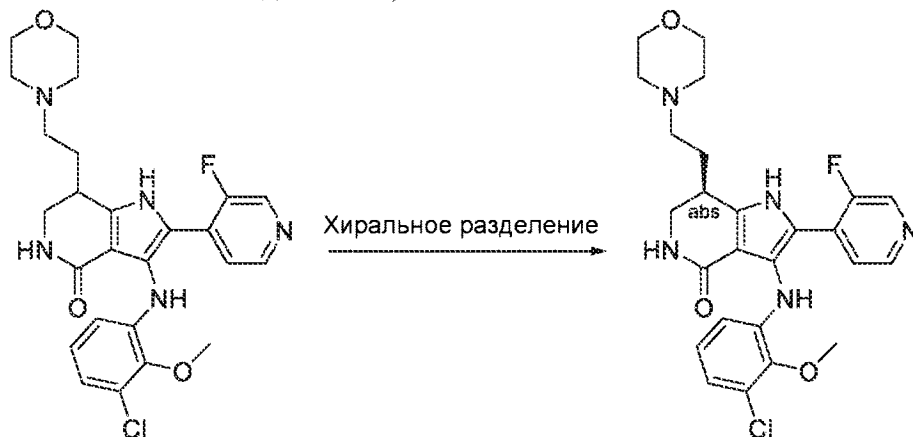
К перемешиваемому раствору 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (7 мл) добавляют NIS (85 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (167 мг, 94,07%) в виде желтого твердого вещества. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 471,0.



К перемешиваемой смеси 2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (26,81 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos Pd G4 (16 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (110 мг, 0,34 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (42 мг, 49,38%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 500,0.

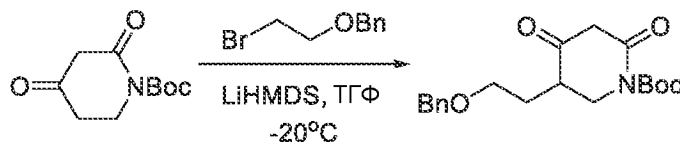


Продукт (42 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: (гекс:ДХМ=3:1)(0,1%ДЭА):EtOH=90:10; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,6 мг, 32,19%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 500.

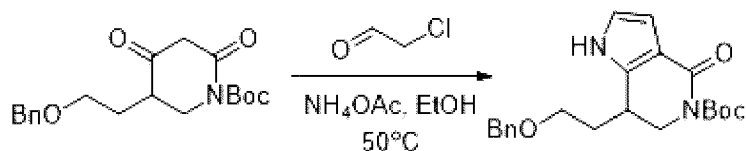
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,62 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,14 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,77-6,64 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,59 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,51 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,03 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,48-2,26 (м, 6H), 2,14-1,99 (м, 1H), 1,67 (м, 1H).

Пример 198. (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 475**)



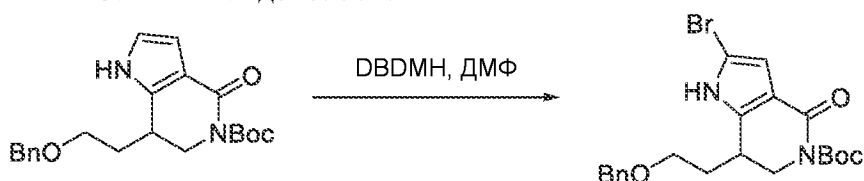
К перемешиваемой смеси трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 93,794 ммоль, 1,00 экв.) и [(2-бромэтокси)метил]бензола (80,70 г, 375,192 ммоль, 4,00 экв.) в THF (600 мл) добавляют LiHMDS (235,00 мл, 235,000 ммоль, 2,51 экв.) по каплям при -20 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при -20 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию гасят водой при -20 градусах С. Смесь подкисляют до pH= 5 с 5% раствором KHSO₄. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (2:1) с получением трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (17 г, 52,17%) в виде зеленого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 348.



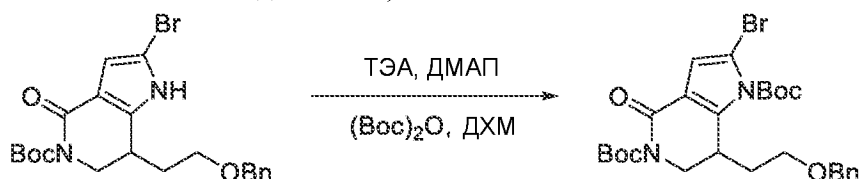
В круглодонную колбу добавляют трет-бутил 5-[2-(бензилокси)этил]-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (10 г, 28,78 ммоль, 1,00 экв.), аммиак, 7,0 М раствор в метаноле, SpcSeal (10 мл), NH_4OAc (11,09 г, 143,92 ммоль, 5,0 экв.), EtOH (100 мл) и хлоруксусный альдегид (2,71 г, 34,54 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Растворители концентрируют при пониженном давлении. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,45 г, 13,60%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 371.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1,05 г, 2,83 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют DBDMH (0,39 г, 1,36 ммоль, 0,48 экв.) порциями при -50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (5:1) с получением трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (1200 мг, 83,86%) в виде белого масла.

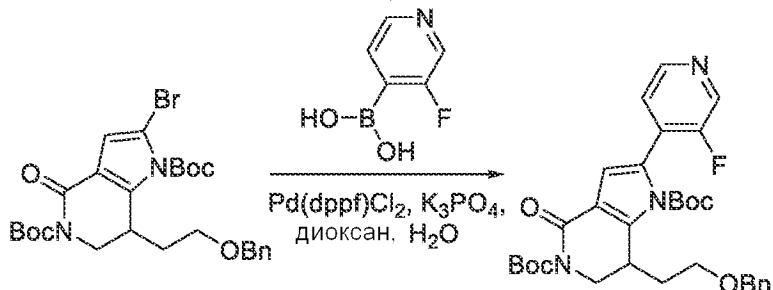
ЖХ-МС: М+Н найдено: 449,0.



Раствор трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-1H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (267 мг, 1,224 ммоль, 1,1 экв.) и ТЭА (135 мг, 1,34 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (5,00 мл) перемешивают в течение 2 ч

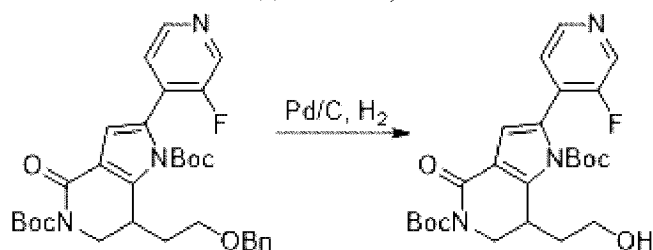
при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА 5:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (590 мг, 92,64%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 549,0.



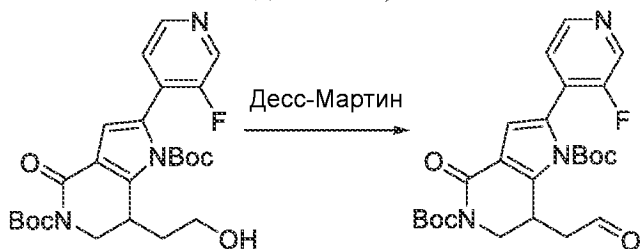
Раствор 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-бром-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (6,5 г, 11,83 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фторпиридин-4-илбороновой кислоты (2,50 г, 17,74 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (964 мг, 1,18 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (7,53 г, 35,49 ммоль, 3 экв.) в диоксане (100 мл) и H₂O (20 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Водный слой экстрагируют EtOAc (4x50 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (5,6 г, 82,02%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 566,0.



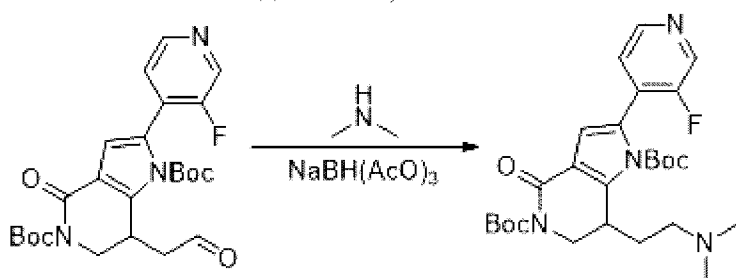
К раствору 1,5-ди-трет-бутил 7-[2-(бензилокси)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (4 г, 7,072 ммоль, 1,00 экв.) в 140 мл MeOH добавляют сухой Pd/C (10%, 1,6 г) в атмосфере азота в 500 мл круглодонной колбе. Смесь гидрируют при комнатной температуре в течение 2 дней в атмосфере водорода с применением баллона водорода, фильтруют через слой Целита и концентрируют при пониженном давлении. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3x50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (2,27 г, 57,38%) в виде белого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 476,0.



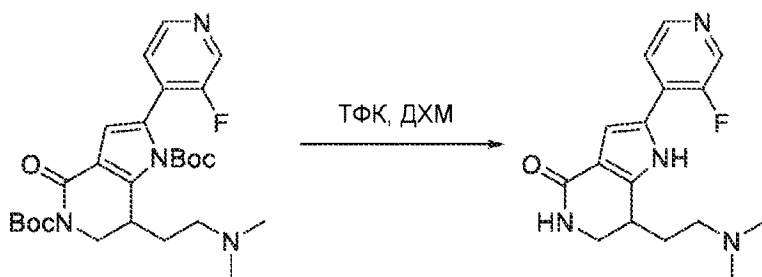
К перемешиваемому раствору 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-гидроксиэтил)-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (500 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют Десс-Мартин (535 мг, 1,26 ммоль, 1,20 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (235 мг, 37,29%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 474,0.



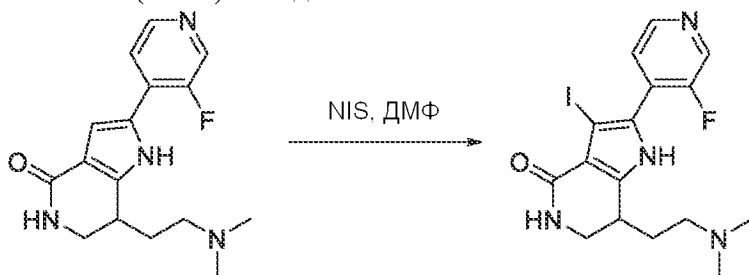
Раствор 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-4-оксо-7-(2-оксоэтил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (170 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4 мл) обрабатывают перекисью ацетила; натрборанилацетатом (91 мг, 0,43 ммоль, 1,20 экв.) в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением диметиламин (19 мг, 0,43 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (2×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 503,0.



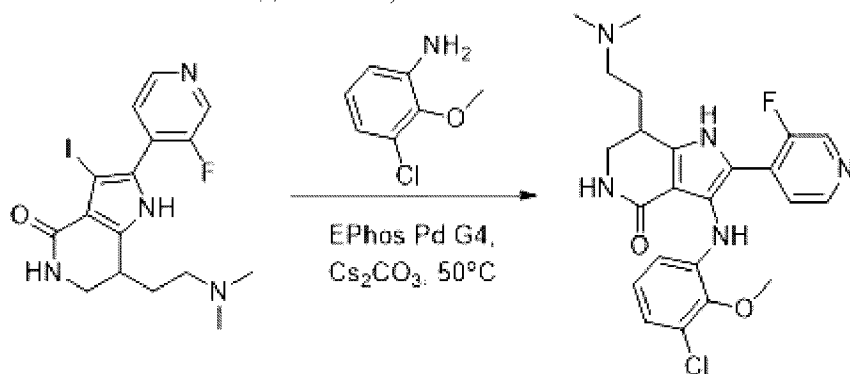
К перемешиваемой смеси 1,5-ди-трет-бутил 2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[2-(морфолин-4-ил)этил]-4-оксо-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (170 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляют ТФК (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 97,78%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 303.



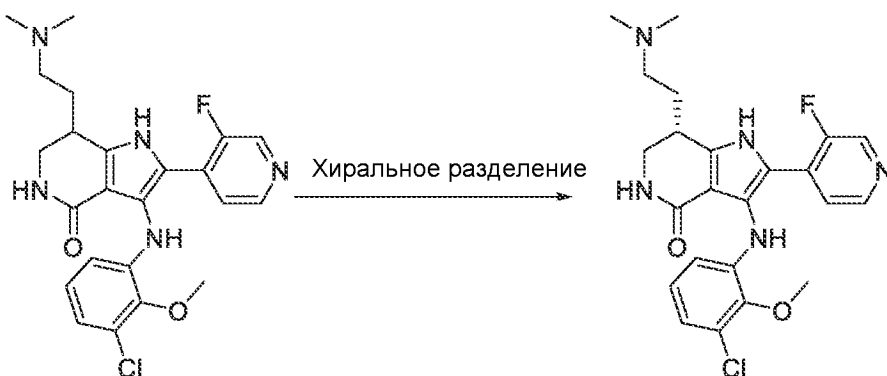
Раствор 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (96,73 мг, 0,430 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 70,60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+H найдено: 429,0.



К перемешиваемой смеси 7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (40 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,5 мл) добавляют EPhos Pd G4 (24 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (167 мг, 0,51 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, АЦН в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 59,51%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 458,0.

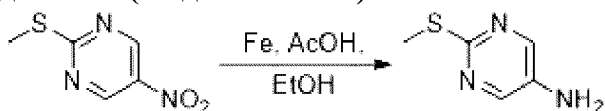


Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: гексан (0,1% ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл) с получением (7S)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[2-(диметиламино)этил]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (18,6 мг, 22,39%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (М+Н)⁺ найдено: 458.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, 1Н), 8,59 (т, J=1,9 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,13 (т, J=2,7 Гц, 1Н), 6,80-6,63 (м, 2Н), 6,16 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,48 (м, 1Н), 3,20 (м, 1Н), 3,09-2,96 (м, 1Н), 2,48-2,38 (м, 1Н), 2,32 (м, 1Н), 2,23 (с, 6Н), 1,97 (м, 1Н), 1,73-1,55 (м, 1Н).

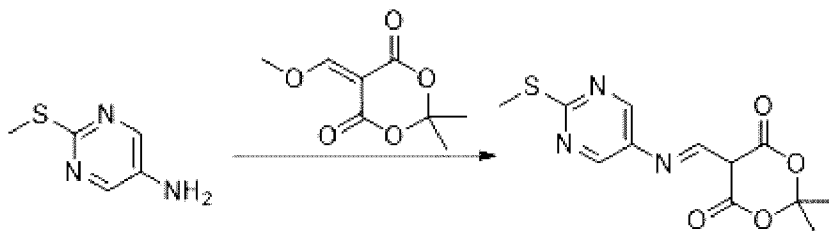
Пример 199. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[2-(диметиламино)этокси]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 502**)



К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)-5-нитропиримидина (5 г, 29,211

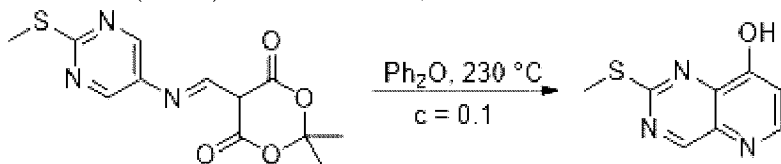
ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляют AcOH (120 мл) и Fe (17 г, 292,11 ммоль, 10 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 142. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амина (3,5 г, 84,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 142,0.



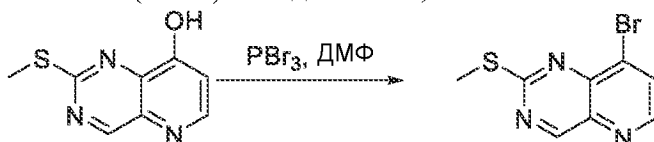
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амина (3,2 г, 22,66 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (5,06 г, 27,18 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (80,00 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 296. Полученную смесь добавляют MeOH (50 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3 x20 мл). Фильтровальную лепешку концентрируют при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-5-[(1E)-[[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино]метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,4 г, 80,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 296,0.



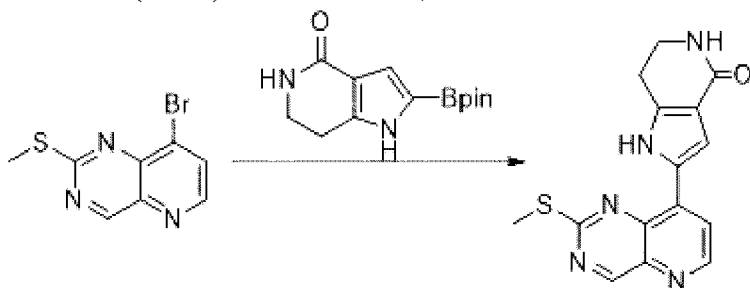
К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-5-[(1E)-{[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино}метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,3 г, 17,95 ммоль, 1,00 экв.) в феноксибензоле (360 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают при 230 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 194. В реакцию добавляют гексан (700 мл) при кт. Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают гексаном (3x200 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 194,0.



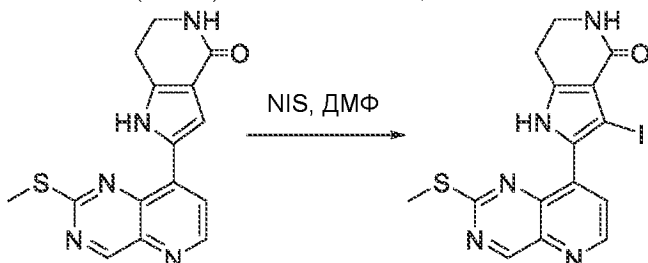
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (2,8 г, 14,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (80 мл) добавляют PBr_3 (4,31 г, 15,94 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 256. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают водн. NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА (4:1) с получением 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (1,6 г, 43,11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 256,0.



К перемешиваемому раствору 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (700 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1075 мг, 4,10 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляют Na_2CO_3 (869,03 мг, 8,199 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G2 (215 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.) по каплям/порциями при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 312. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH=24:1 с получением 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

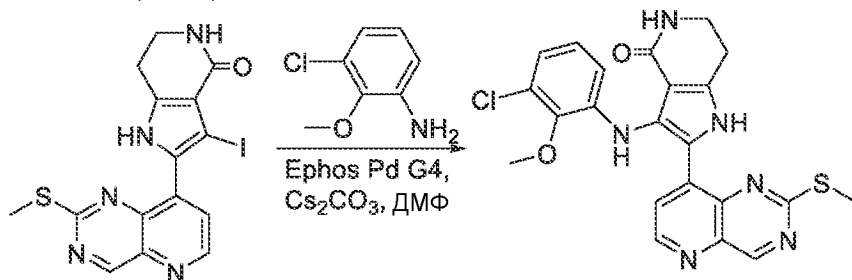
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 312,0.



К перемешиваемому раствору 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (600 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (650,33 мг, 2,891 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (10 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 30 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый

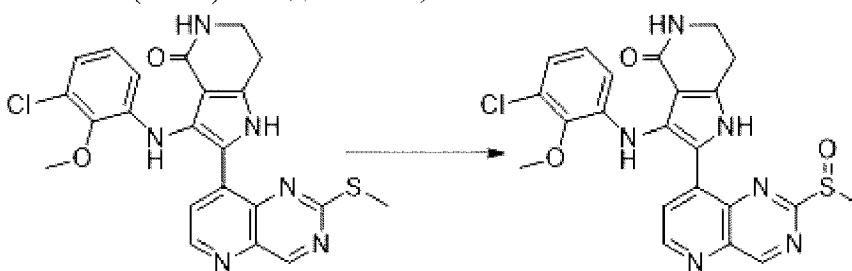
продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 438. Реакцию гасят добавлением насыщенного водн. Na_2SO_3 (20 мл) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H_2O (20 мл x 3). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН=10:1 с получением 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (650 мг, 77,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 438,0.



К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (370 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (134 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют EPhos Pd G4 (78 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (827 мг, 2,54 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 467. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН (10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (220 мг, 55,68%) в виде оранжевого твердого вещества.

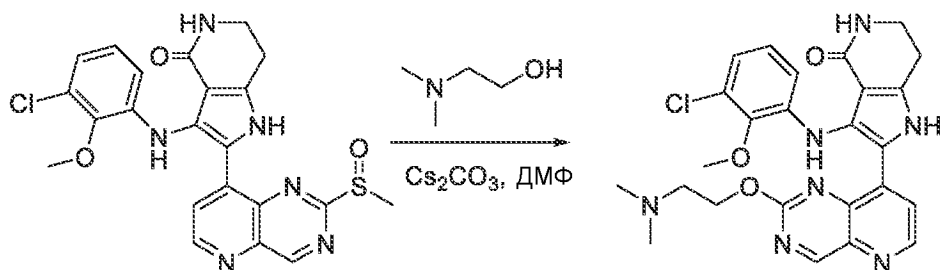
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 467,0.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл, 31,46 ммоль, 293,80 экв.) добавляют МХПБК (29 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) по каплям/порциями при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 483. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3x4 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей

очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 483,0.

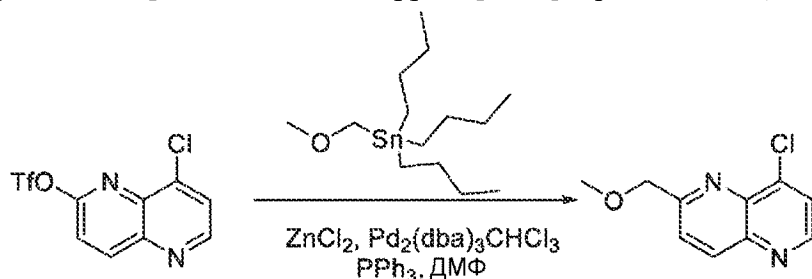


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (145 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (235 мг, 0,72 ммоль, 2,4 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют диметиламиноэтанол (33 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 42% В за 11 мин, 42% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) до 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[2-(диметиламино)этокси]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (6,1 мг, 4,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 508,30.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,95 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,70 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,58 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,72 (м, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,16 (м, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 4,70 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,43-3,51 (м, 2H), 2,95 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,29 (с, 6H).

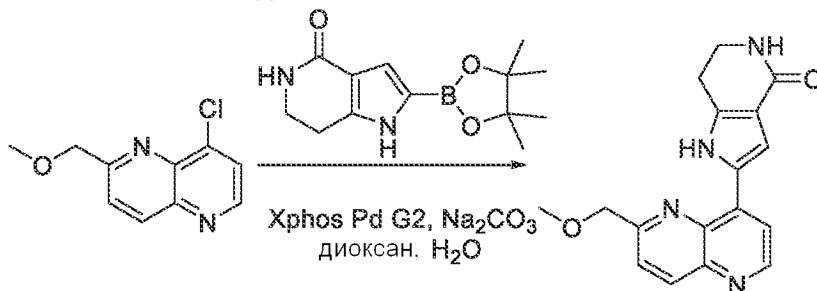
Пример 200. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 679**)



К перемешиваемой смеси 8-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(метоксиметил)станнана (108 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют ZnCl₂ (44 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) и Pd₂(dba)₃CHCl₃ (33 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) и PPh₃ (8 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 90

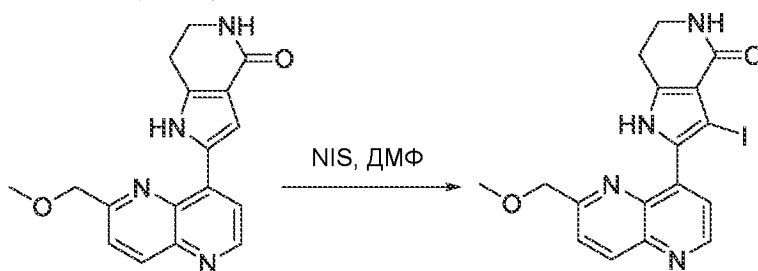
градусах С в атмосфере аргона. Реакцию гасят добавлением насыщ. KF (водн.) (5 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА 3:1) с получением 8-хлор-2-(метоксиметил)-1,5-нафтиридина (40 мг, 59,94%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 209.



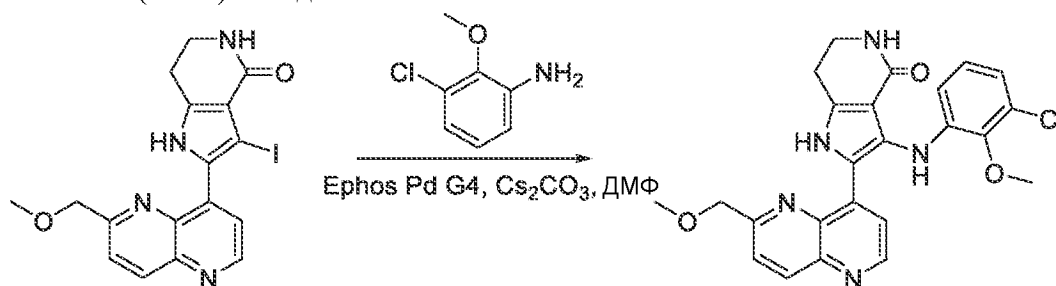
К перемешиваемой смеси 8-хлор-2-(метоксиметил)-1,5-нафтиридина (30 мг, 0,144 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (45 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляют XPhos Pd G2 (23 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (30 мг, 0,29 ммоль, 2 экв.) порциями при 60 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40 мг, 90,22%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 309.



Смесь 2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (26 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (1 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 3-йод-2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40 мг, 94,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 435.

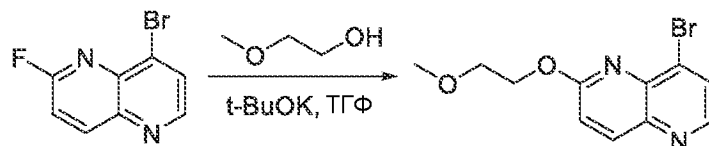


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (12 мг, 0,08 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (6 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (45 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (СН₂Сl₂/МеОН 10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (30 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 55% В - 57% В за 9 мин, 57% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,00) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(метоксиметил)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,6 мг, 33,07%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 464,05.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,68 (с, 1Н), 8,72 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 8,44 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,86 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,73 (м, J=1,8 Гц, 1Н), 6,69 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 6,20 (м, J=1,8 Гц, 1Н), 4,91 (с, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,55-3,43 (м, 5Н), 2,99 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

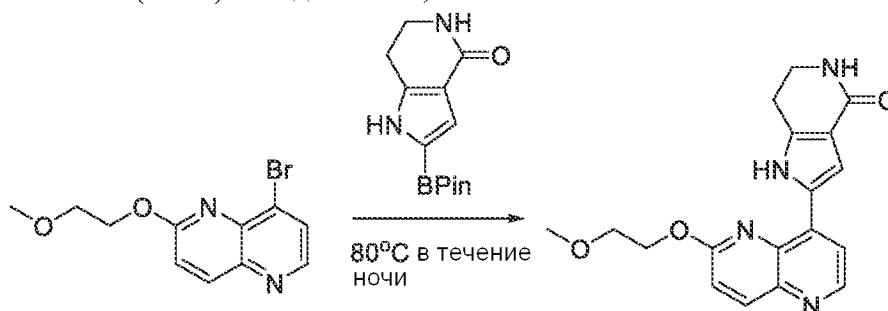
Пример 201. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 678**)



К раствору 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридина (500 мг, 2,202 ммоль, 1 экв.) и 2-метоксиэтанола (837,92 мг, 11,010 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (22 мл) добавляют t-BuOK (741,38 мг, 6,606 ммоль, 3 экв.) порциями при 0°С, тогда реакцию перемешивают при 0°С в течение 1 ч. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя СН₂Сl₂/МеОН (100:1) с получением 8-бром-2-(2-метоксиэтокси)-1,5-

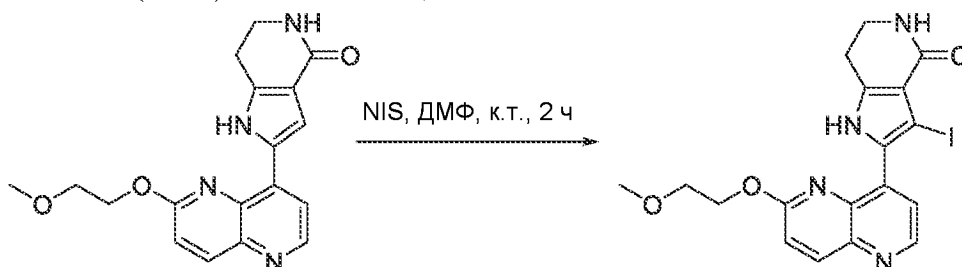
нафтиридина (640 мг, 98,54%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 283,0.



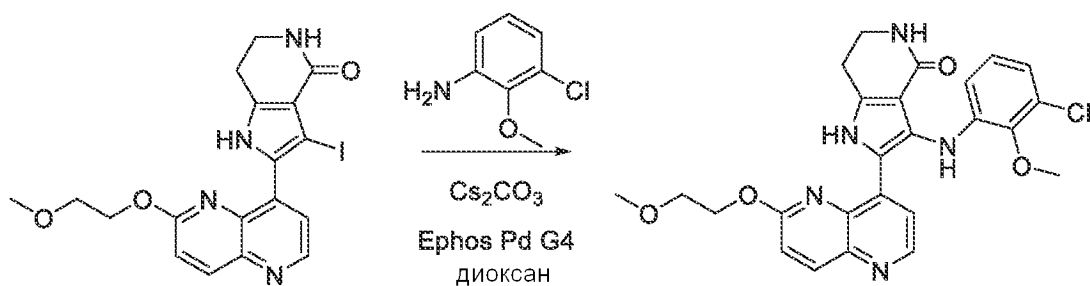
К перемешиваемой смеси 8-бром-2-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридина (600 мг, 2,119 ммоль, 1 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (833,23 мг, 3,179 ммоль, 1,5 экв.) в ДМЭ (20 мл) H₂O (0,5 мл, 27,755 ммоль, 13,10 экв.) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (155,06 мг, 0,212 ммоль, 0,1 экв.), ТЭА (536,12 мг, 5,298 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (1x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-[6-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (620 мг, 83,00%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 339,0.



К перемешиваемой смеси 2-[6-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (350 мг, 1,034 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NIS (279,26 мг, 1,241 ммоль, 1,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакцию гасят добавлением насыщ. сульфита натрия (водн.) (50 мл) при комнатной температуре. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3x50 мл) с получением 3-йод-2-[6-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 78,71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 464,85.

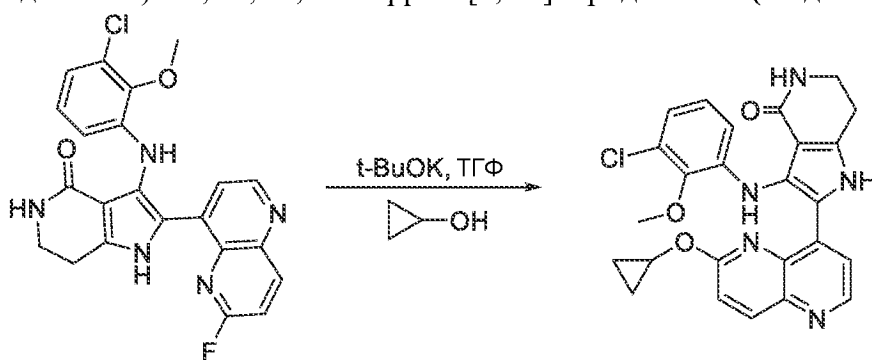


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[6-(2-метоксиэтокс)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200,00 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,30 мл) добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (68,00 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), Ephos Pd G4 (79,00 мг, 0,086 ммоль, 0,20 экв.) и цезий метанпероксоат цезия (281,00 мг, 0,859 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Остаток растворяют в этилацетате (50 мл). Полученную смесь промывают 3×10 мл воды. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях ((Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 34% В - 64% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5;) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-(2-метоксиэтокс)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (33 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 494,05.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,09 (с, 1Н), 8,57 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,30 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,50 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,23 (т, J=2,5 Гц, 1Н), 6,79-6,57 (м, 2Н), 6,18 (дд, J=7,5, 2,2 Гц, 1Н), 4,82-4,66 (м, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,84-3,75 (м, 2Н), 3,47 (тд, J=6,8, 2,4 Гц, 2Н), 3,35 (с, 3Н), 2,95 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

Пример 202. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 677**)



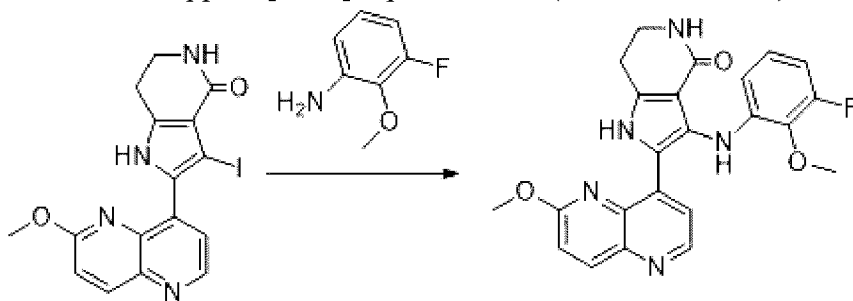
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200,00 мг, 0,457 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропанола (132,65 мг, 2,284 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют t-BuOK (56,38 мг, 0,502 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в

атмосфере азота. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 70% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (44,1 мг, 19,44%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 476,25.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,73 (с, 1Н), 8,51-8,50 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,26-8,23 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,44-7,43 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,28-7,26 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 6,71-6,64 (м, 2Н), 6,12-6,10 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1Н), 4,52-4,50 (дт, J=6,0, 3,0 Гц, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,73-3,40 (дт, J=7,0, 3,6 Гц, 2Н), 2,81-2,97 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 0,82-0,90 (ддд, J=15,2, 6,0, 3,8 Гц, 4Н).

Пример 203. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 681**)

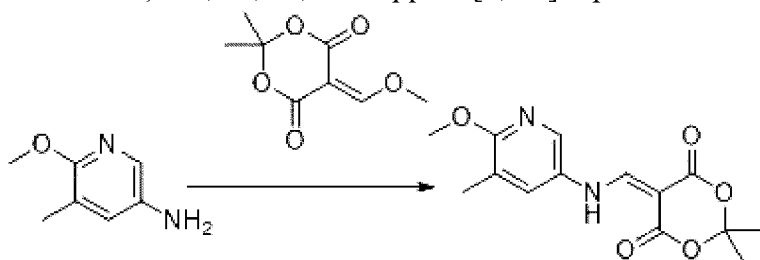


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (25 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (2,5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (93 мг, 0,28 ммоль, 2,00 экв.), EPhos (8 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) и EPhos Pd G4 (53 мг, 0,06 ммоль, 0,40 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение ночи при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. 1. Остаток растворяют в ДМФ (0,5 мл). Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 50 мл/мин; Градиент: 35% В - 60% В за 7 мин, 60% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,2) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5,1 мг, 8,24%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 434,05.

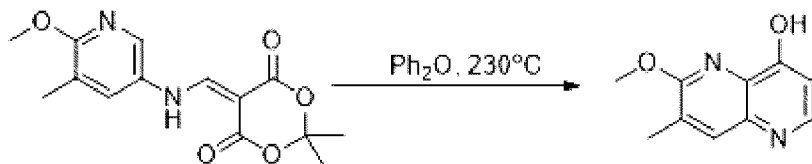
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,12 (с, 1Н), 8,59 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 8,30 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,52 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=2,4 Гц, 1Н), 6,62 (м, J=8,3, 6,0 Гц, 1Н), 6,50 (м, J=11,0, 8,3, 1,5 Гц, 1Н), 6,06 (м, J=8,2, 1,3 Гц, 1Н), 4,18 (с, 3Н), 3,87 (д, J=0,9 Гц, 3Н), 3,46 (м, J=6,9, 2,5 Гц, 2Н), 2,95 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

Пример 204. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 682**)



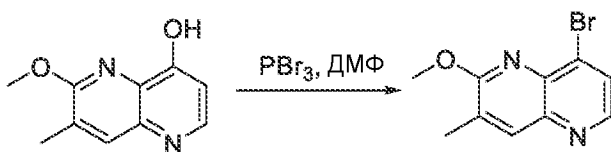
К перемешиваемому раствору 6-метокси-5-метилпиридин-3-амина (1,00 г, 7,237 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1,62 г, 8,685 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (20,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере азота. Остаток очищают растиранием с MeOH (10 мл). Это дает 5-[[[(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)амино]метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (1,50 г, 70,91%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 293,10.



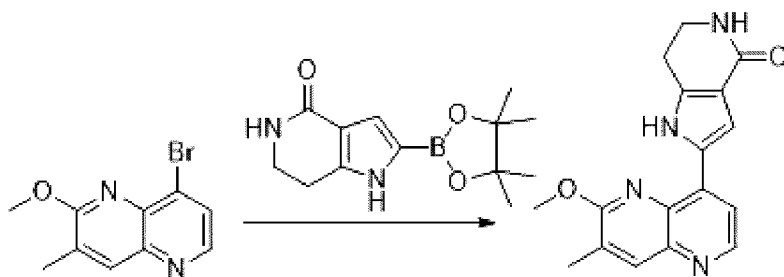
К перемешиваемому раствору 5-[[[(6-метокси-5-метил-2,3-дигидропиридин-3-ил)амино]метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1,00 г) в дифениловом эфире (15,00 мл) при 240 градусах С в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 240 градусах С в атмосфере воздуха. Остаток очищают растиранием с гексаном (10 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией. Это дает 6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ол (800,00 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 191,20.



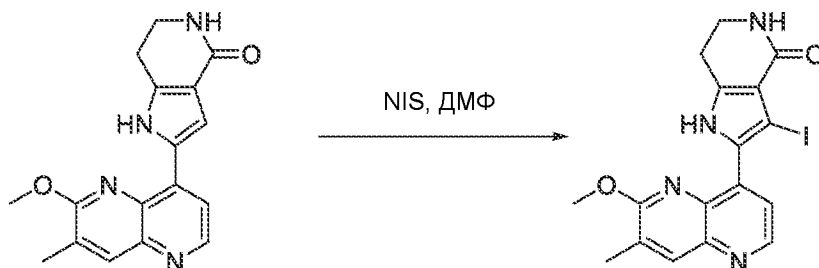
К перемешиваемому раствору 6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ола (800,00 мг, 4,206 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10,00 мл) добавляют PBr₃ (1366,22 мг, 0,000 ммоль, 1,20 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют ледяной водой (15 мл). Смесь подщелачивают до pH 8 насыщенным Na₂CO₃ (водн.). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией. Это дает 8-бром-2-метокси-3-метил-1,5-нафтиридин (750,00 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 253,00.



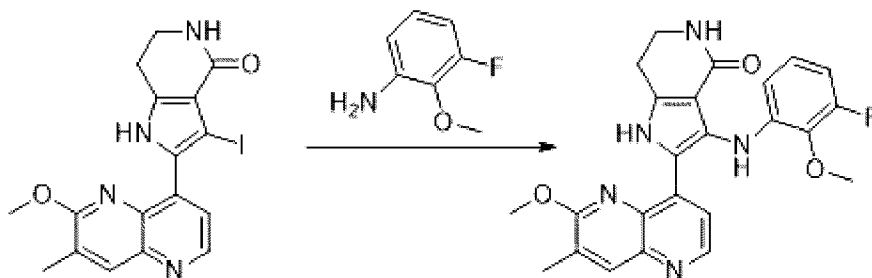
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-метокси-3-метил-1,5-нафтиридина (500,00 мг, 1,976 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (1930,98 мг, 5,928 ммоль, 3,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (569,60 мг, 0,000 ммоль, 1,10 экв.) в диоксане (4,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (144,55 мг, 0,198 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 12 ч при 95 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (20 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) с получением 2-(6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200,00 мг, 32,83%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 309,10.



К перемешиваемому раствору 2-(6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200,00 мг, 1,297 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют NIS (291,86 мг, 1,297 ммоль, 1,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят с насыщ. Na₂O₃S (водн.) 3 мл при 0 градусах С. Продукт осаждают добавлением воды. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией. Это дает 3-йод-2-(6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (90 мг, 29,81%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 435,0.

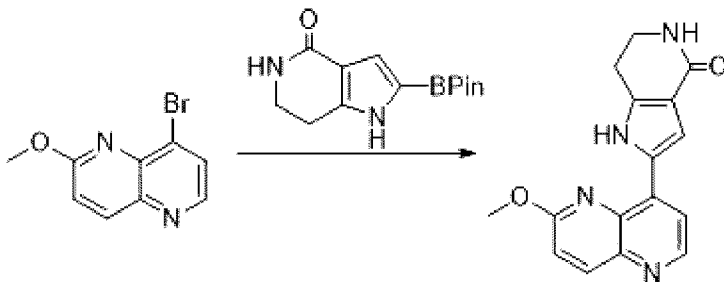


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-(6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80,00 мг, 0,184 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (120,05 мг, 0,368 ммоль, 2,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (28,60 мг, 0,000 ммоль, 1,10 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют BrettPhos Pd G3 (33,40 мг, 0,037 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 70 градусах С в атмосфере азота. Неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 35% В - 60% В за 8 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6;) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-метокси-7-метил-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,40 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 448,10.

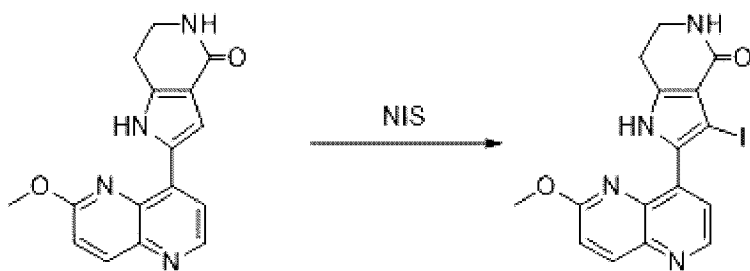
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,15 (с, 1Н), 8,54 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,47 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,62-6,60 (м, 1Н), 6,51-6,49 (м, 1Н), 6,06 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,85 (с, 3Н) 3,44-3,48 (м, 2Н), 2,94 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,39 (д, J=1,1 Гц, 3Н).

Пример 205. 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 684**)



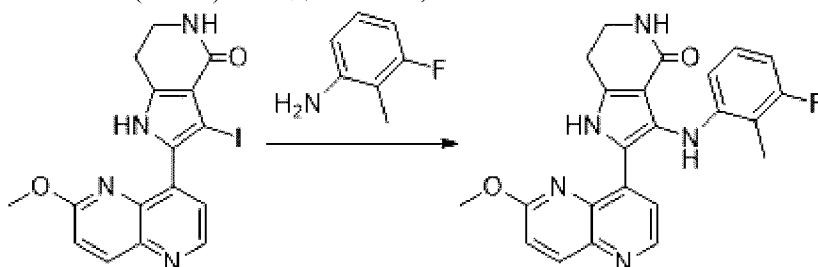
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-метокси-1,5-нафтиридина (273 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ола (302 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,5 мл) и Н₂О (0,5 мл) добавляют Na₂CO₃ (363 мг, 3,43 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (264 мг, 0,23 ммоль, 0,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водн. NaCl (3x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН=10:1 с получением 2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 20,83%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 295,05.



К перемешиваемому раствору 2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (46 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2 мл) при кт в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. При добавлении воды, выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H₂O (3×20 мл) с получением 3-йод-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 58,37%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 420,9.

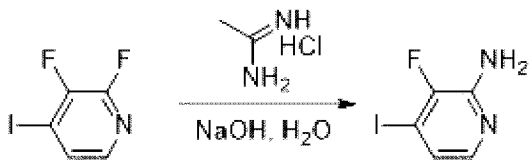


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метил-анилина (21 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (2,5 мл) добавляют Cs₂CO₃ (93 мг, 0,28 ммоль, 2,00 экв.), EPhos (8 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) и EPhos Pd G4 (53 мг, 0,06 ммоль, 0,40 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение ночи при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. 1. Остаток растворяют в ДМФ (0,5 мл). Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 50 мл/мин; Градиент: 40% В - 60% В за 7 мин, 60% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 5,82) с получением 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-(6-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5,8 мг, 9,73%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 418,05.

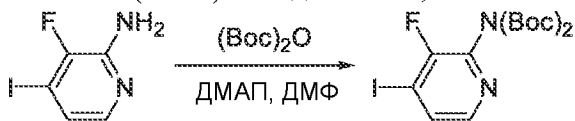
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,19 (с, 1H), 8,51 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,29 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,34 (д, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,75 (кв, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,49 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,10 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,47 (д, *J*=2,5 Гц, 2H), 2,96 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,24 (д, *J*=1,7 Гц, 3H).

Пример 206. 2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 687**)



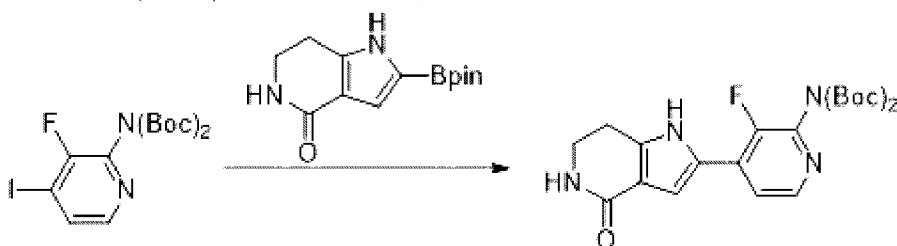
К перемешиваемому раствору 2,3-дифтор-4-йодпиридина (4,60 г, 19,08 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (45,00 мл) добавляют ацетамидин (2,19 г, 22,90 ммоль, 1,20 экв.) и NaOH (1,91 г, 47,722 ммоль, 2,50 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют H₂O (1,72 г, 95,47 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 130 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 3-фтор-4-йодпиридин-2-амина (1,725 г, 37,97%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 238,85.



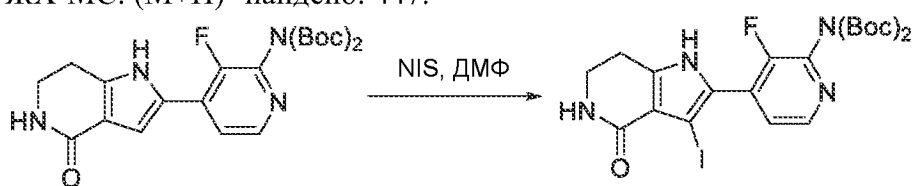
К перемешиваемому раствору 3-фтор-4-йодпиридин-2-амина (1,70 г, 7,14 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (35,00 мл) добавляют ДМАП (0,13 г, 1,07 ммоль, 0,15 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (4,68 г, 21,42 ммоль, 3,00 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 3 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/EtOAc 3:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (2,38 г, 76,03%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 438,95.



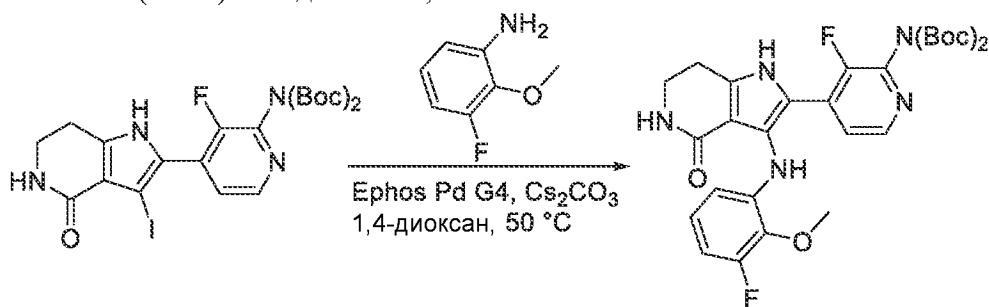
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (1,00 г, 2,28 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,20 г, 4,57 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (20,00 мл) добавляют Na_2CO_3 (725 мг, 6,84 ммоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (264 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют H_2O (4,00 мл) по каплям при 50 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 50 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают EtOAc (3×100 мл). С получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (600 мг) в виде серого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 447.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (690 мг, 1,54 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (15,00 мл) добавляют N-йодсукцинимид (382 мг, 1,70 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакцию гасят добавлением Na_2SO_3 (10 мл) при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют до pH 7 насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагируют $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (317 мг, 35,84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

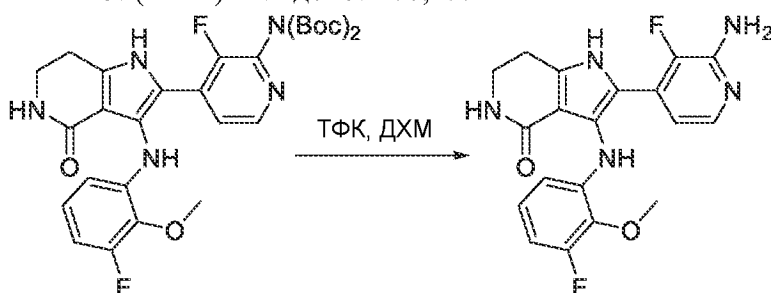
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 573,1.



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (270,00 мг, 0,472 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (199,74 мг, 1,416 ммоль, 3,00 экв.) в

диоксане (2 мл, 0,047 ммоль, 0,10 экв.) добавляют EPhos Pd G4 (86,66 мг, 0,094 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (307,39 мг, 0,944 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 3 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (260 мг, 94,12%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 486,15.

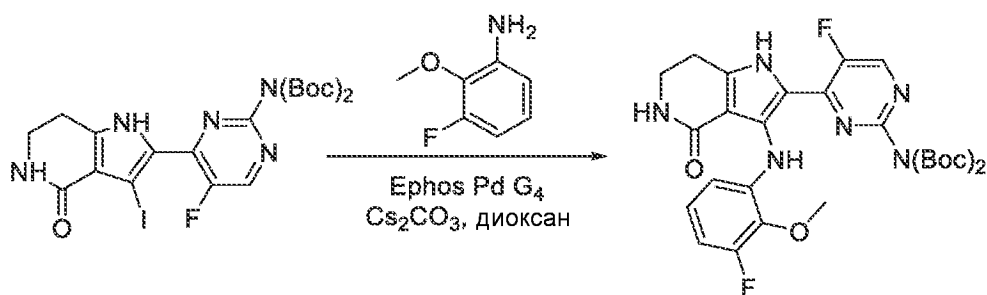


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (240 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТЭА (2,00 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (150 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 15% В - 45% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5;) с получением 2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (96,5 мг, 61,10%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 386,05.

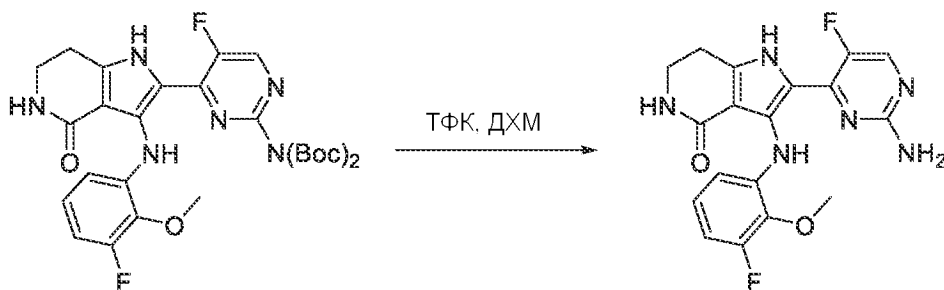
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,65-6,58 (м, 2H), 6,48-6,45 (м, 1H), 6,09-6,03 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,83 (т, J=8,0 Гц, 2H).

Пример 207. 2-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 688**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (200 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (74 мг, 0,52 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (3 мл) добавляют Ephos Pd G4 (64 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (227 мг, 0,70 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (87 мг, 42,52%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 587,0.



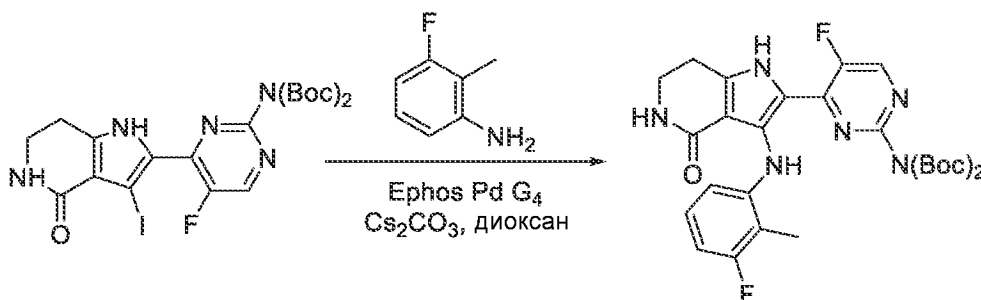
К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (87 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,2 мл) и ТФК (0,4 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 19% В - 30% В за 8 мин, 30% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,07) с получением 2-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,7 мг, 23,67%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 387,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,4 Гц, 1H),

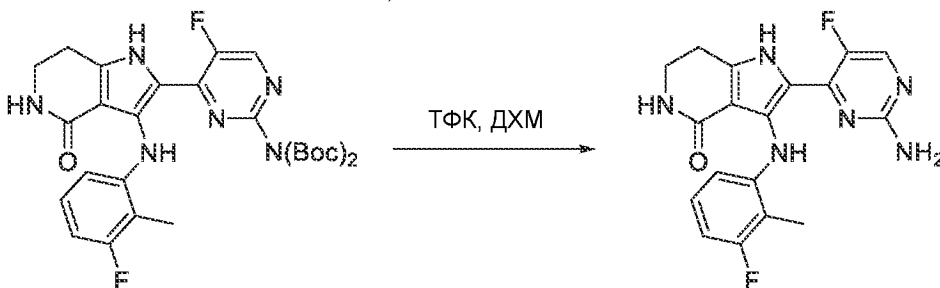
7,17 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 6,38-6,21 (м, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,42 (м, 2H), 2,85 (т, J=6,7 Гц, 2H).

Пример 208. 2-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 689**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (200 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метиланилина (65 мг, 0,52 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (3 мл) добавляют Ephos Pd G4 (64 мг, 0,07 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (227,3 мг, 0,70 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (95 мг, 47,73%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 571,0.



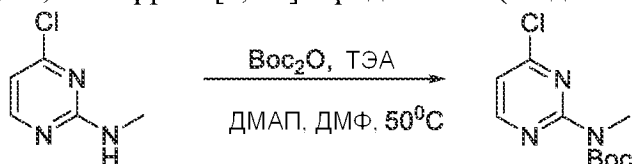
К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (95 мг, 1,00 экв.) в ДХМ (1,2 мл) и ТФК (0,4 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 19% В - 30% В за 8 мин, 30% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,13) с получением 2-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,7 мг, 23,67%), 2-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-3-[(3-

фтор-2-метилфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (17,8 мг, 28,52%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 371,0.

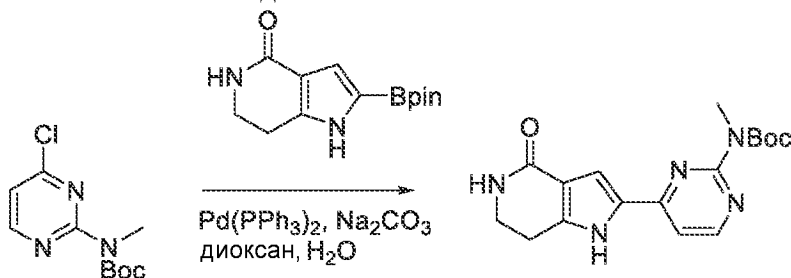
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,09 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,87 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 6,54 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,37 (с, 2H), 3,40 (д, J=2,7 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,20 (д, J=1,8 Гц, 3H).

Пример 209. 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-[2-(метиламино)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 690**)



К перемешиваемой смеси 4-хлор-N-метилпиримидин-2-амина (2,00 г, 13,93 ммоль, 1,00 экв.) и Boc₂O (7,60 г, 34,83 ммоль, 2,5 экв.) в ДМФ (40,00 мл) добавляют ТЭА (3,52 г, 34,83 ммоль, 2,50 экв.) и ДМАП (0,51 г, 4,18 ммоль, 0,3 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил N-(4-хлорпиримидин-2-ил)-N-метилкарбамат (3 г, 88,37%) в виде желтого масла.

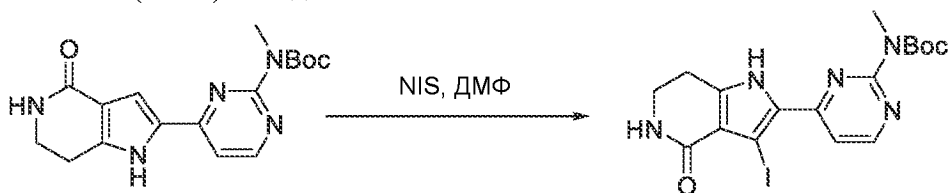
ЖХ-МС: М+Н найдено: 244.



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(4-хлорпиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (2,80 г, 11,49 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (6,02 г, 22,98 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (100,00 мл) и H₂O (20,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (1,33 г, 1,15 ммоль, 0,1 экв.) и Na₂CO₃ (2,44 г, 23,0 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил N-метил-N-(4-[4-оксо-1H,5H,6H,7H-

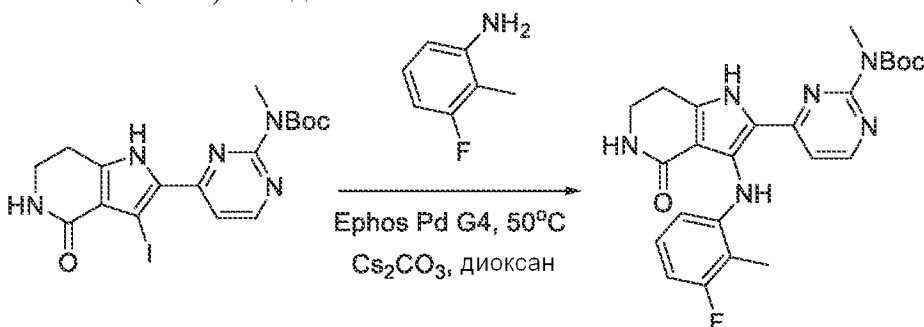
пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (4,5 г, 96,95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 344.



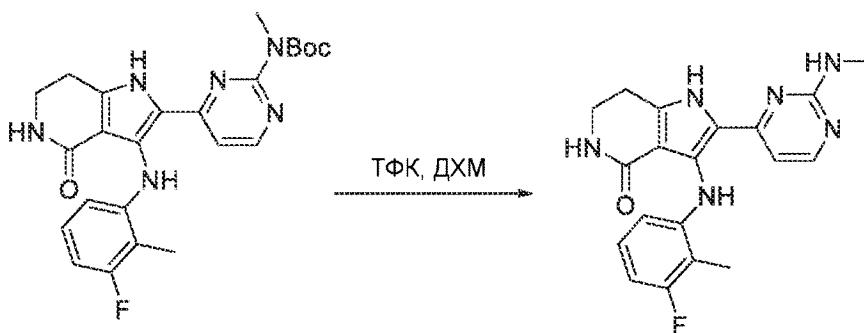
Смесь трет-бутил N-метил-N-(4-[4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (2,00 г, 5,82 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (1,57 г, 6,98 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (20,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (10 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (1×5 мл) с получением трет-бутил N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (2 г, 73,17%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 470.



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (300 мг, 0,64 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метиланилина (240 мг, 1,92 ммоль, 3 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (117 мг, 0,13 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (417 мг, 1,28 ммоль, 2 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOAc (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением трет-бутил N-(4-[3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (150 мг, 50,30%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 467.

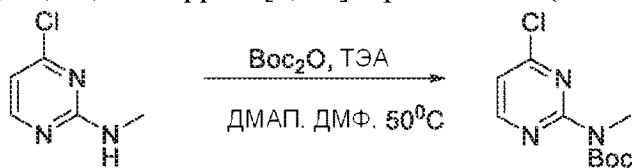


Смесь трет-бутил N-(4-[3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (140 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.) в ТФК (2,00 мл) и ДХМ (2,00 мл) перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (140 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1%NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 57% В за 8 мин; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,68;) с получением 3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-2-[2-(метиламино)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (53,7 мг, 47,81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 367,05.

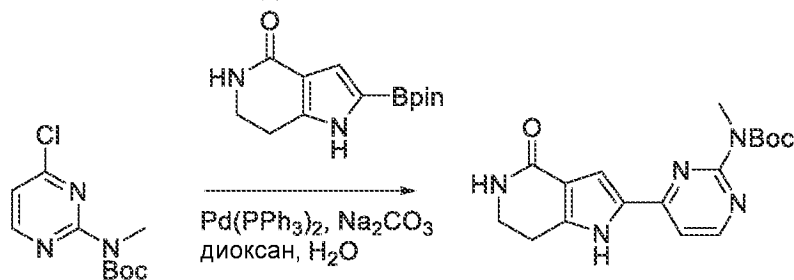
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 1Н), 8,03 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,10 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,88 (м, J=7,8 Гц, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 6,54 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,42 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,29 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 3,40 (д, J=2,6 Гц, 2Н), 2,85 (д, J=5,8 Гц, 5Н), 2,20 (д, J=1,7 Гц, 3Н).

Пример 210. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метиламино)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 691**)



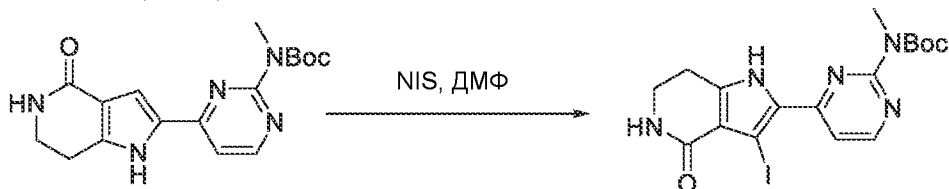
К перемешиваемой смеси 4-хлор-N-метилпиримидин-2-амина (2,00 г, 13,93 ммоль, 1,00 экв.) и Вos₂О (7,60 г, 34,83 ммоль, 2,5 экв.) в ДМФ (40,00 мл) добавляют ТЭА (3,52 г, 34,83 ммоль, 2,50 экв.) и ДМАП (0,51 г, 4,18 ммоль, 0,3 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил N-(4-хлорпиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (3 г, 88,37%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: M+N найдено: 244.



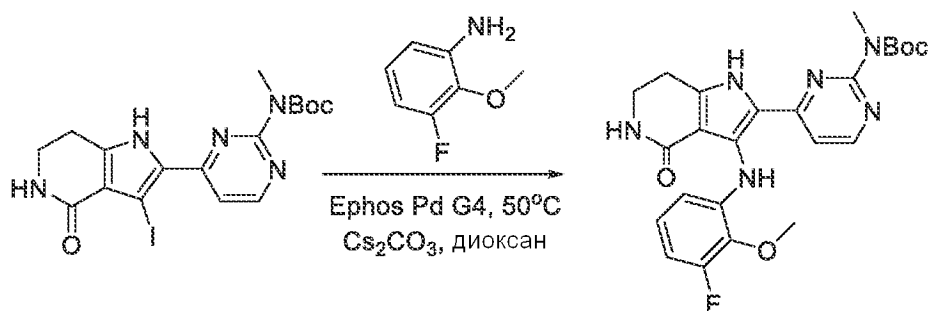
К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(4-хлорпиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (2,80 г, 11,490 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (6,02 г, 22,98 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (100,00 мл) и H₂O (20,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (1,33 г, 1,15 ммоль, 0,1 экв.) и Na₂CO₃ (2,44 г, 22,98 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил N-метил-N-(4-[4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (4,5 г, 96,95%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 344.



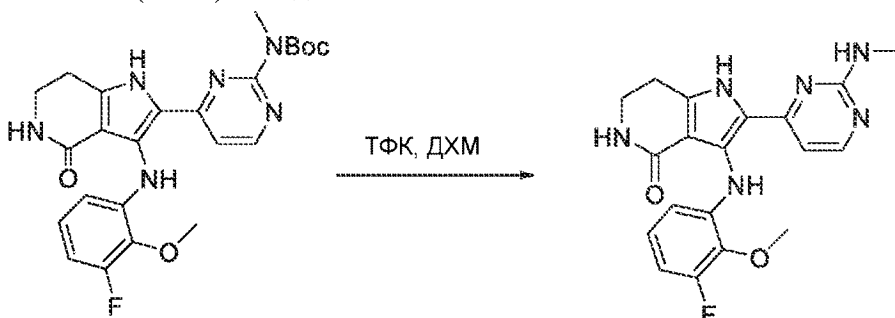
Смесь трет-бутил N-метил-N-(4-[4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (2,00 г, 5,82 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (1,57 г, 6,98 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (20,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (10 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (1x5 мл) с получением трет-бутил N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (2 г, 73,17%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+N)⁺ найдено: 470.



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (300 мг, 0,64 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (271 мг, 1,98 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (117 мг, 0,13 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (417 мг, 1,28 ммоль, 2,00 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOAc (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением трет-бутил N-(4-[3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (170 мг, 55,11%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 483.



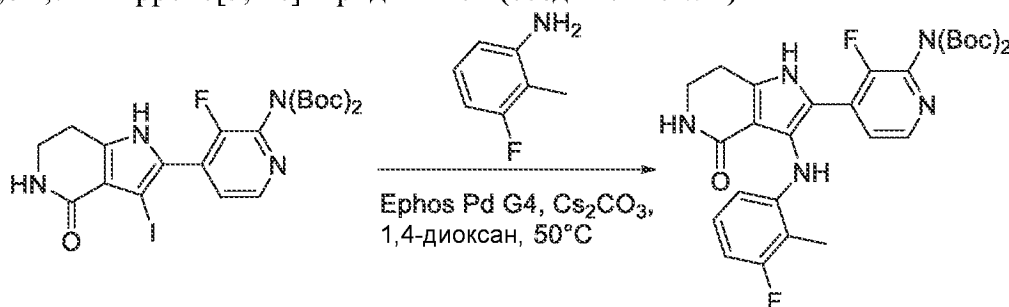
Смесь трет-бутил N-(4-[3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)-N-метилкарбамата (160 мг, 0,33 ммоль, 1,00 экв.) в ТФК (2,00 мл) и ДХМ (2,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (170 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 40% В за 8 мин; Длина волны: 254; 220 нм; ВУ1 (мин): 6,35) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метиламино)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,1 мг, 39,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 383,15.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,57 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,13 (т, J=2,7 Гц, 1H), 6,76 (м, J=6,0 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,57 (м, J=1,5 Гц, 1H), 6,47 (д,

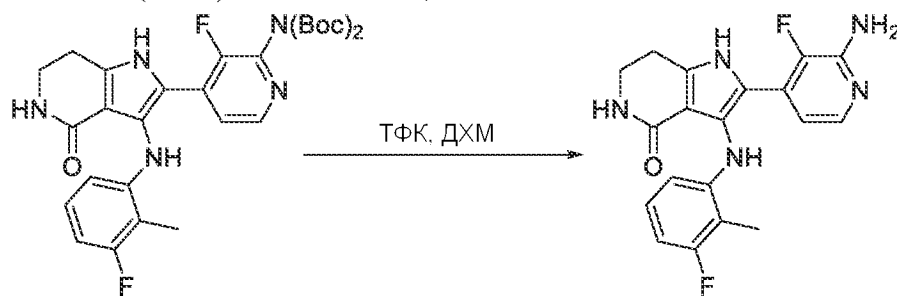
$J=5,3$ Гц, 1H), 6,24 (м, $J=1,3$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,40 (д, $J=2,6$ Гц, 2H), 2,86 (д, $J=5,7$ Гц, 5H).

Пример 211. 2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 692**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (270 мг, 0,472 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метиланилина (177 мг, 1,42 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (5,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (87 мг, 0,09 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (308 мг, 0,94 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (250 мг, 92,94%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 570,35.



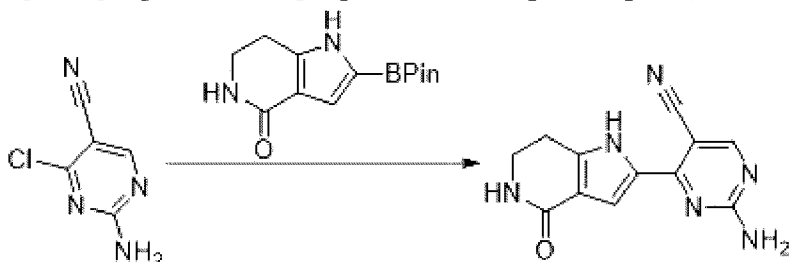
К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-[(3-фтор-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (220 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 17% В - 47% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-

метилфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (69,4 мг, 48,21%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 570,35.

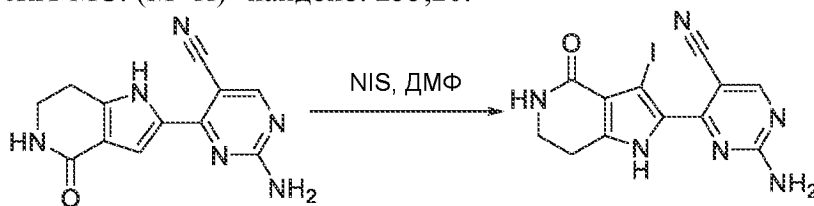
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,37 (с, 1H), 7,53 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=20,1 Гц, 2H), 6,81-6,73 (м, 1H), 6,55 (т, J=5,1 Гц, 1H), 6,43 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,10 (д, J=9,6 Гц, 3H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,83 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H).

Пример 212. 2-амино-4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-5-карбонитрил (**соединение 693**)



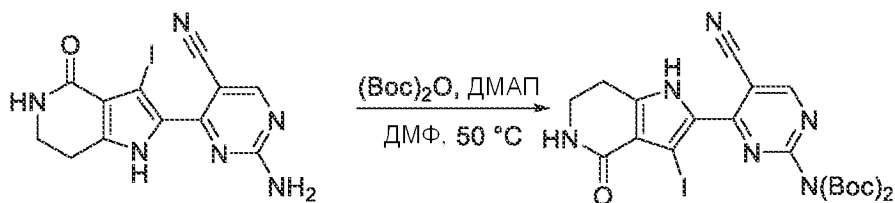
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-хлорпиримидин-5-карбонитрила (500 мг, 3,23 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,69 г, 6,47 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (10,00 мл) и H₂O (2,00 мл) добавляют K₂CO₃ (894 мг, 6,47 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (747 мг, 0,64 ммоль, 0,20 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают CH₂Cl₂/MeOH=10/1 (3x10 мл). Полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением 2-амино-4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)пиримидин-5-карбонитрила (600 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 255,20.



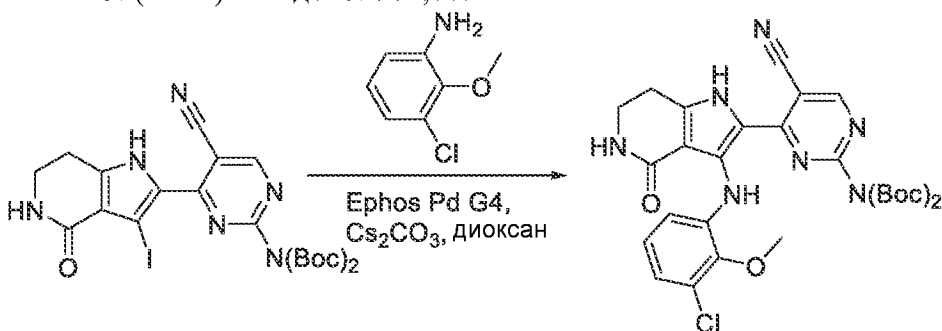
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-{4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиримидин-5-карбонитрила (500 мг, 1,96 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5,00 мл) добавляют NIS (663 мг, 2,95 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (2 мл) при 0°C. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (3x10 мл). Полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением 2-амино-4-{3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиримидин-5-карбонитрила (230 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 380,10.



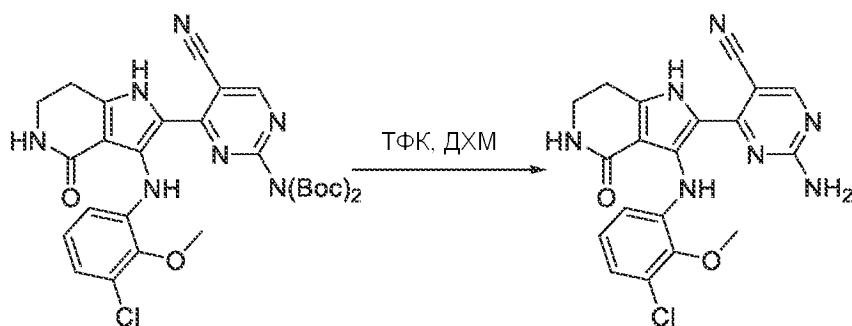
К перемешиваемому раствору 2-амино-4-{3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиримидин-5-карбонитрила (220 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют (Boc)₂O (315 мг, 1,45 ммоль, 2,5 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂/MeOH (10/1) (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенной соленой водой (3x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-циано-4-{3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиримидин-2-ил)карбамата (220 мг, 65,50%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 581,00.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(5-циано-4-{3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиримидин-2-ил)карбамата (200 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (336 мг, 1,03 ммоль, 3,00 экв.), Cs₂CO₃ (336 мг, 1,03 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂/MeOH(10:1) (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенной соленой водой (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-5-цианопиримидин-2-ил)карбамата (90 мг, 42,81%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 610,10.

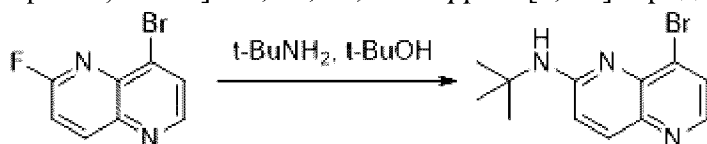


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]-5-цианопиримидин-2-ил)карбамата (90 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: MeOH-----препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 25% В - 38% В за 10 мин, 38% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 8,67) с получением 2-амино-4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-5-карбонитрила (7,2 мг, 11,31%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 410,00.

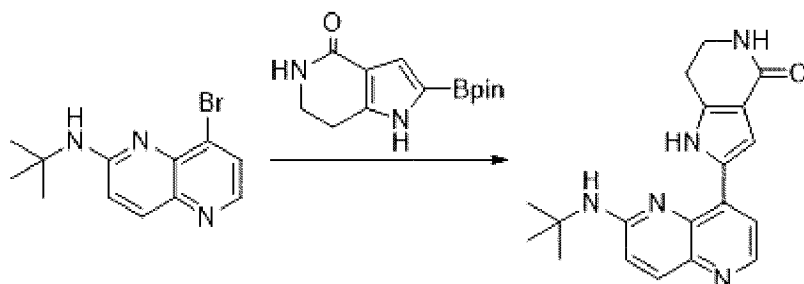
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄) δ 9,17 (с, 9H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,31-7,19 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,47-3,38 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 2H).

Пример 213. 2-[6-(трет-бутиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 694**)



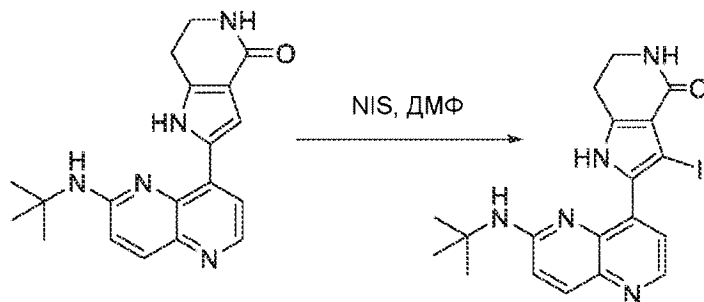
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридина (500,00 мг, 2,202 ммоль, 1,00 экв.) и t-BuOH (4897,13 мг, 66,069 ммоль, 30,00 экв.) в трет-бутиламинборе (5,00 мл) порциями при 100 С в атмосфере азота. Полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением 8-бром-N-трет-бутил-1,5-нафтиридин-2-амина (650 мг, 94,81%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: M+H найдено: 280,0.



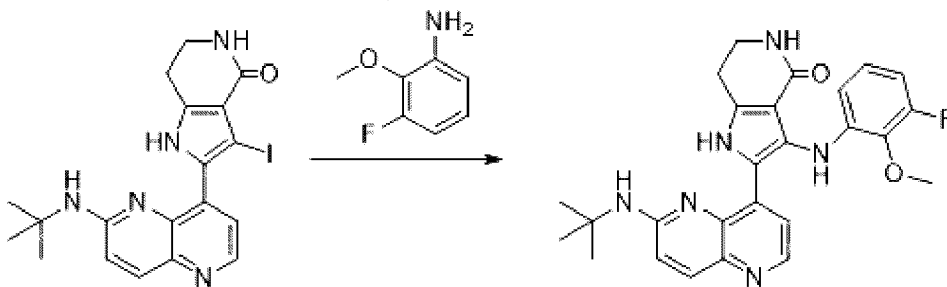
К перемешиваемому раствору 8-бром-N-трет-бутил-1,5-нафтиридин-2-амин (600,00 мг, 2,142 ммоль, 1,00 экв.) и ТЭА (541,76 мг, 5,354 ммоль, 2,50 экв.) в ДМЭ (14,30 мл) и H₂O (0,70 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (156,70 мг, 0,214 ммоль, 0,10 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (842,02 мг, 3,212 ммоль, 1,50 экв.) порциями при 80 градусах С в атмосфере азота. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 2-[6-(трет-бутиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (230 мг, 27,54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 336,0.



Раствор 2-[6-(изопропиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (120,00 мг, 0,373 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (168,01 мг, 0,747 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (2,50 мл) перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 2-[6-(трет-бутиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 37,62%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 462,0.



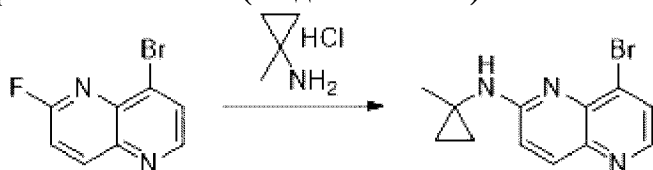
К перемешиваемому раствору 2-[6-(трет-бутиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг, 0,108 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (70,63 мг, 0,217 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (19,91 мг, 0,022 ммоль, 0,20 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилин (19,89 мг, 0,141 ммоль, 1,30 экв.) порциями при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 2-[6-(трет-бутиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 68,05%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость

потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 45% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 2-[6-(трет-бутиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 68,05%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 475,1.

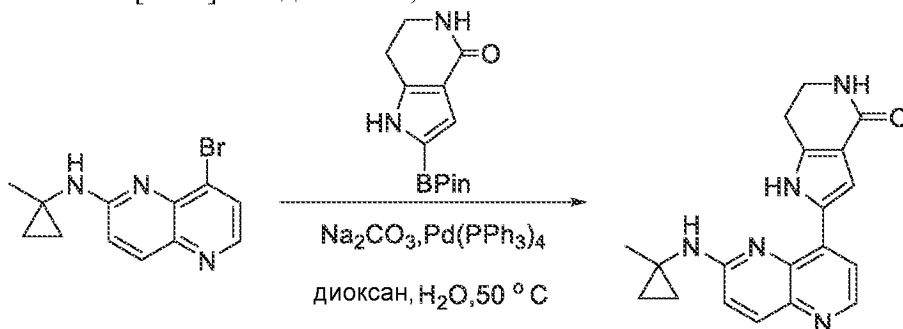
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,39 (с, 1Н), 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 8,15-7,75 (м, 3Н), 7,39 (дд, J=19,5, 12,4 Гц, 3Н), 6,81-6,51 (м, 2Н), 6,09 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 3,49 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 3,01 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 1,58 (с, 9Н).

Пример 214. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(1-метилциклопропил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; муравьиная кислота (**соединение 695**)



К перемешиваемому раствору 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридина (400 мг, 1,762 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метилциклопропан-1-амина (626,53 мг, 8,810 ммоль, 5 экв.) в t-BuOH (5 мл) добавляют K₂CO₃ (1217,48 мг, 8,810 ммоль, 5 экв.) при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют водой (15 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 8-бром-N-(1-метилциклопропил)-1,5-нафтиридин-2-амин (500 мг, 102,03%) в виде белого твердого вещества.

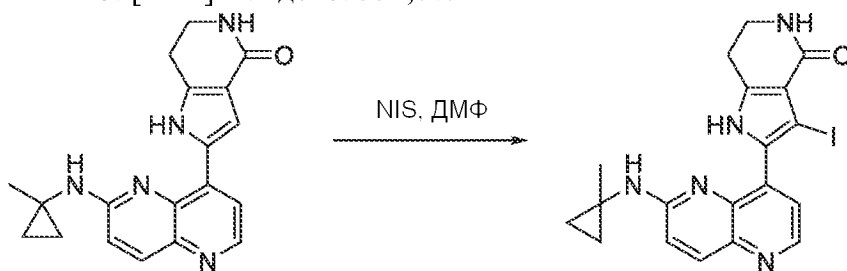
ЖХ-МС: [М-Н]⁺ найдено: 278,05.



К раствору 8-бром-N-(1-метилциклопропил)-1,5-нафтиридин-2-амина (300 мг, 1,079 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (424,06 мг, 1,619 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (3 мл) и воде (0,6 мл) добавляют Na₂CO₃ (228,63 мг, 2,158 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (124,63 мг, 0,108 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (15:1) с получением 2-[6-[(1-метилциклопропил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-

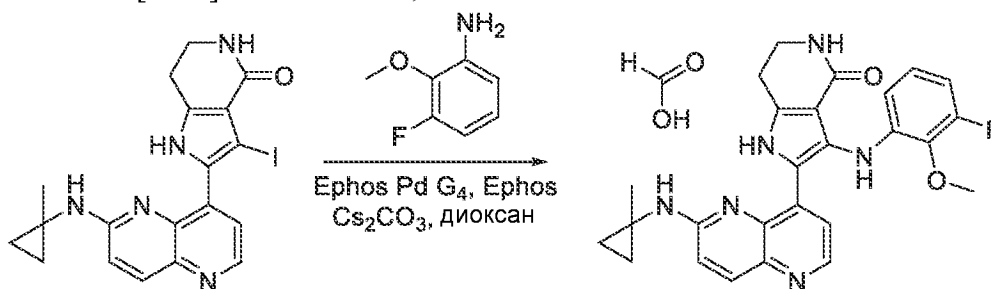
с]пиридин-4-она (420 мг, 116,80%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M-H]^-$ найдено: 334,00.



Раствор 2-[6-((1-метилциклопропил)амино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (300 мг, 0,900 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (222,69 мг, 0,990 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (3 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученный раствор очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях (10 ммоль/л NH_4HCO_3 , 40%АЦН - 65%АЦН in 20 мин) с получением 3-йод-2-[6-((1-метилциклопропил)амино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (350 мг, 84,69%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M-H]^-$ найдено: 459,95.



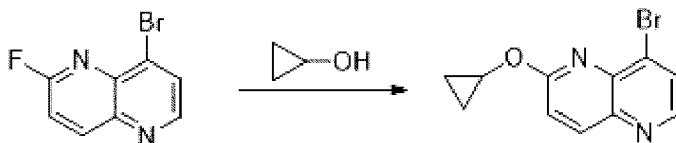
Смесь 3-йод-2-[6-((1-метилциклопропил)амино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110,00 мг, 0,239 ммоль, 1,00 экв.), 3-фтор-2-метоксианилина (101,41 мг, 0,718 ммоль, 3,00 экв.), Ephos Pd G4 (44,00 мг, 0,048 ммоль, 0,20 экв.), Ephos (25,62 мг, 0,048 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (156,07 мг, 0,479 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (1,00 мл) и ДМФ (1,00 мл) перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 17% В - 33% В за 9 мин, 33% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,48) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-((1-метилциклопропил)амино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; муравьиной кислоты (30,8 мг, 24,48%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M+H]^+$ найдено: 473,10.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,07 (с, 1H), 8,27 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=15,3$ Гц, 2H), 7,99 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,72-6,69 (м, 1H), 6,62-6,56 (м, 1H), 6,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,47-3,44 (м, 2H),

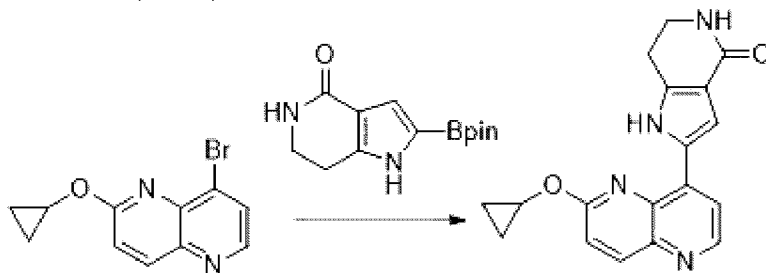
3,00-2,92 (м, 2H), 1,62 (с, 3H), 0,89 (с, 4H).

Пример 215. 2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 696**)



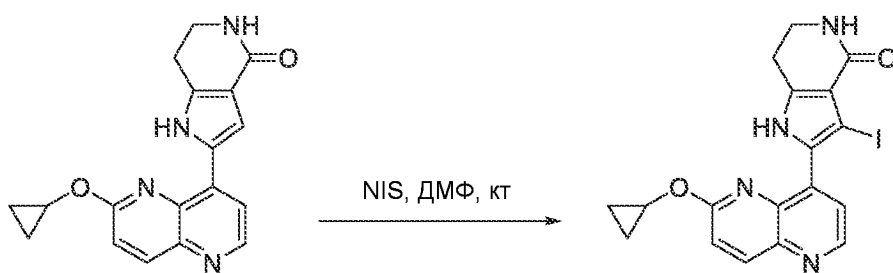
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридина (300 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) и циклопропанола (383,73 мг, 6,60 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (13 мл) добавляют *t*-BuOK (444,83 мг, 3,96 ммоль, 3 экв.) порциями при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (100:1) с получением 8-бром-2-циклопропокси-1,5-нафтиридина (360 мг, 99,89%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 266,8.



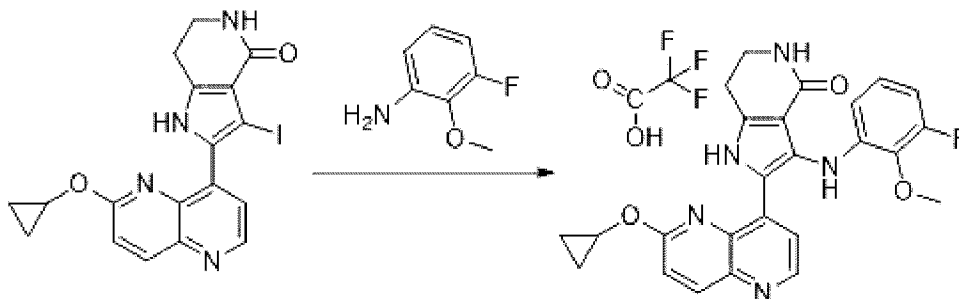
К перемешиваемой смеси 8-бром-2-циклопропокси-1,5-нафтиридина (670 мг, 2,527 ммоль, 1 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (794,93 мг, 3,032 ммоль, 1,2 экв.) в ДМЭ (4 мл) H₂O (0,1 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (205,88 мг, 0,253 ммоль, 0,1 экв.) и ТЭА (639,35 мг, 6,318 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 77,86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 321,1.



К перемешиваемой смеси 2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (11 мл, 142,14 ммоль, 126,48 экв.) добавляют NIS (303,40 мг, 1,35 ммоль, 1,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят с насыщ. сульфита натрия (водн.) при комнатной температуре. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×10 мл).

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 446,85.



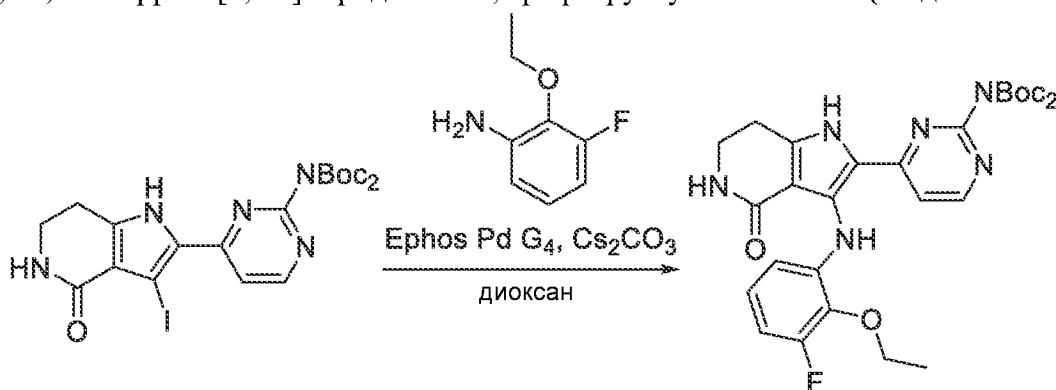
К перемешиваемой смеси 2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (75,91 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (41,17 мг, 0,045 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (438,08 мг, 1,34 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 40% В за 8 мин, 40% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,2) с получением 2-(6-циклопропокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (56,3 мг, 21,68%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 460,05.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,36 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 6,73 (тд, J=8,3, 6,1 Гц, 1H), 6,65 (ддд, J=10,1, 8,4, 1,5 Гц, 1H), 6,07 (дт, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,48 (тд, J=6,8, 2,3 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,8 Гц, 2H), 0,99 (тд, J=5,2, 4,4, 2,5 Гц, 2H), 0,93 (дкв, J=7,8,

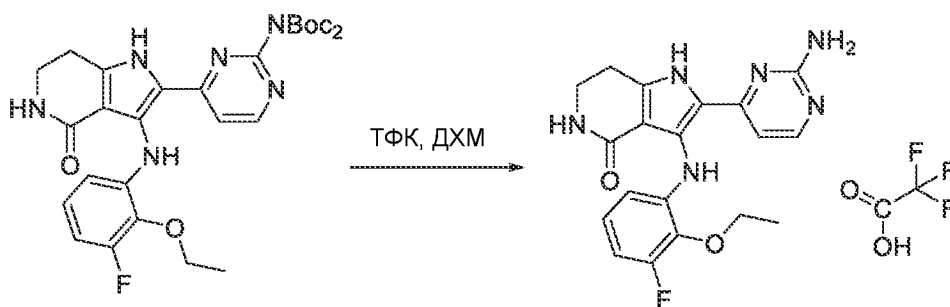
3,5 Гц, 2Н).

Пример 216. 2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-[(2-этокси-3-фторфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 699**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100,00 мг, 0,180 ммоль, 1,00 экв.) и 2-этокси-3-фторанилина (33,53 мг, 0,216 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (1,80 мл) добавляют Ephos Pd G4 (33,08 мг, 0,036 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (117,33 мг, 0,360 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (50:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(2-этокси-3-фторфенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (66 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 583,15.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(2-этокси-3-фторфенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (66,00 мг, 0,113 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,13 мл) добавляют ТФК (1,13 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 12% В - 30% В за 8 мин, 30% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1

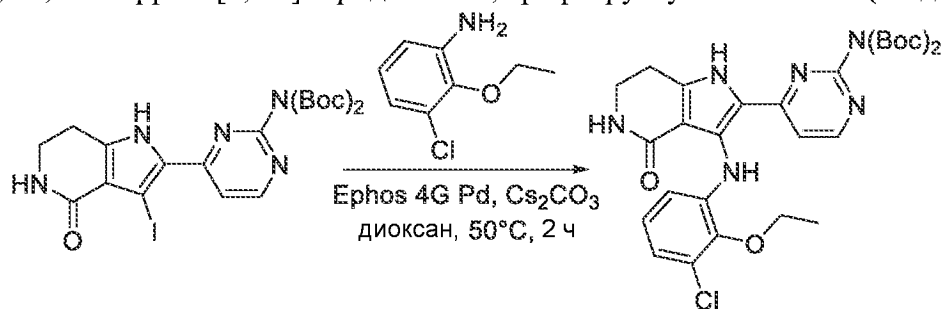
(мин): 8) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(2-этокси-3-фторфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (34,8 мг, 61,88%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 383,05.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,01 (с, 1H), 8,04 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,00-6,05 (м, 4H), 4,13 (кв, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,41 (тд, *J*=6,7, 2,5 Гц, 2H), 2,89 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,35 (т, *J*=7,0 Гц, 3H).

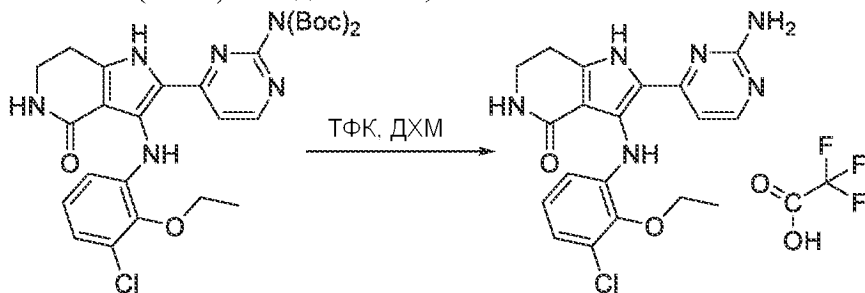
¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -73,98, -131,81.

Пример 217. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-этоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 700**)



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100,00 мг, 0,180 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-этоксанилина (30,90 мг, 0,180 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1,80 мл) добавляют EPhos Pd G4 (33,08 мг, 0,036 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (234,67 мг, 0,720 ммоль, 4 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-этоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (70 мг, 64,89%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 599,15.



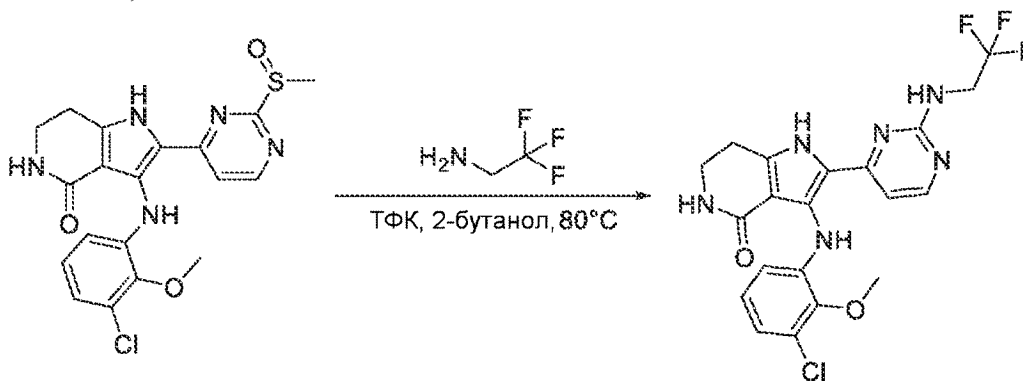
К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-этоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (53,00 мг, 0,088 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1 мл) при

комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 15% В - 34% В за 8 мин; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,5;) с получением 2-(2-аминопиридин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-этоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (25,2 мг, 55,15%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 399,30.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,94 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 8,03 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 7,30 (с, 2Н), 7,26 (с, 1Н), 6,91-6,84 (м, 2Н), 6,62-6,53 (м, 2Н), 6,11-6,06 (м, 2Н), 3,42-3,39 (м, 2Н), 2,87 (т, J=6,6 Гц, 2Н), 1,38 (т, J=3,5 Гц, 3Н).

Пример 218. **3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он** (соединение 701)

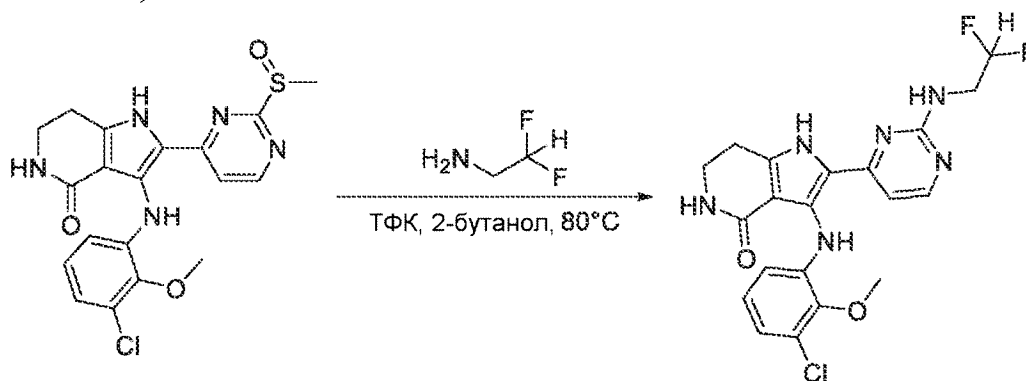


В 8-мл герметично закрытую пробирку, помещают 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (130,00 мг, 0,301 ммоль, 1,00 экв.), 2-бутанол (3,00 мл), 2,2,2-трифторэтиламин (178,89 мг, 1,806 ммоль, 6,00 экв.), ТФК (68,64 мг, 0,602 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при 80 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (130 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 25% В - 35% В за 10 мин, 35% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 8,83) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (55,6 мг, 38,62%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 467,05.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,89 (с, 1Н), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 6,91-6,78 (м, 2Н), 6,62 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 6,37 (дд, J=6,5, 3,1 Гц, 1Н), 4,36-4,24 (м, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,43 (дт, J=6,3, 3,8 Гц, 2Н), 2,93 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

Пример 219. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(2,2-дифторэтил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 702)



В 8-мл герметично закрытую пробирку, помещают 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (150,00 мг, 0,347 ммоль, 1,00 экв.), 2-бутанол (3,50 мл), 2,2-дифторэтанамин (281,54 мг, 0,000 ммоль, 10,00 экв.), ТФК (118,80 мг, 1,041 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при 80 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 33% В за 8 мин; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,9;) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(2,2-дифторэтил)амино]пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23,9 мг, 14,89%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено 449,05.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,66 (с, 1Н), 8,17-8,07 (м, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,18 (д, J=2,7 Гц, 2Н), 6,88-6,73 (м, 2Н), 6,53 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,37-6,22 (м, 1Н), 6,07 (т, J=4,3 Гц, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,76 (дкв, J=15,2, 5,0 Гц, 2Н), 3,42 (тд, J=6,8, 2,5 Гц, 2Н), 2,89 (т, J=6,7 Гц, 2Н).

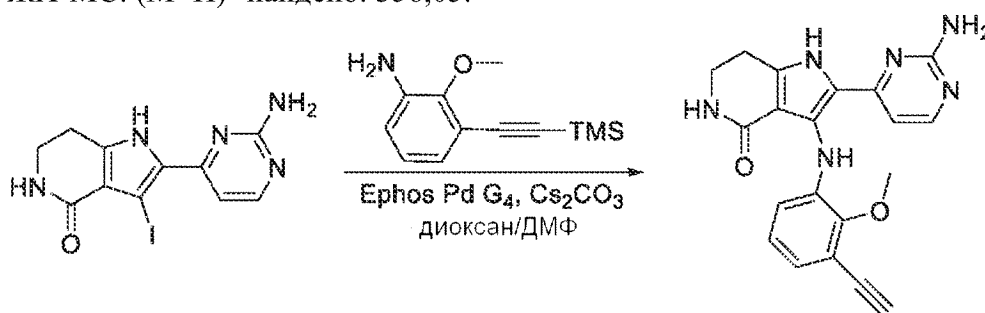
Пример 220. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-этинил-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 703)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (200,00 мг,) в ДХМ (3мл) добавляют ТФК (1,5 мл) по каплям при комнатной температуре на воздухе. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме.

Остаток подщелачивают насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагируют $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (3x20 мл) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (69 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 356,05.

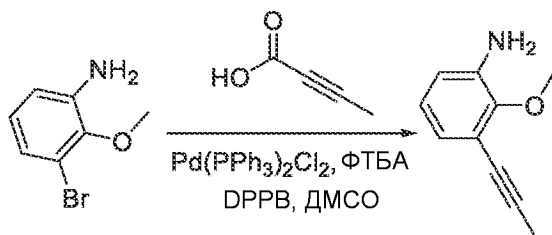


К раствору 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60,00 мг, 0,113 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и ДМФ (1,00 мл) последовательно добавляют 2-метокси-3-[2-(триметилсилил)этинил]анилин (37,06 мг, 0,169 ммоль, 1,5 экв.), Ephos Pd G4 (31,04 мг, 0,034 ммоль, 0,30 экв.), Cs_2CO_3 (73,40 мг, 0,225 ммоль, 2 экв.). Желаемый продукт может быть определен ЖХ-МС через 3 часа. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1). Неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 15% В - 45% В за 7 мин, 45% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-этинил-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (3,2 мг, 7,21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 375,10.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,95 (д, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,51 (м, 2H), 4,10(с, 3H), 3,55 (т, 2H), 2,97 (т, 2H).

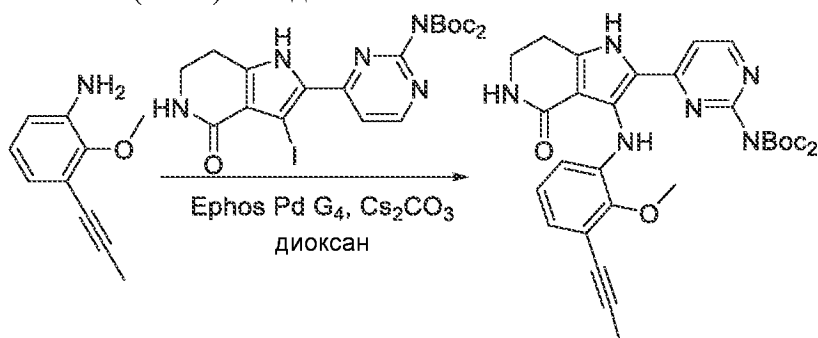
Пример 221. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[2-метокси-3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 704**)



В 8-мл пробирку, продуваемую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещают 3-бром-2-метоксианилин (250,00 мг, 1,237 ммоль, 1,00 экв.), ДМСО (2,50 мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (86,85 мг, 0,124 ммоль, 0,1 экв.), DPPB (121,37 мг, 0,285 ммоль, 0,23 экв.), 2-бутиновую кислоту (104,03 мг, 1,237 ммоль, 1 экв.), ФТБА (647,02 мг, 2,475 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при 110 градусах С. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь разбавляют EtOAc (50 мл). Полученную смесь промывают 50 мл насыщ. NH_4Cl (водн.). Полученную смесь

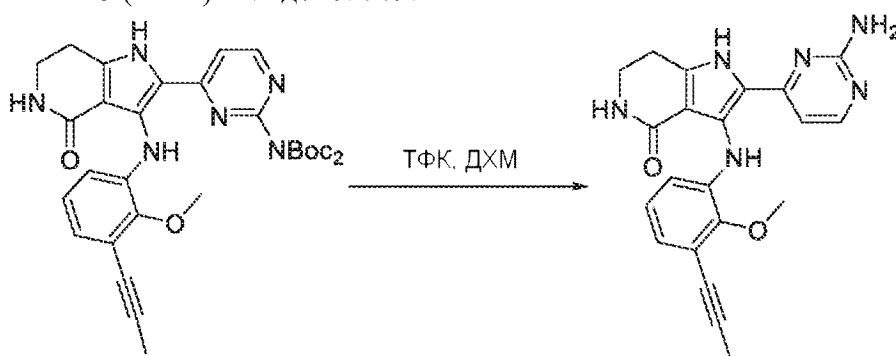
промывают 50 мл воды. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЕtОAc 4:1) с получением 2-метокси-3-(проп-1-ин-1-ил)анилина (170 мг, 68,18%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 162.



В 8-мл пробирку, продукту и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещают трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамат (100,00 мг, 0,180 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (1,50 мл), 2-метокси-3-(проп-1-ин-1-ил)анилин (43,54 мг, 0,270 ммоль, 1,5 экв.), Ephas Pd G4 (33,08 мг, 0,036 ммоль, 0,20 экв.), Cs₂CO₃ (117,33 мг, 0,360 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 4 часов при 50 градусах С. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 30:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[2-метокси-3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (70 мг, 62,74%) в виде красного масла.

ЖХ-МС (M+H)⁺ найдено: 589.



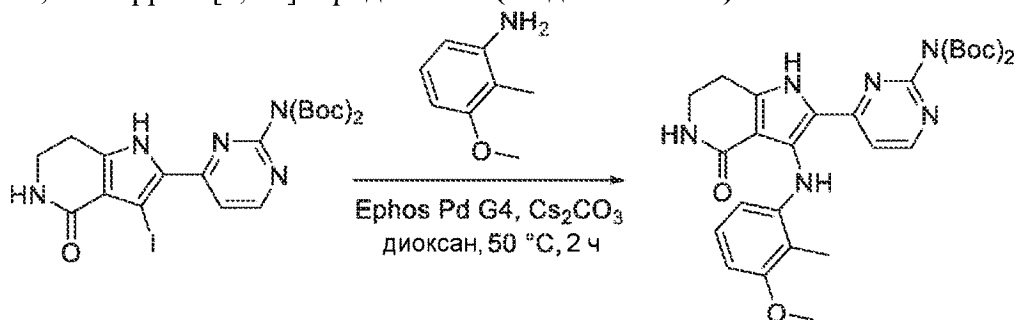
В 50-мл круглодонную колбу, помещают трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[2-метокси-3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамат (70,00 мг, 0,119 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (2,50 мл), ТФК (2,50 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 18% В - 48% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм;

ВУ1 (мин): 6,5; с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[2-метокси-3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (26,6 мг, 55,86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (M+H)⁺ найдено: 389.

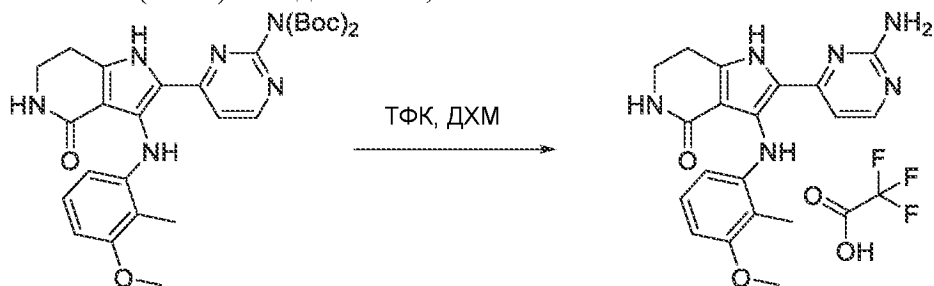
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 11,61 (с, 1Н), 8,05-8,03 (м, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 6,78-6,69 (д, 2Н), 6,44-6,36 (д, 2Н), 6,18 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,39-3,37 (д, 2Н), 2,86-2,82 (т, 2Н), 2,09 (с, 3Н).

Пример 222. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 705**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (117 мг, 0,36 ммоль, 2 экв.), Ephos Pd G4 (33 мг, 0,036 ммоль, 0,2 экв.) и 3-метокси-2-метиланилин (30 мг, 0,22 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (59 мг, 58,03%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 565,20.



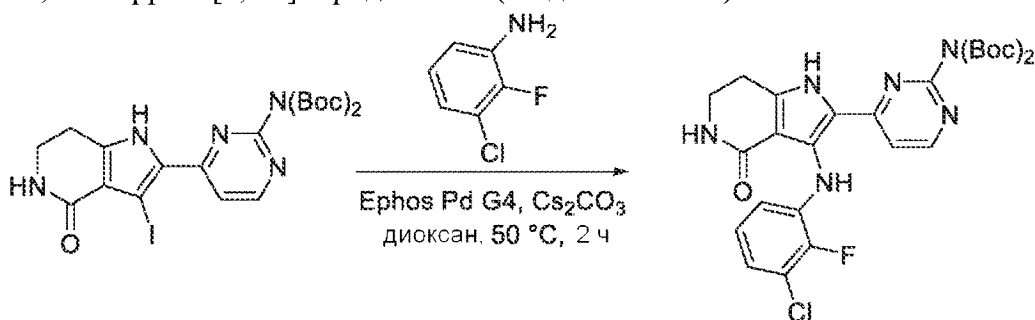
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) порциями. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК),

Подвижная фаза В: MeOH; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 49% В за 8 мин; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8;) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-метокси-2-метилфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (31,5 мг, 60,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 365,10.

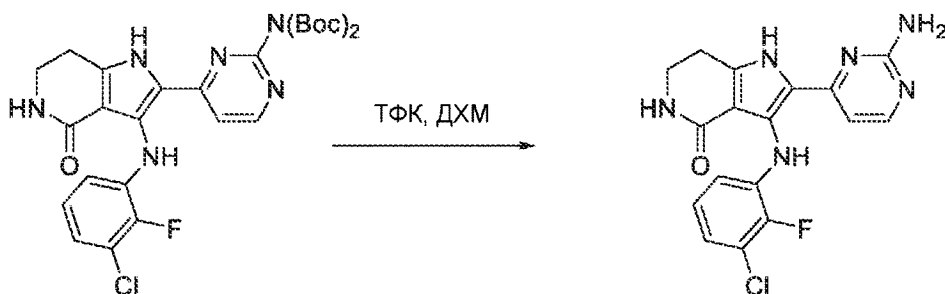
¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄): δ 7,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,94 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,01-2,97 (м, 2H), 2,23 (с, 3H).

Пример 223. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 706**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (118 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.), Ephos Pd G4 (33 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) и 3-хлор-2-фторанилин (26 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (65 мг, 63,00%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 573,15.



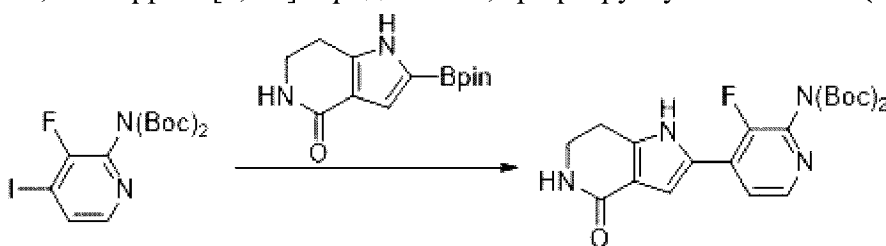
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (65 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) порциями добавляют ТФК (1,00 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном

давлении. Неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: MeOH--препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 56% В - 68% В за 7 мин, 68% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,42) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (7,9 мг, 17,75%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 373,00.

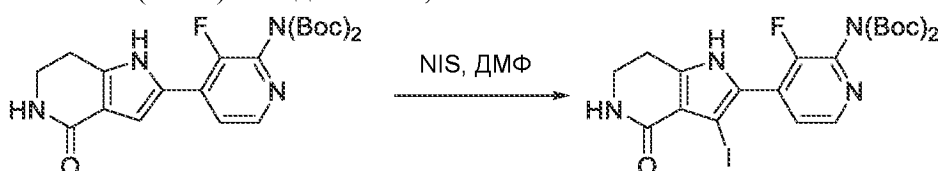
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,71 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,10 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,89-6,82 (м, 2Н), 6,63 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 6,57-6,52 (м, 1Н), 6,29 (с, 2Н), 3,41-3,34 (м, 2Н), 2,84 (т, $J=6,7$ Гц, 2Н).

Пример 224. 2-(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 686**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамата (1,00 г, 2,28 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,20 г, 4,56 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (20,00 мл) добавляют Na_2CO_3 (725 мг, 6,84 ммоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (263 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют H_2O (4,00 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (890 мг, 87,36%) в виде серого твердого вещества.

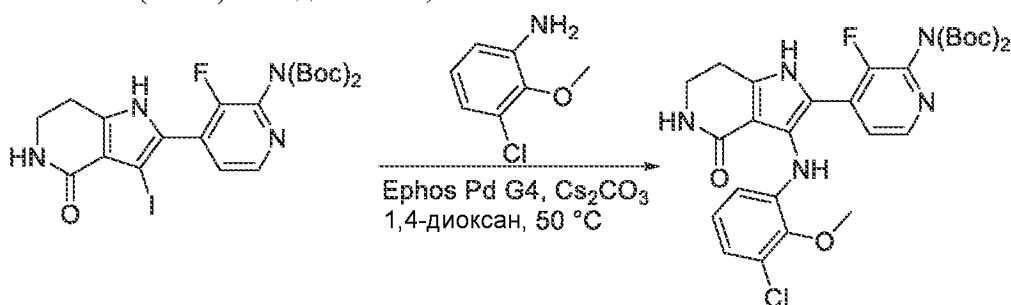
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 477,20.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (690 мг, 1,54 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (15,00 мл) добавляют N-йодсукцинимид (382 мг, 1,70 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают

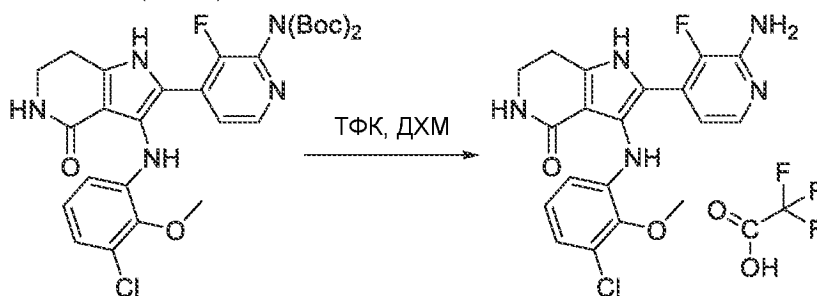
ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакцию гасят добавлением Na_2SO_3 (10 мл) при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют до pH 7 насыщенным Na_2CO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагируют $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x300 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (317 мг, 35,84%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 573,1.



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(3-фтор-4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,80 мл) добавляют Cs_2CO_3 (113 мг, 0,34 ммоль, 2,00 экв.) и EPhos Pd G4 (32 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (27 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительных 3 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил)карбамата (50 мг, 47,53%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 602,05.



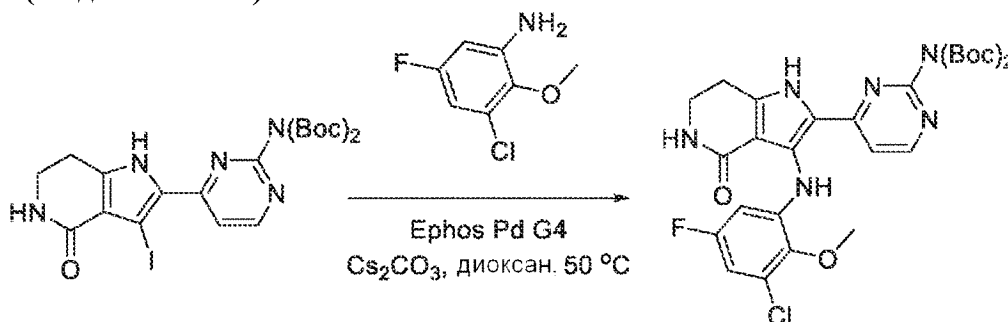
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил)карбамата (50 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную

смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (33 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 13% В - 30% В за 8 мин; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,42;) с получением 2-(2-амино-3-фторпирidin-4-ил)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирidin-4-она; трифторуксусной кислоты (14,8 мг, 34,55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 402.

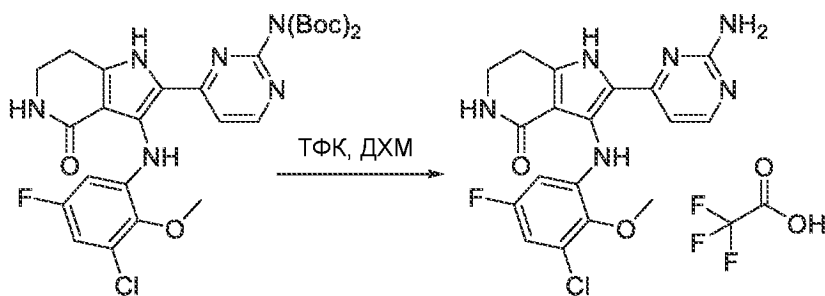
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,67 (с, 1Н), 7,71-7,62 (м, 4Н), 7,26 (с, 1Н), 6,79-6,72 (м, 3Н), 6,23-6,20 (м, 1Н), 3,87 (с, 3Н), 3,43-3,39 (м, 2Н), 2,87 (т, J=8,0 Гц, 2Н).

Пример 225. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирidin-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 714**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирidin-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (33 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (117 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-5-фтор-2-метоксианилин (31 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пирidin-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (96 мг, 88,41%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 603,05.

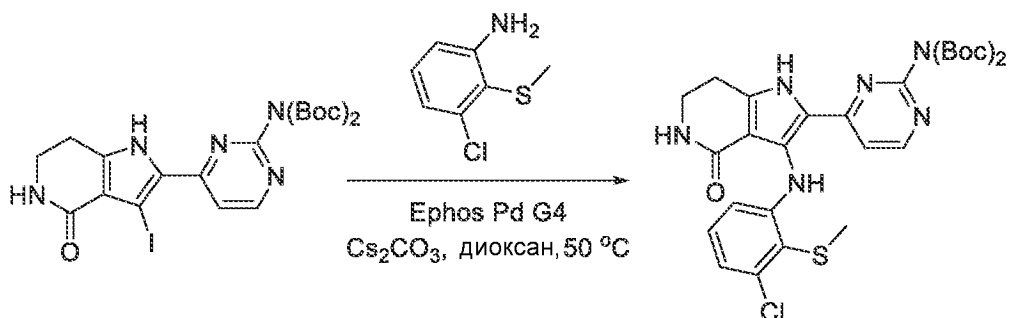


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (60 мг, 0,09 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (55 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 15% В - 30% В за 8 мин, 30% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,43) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (37,7 мг, 73,31%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 403.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,07 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,10 (д, J=4 Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 3H), 6,81-6,78 (м, 2H), 6,30-6,26 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,89 (т, J=4 Гц, 2H).

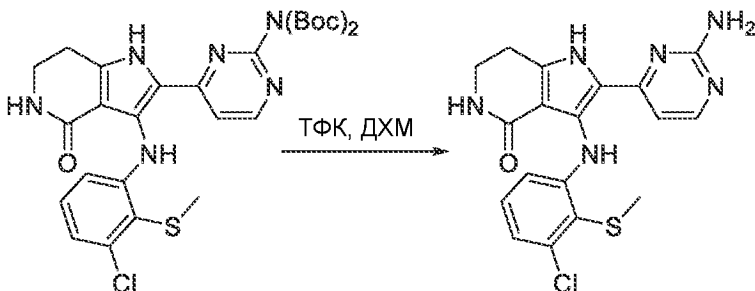
Пример 226. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[3-хлор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 715**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (33 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (117 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-хлор-2-(метилсульфанил)анилин (31 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивают в течение дополнительного 2 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[3-хлор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамата (42 мг, 38,80%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 601,05.

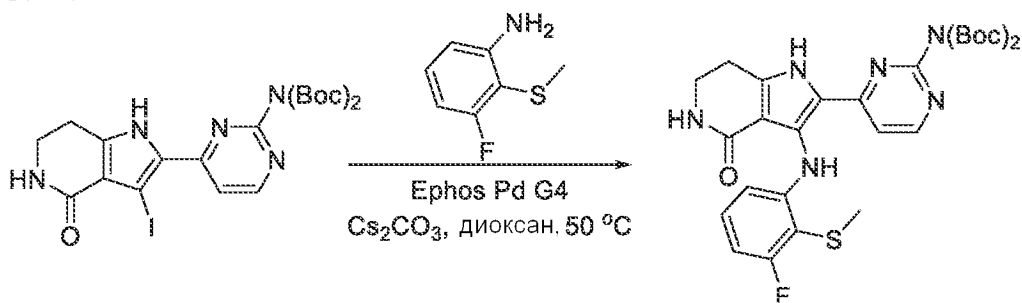


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[3-хлор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамата (42 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) по каплям при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (24 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30; Å150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 52% В за 7 мин, 52% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[3-хлор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-она (1,4 мг, 5,00%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 401.

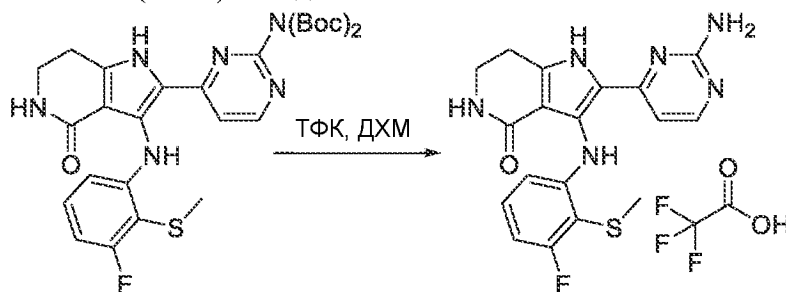
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71 (с, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,06 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 7,05 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 6,87-6,85 (м, 1Н), 6,48 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 6,43-6,40 (м, 1Н), 6,20 (с, 2Н), 3,40-3,33 (м, 2Н), 2,84 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 2,39 (с, 3Н).

Пример 227. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[3-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-он; трифторуксусная кислота (**соединение 716**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,80 мл) добавляют EPhos Pd G4 (33 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (117 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют 3-фтор-2-(метилсульфанил)анилин (84 мг, 0,54 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 3 ч при 50 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[3-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (90 мг, 85,49%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 585.

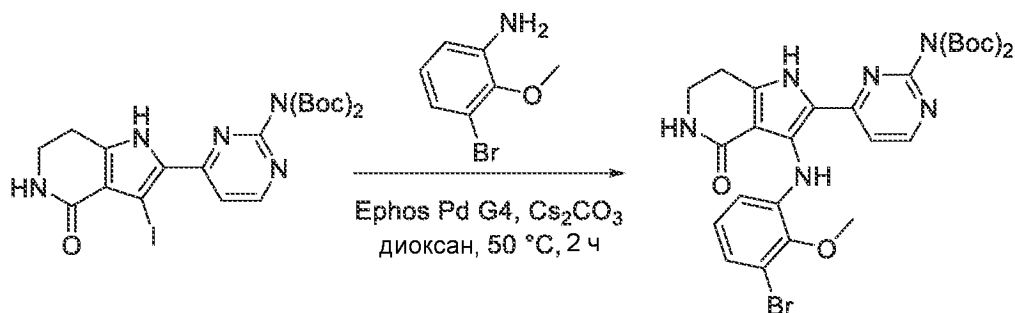


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[3-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (90 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. ЖХМС показывает завершение реакции. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 12% В - 30% В за 8 мин, 30% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,7) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[3-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (45,5 мг, 59,30%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 385.

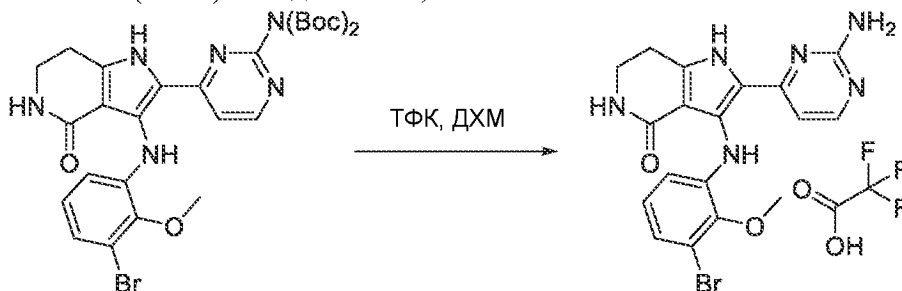
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,06 (д, J=4 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,72-6,67 (м, 2H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,43-3,41 (м, 2H), 2,90 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H).

Пример 228. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 717**)



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют Cs₂CO₃ (118 мг, 0,36 ммоль, 2,00 экв.), Ephos Pd G4 (33 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) и 3-хлор-2-фторанилин (26 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (65 мг, 63,00%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 573,15.



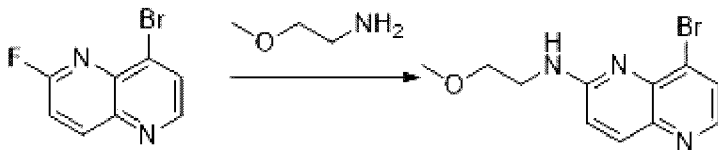
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (65 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) порциями. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: MeOH----препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 56% В - 68% В за 7 мин, 68% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,42) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-2-фторфенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (7,9 мг, 17,75%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 373,00.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,71 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,89-6,82 (м, 2H), 6,63 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,57-6,52 (м, 1H), 6,29 (с, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 2,84 (т, J=6,7 Гц, 2H).

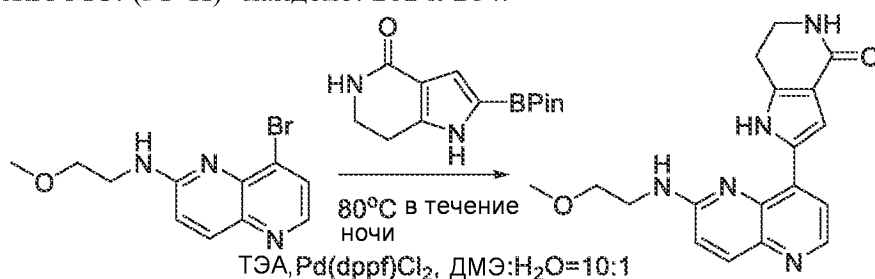
Пример 229. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(2-метоксиэтил)амино]-1,5-

нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; муравьиная кислота
(соединение 680)



Раствор 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридина (100,00 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.) в трет-бутаноле (4,00 мл) обрабатывают этанамином, 2-метокси- (264,67 мг, 3,528 ммоль, 8,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при 100 градусах С в атмосфере аргона. Трет-БуОН удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:СН₃ОН=98:2 с получением 8-бром-N-(2-метоксиэтил)-1,5-нафтиридин-2-амина (110 мг, 88,52%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 282 и 284.



К раствору 8- бром-N-(2-метоксиэтил)-1,5-нафтиридин-2-амина (200,00 мг, 0,710 ммоль, 1,00 экв.), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (460,00 мг, 1,770 ммоль, 2,50 экв.) и триэтиламина (180,00 мг, 1,770 ммоль, 2,50 экв.) в ДМЭ:Н₂О=10:1 добавляют Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (58,00 мг, 0,070 ммоль, 0,10 экв.) одной порцией в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 10 часов при 80 градусах С в атмосфере аргона. Смесь выпаривают для удаления ДМЭ и разделяют с СН₃ОН:ДХМ=1:1. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ:СН₃ОН=10:1) с получением 2-[6-[(2-метоксиэтил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (210,00 мг, 0,623 ммоль, 87,7%) в виде коричневого твердого вещества.

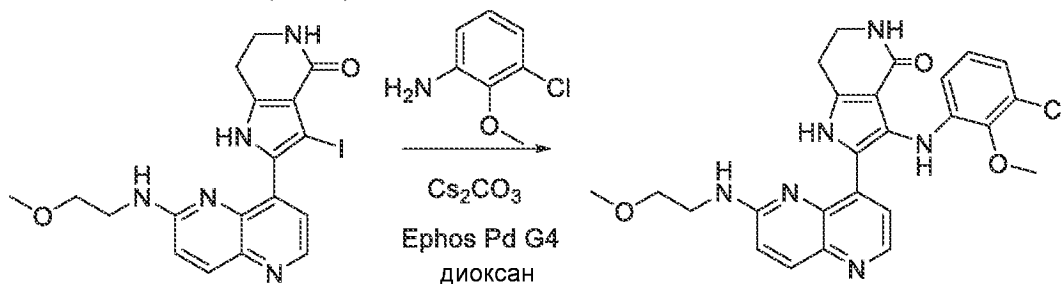
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 338.



К перемешиваемому раствору 2-[6-[(2-метоксиэтил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,297 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют NIS (80,00 мг, 0,356 ммоль, 1,20 экв.) по каплям два раза при 0

градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь тогда гасят NaHSO_3 (водн.) до тех пор, пока не перестанет образовываться осадок. Осадок собирают фильтрацией, промывают избыточным количеством воды и сушат под вакуумом с получением 3-йод-2-[6-[(2-метоксиэтил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (120 мг, 87,39%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 464.

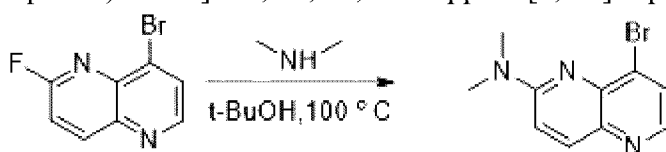


К раствору 33-йод-2-[6-[(2-метоксиэтил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200,00 мг, 0,432 ммоль, 1,00 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (68,04 мг, 0,432 ммоль, 1,00 экв.) и Ephos Pd G4 (79,31 мг, 0,086 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют карбонат цезия (281,32 мг, 0,864 ммоль, 2,00 экв.) одной порцией в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 10 часов при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ ДХМ:СН₃ОН=10:1. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 30% В за 9 мин; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,07;) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[6-[(2-метоксиэтил)амино]-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; муравьиной кислоты (16 мг, 6,88%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 540.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,07 (с, 1Н), 8,41-8,16 (м, 2Н), 7,94 (д, *J*=9,2 Гц, 1Н), 7,87-7,78 (м, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,38 (д, *J*=5,0 Гц, 1Н), 7,23-7,03 (м, 2Н), 6,31-6,02 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,66 (д, *J*=11,8 Гц, 3Н), 3,46 (тд, *J*=6,8, 2,5 Гц, 2Н), 3,33 (с, 3Н), 2,94 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н).

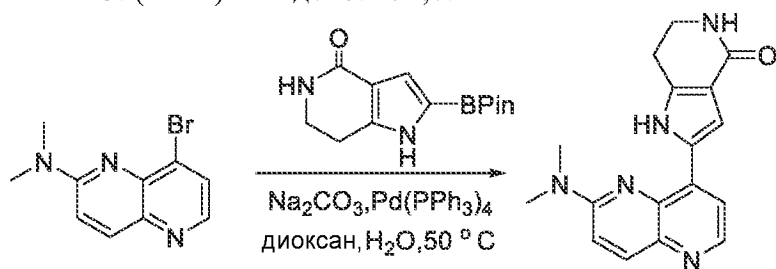
Пример 230. 2-[6-(диметиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 697**)



Смесь 8-бром-2-фтор-1,5-нафтиридина (500 мг, 2,20 ммоль, 1,00 экв.) и диметиламина (794 мг, 17,6 ммоль, 8,00 экв.) в трет-бутаноле (20,0 мл) перемешивают в течение 1 ч при 100 градусах С в атмосфере азота. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2

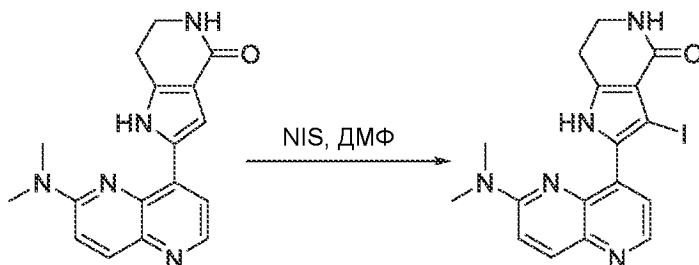
(3×70 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 8-бром-N, N-диметил-1,5-нафтиридин-2-амин (570 мг, 101,63%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 252,0.



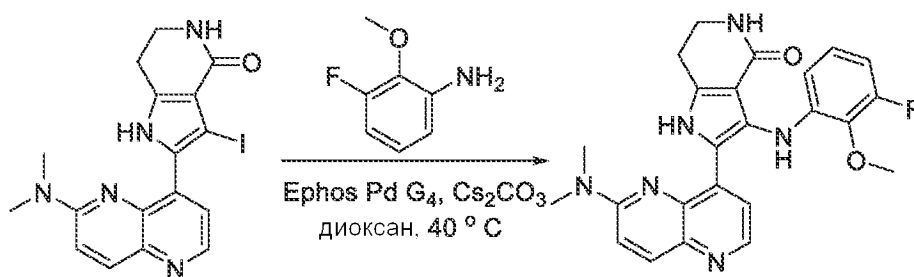
Смесь 8-бром-N, N-диметил-1,5-нафтиридин-2-амина (520 мг, 2,06 ммоль, 1,00 экв.), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (810 мг, 3,00 ммоль, 1,50 экв.), Na₂CO₃ (655 мг, 6,18 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (476 мг, 0,41 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (20,0 мл) и H₂O (4,00 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (2×3 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 2-[6-(диметиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (500 мг, 74,93%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 308,10.



Смесь 2-[6-(диметиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (20,00 мл) добавляют NIS (175 мг, 0,78 ммоль, 1,20 экв.) тремя порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят насыщ. Na₂SO₃ (водн.) при 0 градусов С. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×100 мл). Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/EtOAc 1:1) с получением 2-[6-(диметиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-йод-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (118 мг, 35,12%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 433,95.

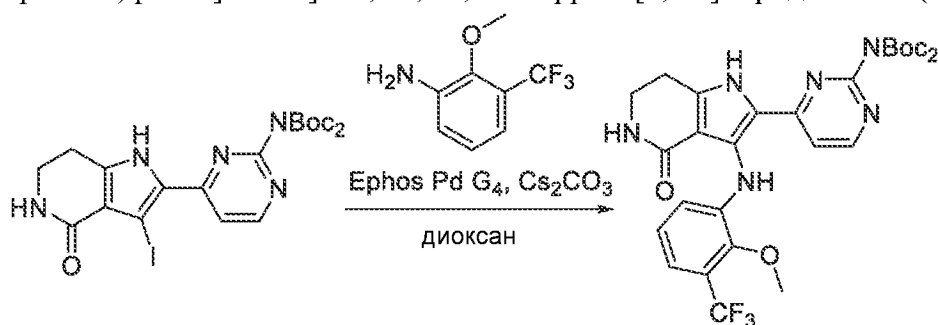


Смесь 2-[6-(диметиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) в атмосфере аргона. К полученной выше смеси добавляют 3-фтор-2-метоксианилин (97 мг, 0,69 ммоль, 3,00 экв.), Ephos Pd G4 (42 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (150 мг, 0,46 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при 40 градусах С. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (3×30 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением неочищенных продуктов. Неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: MeOH-----препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 71% В - 87% В за 9 мин, 87% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 7,97) с получением 2-[6-(диметиламино)-1,5-нафтиридин-4-ил]-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (29,0 мг, 26,85%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 447,10.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,95 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,17 (т, *J*=2,5 Гц, 1H), 6,68 (тд, *J*=8,3, 6,1 Гц, 1H), 6,52 (ддд, *J*=10,0, 8,4, 1,5 Гц, 1H), 6,18-6,03 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,45 (тд, *J*=6,9, 2,4 Гц, 2H), 2,91 (т, *J*=6,8 Гц, 2H).

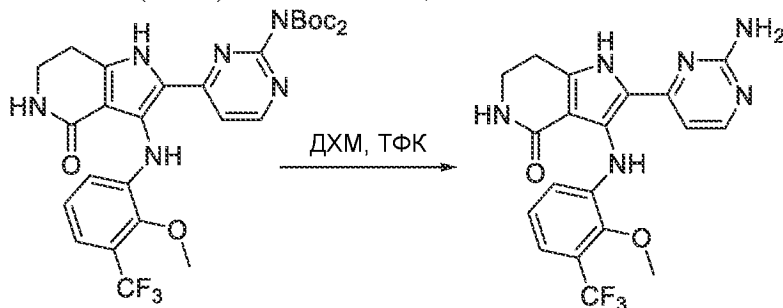
Пример 231. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 698**)



Смесь трет-бутил трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (120 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) в атмосфере аргона. К полученной выше смеси добавляют 2-метокси-3-(трифторметил)анилин (124 мг, 0,65 ммоль, 3,00 экв.), Ephos Pd G4 (40 мг, 0,04 ммоль, 0,20 экв.) и Cs₂CO₃ (140 мг, 0,43 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного в течение ночи при

40 градусах С. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/EtOAc 1:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамата (63 мг, 16,03%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 619,05.

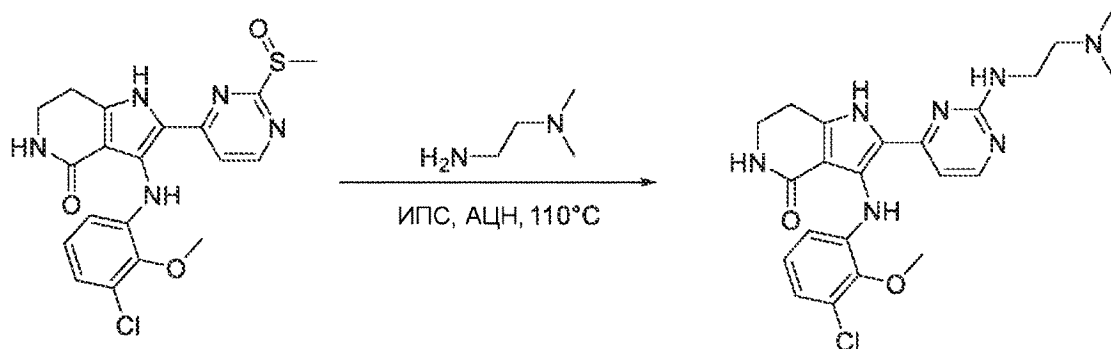


Смесь трет-бутил трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-[4-(3-[[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-2-ил)пиримидин-2-ил]карбамата (62 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл). К полученной выше смеси добавляют ТФК (1,00 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (60 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1%NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: MeOH-препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 56% В - 63% В за 10 мин, 63% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 9,5) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-она (38,3 мг, 89,88%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 419,0.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,70 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,15 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,05-6,89 (м, 2H), 6,75 (дд, *J*=7,5, 2,3 Гц, 1H), 6,52 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,40 (тд, *J*=6,7, 2,5 Гц, 2H), 2,86 (т, *J*=6,7 Гц, 2H).

Пример 232. 3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((2-(диметиламино)этил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-он (**соединение 707**)

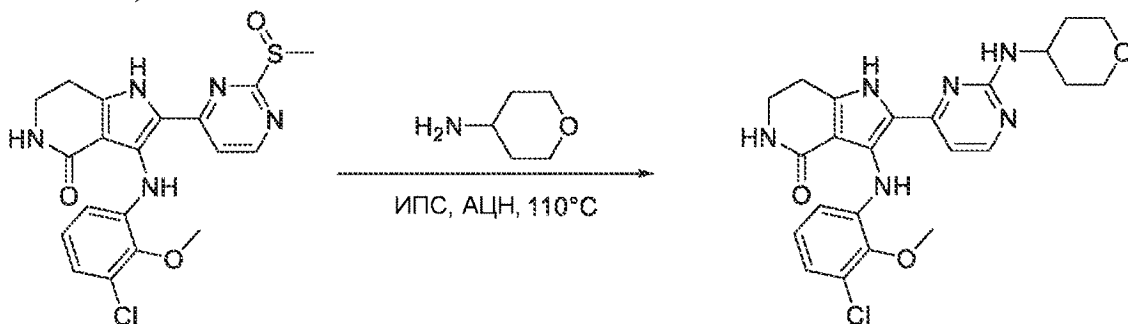


К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6-Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,186 ммоль, 1,0 экв.), (2-аминоэтил)диметиламин (164 мг, 1,86 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH/АЦН (1:1, 2 мл) порциями в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 110 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 8% В - 20% В за 8 мин, 20% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7) с получением 3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((2-(диметиламино)этил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5,9 мг, 7,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 456,10.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,70 (с, 1Н), 8,08 (д, $J=5,2$ Гц, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,16 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 6,89-6,71 (м, 2Н), 6,61-6,32 (м, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 3,57-3,32 (м, 6Н), 2,87 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,25 (с, 6Н).

Пример 233. 3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 708)



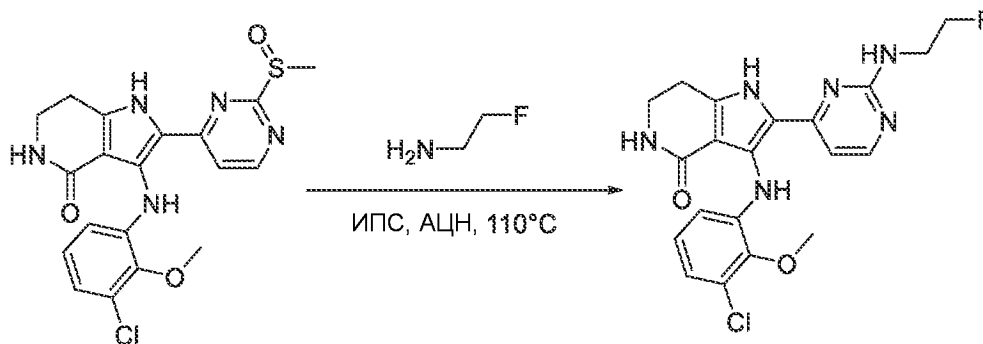
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6-Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,186 ммоль, 1,0 экв.), оксан-4-амин (188 мг, 1,86 ммоль, 10,0 экв.) в MeOH/АЦН (1:1, 2 мл) порциями в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при 110 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge ВЕН C18 OBD Преп Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 22% В - 39% В за 11 мин, 39% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7) с получением 3-((3-хлор-2-метоксифенил)амино)-2-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (7,3 мг, 8,3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 469,05.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,54 (с, 1Н), 8,08 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н),

7,14 (с, 1H), 6,88-6,71 (м, 3H), 6,52 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,38 (дд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,49-3,33 (м, 4H), 2,89 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,74 (д, $J=12,6$ Гц, 2H), 1,55-1,37 (м, 2H).

Пример 234. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(2-фторэтил)амино]пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 710**)

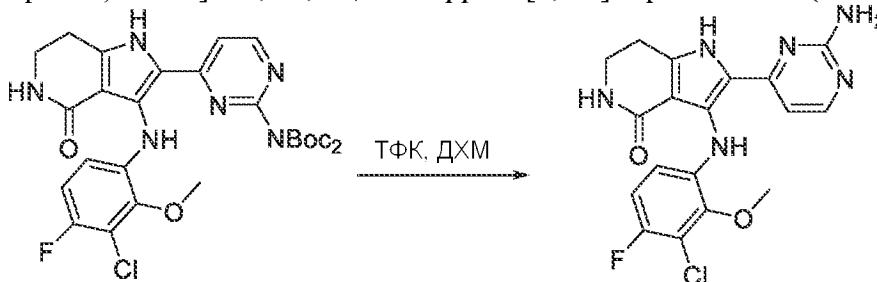


Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 2-фторэтанамин (116 мг, 1,85 ммоль, 10,00 экв.) в АЦН (1,00 мл) и ИПС (1,00 мл) перемешивают в течение 3 ч при 110 градусах С в атмосфере азота. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2×20 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 13% В - 29% В за 8 мин, 29% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 7,9) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(2-фторэтил)амино]пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,1 мг, 10,00%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 431,30.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,24-7,94 (м, 1H), 6,87-6,70 (м, 2H), 6,48 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,32 (дд, $J=7,3, 2,4$ Гц, 1H), 4,48 (дт, $J=47,7, 5,0$ Гц, 2H), 3,62 (дт, $J=26,7, 5,0$ Гц, 2H), 3,40 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,86 (т, $J=6,8$ Гц, 2H).

Пример 235. 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 713**)



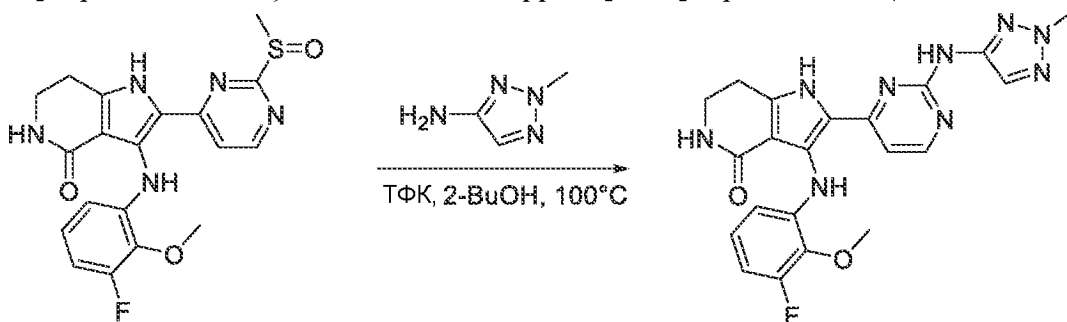
К перемешиваемой смеси трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-[3-[(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил)карбамата (99,00 мг, 0,164 ммоль, 1,00 экв.) в ТФК (1,50 мл) и ДХМ

(1,00 мл) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 11% В - 27% В за 8 мин, 27% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,23) с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-[(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (18,1 мг, 26,63%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 403.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,78 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,17-8,00 (м, 1Н), 7,13 (д, $J=2,8$ Гц, 1Н), 6,94 (т, $J=9,0$ Гц, 1Н), 6,83-6,58 (м, 3Н), 6,51 (дд, $J=9,2, 5,6$ Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,40 (дд, $J=6,6, 2,6$ Гц, 2Н), 2,86 (д, $J=13,4$ Гц, 2Н).

Пример 236. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 593**)

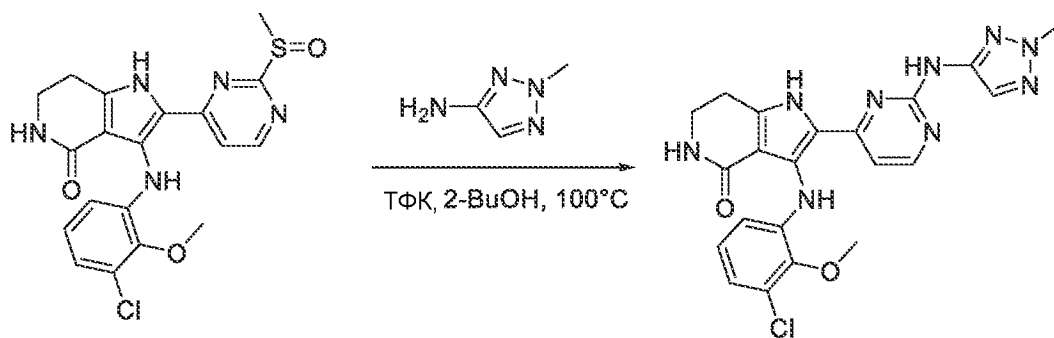


К перемешиваемому раствору/смеси 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,241 ммоль, 1 экв.) и 2-метил-1,2,3-триазол-4-амина (47,23 мг, 0,482 ммоль, 2 экв.) в 2-метил-2-бутаноле (1 мл) добавляют ТФК (54,89 мг, 0,482 ммоль, 2 экв.) по каплям при к.т. Раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. ЖХМС показывает ок. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь/остаток нейтрализуют до рН=10 насыщенным NaHCO_3 . Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×3 мл) и очищают на колонке: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 42% В за 9 мин, 42% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67 с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-онf (10,9 мг, 10,08%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н) $^+$ найдено: 450,05.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,45 (с, 1Н), 9,80 (с, 1Н), 8,25 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,21 (т, $J=2,6$ Гц, 1Н), 6,78-6,73 (м, 1Н), 6,71 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 6,60-6,54 (м, 1Н), 6,16 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 4,05 (с, 3Н), 3,93 (д, $J=0,9$ Гц, 3Н), 3,41 (д, $J=2,5$ Гц, 2Н), 2,91 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н).

Пример 237. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 592**)

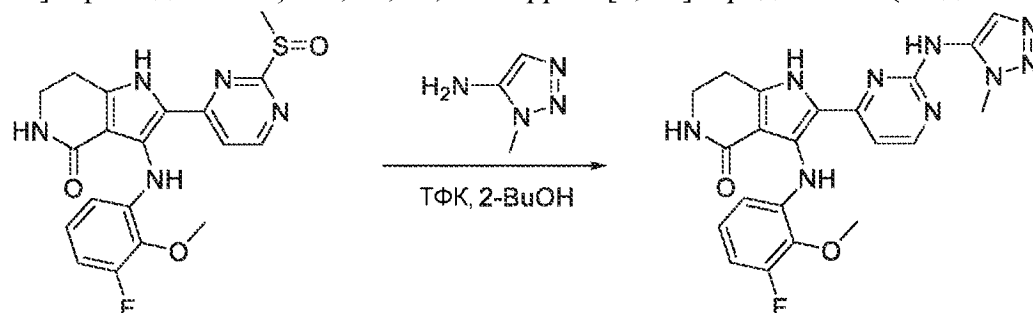


К перемешиваемому раствору/смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и 2-метил-1,2,3-триазол-4-амина (45,43 мг, 0,464 ммоль, 2 экв.) в 2-метил-2-бутаноле (1 мл) добавляют ТФК (52,80 мг, 0,464 ммоль, 2 экв.) по каплям при к.т. Раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. ЖХМС показывает ок. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь/остаток нейтрализуют до pH =10 насыщенным NaHCO₃. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×3 мл) и очищают на колонке: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 24% В - 42% В за 8 мин, 42% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8 с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (42,6 мг, 39,49%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 466,05.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,57 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,24 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,23 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 6,81-6,78 (м, 2H), 6,73 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 6,37-6,33 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,42 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,92 (т, *J*=6,7 Гц, 2H).

Пример 238. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(3-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 591**)



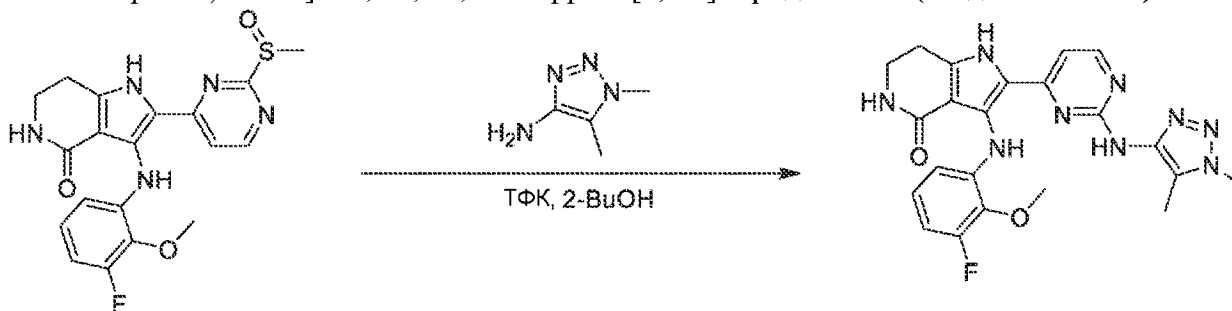
К перемешиваемому раствору/смеси 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,241 ммоль, 1 экв.) и 3-метил-1,2,3-триазол-4-амина (47,23 мг, 0,482 ммоль, 2 экв.) в 2-метил-2-бутаноле (1 мл) добавляют ТФК (54,89 мг, 0,482 ммоль, 2 экв.) по каплям при к.т.

Раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. ЖХМС показывает ок. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь/остаток нейтрализуют до pH = 10 насыщенным NaHCO₃. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×3 мл) и очищают на колонке: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 44% В за 9 мин, 44% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85 с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(3-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (21,2 мг, 19,03%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 450,05.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,48 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,20 (т, J=2,6 Гц, 1H), 6,79-6,66 (м, 2H), 6,63-6,53 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,98-3,84 (м, 3H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,91 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Пример 239. 2-{2-[(1,5-диметил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 608**)



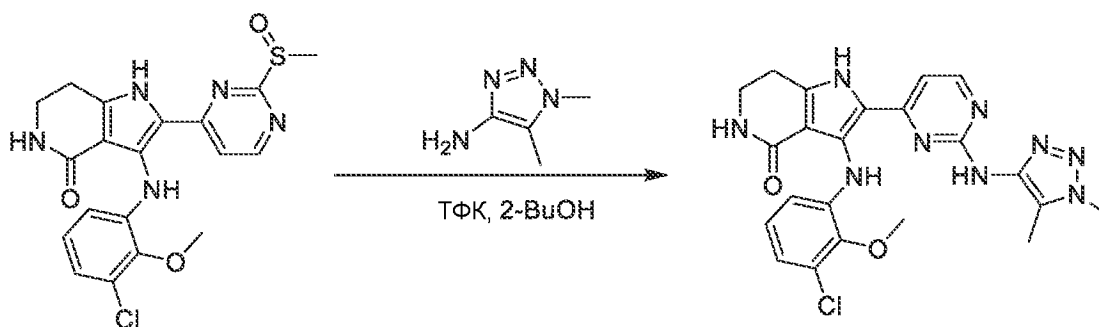
К перемешиваемому раствору/смеси 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,241 ммоль, 1 экв.) и диметил-1,2,3-триазол-4-амин (53,98 мг, 0,482 ммоль, 2 экв.) в 2-метил-2-бутаноле (1 мл) добавляют ТФК (54,89 мг, 0,482 ммоль, 2 экв.) по каплям при к.т. Раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. ЖХМС показывает ок. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь/остаток нейтрализуют до pH = 10 насыщенным NaHCO₃. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×3 мл) и очищают на колонке: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 18% В - 35% В за 10 мин, 35% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85 с получением 2-{2-[(1,5-диметил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (51,6 мг, 46,25%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 464,10.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,14 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,81-6,751 (м, 1H), 6,66-6,50 (м, 2H), 6,22-6,19 (м, 1H), 3,90 (д, J=10,0 Гц, 6H), 3,51 (с, 2H), 2,85 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H).

Пример 240. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1,5-диметил-1,2,3-триазол-

4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 607**)

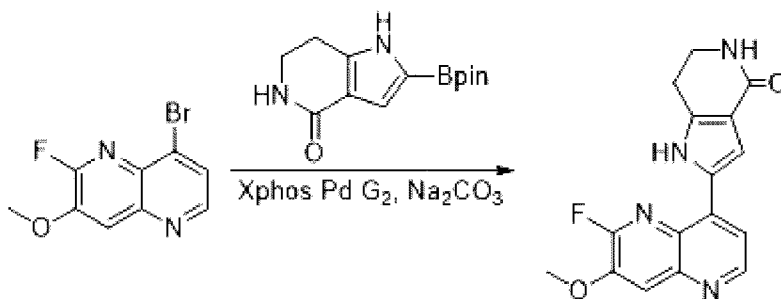


К перемешиваемому раствору/смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и диметил-1,2,3-триазол-4-амин (51,93 мг, 0,464 ммоль, 2 экв.) в 2-метил-2-бутаноле (1 мл) добавляют ТФК (52,80 мг, 0,464 ммоль, 2 экв.) по каплям при к.т. Раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь/остаток нейтрализуют до pH=10 насыщенным NaHCO₃. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×3 мл) и очищают на колонке: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 14% В - 32% В за 8 мин, 32% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8 с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1,5-диметил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (34,6 мг, 31,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 480,10

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,48 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,13 (д, *J*=5,4 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,12 (т, *J*=2,6 Гц, 1Н), 6,92-6,72 (м, 2Н), 6,63 (д, *J*=5,4 Гц, 1Н), 6,38-6,30 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,43-3,38 (м, 2Н), 2,85 (т, *J*=6,7 Гц, 2Н), 2,09 (с, 3Н).

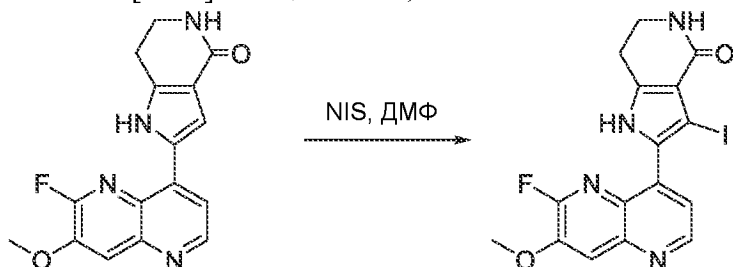
Пример 241. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{6-[2-(диметиламино)этокси]-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 501**)



К перемешиваемой смеси 8-бром-2-фтор-3-метокси-1,5-нафтиридина (300 мг, 1,167 ммоль, 1 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (367,08 мг, 1,400 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) добавляют Na₂CO₃ (247,38 мг, 2,334 ммоль, 2 экв.) и XPhos хлорид бифенил-2-амин палладия(II) (91,82 мг, 0,117 ммоль, 0,1 экв.) порциями при комнатной

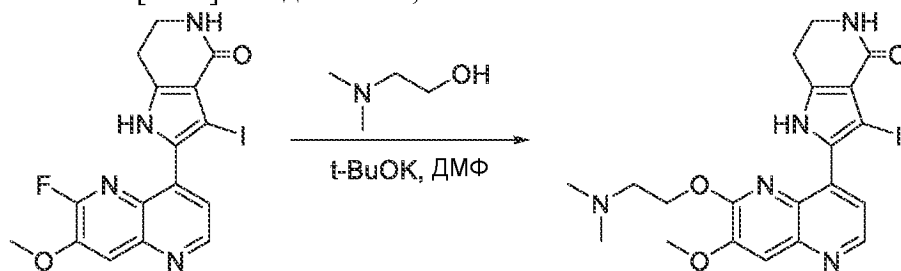
температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (267 мг, 73,26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [М-Н]⁺ найдено: 313,00.



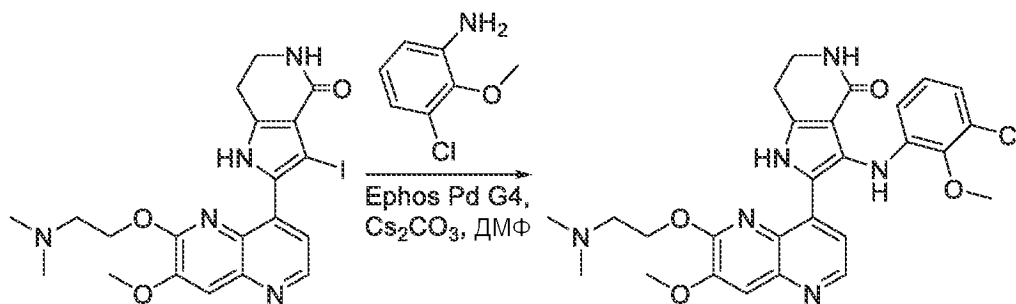
Смесь 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (185 мг, 0,592 ммоль, 1 экв.) и NIS (199,91 мг, 0,888 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (6,5 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят добавлением насыщ. сульфита натрия (водн.) (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (230 мг, 88,61%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [М-Н]⁺ найдено: 438,85.



К перемешиваемой смеси 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,137 ммоль, 1 экв.) и диметиламиноэтанола (36,62 мг, 0,411 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют трет-бутоксид калия в ТГФ (1 М) (0,16 мл, 0,164 ммоль, 1,2 экв.) порциями при 0°C в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят добавлением воды (1 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 2-{6-[2-(диметиламино)этокси]-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил}-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (65 мг, 93,57%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M+H]^+$ найдено: 508,10.

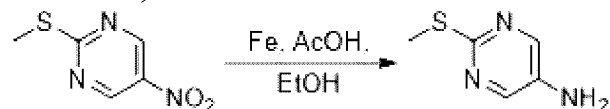


К перемешиваемой смеси 2-{6-[2-(диметиламино)этокси]-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил}-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,138 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (19,57 мг, 0,124 ммоль, 0,9 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют Cs_2CO_3 (89,91 мг, 0,276 ммоль, 2 экв.) и Ephos Pd G4 (12,67 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 38% В - 54% В за 8 мин, 54% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{6-[2-(диметиламино)этокси]-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5,7 мг, 7,32%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M+H]^+$ найдено: 537,00.

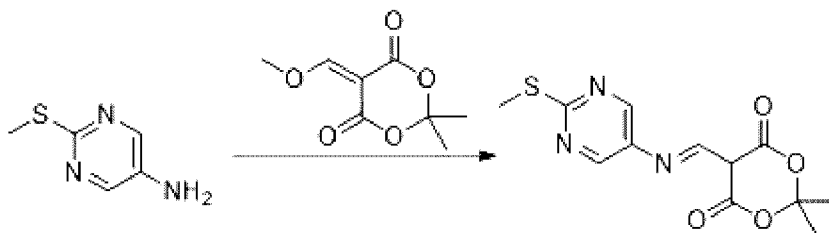
1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,90 (с, 1Н), 8,49 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 7,66 (д, $J=3,0$ Гц, 2Н), 7,40 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 6,65-6,62 (м, 2Н), 6,18-6,15 (м, 1Н), 4,68 (т, $J=6,3$ Гц, 2Н), 3,99 (с, 3Н), 3,85 (с, 3Н), 2,92 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,76 (с, 0Н), 2,24 (с, 6Н).

Пример 242. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 506)



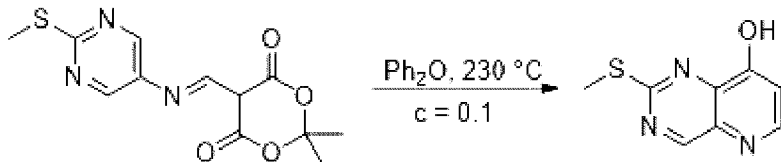
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)-5-нитропиримидина (5 г, 29,211 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляют AcOH (120 мл) и Fe (17 г, 292,11 ммоль, 10 экв.) порциями при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: $M+H$ найдено: 142. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амин (3,5 г, 84,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 142,0.



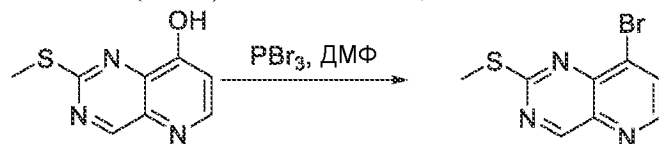
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амина (3,2 г, 22,66 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (5,06 г, 27,18 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (80,00 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 296. Полученную смесь добавляют MeOH (50 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×20 мл). Фильтровальную лепешку концентрируют при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-5-[(1E)-[[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино]метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,4 г, 80,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 296,0.



К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-5-[(1E)-{2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил}имино}метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,3 г, 17,95 ммоль, 1,00 экв.) в феноксибензоле (360 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при 230 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 194. В реакцию добавляют гексан (700 мл) при кт. Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают гексаном (3×200 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

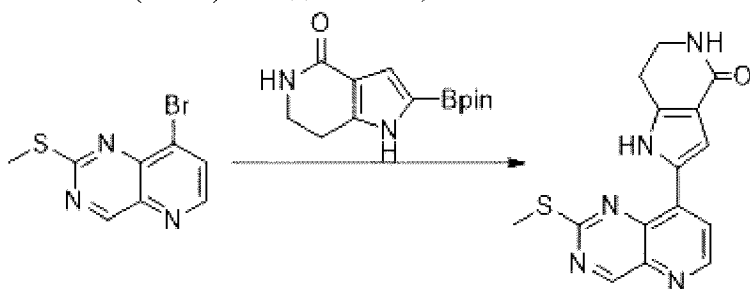
ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 194,0.



К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (2,8 г, 14,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (80 мл) добавляют PBr_3 (4,31 г, 15,94 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 256. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают водн. NaCl (3×100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА (4:1) с получением

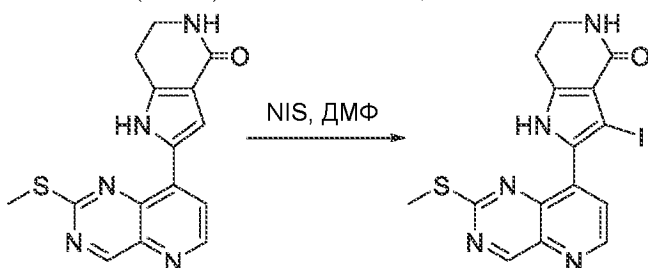
8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (1,6 г, 43,11%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 256,0.



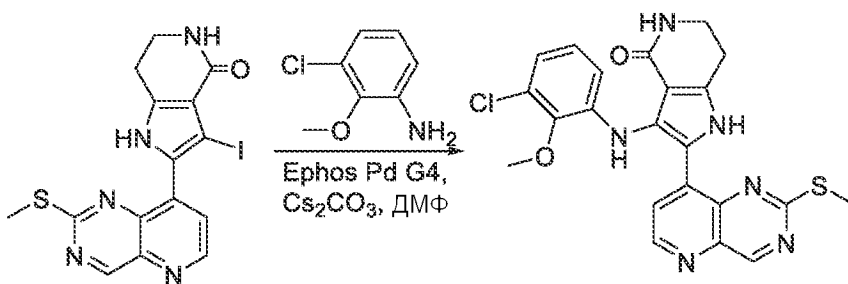
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (700 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (1075 мг, 4,10 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляют Na₂CO₃ (869,03 мг, 8,199 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G2 (215 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.) по каплям/порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 312. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH=24:1 с получением 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (700 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 312,0.



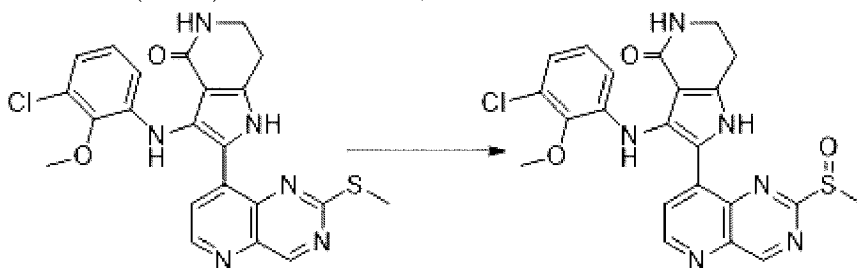
К перемешиваемому раствору 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (600 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (650,33 мг, 2,891 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (10 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 30 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 438. Реакцию гасят добавлением насыщенным водн. Na₂SO₃ (20 мл) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H₂O (20 мл x 3). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=10:1 с получением 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (650 мг, 77,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено: 438,0.



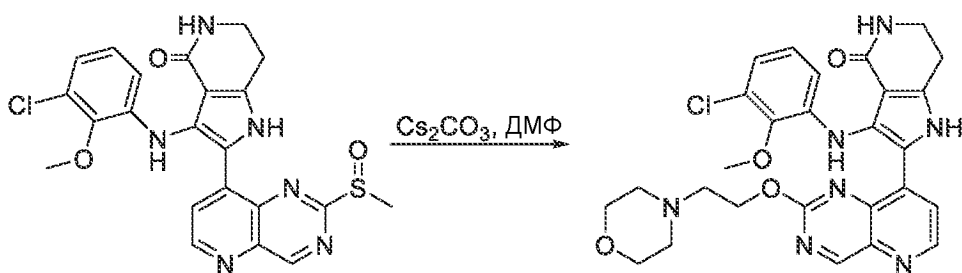
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (370 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (134 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют Ephos Pd G4 (78 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (827 мг, 2,54 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 467. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:МеОН (10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (220 мг, 55,68%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 467,0.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл, 31,46 ммоль, 293,80 экв.) добавляют МХПБК (29 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) по каплям/порциями при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 483. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3x4 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 483,0.

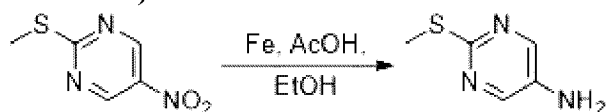


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (145 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (234,78 мг, 0,72 ммоль, 2,4 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют 4-морфолинэтанол (47 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 43% В за 9 мин, 43% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[2-(морфолин-4-ил)этокси]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (7,5 мг, 4,54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 550,0.

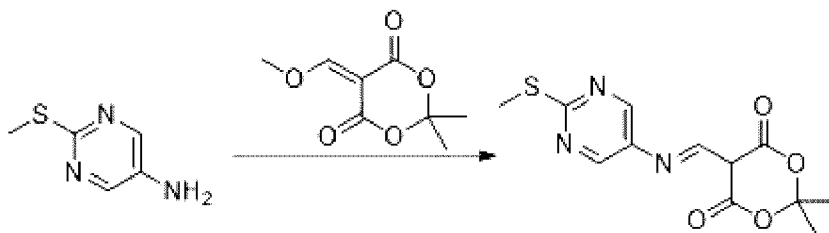
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,95 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,59 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,71 (дд, *J*=8,1, 1,7 Гц, 1H), 6,66 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,16 (м, *J*=8,0, 1,7 Гц, 1H), 4,72 (т, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,58 (т, *J*=4,6 Гц, 4H), 3,51-3,43 (м, 2H), 2,95 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,82 (т, *J*=5,7 Гц, 2H), 2,49-2,50(м, 4H).

Пример 243. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 505)



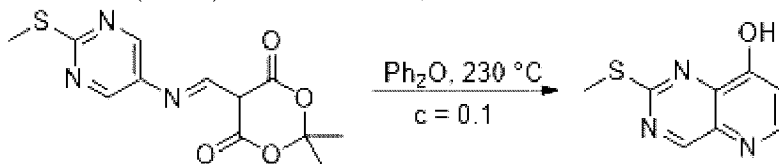
К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)-5-нитропиримидина (5 г, 29,211 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляют AcOH (120 мл) и Fe (17 г, 292,11 ммоль, 10 экв.) порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 142. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным NaCl (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амин (3,5 г, 84,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 142,0.

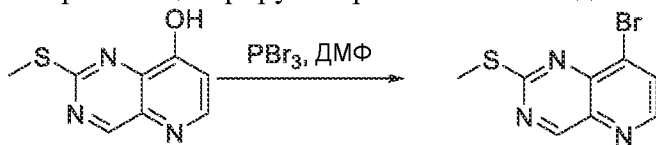


К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиримидин-5-амина (3,2 г, 22,66 ммоль, 1,00 экв.) и 5-(метоксиметилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (5,06 г, 27,18 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФ (80,00 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 296. Полученную смесь добавляют MeOH (50 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×20 мл). Фильтровальную лепешку концентрируют при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-5-[(1E)-[[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино]метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,4 г, 80,68%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 296,0.



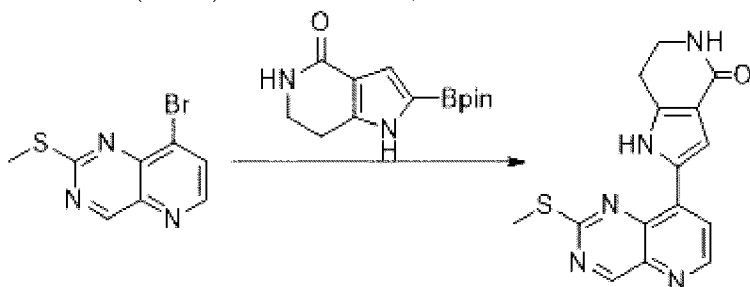
К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-5-[(1E)-{[2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]имино}метил]-1,3-диоксан-4,6-диона (5,3 г, 17,95 ммоль, 1,00 экв.) в феноксибензоле (360 мл) при кт в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают при 230 градусах С в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 194. В реакцию добавляют гексан (700 мл) при кт. Полученную смесь фильтруют; фильтровальную лепешку промывают гексаном (3×200 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении.



К перемешиваемому раствору 2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (2,8 г, 14,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (80 мл) добавляют PBr_3 (4,31 г, 15,94 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N_2 . Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 256. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают водн. NaCl (3×100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ:ЭА (4:1) с получением 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (1,6 г, 43,11%) в виде белого

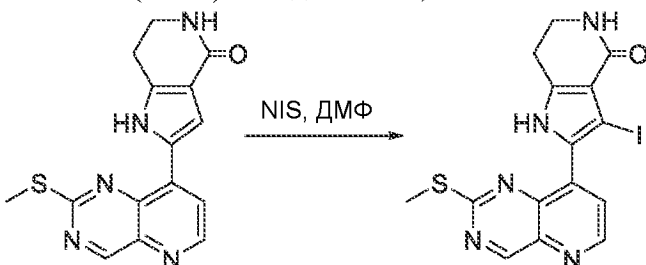
твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 256,0.



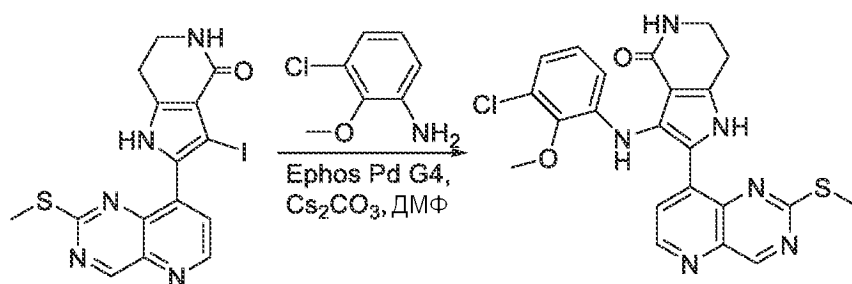
К перемешиваемому раствору 8-бром-2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидина (700 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1075 мг, 4,10 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляют Na₂CO₃ (869,03 мг, 8,199 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G2 (215 мг, 0,27 ммоль, 0,10 экв.) по каплям/порциями при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 312. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/MeOH=24:1 с получением 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (700 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 312,0.



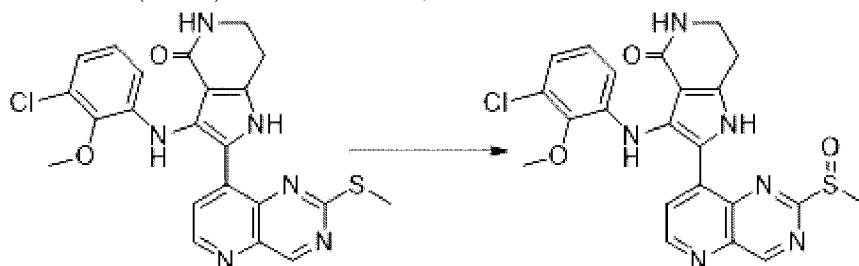
К перемешиваемому раствору 2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (600 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) и NIS (650,33 мг, 2,891 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (10 мл) при кт в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 30 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: M+H найдено: 438. Реакцию гасят добавлением насыщенного водн. Na₂SO₃ (20 мл) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают H₂O (20 мл x 3). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH=10:1 с получением 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (650 мг, 77,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 438,0.



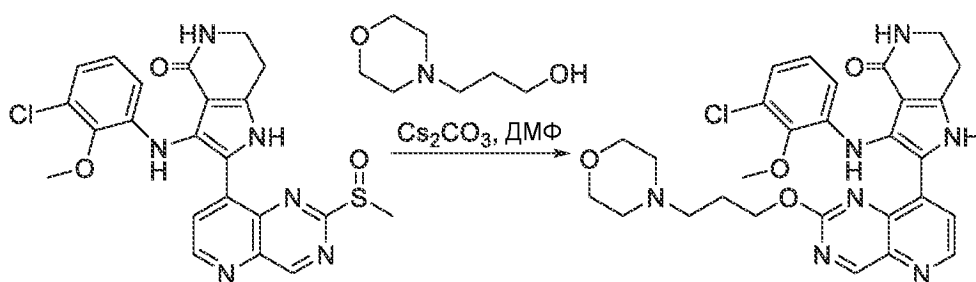
К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (370 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (134 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляют EPhos Pd G4 (78 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (827 мг, 2,54 ммоль, 3 экв.) порциями при кт в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 467. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ:MeOH (10:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (220 мг, 55,68%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 467,0.



К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она (50 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл, 31,46 ммоль, 293,80 экв.) добавляют МХПБК (29 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) по каплям/порциями при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 градусах С в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 483. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3x4 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 483,0.

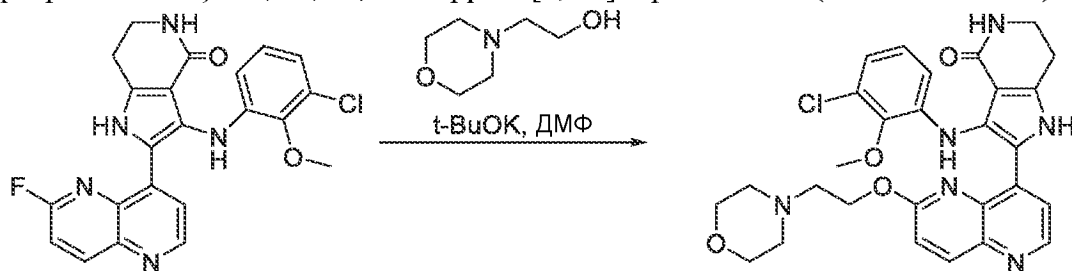


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (135 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (218,59 мг, 0,672 ммоль, 2,4 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют 3-(морфолин-4-ил)пропан-1-ол (48,71 мг, 0,336 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при кт в атмосфере N₂. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. ЖХ-МС: М+Н найдено: 564. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМФ. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 45% В за 10 мин, 45% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) до 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,3 мг, 6,53%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 564,30.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ12,00 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,70 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,61-6,75 (м, 2H), 6,16 (м, *J*=7,9, 1,8 Гц, 1H), 4,63 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,57 (т, *J*=4,6 Гц, 4H), 3,48 (с, 4H), 2,96 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,39 (с, 4H), 2,03 (м, *J*=6,9 Гц, 2H).

Пример 244. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 504**)



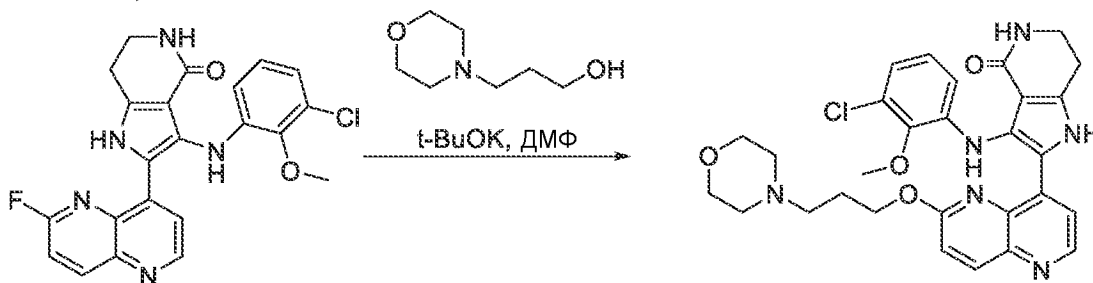
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,183 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют 4-морфолинеэтанол (119,83 мг, 0,915 ммоль, 5 экв.) порциями при 0 градусов С в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют *t*-BuOK (22,55 мг, 0,201 ммоль, 1,1 экв.) порциями в течение более 30 мин при комнатной температуре. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10

ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 58% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{6-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 549,0.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,02 (с, 1Н), 8,59 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,52 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 6,72-6,53 (м, 2Н), 6,19 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 1Н), 4,70 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,57 (т, J=4,6 Гц, 4Н), 3,47 (тд, J=6,9, 2,5 Гц, 2Н), 2,92 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,80 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 2,52 (с, 4Н).

Пример 245. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{6-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 503)

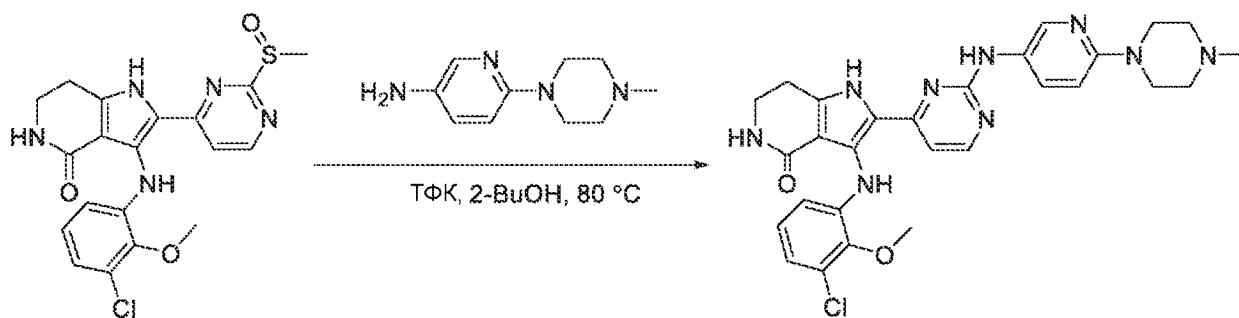


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(6-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,183 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1,5 мл, 19,383 ммоль, 106,09 экв.) добавляют 3-(морфолин-4-ил) пропан-1-ол (132,65 мг, 0,915 ммоль, 5 экв.) порциями при 0 градусов С в атмосфере азота. К полученной выше смеси добавляют t-BuOK (22,55 мг, 0,201 ммоль, 1,1 экв.) порциями в течение более 30 мин при комнатной температуре. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 32% В - 62% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{6-[3-(морфолин-4-ил)пропокси]-1,5-нафтиридин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (26,7 мг, 25,54%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 563,0.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,14 (с, 1Н), 8,59 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,31 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,52 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,40-7,14 (м, 2Н), 6,79-6,58 (м, 2Н), 6,19-6,17 (м, 1Н), 4,61 (д, J=7,2 Гц, 2Н), 3,85 (с, 3Н), 3,74-3,38 (м, 6Н), 2,96 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 2,53 (с, 4Н), 2,39 (с, 2Н), 2,05 (с, 2Н).

Пример 246. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 518)

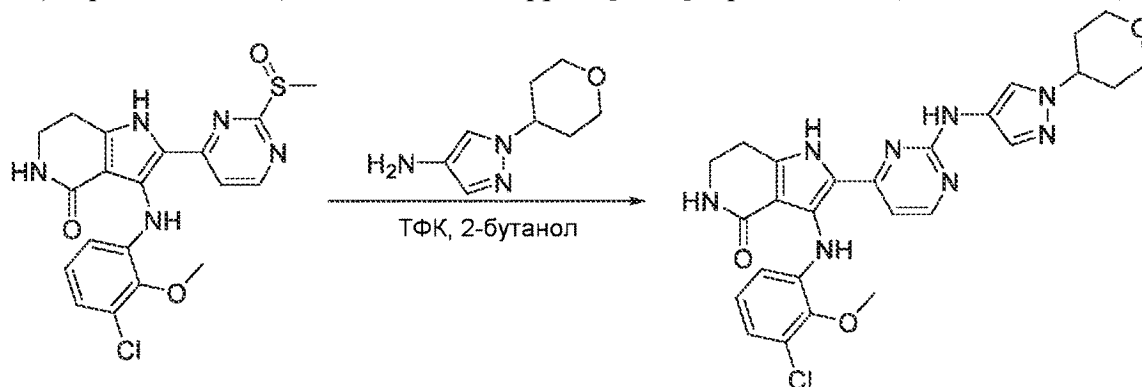


К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,185 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амина (356,13 мг, 1,850 ммоль, 10 экв.) в бутан-2-оле (1,8 мл) добавляют ТФК (42,24 мг, 0,370 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 дней при 80 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]амино} пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (17,3 мг, 15,86%) в виде красного твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 560,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,43 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=9,1, 2,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,87-6,73 (м, 3H), 6,65 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,41 (тд, J=6,9, 2,5 Гц, 4H), 2,89 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,55 (с, 6H).

Пример 247. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(оксан-4-ил)пиразол-4-ил]амино} пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 517**)



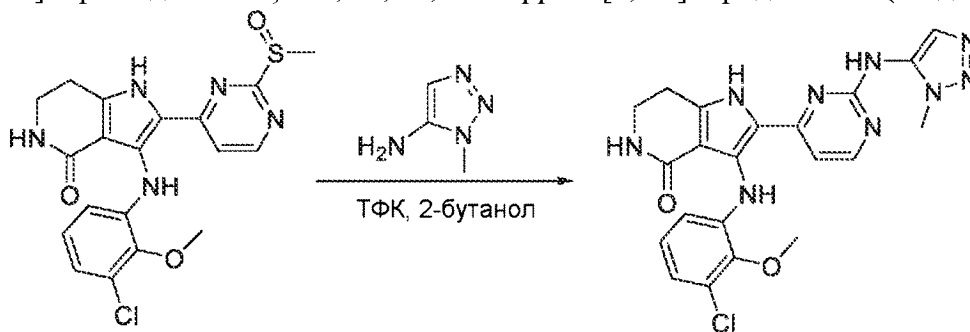
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(оксан-4-ил)пиразол-4-амина (194 мг, 1,15 ммоль, 5,00 экв.) в бутан-2-оле (2,00 мл) добавляют ТФК (53 мг, 0,46 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение

ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 25% В - 55% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(оксан-4-ил)пиразол-4-ил]амино} пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (78,8 мг, 61,39%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 534,95.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,50 (с, 1Н), 9,08 (с, 1Н), 8,20 (д, *J*=5,3 Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 7,21 (д, *J*=2,6 Гц, 1Н), 6,86-6,75 (м, 1Н), 6,75 (дд, *J*=8,0, 2,1 Гц, 1Н), 6,59 (д, *J*=5,3 Гц, 1Н), 6,32 (дд, *J*=7,5, 2,1 Гц, 1Н), 4,33 (п, *J*=8,2 Гц, 1Н), 3,97 (дт, *J*=11,7, 3,5 Гц, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,52-3,37 (м, 4Н), 2,90 (т, *J*=6,7 Гц, 2Н), 1,96 (тд, *J*=7,2, 5,3, 2,9 Гц, 4Н).

Пример 248. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(3-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 512**)



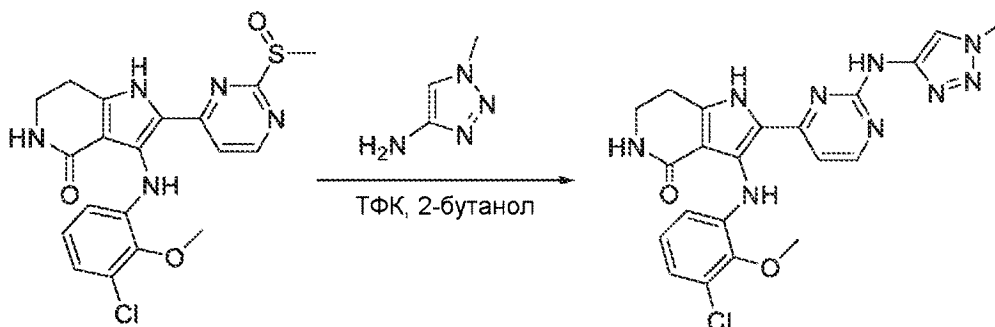
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,185 ммоль, 1,00 экв.) и 3-метил-1,2,3-триазол-4-амина (182 мг, 1,850 ммоль, 10 экв.) в 2-бутаноле (2 мл) добавляют ТФК (42,24 мг, 0,370 ммоль, 2 экв.) порциями при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 52% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(3-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5,7 мг, 6,58%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 466,0.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,48 (с, 1Н), 9,80 (с, 1Н), 8,26 (дд, *J*=5,4, 2,7 Гц, 1Н), 8,12 (д, *J*=2,6 Гц, 1Н), 7,79 (д, *J*=2,5 Гц, 1Н), 7,21 (д, *J*=2,8 Гц, 1Н), 6,86-6,73 (м, 2Н),

6,70 (дд, J=5,5, 2,6 Гц, 1H), 6,36-6,26 (м, 1H), 4,06 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,90 (д, J=2,8 Гц, 3H), 3,48-3,36 (м, 2H), 2,92 (дт, J=8,0, 4,0 Гц, 2H).

Пример 249. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 511**)

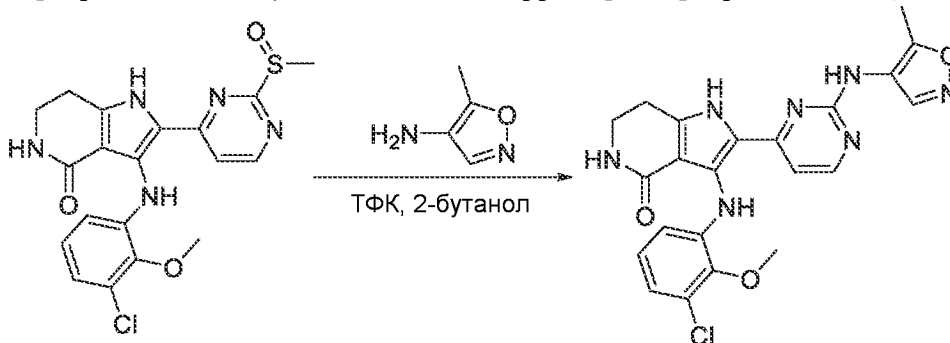


К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,185 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-1,2,3-триазол-4-амина (182 мг, 1,850 ммоль, 10 экв.) в 2-бутаноле (2 мл) добавляют ТФК (42,24 мг, 0,370 ммоль, 2 экв.) порциями при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 44% В за 8 мин, 44% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,55) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,1 мг, 9,32%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 466,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,56 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,22 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,83-6,68 (м, 3H), 6,31 (дд, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,42 (тд, J=6,8, 2,5 Гц, 2H), 2,91 (т, J=6,7 Гц, 2H).

Пример 250. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(5-метил-1,2-оксазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 510**)



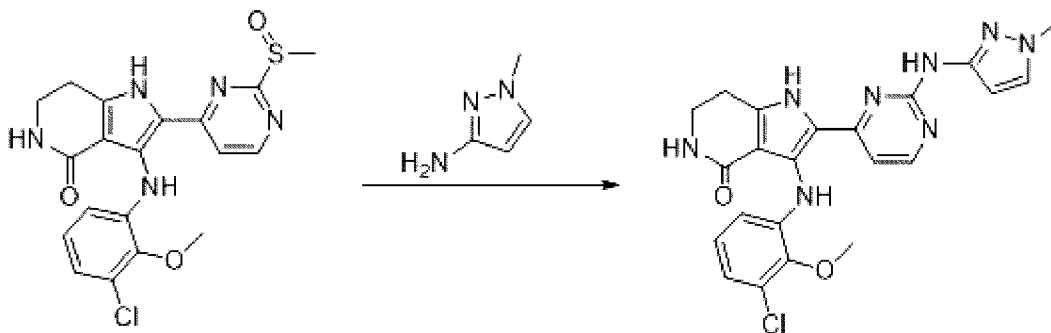
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг,

0,232 ммоль, 1,00 экв.) в бутан-2-оле (2,00 мл) добавляют 5-метил-1,2-оксазол-4-амин (114 мг, 1,160 ммоль, 5,00 экв.) и ТФК (53 мг, 0,464 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 58% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(5-метил-1,2-оксазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (72,2 мг, 64,66%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 465,90.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,43 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,19 (д, *J*=5,3 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,21 (д, *J*=2,5 Гц, 1Н), 6,87-6,72 (м, 2Н), 6,63 (д, *J*=5,3 Гц, 1Н), 6,31 (дд, *J*=7,3, 2,3 Гц, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,40 (дд, *J*=6,8, 2,5 Гц, 2Н), 2,89 (т, *J*=6,8 Гц, 2Н), 2,39 (с, 3Н).

Пример 251. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 509**)



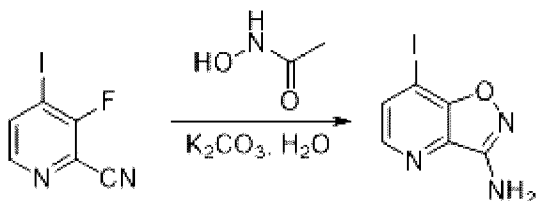
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метилпиразол-3-амина (180 мг, 1,85 ммоль, 10 экв.) в 2-бутаноле (2 мл) добавляют ТФК (42,24 мг, 0,370 ммоль, 2 экв.) порциями при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 12% В - 42% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-метилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,9 мг, 16,66%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 465,0.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,53 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 8,22 (д, *J*=5,5 Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,55 (д, *J*=2,3 Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,88-6,75 (м, 2Н), 6,68 (д, *J*=5,5 Гц, 1Н), 6,59

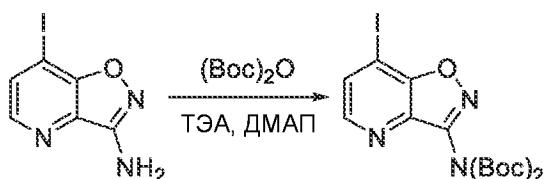
(д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=7,0, 2,7$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,41 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,89 (т, $J=6,8$ Гц, 2H).

Пример 252. 2-{3-амино-[1,2]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (**соединение 524**)



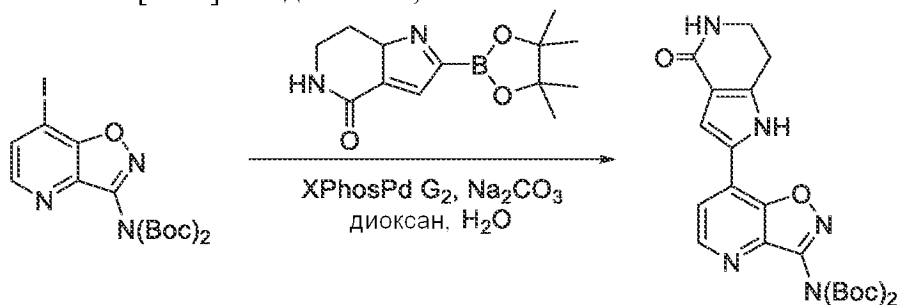
Смесь 3-фтор-4-йодпиридин-2-карбонитрила (2 г, 8,06 ммоль, 1,00 экв.), ацетогидроксиаминовой кислоты (1,21 г, 16,13 ммоль, 2,00 экв.) и K_2CO_3 (2,23 г, 16,13 ммоль, 2 экв.) в H_2O (24 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (3×100 мл). Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $CH_2Cl_2/MeOH$ (12:1) с получением 7-йод-[1,2]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-амина (2 г, 95,01%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M-H]⁻ найдено: 261,85.



Смесь 7-йод-[1,2]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-амина (1,2 г, 4,59 ммоль, 1,00 экв.), ди-трет-бутил дикарбоната (3,01 г, 13,79 ммоль, 3,00 экв.), ДМАП (0,28 г, 2,29 ммоль, 0,50 экв.) и ТЭА (1,40 г, 13,79 ммоль, 3,00 экв.) в ДХМ (12 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $CH_2Cl_2/MeOH$ (15:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-{7-йод-[1,2]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил}карбамата (1,65 г, 77,81%) в виде белого твердого вещества.

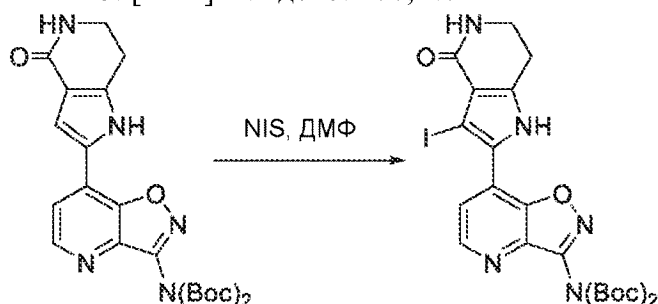
ЖХ-МС: [M-H]⁻ найдено: 461,90.



Смесь трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-{7-йод-[1,2]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил}карбамата (0,8 г, 1,73 ммоль, 1,00 экв.), 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

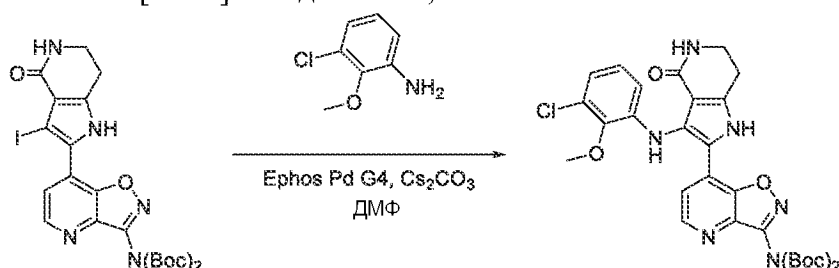
диоксаборолан-2-ил)-5Н,6Н,7Н,7аН-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (0,68 г, 2,60 ммоль, 1,50 экв.), прекатализатора 2 поколения XPhos (0,14 г, 0,17 ммоль, 0,10 экв.) и Na₂CO₃ (0,37 г, 3,47 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (12,00 мл) и воде (3,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)карбамата (0,7 г, 85,96%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M-H]⁻ найдено: 470,10.



Смесь трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)карбамата (0,7 г, 1,491 ммоль, 1 экв.) и NIS (1,01 г, 4,473 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (10 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)карбамата (210 мг, 23,66%) в виде желтого твердого вещества.

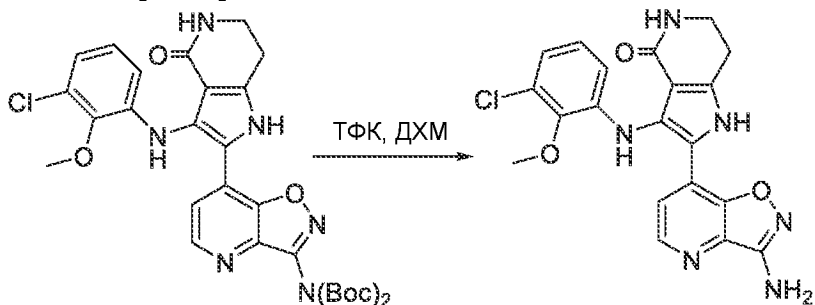
ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 596,10.



Смесь трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)карбамата (180 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), 3-хлор-2-метоксианилина (47 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.), EPhos Pd G4 (27 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (197 мг, 0,60 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают в течение 1 ч при 50°С в атмосфере аргона. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH

(15:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)карбамата (120 мг, 63,50%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M+H]^+$ найдено: 625,10.

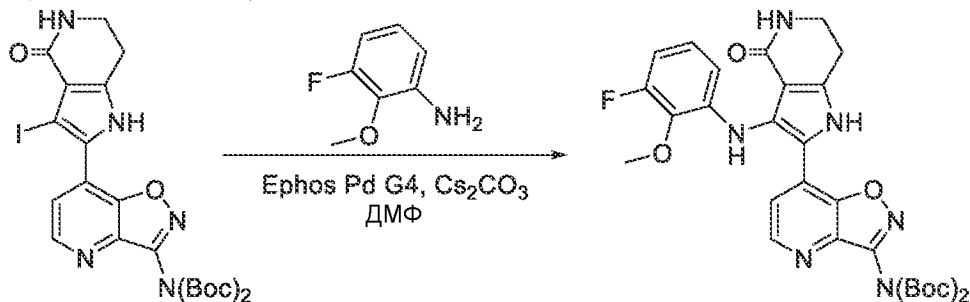


Смесь трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)карбамата (120 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ТФК (2,00 мл) и ДХМ (2,00 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 33% В - 47% В за 10 мин, 47% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,0) с получением 2-{3-амино-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,4 мг, 19,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M+H]^+$ найдено: 424,90.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,77-6,63 (м, 2H), 6,56 (с, 2H), 6,19-6,13 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,08-2,89 (м, 2H).

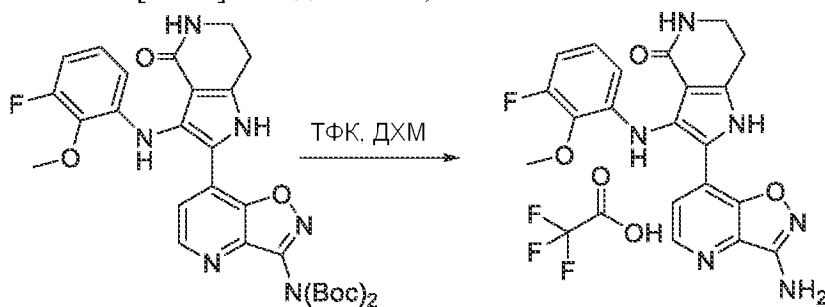
Пример 253. 2-{3-амино-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он; трифторуксусная кислота (соединение 523)



Смесь трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)карбамата (150 мг, 0,25

ммоль, 1,00 экв.), 3-фтор-2-метоксианилина (106 мг, 0,75 ммоль, 3,00 экв.), EPhos Pd G4 (23 мг, 0,025 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (164 мг, 0,50 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)карбамата (110 мг, 71,74%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 609,10.



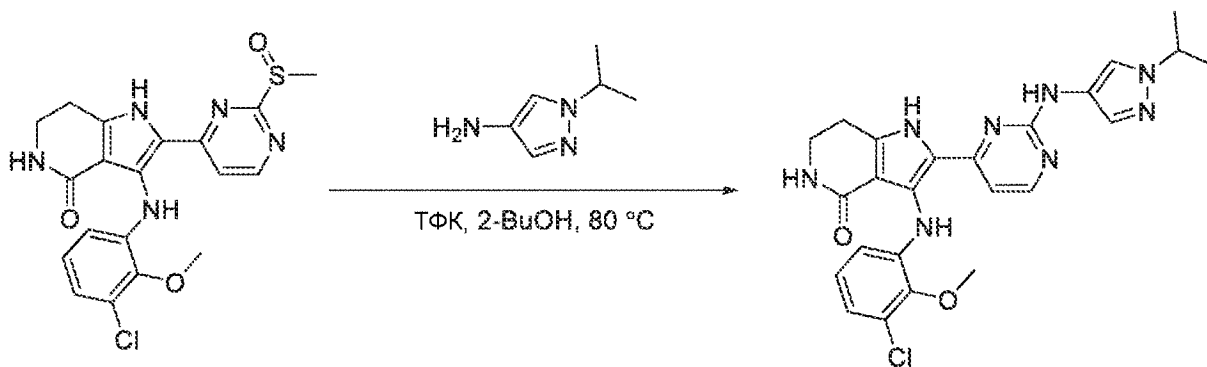
Раствор трет-бутил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(7-{3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)карбамата (110 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (2,00 мл) при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH C18 OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,05% ТФК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 17% В - 47% В за 7 мин, 47% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,27) с получением 2-{3-амино-[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил}-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (27,8 мг, 29,38%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 409,00.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,67-6,48 (м, 3H), 6,00 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,42 (т, 2H), 2,93 (т, 2H).

¹⁹F ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,76, -132,60.

Пример 254. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-изопропилпирозол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 516**)

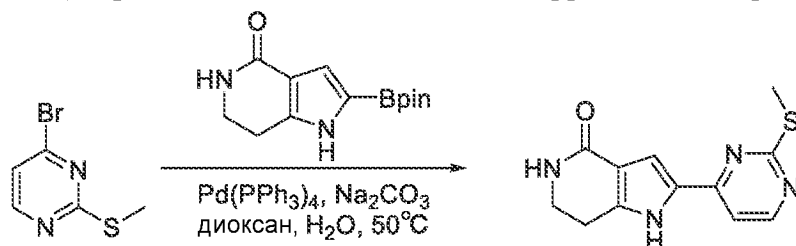


К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,162 ммоль, 1,00 экв.) и 1-изопропилпиразол-4-амина (101,44 мг, 0,810 ммоль, 5 экв.) в бутан-2-оле (1,8 мл, 24,284 ммоль) добавляют ТФК (36,96 мг, 0,324 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (40 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 19% В - 43% В за 8 мин, 43% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (10,5 мг, 13,04%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 492,95.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,50 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,19 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,20 (с, 1Н), 6,89-6,69 (м, 2Н), 6,57 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,32 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1Н), 4,45 (п, J=6,6 Гц, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,40 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 2,90 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 1,41 (д, J=6,6 Гц, 6Н).

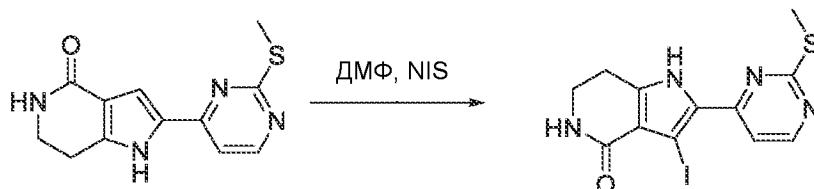
Пример 255. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 515)



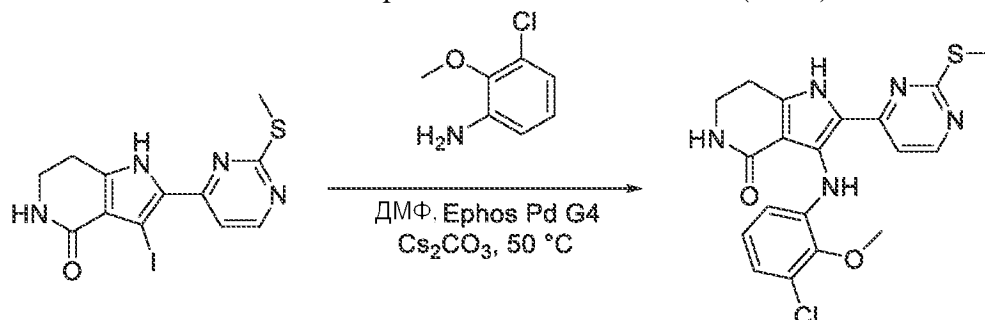
К раствору 4-бром-2-(метилсульфанил)пиримидина (4,00 г, 19,5 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (6,14 г, 23,4 ммоль, 1,20 экв.) в Н₂О (40 мл) и диоксане (200 мл) добавляют Na₂CO₃ (4,13 г, 39,0 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (2,25 г, 1,95 ммоль, 0,10 экв.). После

перемешивания в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) с получением 2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (4 г, 78,78%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 261,00.

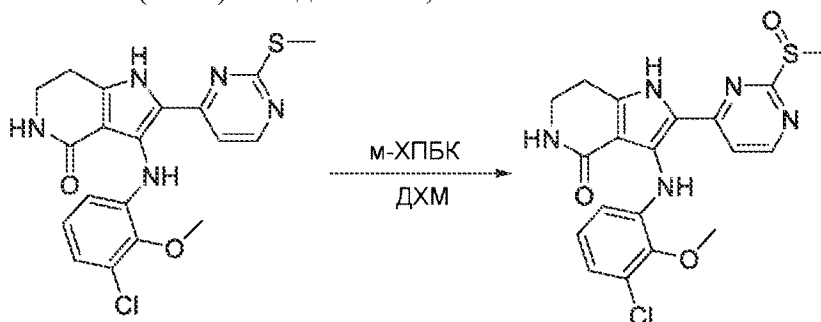


В 40-мл пробирку помещают 2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (1,00 г, 3,84 ммоль, 1,00 экв.), ДМФ (10 мл), NIS (1,04 г, 4,61 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Реакцию гасят с насыщ. Na_2SO_3 (водн.) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×50 мл). Это дает 1,3 г (85,87%) 3-йод-2-[2-(метилсульфанил) пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено 386,80.



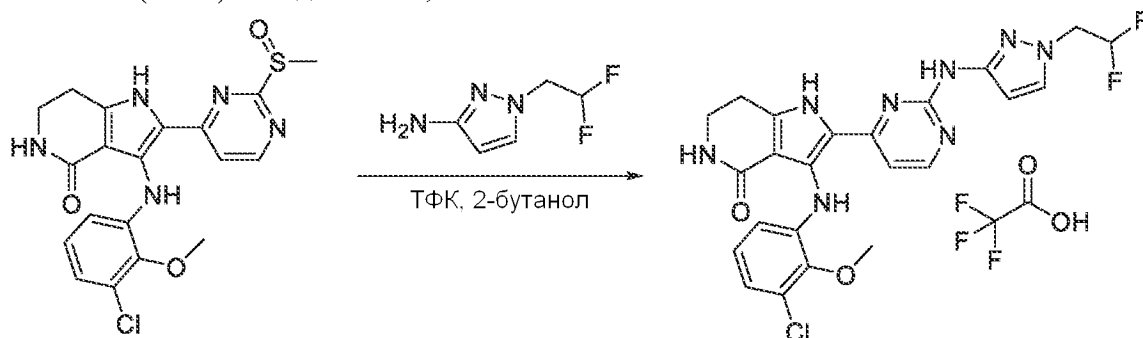
К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1,00 г, 2,59 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (408 мг, 2,59 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (26 мл) добавляют Ephos Pd G4 (2378 мг, 0,26 ммоль, 0,10 экв.) и Cs_2CO_3 (1,69 г, 5,18 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляют ДМФ (5 мл). Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 580 мг (43,63%) 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 416,10.



К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляют м-ХПБК (311 мг, 1,80 ммоль, 1,50 экв.) в ДХМ (6 мл) по каплям при 0°С в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°С в атмосфере воздуха. Реакцию гасят добавлением насыщ. Na₂SO₃ (водн.) (5 мл) при 0°С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (1×5 мл). Полученную смесь промывают 1×5 мл MeOH. Полученную смесь промывают 1×5 мл этилового эфира с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (400 мг, 77,04%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 432,10.



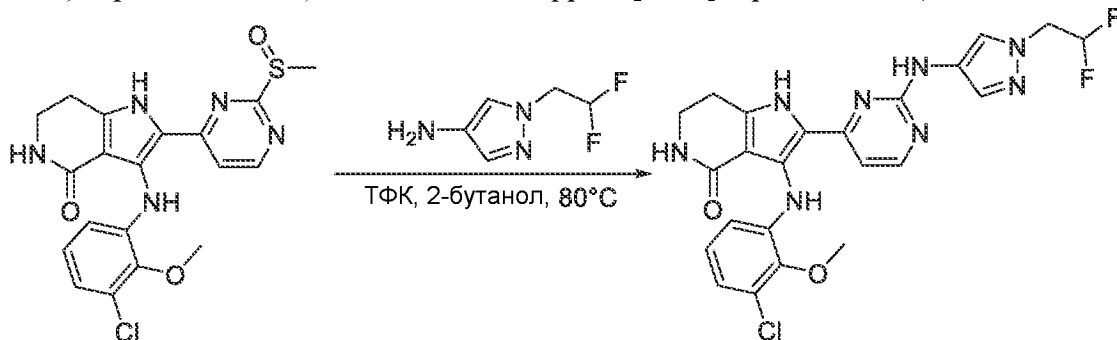
К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (350 мг, 0,81 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-амина (596 мг, 4,05 ммоль, 5,00 экв.) в бутан-2-оле (5,00 мл) добавляют ТФК (185 мг, 1,62 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (350 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (0,05% МК), Подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 34% В - 39% В за 8 мин, 39% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,88) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-3-ил]амино} пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-

4-она (80,7 мг, 18,45%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 515,30.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,76 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 7,73 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,93-6,75 (м, 3H), 6,66-6,19 (м, 3H), 4,62-4,50 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,50-3,32 (м, 2H), 2,90 (т, *J*=6,7 Гц, 2H).

Пример 256. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]амино}пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 514**)

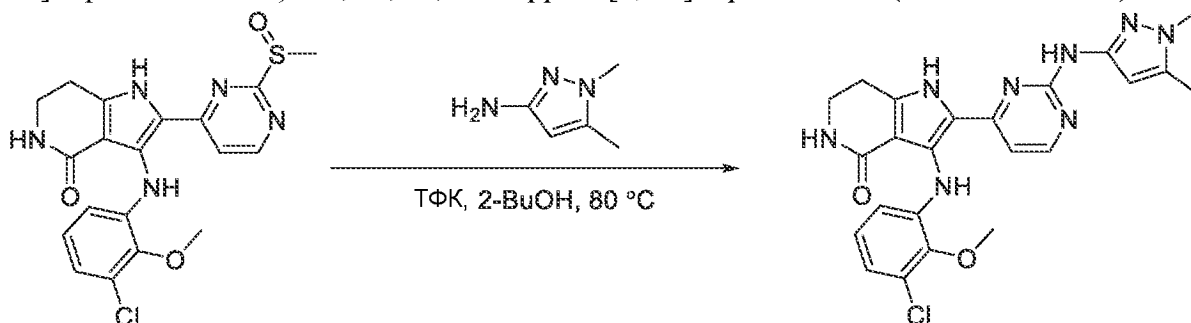


Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) в бутан-2-оле (3,50 мл) добавляют 1-(2,2-дифторэтил) пиразол-4-амин (71 мг, 0,48 ммоль, 3,00 экв.) и ТФК (37 мг, 0,32 ммоль, 2,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80 градусах С в атмосфере N₂. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 29% В - 59% В за 7 мин; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5; Количество прогонов:2) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиразол-4-ил]амино}пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (22 мг, 26,44%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 514,95.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,44 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,69 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 6,83-6,74 (м, 2H), 6,60-6,54 (м, 1H), 6,37-6,30 (м, 2H), 4,62-4,51 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,43-3,40 (м, 2H), 2,90 (т, *J*=6,6 Гц, 2H).

Пример 257. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1,5-диметилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 513**)

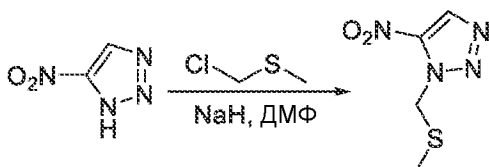


К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,185 ммоль, 1,00 экв.) и 1,5-диметилпиразол-3-амина (41,18 мг, 0,370 ммоль, 2 экв.) в бутан-2-оле (1,8 мл) добавляют ТФК (42,24 мг, 0,370 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, n; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 17% В - 27% В за 9 мин, 27% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,13) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1,5-диметилпиразол-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (30,2 мг, 33,06%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 478,95.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,50 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,10 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 6,95-6,73 (м, 2Н), 6,60 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 6,47-6,28 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 3,42 (с, 2Н), 2,88 (т, J=6,7 Гц, 2Н), 2,14 (с, 3Н).

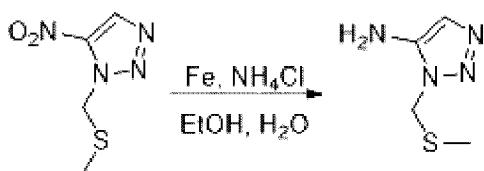
Пример 258. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[3-(метансульфонилметил)-1,2,3-триазол-4-ил]амино} пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 539)



К перемешиваемому раствору 4-нитро-3Н-1,2,3-триазола (2,00 г, 17,53 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют NaH (0,91 г, 22,79 ммоль, 1,30 экв., 60%) при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при 0 градусах С. К полученной выше смеси добавляют хлорметил метилсульфид (2,71 г, 28,05 ммоль, 1,60 экв.) порциями при 0°С при N₂. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 4 ч при комнатной температуре. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. Полученный раствор обесцвечивают добавлением H₂O. Полученную смесь экстрагируют ЭА (3x60 мл). Объединенные органические слои промывают NaCl (3x40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (9/1) с получением 1-[(метилсульфанил)метил]-5-нитро-1,2,3-триазола (900 мг, 29,17%) в виде белого масла.

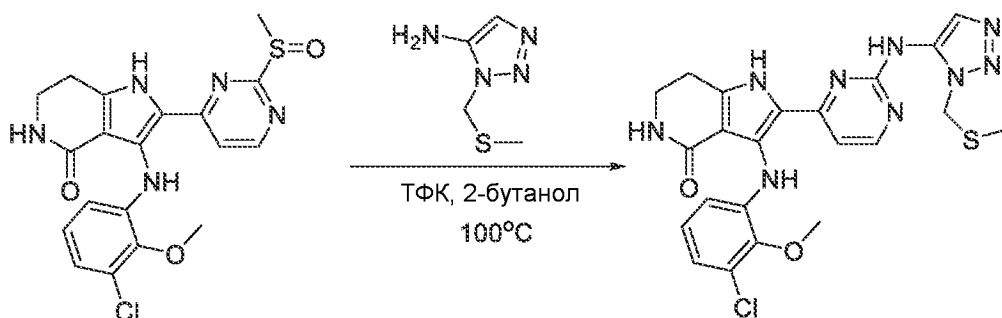
ЖХ-МС: М+Н найдено: 175,00.

¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,15 (с, 1Н), 5,41 (с, 2Н), 2,25 (с, 3Н).



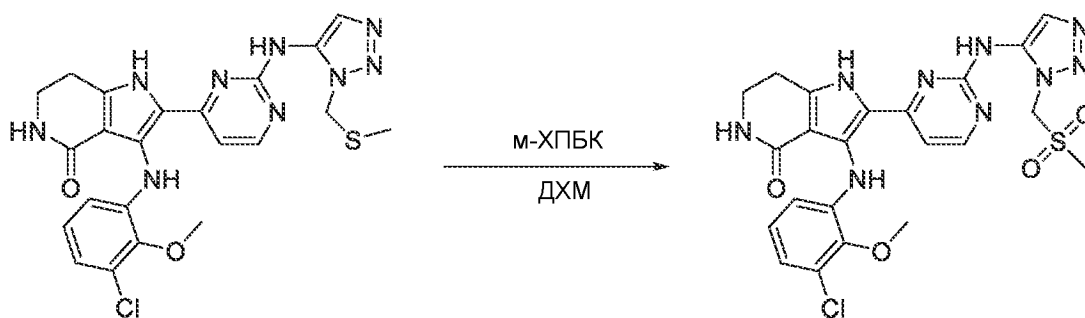
К раствору 1-[(метилсульфанил)метил]-5-нитро-1,2,3-триазола (0,20 г, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) и Fe (320 мг, 5,74 ммоль, 5,00 экв.) в EtOH (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляют NH₄Cl (614 мг, 11,48 ммоль, 10 экв.) и перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (1/1) с получением 3-[(метилсульфанил)метил]-1,2,3-триазол-4-амина (140 мг, 83,71%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 145,05.



К перемешиваемому раствору 3-[(метилсульфанил)метил]-1,2,3-триазол-4-амин (100 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.) и 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (75 мг, 0,17 ммоль, 0,25 экв.) в 2-бутиловом спирте (3 мл) добавляют 2-бутиловый спирт (3 мл) и ТФК (52,9 мг, 0,46 ммоль, 0,67 экв.) при 100 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100 градусах С. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Смесь нейтрализуют до рН 7 с Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагируют ДХМ/MeOH=10/1 (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Полученную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают ДХМ (2 мл), выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают ДХМ (3x2 мл) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-({3-[(метилсульфанил)метил]-1,2,3-триазол-4-ил}амино)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 9,01%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 512,05.

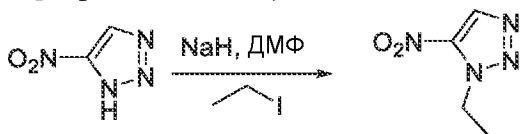


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-({3-[(метилсульфанил)метил]-1,2,3-триазол-4-ил}амино)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляют м-ХПБК (58,9 мг, 0,34 ммоль, 2,50 экв.) при 0 градусах С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 25 градусах С. Реакцию отслеживают ТСХ и ЖХМС. Полученный раствор обесцвечивают добавлением Na₂SO₃. Полученную смесь экстрагируют ДХМ/MeOH=10/1 (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают NaCl (3x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (150 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях ((2#SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и АЦН (35% АЦН до 65% за 7 мин); Датчик, УФ(254 нм) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{{3-(метансульфонилметил)-1,2,3-триазол-4-ил}амино}пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (4,5 мг, 5,81%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 544,05.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,49 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,85-6,68 (м, 3H), 6,31 (дд, J=7,5, 2,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,43 (тд, J=6,8, 2,4 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,93 (т, J=6,8 Гц, 2H).

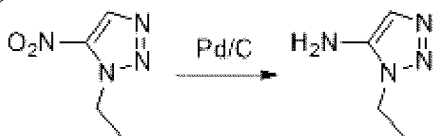
Пример 259. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(3-этил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 538**)



К перемешиваемому раствору 4-нитро-3H-1,2,3-триазола (1,0 г, 8,76 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (10 мл) добавляют NaH (0,37 г, 9,20 ммоль, 1,05 экв., 60%) порциями при 0 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусах С в атмосфере аргона. К полученной выше смеси добавляют этилийодид (1,78 г, 11,39 ммоль, 1,3 экв.) порциями при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением воды (10 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной

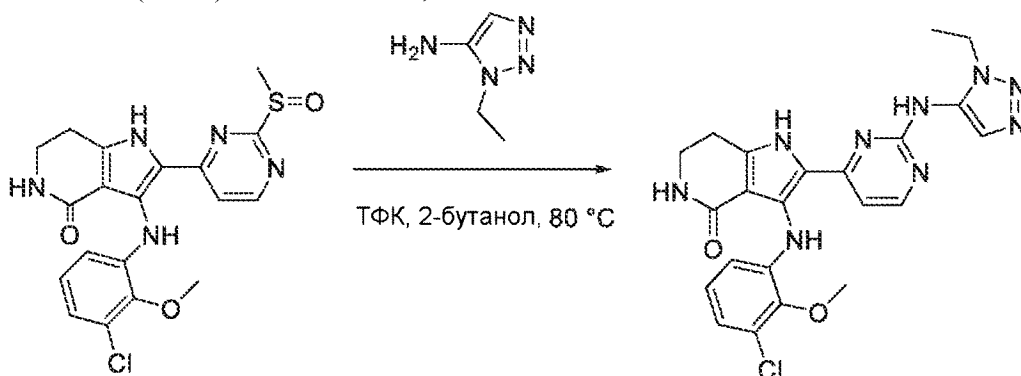
хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 1-этил-5-нитро-1,2,3-триазола (700 мг, 56,18%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (с, 1H), 4,59 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,51 (т, J=7,3 Гц, 3H).



К перемешиваемому раствору 1-этил-5-нитро-1,2,3-триазола (300 мг, 2,11 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (10 мл) добавляют Pd/C (100 мг, 0,09 ммоль, 0,04 экв., 10%) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOH (3x50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 3-этил-1,2,3-триазол-4-амин (170 мг, 71,82%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (M+H) $^+$ найдено: 112,95.



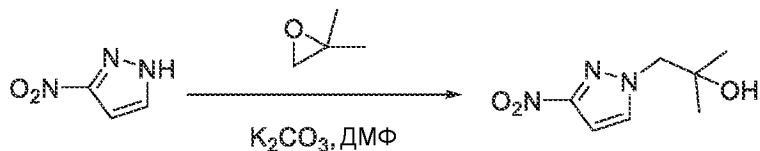
К перемешиваемой смеси 3-этил-1,2,3-триазол-4-амина (64 мг, 0,58 ммоль, 5 экв.) и 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-она (50 мг, 0,116 ммоль, 1,00 экв.) в бутан-2-оле (2 мл) добавляют ТФК (52 мг, 0,46 ммоль, 4 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 72 ч при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме и растворяют в ДМСО. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 19*250 мм, 10 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: MeOH--препаративная; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 61% В - 72% В за 11 мин, 72% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 9,48) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(3-этил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиримидин-4-она (5,4 мг, 9,72%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H) $^+$ найдено: 479,90.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,55 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,33-8,17 (м, 2H), 7,81 (с,

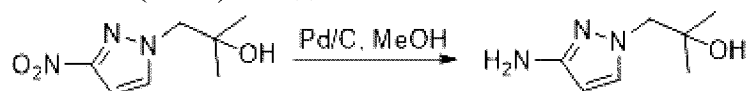
1H), 7,21 (с, 1H), 6,83-6,65 (м, 2H), 6,70 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,32 (м, $J=7,7, 2,0$ Гц, 1H), 4,36 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,42 (м, $J=6,8, 2,6$ Гц, 2H), 2,90 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 260. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 537)



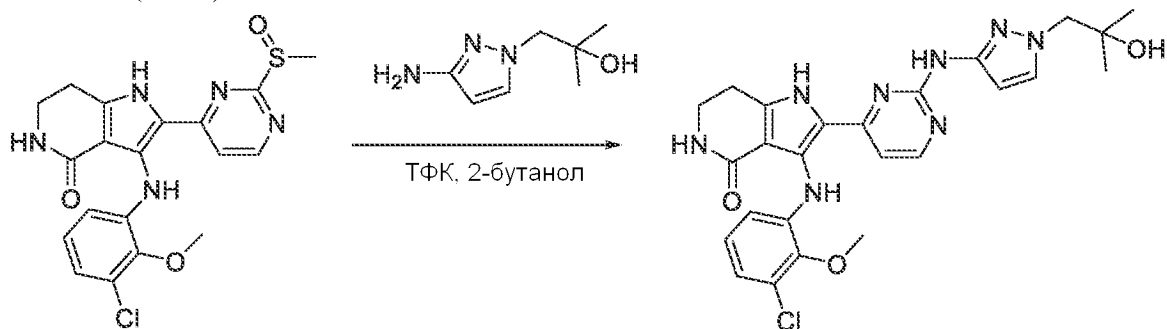
К перемешиваемой смеси 3-нитро-1H-пиразола (2 г, 17,69 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметилоксирана (2,55 г, 35,37 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют K_2CO_3 (3,67 г, 26,53 ммоль, 1,5 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 100 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА 3:1) с получением 2-метил-1-(3-нитропиразол-1-ил)пропан-2-ола (3,1 г, 94,65%) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 186.



К раствору 2-метил-1-(3-нитропиразол-1-ил)пропан-2-ола (1 г, 5,40 ммоль, 1,00 экв.) в 5 мл MeOH добавляют Pd/C (10%, 100 мг) в сосуде высокого давления. Смесь гидрируют при комнатной температуре под давление водорода 30 ф/кв. д. в течение 1 ч, фильтруют через слой Целита и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 10 мин; датчик, УФ 254 нм с получением 1-(3-аминопиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (250 мг, 20,88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 156.



К перемешиваемой смеси 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19

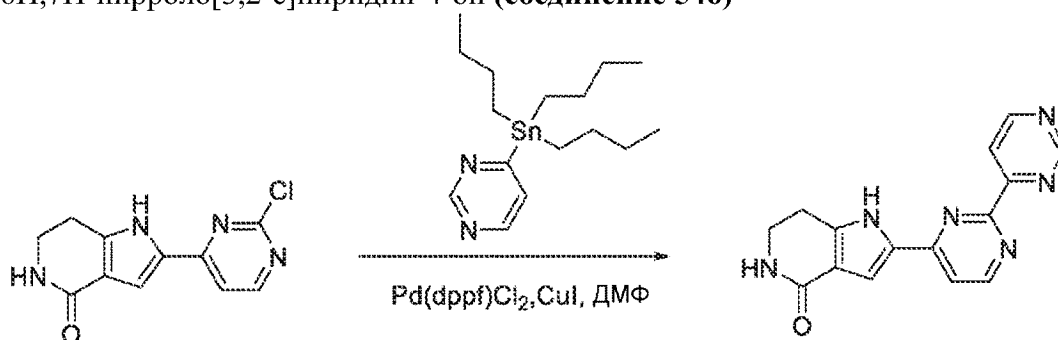
ммоль, 1,00 экв.) и 1-(3-аминопиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (144 мг, 0,93 ммоль, 5 экв.) в бутан-2-оле (4 мл) добавляют ТФК (42 мг, 0,37 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 3 дней при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (80 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 50% В за 8 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 5,7) с получением

3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-{[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (14,4 мг, 14,79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 523,30.

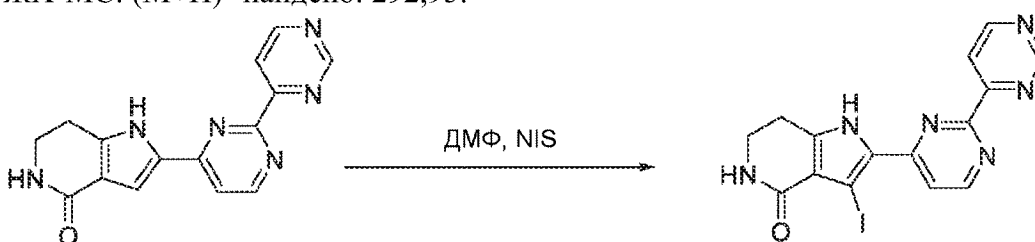
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 8,20 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,52 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,15 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,85-6,70 (м, 2Н), 6,70-6,59 (м, 2Н), 6,37-6,30 (м, 1Н), 4,71 (с, 1Н), 3,88 (д, J=8,3 Гц, 5Н), 3,39 (д, J=2,3 Гц, 2Н), 2,87 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 1,06 (с, 6Н).

Пример 261. 2-{[2,4'-бипиримидин]-4-ил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 546**)



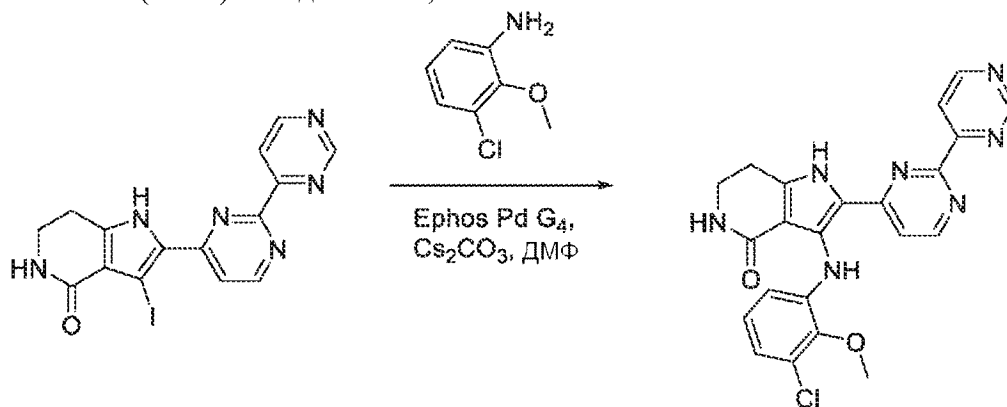
К перемешиваемому раствору 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,804 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (65,52 мг, 0,080 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (15,32 мг, 0,080 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют 4-(трибутилстаннил)пиримидин (326,58 мг, 0,884 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 130 комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 2-{[2,4'-бипиримидин]-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (120 мг, 51,04%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 292,95.



К перемешиваемому раствору 2-{[2,4'-бипиридин]-4-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (120,00 мг, 0,411 ммоль, 1 экв.) и NIS (92,36 мг, 0,411 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 30°C в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением насыщ. сульфита натрия (водн.) (0,5 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 2-{[2,4'-бипиридин]-4-ил}-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (150,00 мг, 87,37%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 419,00.

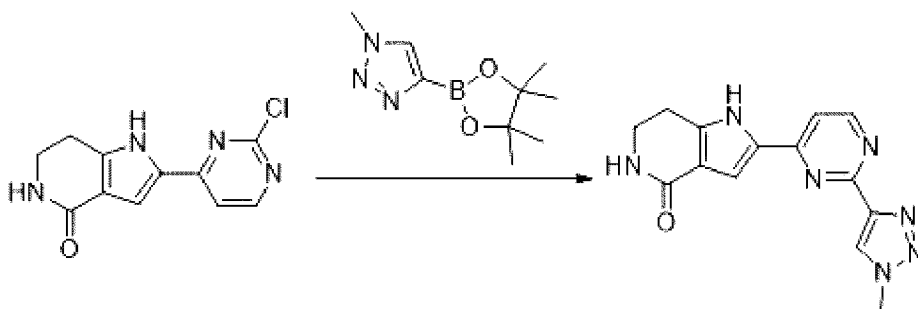


К перемешиваемой смеси 2-{[2,4'-бипиридин]-4-ил}-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,239 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (37,69 мг, 0,239 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1,5 мл) добавляют EPhos Pd G4 (65,89 мг, 0,072 ммоль, 0,3 экв.) и Cs_2CO_3 (155,82 мг, 0,478 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 3 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (50,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 50% В за 8 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,53) с получением 2-{[2,4'-бипиридин]-4-ил}-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,1 мг, 12,21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 448,20.

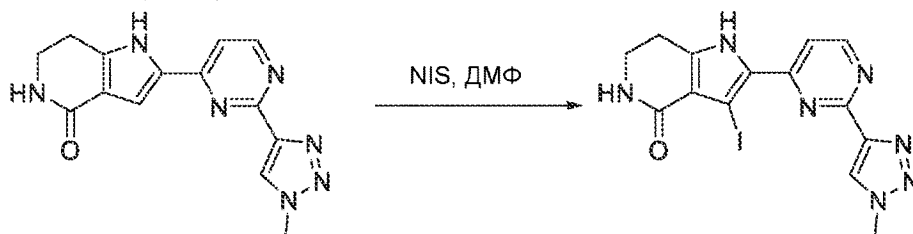
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,06 (с, 1Н), 9,37 (д, $J=1,4$ Гц, 1Н), 9,02 (д, $J=5,2$ Гц, 1Н), 8,76 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 8,48 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,29-7,23 (м, 2Н), 6,84-6,75 (м, 2Н), 6,34 (д, $J=5,8$, 1Н), 3,93 (с, 3Н), 3,45 (т, $J=7,8$, 3,9 Гц, 2Н), 2,95 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н).

Пример 262. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 545**)



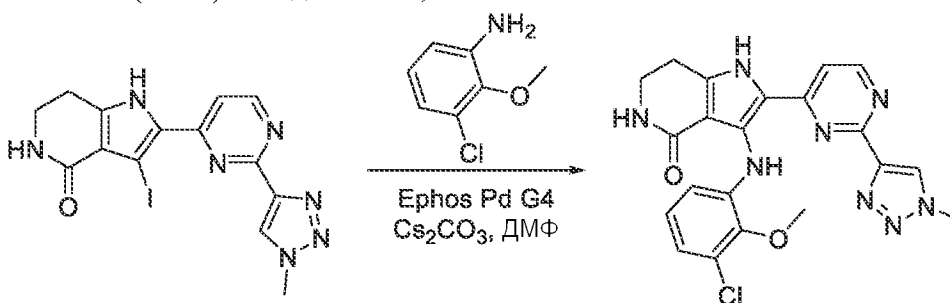
К перемешиваемому раствору 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,402 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3-триазола (100,89 мг, 0,482 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (32,76 мг, 0,040 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60,00 мг, 50,52%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 296,2.



К перемешиваемому раствору 2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,00 мг, 0,169 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляют NIS (38,09 мг, 0,169 ммоль, 1 экв.) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 40°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (30:1) с получением 3-йод-2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70,00 мг, 98,15%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 421,90.



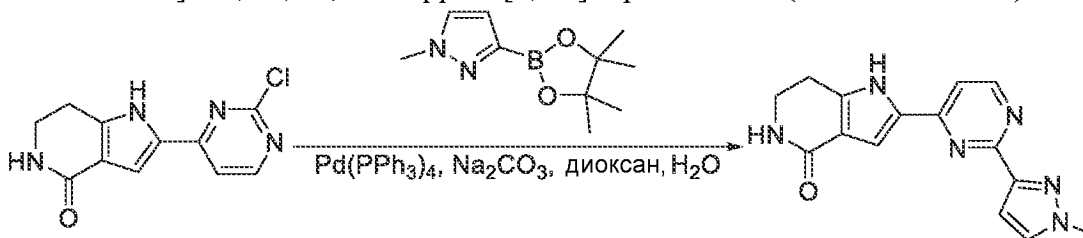
К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-

метоксианилина (22,45 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos Pd G4 (65,42 мг, 0,071 ммоль, 0,50 экв.) и Cs₂CO₃ (92,83 мг, 0,284 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 3 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением неочищенного 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (40 мг) в виде желтого масла. Неочищенный продукт (40,00 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 49% В за 8 мин, 49% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,32) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (2,8 мг, 4,21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 451,05.

¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,97 (с, 1Н), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 6,88 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 6,84-6,68(м, 2Н), 6,38-6,32 (м, 1Н), 5,33 (с, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 4,09 (с, 3Н), 3,64-3,60 (м, 2Н), 3,01 (т, J=6,8 Гц, 2Н).

Пример 263. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 544**)



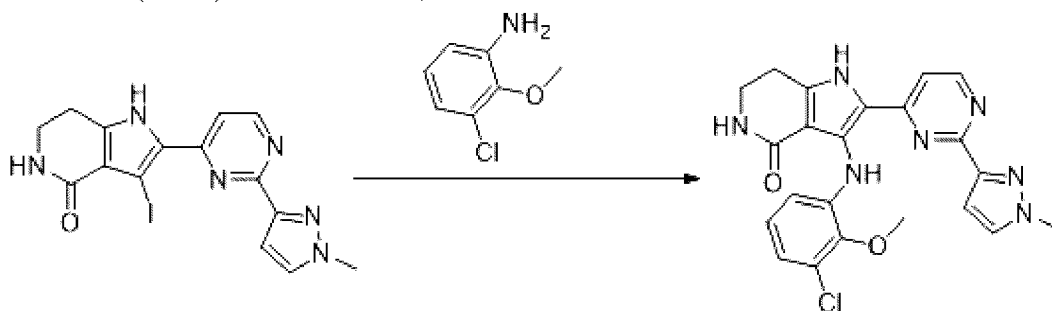
К перемешиваемой смеси 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,402 ммоль, 1,00 экв.) и 1-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (100,41 мг, 0,482 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (4,00 мл) и H₂O (0,80 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (46,47 мг, 0,040 ммоль, 0,10 экв.) и Na₂CO₃ (85,24 мг, 0,804 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 90 градусах С в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 83,65%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 294,95.



К перемешиваемой смеси 2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,340 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляют NIS (76,44 мг, 0,340 ммоль, 1,00 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию отслеживают ЖХМС. Реакцию гасят насыщ. гипосульфитом натрия (водн.) при 0 градусах С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×10 мл) с получением 3-йод-2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (105,00 мг, 69,86%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 420,85.

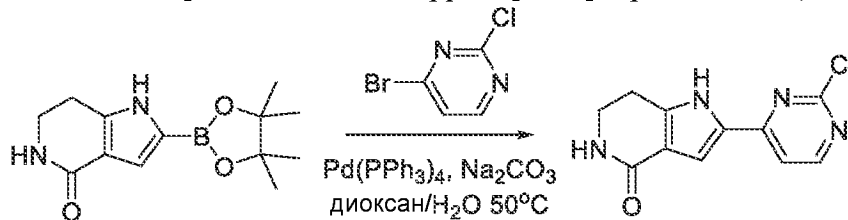


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100,00 мг, 0,238 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (37,50 мг, 0,238 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют EPhos Pd G4 (12,73 мг, 0,024 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (155,07 мг, 0,476 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Реакцию отслеживают ЖХМС. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (50,0 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (50 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 28% В - 58% В за 7 мин, 58% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 5,92) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (38,0 мг, 35,28%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 451,00.

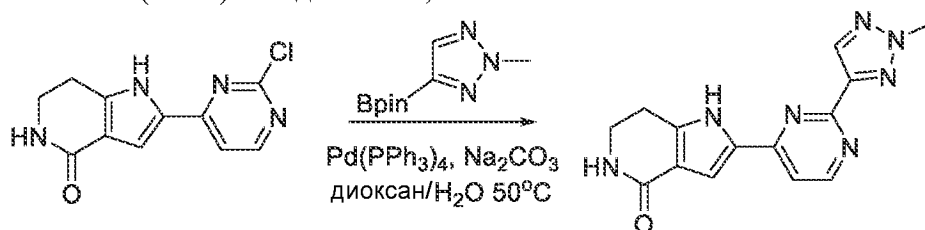
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,55 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,87-6,75 (м, 2H), 6,37 (дд, $J=6,1, 3,6$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 3,43 (тд, $J=6,5, 2,4$ Гц, 2H), 2,93 (т, $J=6,7$ Гц, 2H).

Пример 264. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 543**)



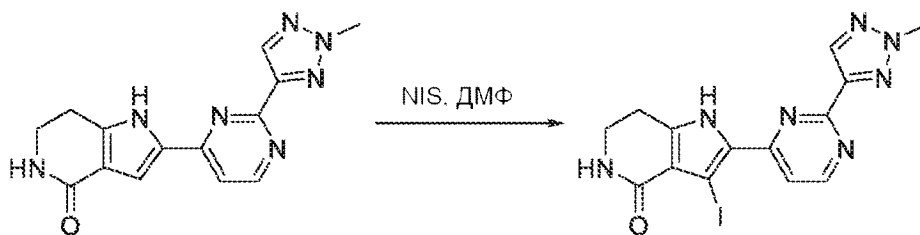
К перемешиваемому раствору 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (1626,14 мг, 6,204 ммоль, 1,2 экв.) и 4-бром-2-хлорпиримидина (1000 мг, 5,170 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1194,84 мг, 1,034 ммоль, 0,2 экв.) и Na_2CO_3 (1095,88 мг, 10,340 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают EtOAc (3×5 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (852 мг, 66,27%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 249,2.



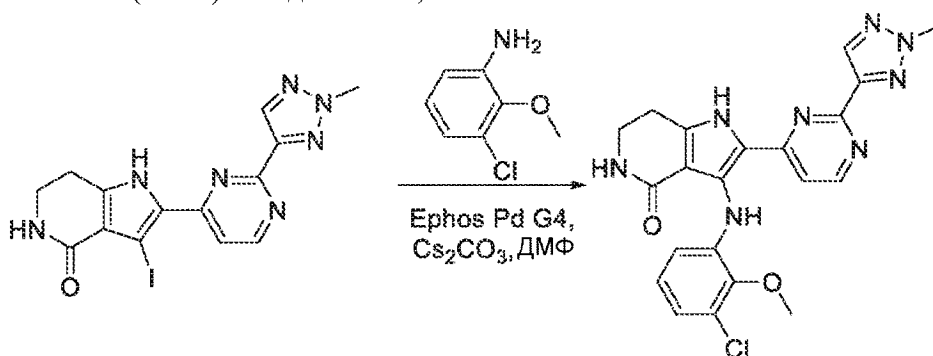
К перемешиваемой смеси 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг, 0,80 ммоль, 1 экв.) и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3-триазола (201,8 мг, 0,97 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл, 0,06 ммоль) и H_2O (1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (185,9 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) и Na_2CO_3 (170,5 мг, 1,61 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) с получением 2-[2-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (150 мг, 63,16%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 296.



К перемешиваемой смеси 2-[2-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (150 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляют NIS (137,14 мг, 0,61 ммоль, 1,2 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакцию гасят насыщ. сульфитом натрия (водн.) при комнатной температуре. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой (3×10 мл). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 3-йод-2-[2-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 421,9.

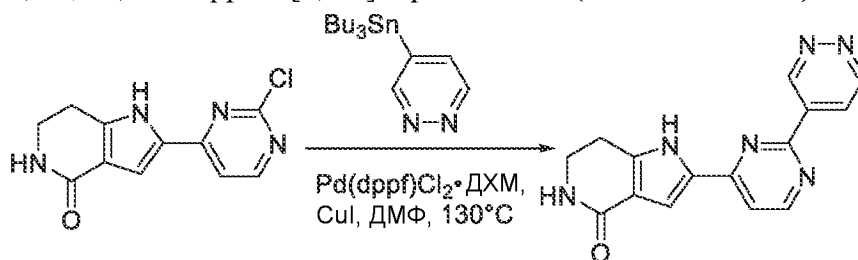


К перемешиваемой смеси 3-йод-2-[2-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,22 ммоль, 1 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (36,14 мг, 0,23 ммоль, 1,05 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют Ephos Pd G4 (20,06 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (142,33 мг, 0,44 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 26% В - 50% В за 9 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(2-метил-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,5 мг, 16,45%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 451,00.

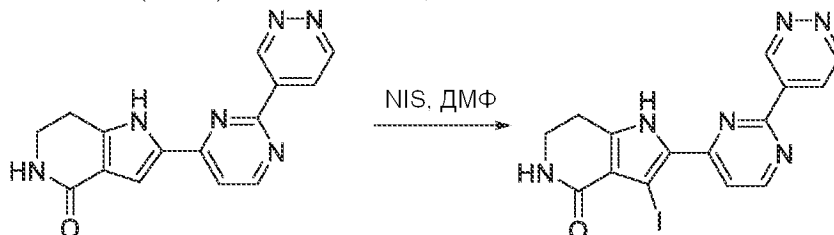
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,25 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,88-6,72 (м, 2H), 6,46-6,26 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,92 (с, 2H), 3,44 (тд, J=6,8, 2,5 Гц, 2H), 2,94 (т, J=6,7 Гц, 2H).

Пример 265. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(пиридазин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 542**)



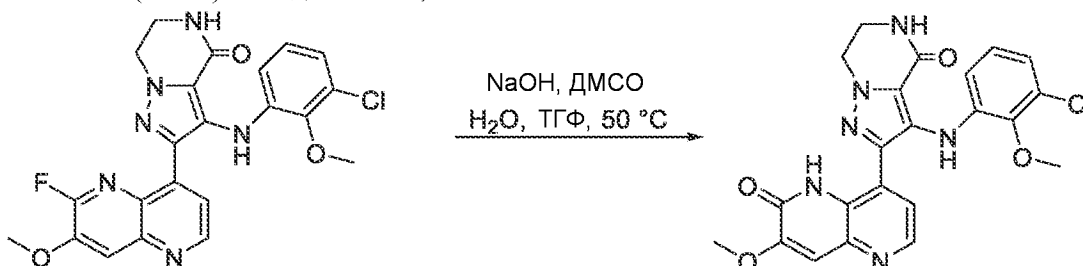
К раствору 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (150 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.), CuI (11 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (49 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют 4-(трибутилстаннил)пиридазин (240 мг, 0,65 ммоль, 1,08 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 130 градусах С в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением KF (насыщ.) (5,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 2-[2-(пиридазин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (110 мг, 62,39%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 293,2.



К перемешиваемому раствору 2-[2-(пиридазин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (90 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют NIS (69 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят добавлением Na₂SO₃ (насыщ.) (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением 3-йод-2-[2-(пиридазин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (70 мг, 54,36%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 418,85.

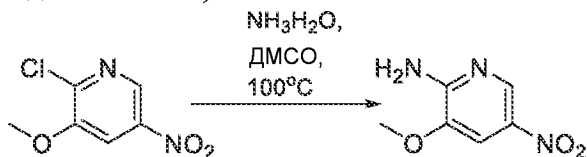


К перемешиваемому раствору 3-йод-2-[2-(пиридазин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (60 мг, 0,143 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (93,49 мг, 0,286 ммоль, 2 экв.) и EPhos Pd G4 (39,54 мг, 0,043 ммоль, 0,3 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют 3-хлор-2-метоксианилин (20,35 мг, 0,129 ммоль, 0,9 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (30 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 23% В - 48% В за 8 мин, 48% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 8,85) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(пиридазин-4-ил)пиримидин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (16,5 мг, 25,14%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 447,90.

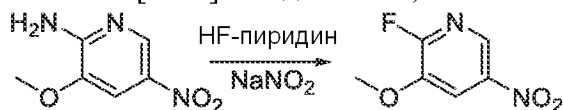
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,17 (с, 1Н), 10,23 (с, 1Н), 9,45 (д, 1Н), 8,74 (д, 1Н), 8,55-8,49 (м, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,16 (д, 1Н), 6,85-6,76 (м, 2Н), 6,34-6,31 (м, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,48-3,46 (м, 2Н), 2,97 (т, 2Н).

Пример 266. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(7-метокси-6-{[1-(проп-2-еноил)пиперидин-4-ил]окси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 554)



Раствор 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридина (6,6 г, 35,00 ммоль, 1,00 экв.) в NH₃H₂O (75 мл) и ДМСО (75 мл) перемешивают в течение 8 ч при 100 градусах С. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют H₂O (20 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенную смесь продукта применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки с получением 3-метокси-5-нитропиридин-2-амина (5,6 г, 94,60%) в виде желтого твердого вещества.

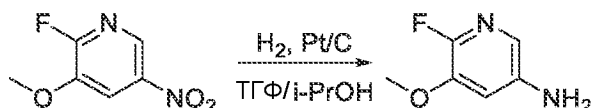
ЖХ-МС: [М-Н]⁻ найдено: 169,9.



К перемешиваемому раствору 3-метокси-5-нитропиридин-2-амина (5,5 г, 32,5 ммоль, 1 экв.) в 70% масс. HF-пиридина (110 мл) добавляют нитрит натрия (2,7 г, 39,1

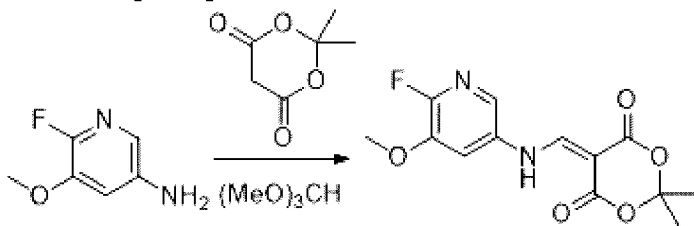
ммоль, 1,2 экв.) порциями при 0 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят льдом/водой при 0 градусах С. Смесь подщелачивают до pH 9 насыщенным Na_2CO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x400 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном/ EtOAc (1:1) с получением 2-фтор-3-метокси-5-нитропиридина (4,2 г, 75%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ найдено: 173,05.



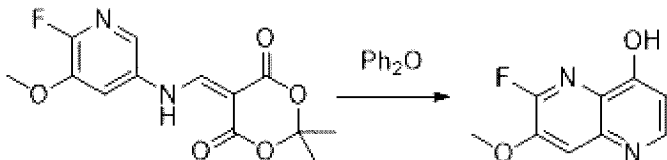
Раствор 2-фтор-3-метокси-5-нитропиридина (1 г, 5,81 ммоль, 1,00 экв.) и Pt/C (1,13 г, 0,58 ммоль, 0,1 экв., 10%) в ТГФ (2 мл) и $i\text{-PrOH}$ (2 мл) перемешивают в течение ночи при 45 градусах С в атмосфере водорода. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2x100 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 6-фтор-5-метоксипиридин-3-амин (0,8 г, 96,88%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ найдено 142,90.



Раствор 6-фтор-5-метоксипиридин-3-амин (3 г, 21,13 ммоль, 1 экв.) и кислоты Мелдрума (3,2 г, 21,13 ммоль, 1,00 экв.) в триметилортоформиате (20 мл) перемешивают в течение 2 ч при 108 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Это дает 5-{{{6-фтор-5-метоксипиридин-3-ил}амино}метилен}-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (6,2 г, 99%) в виде коричневого твердого вещества.

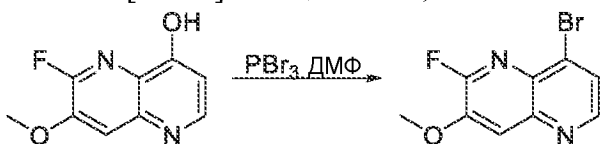
ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 295,1.



Раствор 5-{{{6-фтор-5-метоксипиридин-3-ил}амино}метилен}-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (6 г, 20,27 ммоль, 1 экв.) в дифениловом эфире (40 мл) перемешивают в течение 1 ч при 250 градусах С в атмосфере аргона. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляют Et_2O (20 мл). Выпавшие в осадок

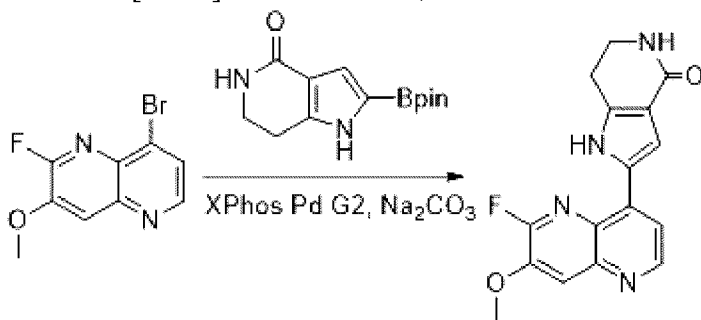
твердые вещества собирают фильтрацией и промывают Et_2O (2x100 мл). Это дает 6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ол (3,8 г, 26,33%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 195,2.



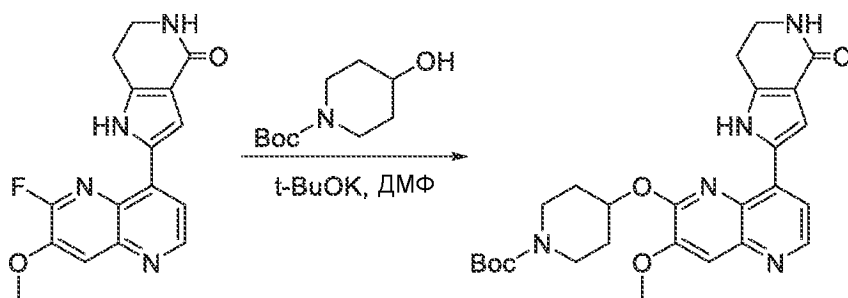
Раствор 6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ола (1 г, 5,15 ммоль, 1,00 экв.) и PBr_3 (1,39 г, 5,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (28,00 мл) перемешивают в течение 2 ч при 45 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасят льдом/водой при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2 x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x60 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ EtOAc (1:1) с получением 8-бром-2-фтор-3-метокси-1,5-нафтиридина (1,1 г, 77,6%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 257,1.



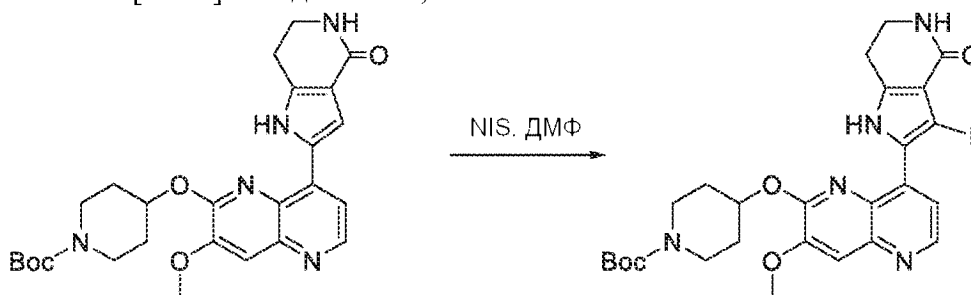
К раствору 8-бром-2-фтор-3-метокси-1,5-нафтиридина (360 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (440 мг, 1,68 ммоль, 1,20 экв.) в 1,4-диоксане (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляют натрий метанпероксоат натрия (299 мг, 2,80 ммоль, 2,00 экв.) и прекатализатор 2 поколения XPhos (110 мг, 0,14 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 4 ч при 50 градусах С в атмосфере азота, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (250 мг, 57,16%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 313,1.



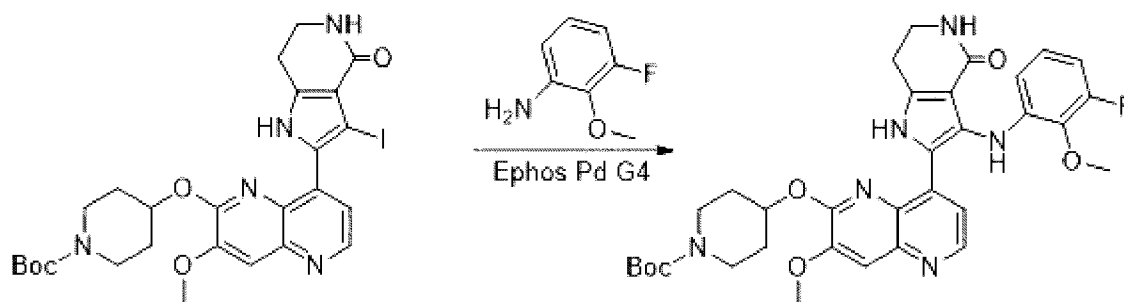
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (193,34 мг, 0,960 ммоль, 3 экв.) в *t*-BuOK (1М в ТГФ, 0,35 мл, 0,352 ммоль, 1,1 экв.) добавляют раствор 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию гасят водой (2 мл) при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 4-[(3-метокси-8-{4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 494,15.



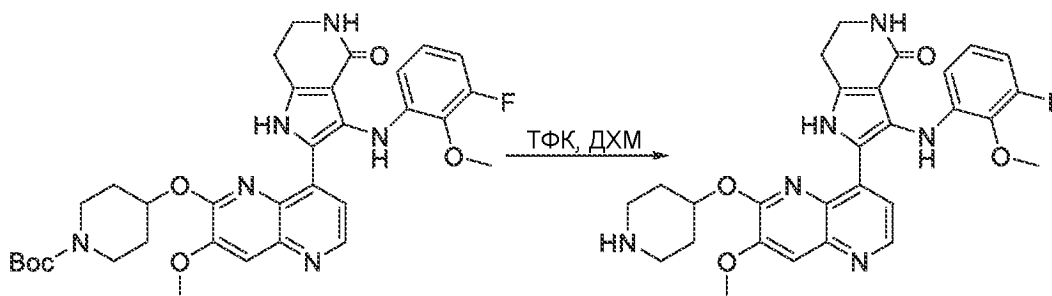
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[(3-метокси-8-{4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (4,00 мл) добавляют NIS (54 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию гасят добавлением гипосульфита натрия (насыщ.) (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 4-[(8-{3-йод-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 86,32%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 620,05.



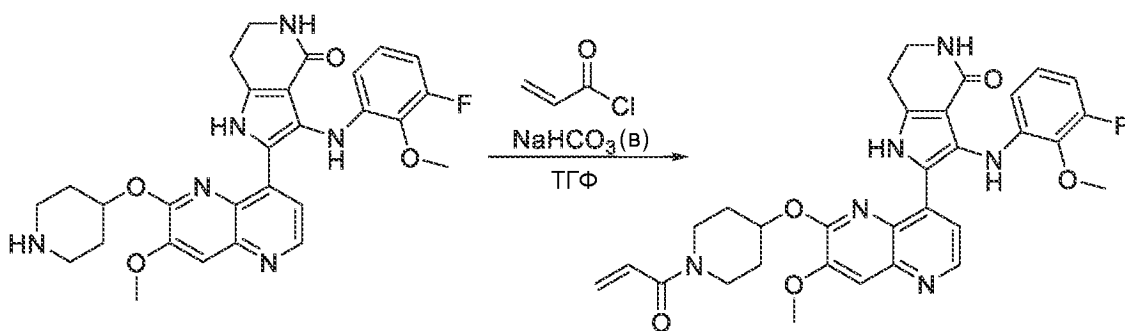
К перемешиваемой смеси цезий метанпероксиата трет-бутила 4-[(8-{3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата цезия (100 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), Cs₂CO₃ (115 мг, 0,35 ммоль, 2,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (50 мг, 0,35 ммоль, 2 экв.) в диметилформаиде (2,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (16 мг, 0,018 ммоль, 0,10 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 4-[(8-{3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 97,91%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 633,15.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[(8-{3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) по каплям при 0°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 533,15.

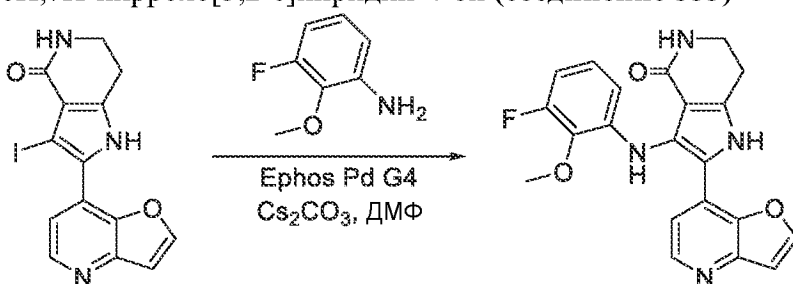


К перемешиваемому раствору 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[7-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (84 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в NaHCO₃ (насыщ.) (4,00 мл) и тетрагидрофуране (4,00 мл) добавляют акрилоилхлорид (14,28 мг, 0,158 ммоль, 1 экв.) по каплям при 0°С в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 46% В за 9 мин, 46% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,28) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(7-метокси-6-{[1-(проп-2-еноил)пиперидин-4-ил]окси})-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,1 мг, 20,06%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [M+H]⁺ найдено: 586,95.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,31 (с, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 7,74 (д, 2Н), 7,46 (д, 1Н), 6,69-6,48 (м, 3Н), 6,31-6,37 (м, 1Н), 6,03-6,07 (м, 1Н), 5,73-5,77 (м, 1Н), 5,50-5,44 (м, 1Н), 5,29 (с, 1Н), 4,14 (д, 3Н), 3,88-4,02 (м, 6Н), 3,64-3,74 (м, 3Н), 3,00 (т, 2Н), 2,40-2,20 (д, 4Н).

Пример 267. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (**соединение 553**)



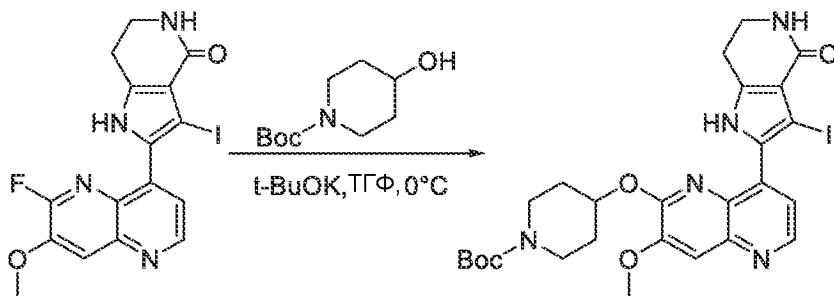
К перемешиваемой смеси 2-{фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-ил}-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (80 мг, 0,211 ммоль, 1,00 экв.) и цезий метанпероксоат цезия (137,92 мг, 0,422 ммоль, 2 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляют Ephos Pd G4 (19,38 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилин (26,80 мг, 0,190 ммоль, 0,9 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/МеОН (10:1) с получением неочищенного продукта (62 мг). Неочищенный продукт (62 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 20% В - 50% В за 7 мин, 50% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,12) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{фууро[3,2-*b*]пиридин-7-ил}-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-она (42,8 мг, 51,02%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 393,25.

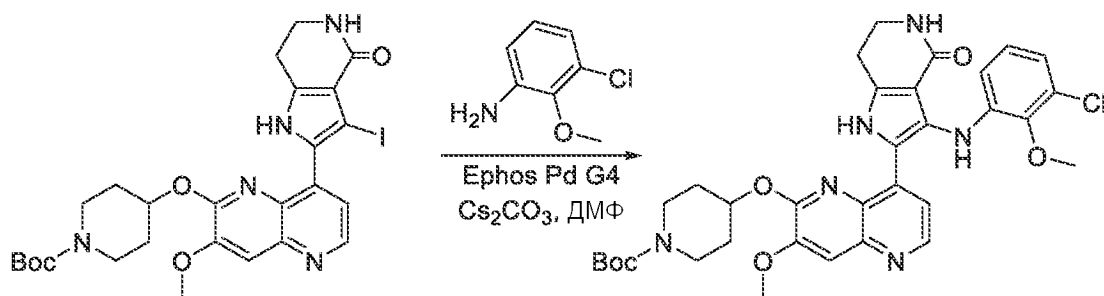
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,58 (с, 1Н), 8,33-8,29 (м, 2Н), 7,54 (с, 1Н), 7,23-7,11 (м, 3Н), 6,59-6,43 (м, 2Н), 5,99 (д, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,42-3,45 (м, 2Н), 2,93-2,89 (м, 2Н).

Пример 268. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(7-метокси-6-{[1-(проп-2-еноил)пиперидин-4-ил]окси}-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (соединение 731)



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (193 мг, 0,96 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют 2-(6-фтор-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-4-он (100 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) и *t*-BuOK (1М в ТГФ, 0,35 мл, 0,35 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0 С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением трет-бутил 4-[(3-метокси-8-{4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 82,26%) в виде желтого твердого вещества.

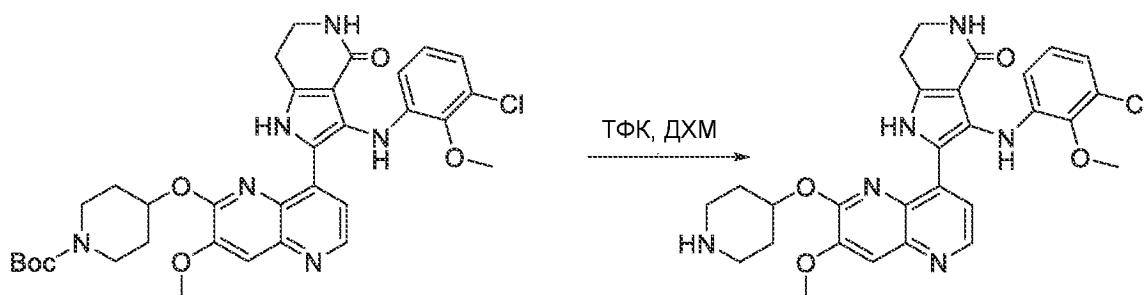
ЖХ-МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ найдено: 494,15.



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-[(8-{3-йод-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-

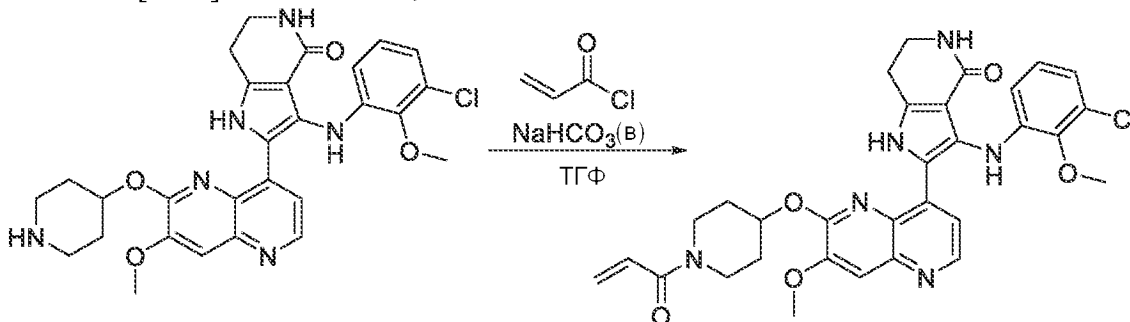
карбоксилата (120 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (30 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в диметилформамиде (3,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (17 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (126 мг, 0,38 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 4-[(8-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 95,43%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: [М-Н]⁺ найдено: 649,30.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[(8-{3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (0,8 мл) добавляют ТФК (0,20 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки

ЖХ-МС: [М-Н]⁺ найдено: 549,10.



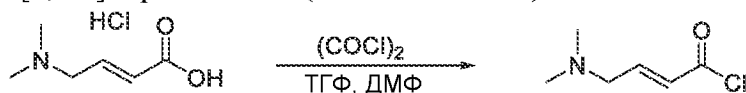
К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[7-метокси-6-(пиперидин-4-илокси)-1,5-нафтиридин-4-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (84 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в NaHCO₃ (насыщ.) (4,00 мл) и ТГФ (4,00 мл) добавляют акрилоилхлорид (14 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка,

30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 46% В за 10 мин, 46% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(7-метокси-6-[[1-(проп-2-еноил)пиперидин-4-ил]окси]-1,5-нафтиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23,2 мг, 24,81%) в виде желтого твердого вещества.

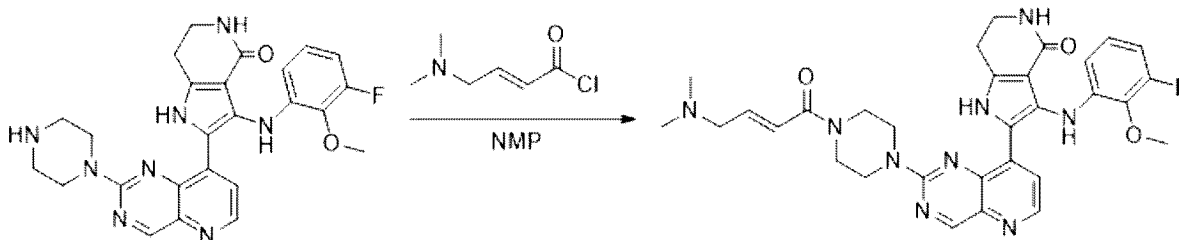
ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено: 603,25.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,32 (с, 1Н), 8,43 (д, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,41 (д, 1Н), 6,91-6,75 (м, 1Н), 6,69-6,59 (м, 2Н), 6,37-6,31 (м, 1Н), 6,20-6,17 (м, 1Н), 5,77-5,73 (м, 1Н), 5,45 (т, 1Н), 5,28 (с, 1Н), 4,12 (с, 3Н), 4,03 (с, 3Н), 3,99-3,80 (м, 3Н), 3,75-3,62 (м, 3Н), 2,99 (т, 2Н), 2,30-2,10 (м, 4Н).

Пример 269. 2-(2-{4-[(2Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]пиперазин-1-ил} пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 577**)



К перемешиваемому раствору гидрохлорида (2Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (100 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) и 1 капле ДМФ добавляют $(\text{COCl})_2$ (84 мг, 0,66 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C. ТСХ (ДХМ:МеОН=5:1) показывает обнаружение нового пятна. Полученную смесь применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

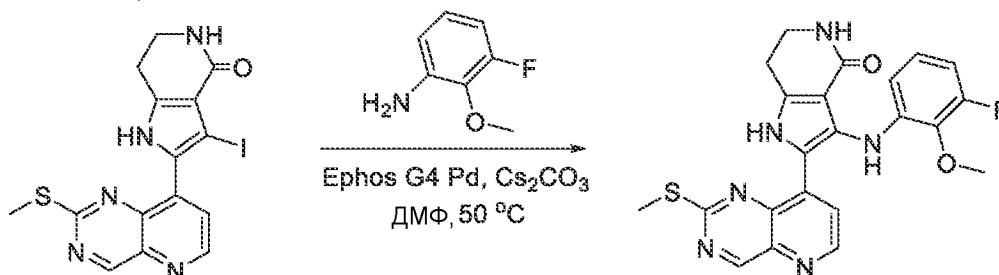


К перемешиваемому раствору 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (3 мл) добавляют раствор (2Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноилхлорида (30 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в 1 мл ТГФ по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 40% В за 10 мин, 40% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) с получением 2-(2-{4-[(2Е)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]пиперазин-1-ил} пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (19,0 мг, 14,78%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 600,05.

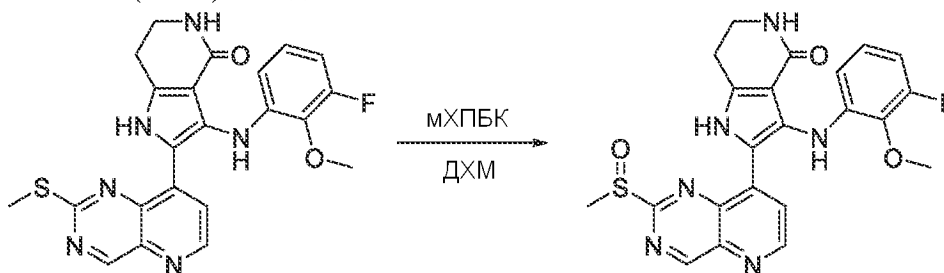
^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 12,71 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,43 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,02-6,90 (м, 1H), 6,73-6,40 (м, 3H), 6,08-6,01 (м, 1H), 5,30 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,29-3,73 (м, 11H), 3,73-3,63 (м, 2H), 3,19 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,35 (с, 6H).

Пример 270. 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (соединение 576)



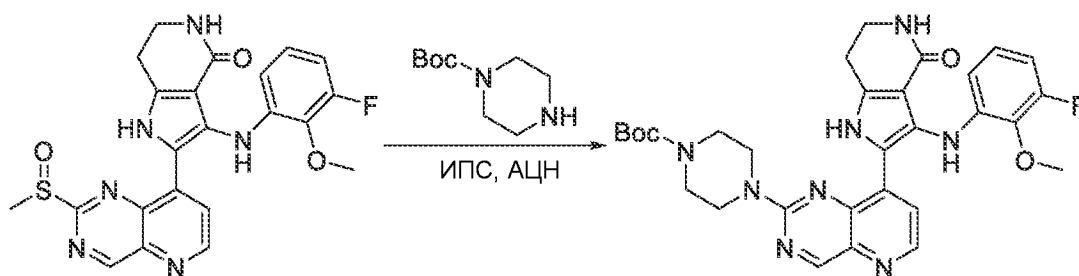
К раствору 3-йод-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (330 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-метоксианилина (117 мг, 0,83 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФ добавляют Cs_2CO_3 (738 мг, 2,26 ммоль, 3,00 экв.), Ephos Pd G4 (69 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) с получением 2-бром-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-4-она (226 мг, 66,47%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 451.



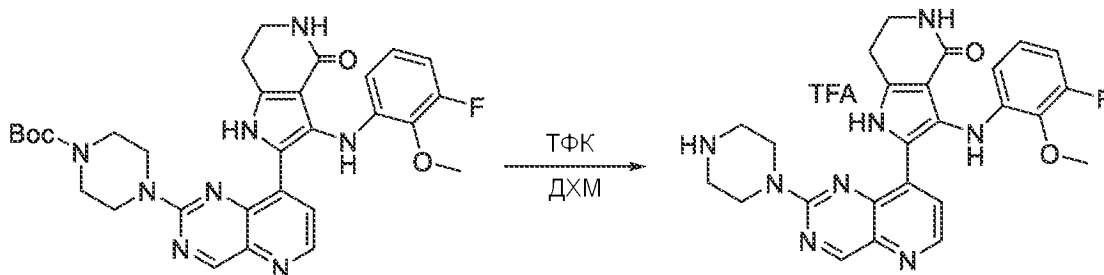
В герметично закрытую пробирку добавляют 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(метилсульфанил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (206 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (15 мл), при 0°C , добавляют м-ХПБК (87 мг, 0,50 ммоль, 1,10 экв.) в ДХМ и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением воды (20 мл) при 25°C . Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2×50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (200 мг). Неочищенный продукт применяют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено: 467.



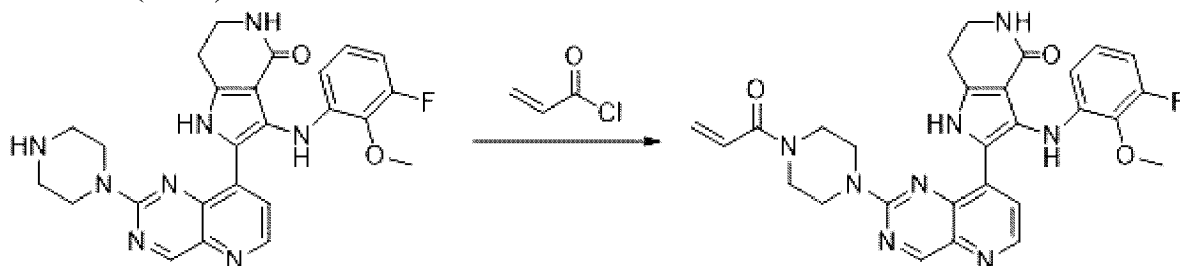
В герметично закрытую пробирку добавляют 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-метансульфинилпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он (206 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (411 мг, 2,21 ммоль, 5,00 экв.) в ИПС (5 мл) и АЦН (5 мл) перемешивают в течение ночи при 70°C в атмосфере N₂. Полученную смесь концентрируют в вакууме с получением трет-бутил 4-(8-{3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-ил}пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, неочищенный) в виде коричнево-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 589.



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(8-{3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-4-оксо-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-ил}пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл) добавляют ТФК (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой (подвижная фаза, MeCN в воде, 0% - 100%) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-она; трифторуксусной кислоты (300 мг, 73,27%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 489.



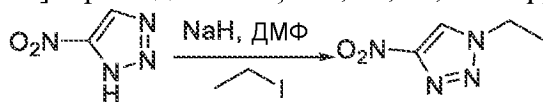
К перемешиваемому раствору 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-(пиперазин-

1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляют NaHCO₃ (0,1 мл) при 0°C. К полученной выше смеси добавляют акрилоилхлорид (17 мг, 0,184 ммоль, 0,90 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Желаемый продукт может быть определен ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep C18 OBD Колонка, 30*100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.Н₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 27% В - 40% В за 10 мин, 40% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 9,67) с получением 3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (13,8 мг, 11,82%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 543,05.

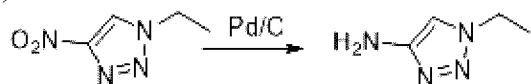
¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 12,63 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,36 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,68-6,40 (м, 3H), 6,38-6,30 (м, 1H), 6,02-5,92 (м, 1H), 5,80-5,68 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,22-3,67 (м, 11H), 3,61 (м, 2H), 2,93 (т, J=6,7 Гц, 2H).

Пример 271. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-этил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 594**)



К перемешиваемому раствору 4-нитро-3H-1,2,3-триазола (1,0 г, 8,77 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляют NaH (0,37 г, 9,21 ммоль, 1,05 экв., 60%) порциями при 0 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусах С в атмосфере аргона. К полученной выше смеси добавляют этилийодид (1,78 г, 11,40 ммоль, 1,30 экв.) порциями при 0 градусах С. Полученную смесь перемешивают в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением воды (10 мл) при 0 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают водой (3x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 1-этил-4-нитро-1,2,3-триазола (700 мг, 56,18%) в виде желтого масла.

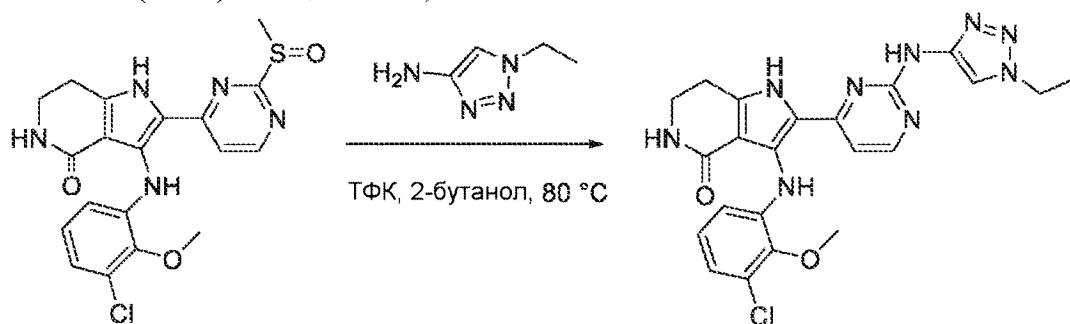
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,71 (с, 1H), 4,59 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,51 (т, J=7,3 Гц, 3H).



К перемешиваемому раствору 1-этил-4-нитро-1,2,3-триазола (120 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (6 мл) добавляют Pd/C (25 мг, 21% масс./масс.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3x30 мл). Фильтрат концентрируют при

пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (2:1) с получением 1-этил-1,2,3-триазол-4-амина (90 мг, 95,05%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 113,4.

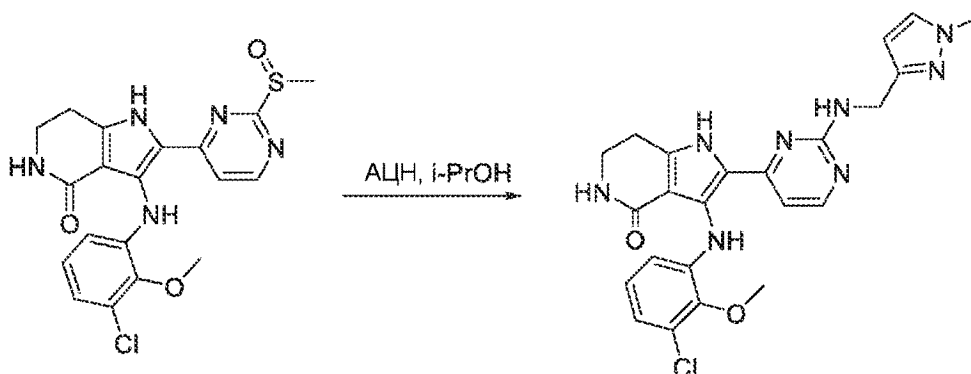


К перемешиваемому раствору 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в 2-бутаноле (2 мл) добавляют 1-этил-1,2,3-триазол-4-амин (208 мг, 1,85 ммоль, 10,00 экв.) и ТФК (42 мг, 0,37 ммоль, 2,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивают в течение 36 ч при 80 градусах С в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 32% В - 55% В за 7 мин, 55% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 6,62) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-{2-[(1-этил-1,2,3-триазол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (21,2 мг, 23,13%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 479,95.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,20 (т, J=2,6 Гц, 1H), 6,83-6,72 (м, 2H), 6,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,36-6,27 (м, 1H), 4,38-4,28 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,46-3,37 (м, 2H), 2,91 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,43 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 272. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[1-(метилпирозол-3-ил)метил]амино]пиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 709**)

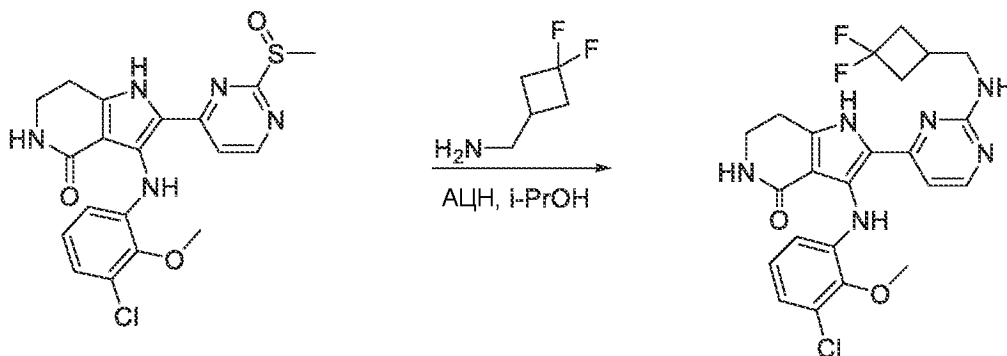


Раствор 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) и (1-метил-1Н-пирозол-3-ил)метанамина (206 мг, 1,85 ммоль, 10,00 экв.) в АЦН (1,00 мл) и *i*-PrOH (1,00 мл) перемешивают в течение ночи при 80 градусах С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep OBD C18 Колонка, 30*150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 52% В за 7 мин, 52% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 6,5) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[1-метилпирозол-3-ил)метил]амино]пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (4,2 мг, 4,71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 479,30.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,62 (с, 1Н), 8,08 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,56 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 6,83-6,72 (м, 3Н), 6,47 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 6,38-6,36 (м, 1Н), 6,12 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 4,52 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,46-3,36 (м, 2Н), 2,89-2,87 (м, 2Н).

Пример 273. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[3,3-дифторциклобутил)метил]амино]пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 711**)

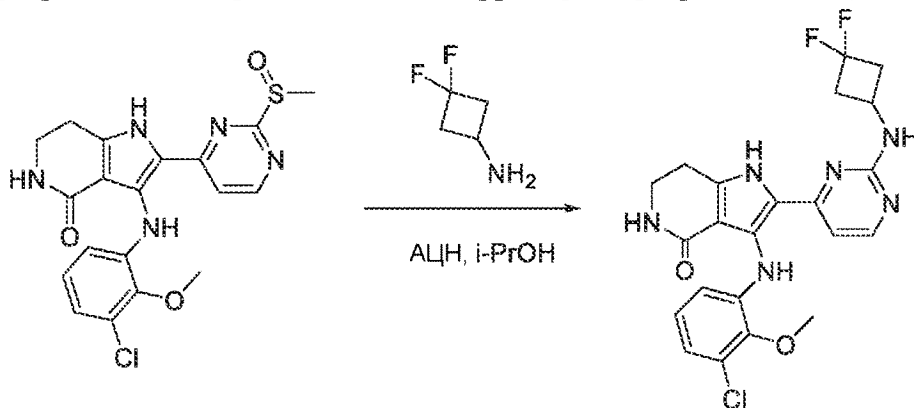


В 10-мл герметично закрытую пробирку, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещают 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (80,00 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.), АЦН (1,00 мл, 0,024 ммоль, 0,13 экв.), *i*-PrOH (1,00 мл), 1-(3,3-дифторциклобутил)метанамин (224 мг, 1,85 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при 110 градусах С. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (50 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 19% В - 37% В за 8 мин, 37% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,68) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-[[3,3-дифторциклобутил)метил]амино]пиримидин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (11,9 мг, 13,13%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 489,30.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,08 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,12 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,80-6,74 (м, 2H), 6,54 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,42-6,40 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,42-3,39 (м, 4H), 2,88 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,38-2,26 (м, 3H).

Пример 274. 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 712**)

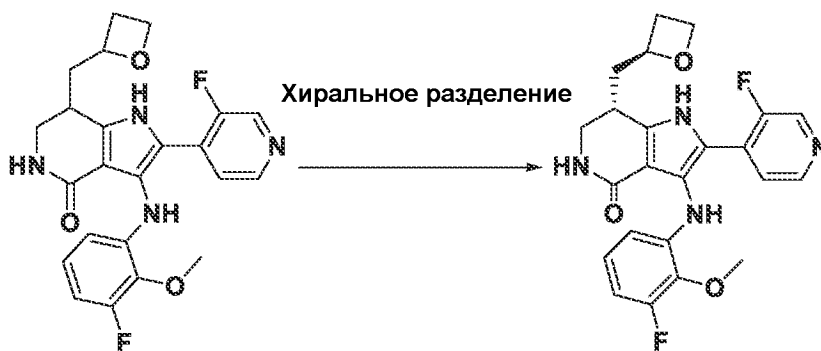


В 10-мл герметично закрытую пробирку, продутую и поддерживаемую в инертной атмосфере аргона, помещают 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-(2-метансульфинилпиримидин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (80,00 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.), АЦН (1,00 мл), i-PrOH (1,00 мл), 3,3-дифторциклобутан-1-амин (198 мг, 1,85 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при 110 градусах С. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (75 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 22% В - 38% В за 8 мин, 38% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,55) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-2-[2-[(3,3-дифторциклобутил)амино]пиримидин-4-ил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (4,6 мг, 5,18%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: М+Н найдено: 475,30.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 8,09 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,16 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,86-6,78 (м, 2H), 6,52 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,34-6,32 (м, 1H), 4,41 (шс, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,42-3,39 (м, 2H), 3,01-2,92 (м, 4H), 2,93-2,88 (м, 2H).

Пример 275. (7S)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**соединение 422с**)

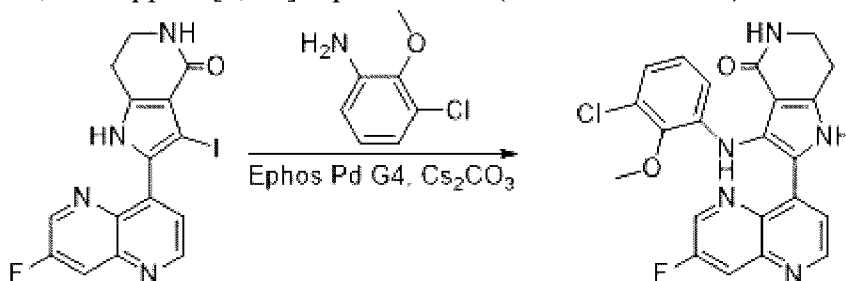


3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-(оксетан-2-илметил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (300 мг) разделяют преп-хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; Подвижная фаза А: МtBE(0,1%ДЭА):EtOH=70:30; Скорость потока: 1 мл/мин; Градиент: 0% В - 0% В; Объем впрыска: 5 мкл мл). Это дает (7S)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-2-(3-фторпиридин-4-ил)-7-[(2S)-оксетан-2-илметил]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (4,9 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 441.

¹Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 11,01 (с, 1Н), 8,45 (д, J=4,3 Гц, 1Н), 8,15 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,43 (т, J=6,5 Гц, 1Н), 6,72-6,50 (м, 2Н), 6,10 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,30 (д, J=11,1 Гц, 2Н), 4,89 (кв, J=7,4 Гц, 1Н), 4,68-4,54 (м, 1Н), 4,14 (д, J=1,4 Гц, 3Н), 3,76-3,37 (м, 3Н), 2,73 (м, 2Н), 2,23 (т, J=11,2 Гц, 1Н), 1,83 (д, J=15,1 Гц, 1Н).

Пример 276. 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**Соединение 826**)



К перемешиваемому раствору 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-йод-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (35 мг, 0,22 ммоль, 0,90 экв.) в ДМФ (1,00 мл) добавляют Ephos Pd G4 (22 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 градусах С в атмосфере Ar. Реакцию отслеживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: Xselect CSH OBD Колонка 30*150 мм 5 мкм, п; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: 30% В - 46% В за 8 мин, 46% В; Длина волны: 254/220 нм; ВУ1 (мин): 7,8) с получением 2-(7-фтор-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-[(3-фтор-2-метоксифенил)амино]-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (23 мг, 27,49%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ найдено: 438,20.

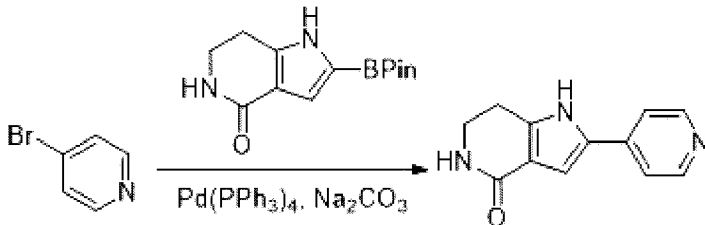
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,34 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,71-6,67 (м, 2H), 6,18 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,98 (с, 2H).

Пример 277. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-[[2-(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**Соединение 646**)



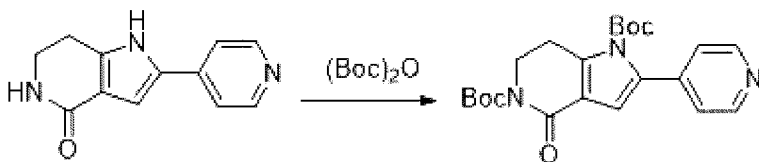
В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (20 г, 92,05 ммоль, 1,00 экв.) и PPh_3 (31,39 г, 119,67 ммоль, 1,30 экв.) и имидазол (9,40 г, 138,08 ммоль, 1,50 экв.) и ДХМ (200 мл) и с последующим добавлением I_2 (28,04 г, 110,46 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученную смесь разбавляют этиловый эфир (200 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают этиловым эфиром (3×50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением трет-бутил (2S)-2-(йодметил)морфолин-4-карбоксилата (22,3 г, 74,05%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено 328.



Раствор 4-бромпиридина (5 г, 31,65 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,95 г, 37,98 ммоль, 1,20 экв.) и Na_2CO_3 (10,16 г, 94,94 ммоль, 3,00 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (3,66 г, 3,17 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (25,00 мл) и H_2O (5,00 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой с получением 2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5 г, 74,09%) в виде желтого твердого вещества.

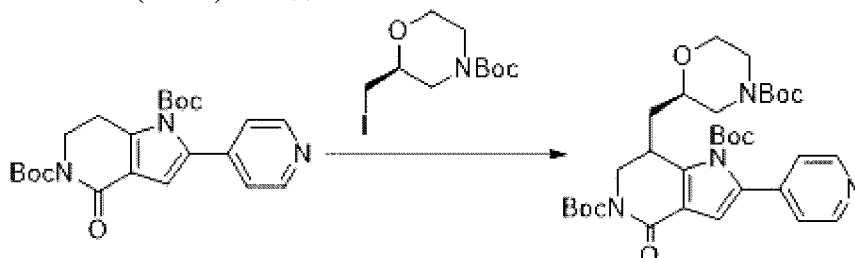
ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+$ найдено 397



К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (6,7 г, 31,42 ммоль, 1,00 экв.) и Boc_2O (17,14 г, 78,55 ммоль, 2,50 экв.) в

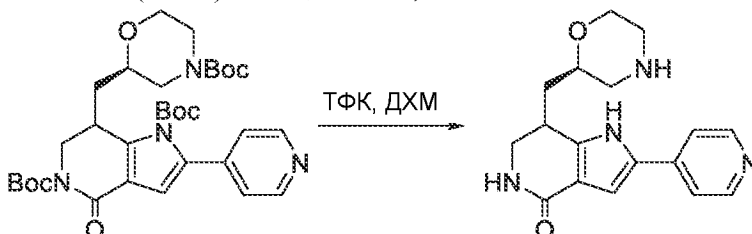
ТГФ (100 мл) добавляют ТЭА (9,54 г, 94,26 ммоль, 3,00 экв.) и ДМАП (384 мг, 3,14 ммоль, 0,10 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (8,7 г, 66,97%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 414



В 50 мл круглодонную колбу, к 1,5-ди-трет-бутил 4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилату (1,5 г, 3,63 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилу (2S)-2-(йодметил)морфолин-4-карбоксилату (4,75 г, 14,51 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляют LiHMDS (5,44 мл, 5,44 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при -40 градусах С в атмосфере Ar₂. Реакционную смесь перемешивают при -40 градусах С в течение 5 ч. Реакцию гасят с насыщ. NH₄Cl (водн.) при -40°С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, C18 сферическая колонка; подвижная фаза, АЦН в воде, 40% - 90% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 1,5-ди-трет-бутил 7-[[2-(2-трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метил]-4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилат (450 мг, 20,24%) в виде желтого твердого вещества.

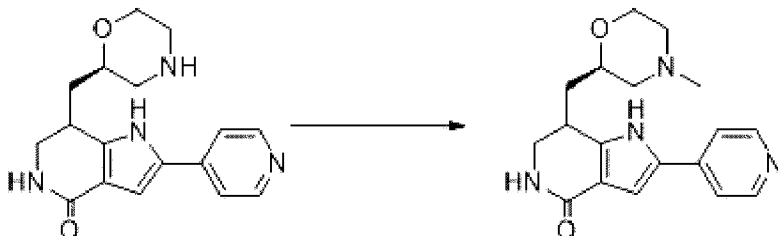
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 613,20



В 20 мл пробирку добавляют 1,5-ди-трет-бутил 7-[[2-(2-трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метил]-4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилат (400 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (0,4 мл) в ДХМ (2 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО. Смесь нейтрализуют до рН 7 с ДИЭА. Остаток очищают флэш-

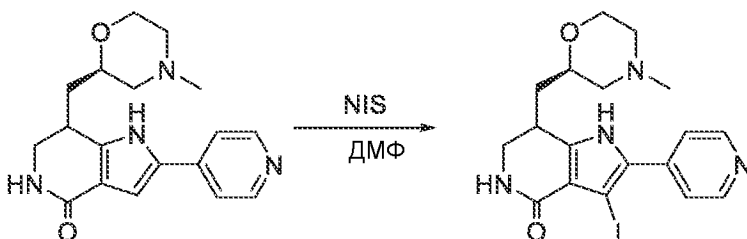
хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 сферическая колонка; подвижная фаза, АЦН в воде, 0% - 50% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 7-[(2R)-морфолин-2-илметил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (192 мг, 94,15%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 313,00



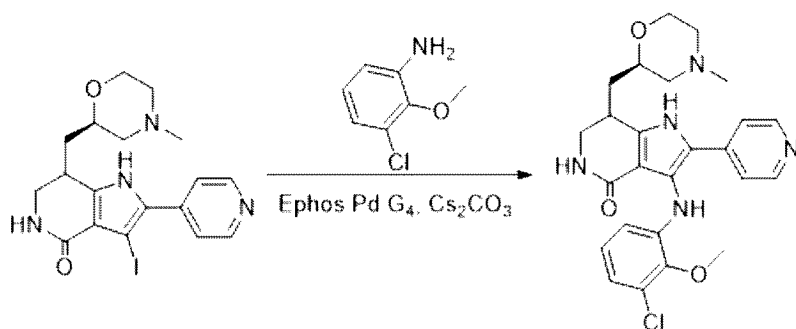
Раствор 7-[(2R)-морфолин-2-илметил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.) в TFE (3 мл) обрабатывают формальдегидом (94 мг, 1,04 ммоль, 2,50 экв.) в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением NaBH₄ (31 мг, 0,83 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят с MeOH при 0°C. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 7-[[2-(4-метилморфолин-2-ил)метил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 73,62%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 327,00.



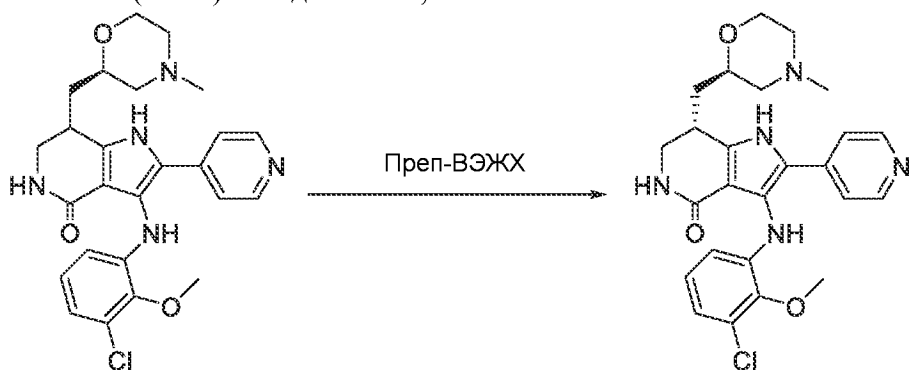
К перемешиваемой смеси 7-[[2-(4-метилморфолин-2-ил)метил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в АЦН (0,3 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляют NIS (76 мг, 0,34 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят с насыщ. Na₂SO₃ (водн.) при 0°C. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 20 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-йод-7-[[2-(4-метилморфолин-2-ил)метил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (80 мг, 57,73%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 452,95.



К перемешиваемой смеси 3-йод-7-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (28 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos Pd G4 (49 мг, 0,05 ммоль, 0,30 экв.) и Cs₂CO₃ (115 мг, 0,35 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (78 мг, 82,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 482,00.



Неочищенный продукт (78 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄НСО₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 28% В - 42% В за 11 мин, 42% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 8,87) с получением (7R*)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (12,6 мг, 16,11%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 482,05.

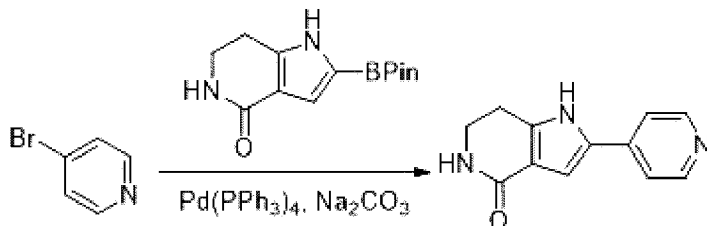
¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,08 (с, 1H), 8,45-8,44 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,80-6,56 (м, 2H), 6,21-6,19 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,13-4,11 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,95-3,74 (м, 2H), 3,62-3,49 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 2H), 2,87-2,63 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,27-2,24 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 1H).

Пример 278. (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (**Соединение 645**)



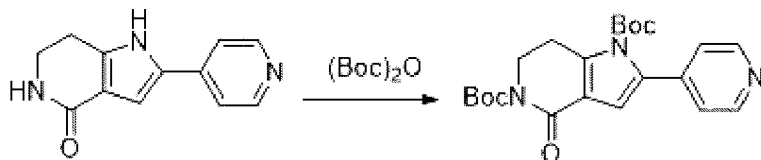
В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют трет-бутил (2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат (20 г, 92,05 ммоль, 1,00 экв.) и PPh_3 (31,39 г, 119,67 ммоль, 1,30 экв.) и имидазол (9,40 г, 138,08 ммоль, 1,50 экв.) и ДХМ (200 мл) и с последующим добавлением I_2 (28,04 г, 110,46 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию отслеживают ЖХМС. Полученную смесь концентрируют в вакууме. Полученную смесь разбавляют этиловым эфиром (200 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают этиловым эфиром (3×50 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением трет-бутил (2S)-2-(йодметил)морфолин-4-карбоксилат (22,3 г, 74,05%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено 328.



Раствор 4-бромпиридина (5 г, 31,65 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (9,95 г, 37,98 ммоль, 1,20 экв.) и Na_2CO_3 (10,16 г, 94,94 ммоль, 3,00 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (3,66 г, 3,17 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (25,00 мл) и H_2O (5,00 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при 50 градусах С в атмосфере азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирают фильтрацией и промывают водой с получением 2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (5 г, 74,09%) в виде желтого твердого вещества.

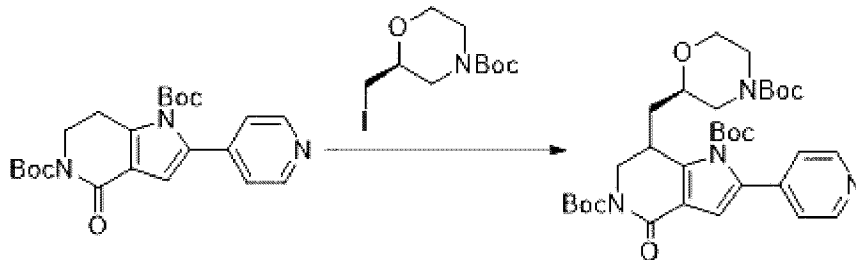
ЖХ-МС: $(M+H)^+$ найдено 397



К перемешиваемому раствору 2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (6,7 г, 31,42 ммоль, 1,00 экв.) и Boc_2O (17,14 г, 78,55 ммоль, 2,50 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляют ТЭА (9,54 г, 94,26 ммоль, 3,00 экв.) и ДМАП (384 мг, 3,14 ммоль, 0,10 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток

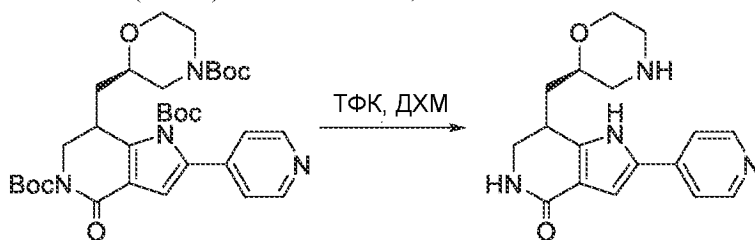
очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ЭА (10:1) с получением 1,5-ди-трет-бутил 4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилата (8,7 г, 66,97%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 414



В 50 мл круглодонную колбу, к 1,5-ди-трет-бутил 4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилату (1,5 г, 3,63 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил (2S)-2-(йодметил)морфолин-4-карбоксилату (4,75 г, 14,51 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляют LiHMDS (5,44 мл, 5,44 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при -40 градусах С в атмосфере Ar₂. Реакционную смесь перемешивают при -40 градусах С в течение 5 ч. Реакцию гасят насыщ. NH₄Cl (водн.) при -40°С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (10:1) с получением неочищенного продукта. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 сферическая колонка; подвижная фаза, АЦН в воде, 40% - 90% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 1,5-ди-трет-бутил 7-{[(2R)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метил}-4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилат (450 мг, 20,24%) в виде желтого твердого вещества.

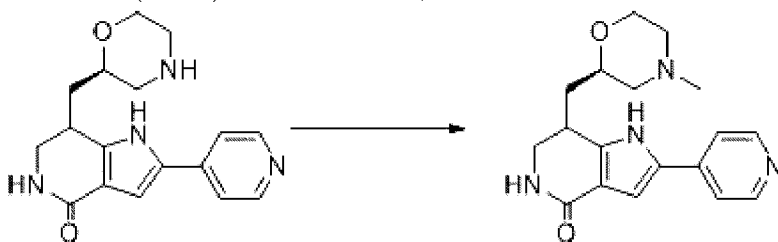
ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено 613,20



В 20 мл пробирку добавляют 1,5-ди-трет-бутил 7-{[(2R)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-ил]метил}-4-оксо-2-(пиридин-4-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1,5-дикарбоксилат (400 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) и ТФК (0,4 мл) в ДХМ (2 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО. Смесь нейтрализуют до рН 7 с ДИЭА. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, С18 сферическая колонка; подвижная фаза, АЦН в воде, 0% - 50% градиент за 30 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 7-[(2R)-морфолин-2-илметил]-2-(пиридин-4-ил)-1Н,5Н,6Н,7Н-пирроло[3,2-

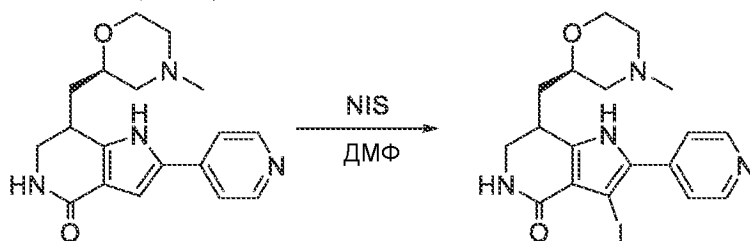
с]пиридин-4-он (192 мг, 94,15%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 313,00



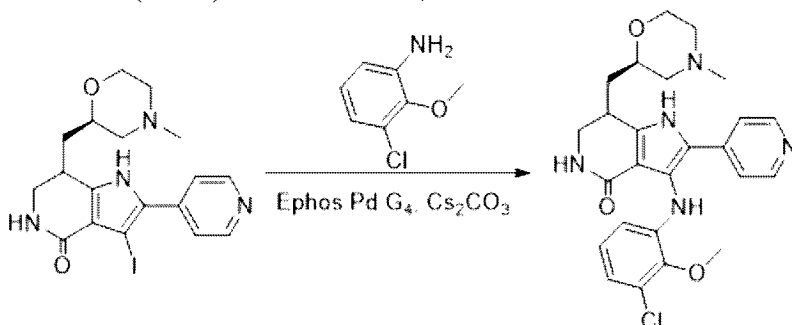
Раствор 7-[(2R)-морфолин-2-илметил]-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (130 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.) в TFE (3 мл) обрабатывают формальдегидом (94 мг, 1,04 ммоль, 2,50 экв.) в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением NaBH₄ (31 мг, 0,83 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят с MeOH при 0°C. Остаток очищают преп-ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) с получением 7-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 73,62%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 327,00.



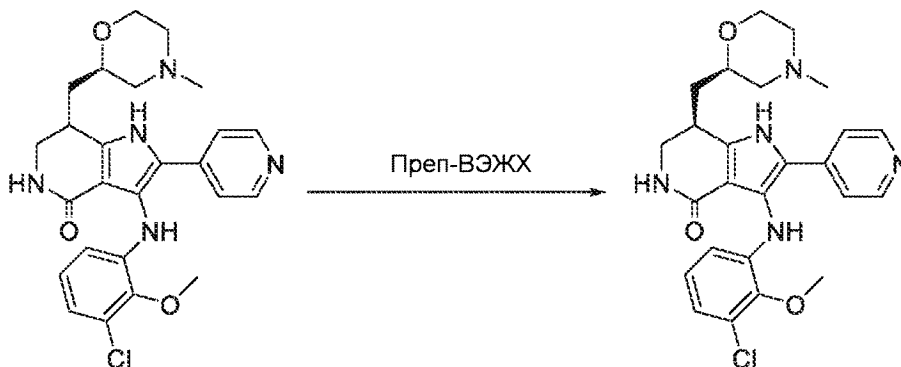
К перемешиваемой смеси 7-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (100 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в АЦН (0,3 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляют NIS (76 мг, 0,34 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасят насыщ. Na₂SO₃ (водн.) при 0°C. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, силикагель; подвижная фаза, MeCN в воде, 10% - 50% градиент за 20 мин; датчик, УФ 254 нм. Это дает 3-йод-7-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (80 мг, 57,73%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 452,95.



К перемешиваемой смеси 3-йод-7-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (80 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и 3-хлор-2-метоксианилина (28 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2 мл) добавляют EPhos Pd G4 (49 мг, 0,05 ммоль, 0,30 экв.) и Cs₂CO₃ (115 мг, 0,35 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере аргона. Полученную суспензию повторно заполняют аргоном три раза и перемешивают в течение 2 ч при 50°C. ЖХМС подтверждает завершение реакции и наблюдают желаемый продукт. Полученную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (20:1) с получением 3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (78 мг, 82,35%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 482,00.



Неочищенный продукт (78 мг) очищают преп-ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Колонка, 19*250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), Подвижная фаза В: АЦН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 28% В - 42% В за 11 мин, 42% В; Длина волны: 254 нм; ВУ1 (мин): 8,87) с получением (7R)-3-[(3-хлор-2-метоксифенил)амино]-7-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-4-ил)-1H,5H,6H,7H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она (8,4 мг, 10,74%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: (M+H)⁺ найдено: 482,05.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,75 (с, 1H), 8,45-8,44 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 6,80-6,62 (м, 2H), 6,21-6,19 (м, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,96-3,82 (м, 2H), 3,55-3,20 (м, 3H), 3,10-2,82 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,38-2,36 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H).

Биологическая активность

ПРИМЕР А. Ингибирующее действие на EGFR-зависимый рост клеток

Клеточные линии создают трансдукцией клеток Ва/F3 ретровирусами, содержащими векторы с генами EGFR WT, EGFR L858R, EGFR экзон 19del, EGFR L858R/C797S, EGFR экзон 20 NPG Ins D770_N771, EGFR экзон 20 ASV Ins V769_D770, EGFR экзон 20 SVD Ins D770 N771 или EGFR экзон 20 FQEA Ins A763 V764 и маркером селекции пурамицином. Трансдуцированные клетки селектируют с пурамицином в

течение 7 дней и затем переносят в культуральную среду без интерлейкина 3 (IL3). Клетки EGFR WT хранят с дополнительным EGF. Вестерн-блоттинг подтверждает, что выжившие клетки экспрессируют EGFR, и их сохраняют в объединенном виде. Данные IC50 включены в **Таблицу 6** и **Таблицу 7**.

Дизайн эксперимента

1 Посев клеток

1.1 Клетки собирают из колбы в среду для культивирования клеток и подсчитывают количество клеток.

1.2 Клетки разводят культуральной средой до желаемой плотности и добавляют по 40 мкл клеточной суспензии в каждую лунку 384-луночного планшета для культивирования клеток, плотность посева составляет 800 (FQEA, экзон 19del), 600 (WT, NPG, L858R/C797S) или 400 (ASV, SVD, L858R) клеток/лунку.

2 Получение и обработка соединения

2.1 Тестируемые соединения растворяют до 10 мМ в исходном растворе ДМСО. 45 мкл маточного раствора переносят на полипропиленовый планшет 384 (pp-планшет). Проводят 3-кратное 10-точечное разведение путем переноса 15 мкл соединения в 30 мкл ДМСО с помощью жидкостного манипулятора TECAN (EVO200).

2.2 Центрифугируют планшеты при комнатной температуре при 1000 об/мин в течение 1 минуты.

2.3 Переносят 120 нл разведенного соединения из планшета с источником соединения в планшет с клетками.

2.4 После обработки соединением в течение 72 часов проводят определение CTG для планшетов для обработки соединения, как описано в разделе «Обнаружение».

3 Обнаружение

3.1 Планшеты вынимают из инкубаторов и уравнивают при комнатной температуре в течение 15 минут.

3.2 Размораживают реагенты CellTiter Glo и оставляют их уравниваться до комнатной температуры перед экспериментом.

3.3 Добавляют в каждую лунку по 40 мкл реагента CellTiter-Glo (в соотношении 1:1 к культуральной среде). Затем помещают планшеты при комнатной температуре на 30 мин с последующим чтением на EnVision.

4 Анализ данных

4.1 Ингибирующую активность рассчитывают по следующей формуле:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times (\text{LumHC} - \text{LumSample}) / (\text{LumHC} - \text{LumLC})$$

где HC получают из клеток, обработанных только 0,1% ДМСО; и LC получают только из культуральной среды.

4.2.2. Рассчитывают IC₅₀ путем подгонки кривой с использованием Xlfit (v5.3.1.3), уравнение 201:

$$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{наклон})})$$

ПРИМЕР В. Активность ингибитора фосфорилирования EGFR (pEGFR)

Мутантные по EGFR клетки Ва/Ф3 получают путем трансдукции ретровирусами, содержащими векторы, экспрессирующие гены EGFR L858R, EGFR экзон 19del, EGFR L858R/C797S, EGFR экзон 20 NPG Ins D770_N771, EGFR экзон 20 ASV Ins V769JD770 или EGFR экзон 20 SYD Ins D770 N771 вместе с маркером селекции пурамицином. Трансдуцированные клетки селектируют с пурамицином в течение 7 дней, и затем переносят в культуральную среду без интерлейкина 3 (IL3). Вестерн-блоттинг подтверждает, что выжившие клетки экспрессируют EGFR, и их сохраняют в объединенном виде. Клетки CUTO14 получают от Dr. Robert C. Doebele at the University of Colorado. Данные IC50 включены в **Таблицу 6** и **Таблицу 7**.

Дизайн эксперимента

1 Посев клеток

1.1 Клетки собирают из колбы в среду для культивирования клеток и подсчитывают количество клеток.

1.2 Клетки разводят культуральной средой до желаемой плотности и добавляют по 40 мкл клеточной суспензии в каждую лунку 384-луночного планшета для культивирования клеток, и плотность посева составляет 50 тыс. клеток/лунку (Ва/Ф3) или 12,5 тыс. клеток/лунку (CUTO14).

2 Получение и обработка соединения

2.1 Тестируемые соединения растворяют до концентрации 10 мМ в исходном растворе ДМСО. 45 мкл маточного раствора переносят на полипропиленовый планшет 384 (pp-планшет). Проводят 3-кратное 10-точечное разведение путем переноса 15 мкл соединения в 30 мкл ДМСО с помощью жидкостного манипулятора TECAN (EVO200).

2.2 Центрифугируют планшеты при комнатной температуре при 1000 об/мин в течение 1 минуты.

2.3 Переносят 5 нл разведенного соединения из планшета с источником соединения в планшет с клетками.

2.4 После обработки соединением в течение 2 часов проводят определение pEGFR с помощью AlphaLISA для планшетов для обработки соединения, как описано в разделе «Обнаружение».

3 Обнаружение с помощью pEGFR AlphaLISA (Perkin-Elmer)

3.1 Планшеты вынимают из инкубаторов и уравнивают при комнатной температуре в течение 10 минут и затем удаляют среды.

3.2 Добавляют 10 мкл лизирующего буфера и планшеты встряхивают при 600 об/мин в течение 1 часа.

3.3 Готовят акцепторную смесь непосредственно перед использованием и вносят по 5 мкл акцепторной смеси во все лунки. Встряхивают со скоростью 350 об/мин в течение 1 часа в темноте.

3.4 Готовят донорскую смесь в условиях низкой освещенности перед использованием. Вносят по 5 мкл донорской смеси во все лунки. Хорошо перемешивают на шейкере, герметично закрывают и заворачивают в алюминиевую фольгу и инкубируют

1,5 часа при комнатной температуре в темноте.

3.5 Переносят 18,5 мкл смеси на OptiPlate 384 и считывают с помощью Envision.

Данные IC50 включены в **Таблицу 6** и **Таблицу 7**.

Таблица 6. Данные IC50 для активности EGFR и активности ингибитора фосфорилирования EGFR (pEGFR)¹

№ соединен ия	BaF3 ASV IC50	BaF 3 SVD IC50	BaF 3 NPG IC50	BaF3 FQE A IC50	BaF3 WT IC50	ASV IC50 (pEGFR)	SVD IC50 (pEGFR)	NPG IC50 (pEGFR)	CUTO1 4 IC50 (pEGFR)
102	++	++	++	++	+	+++	НД	НД	НД
108	+++	+++	+++	++	++	+++	НД	+++	НД
109	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	+++	НД
110	+++	+++	+++	+++	++	+++	НД	+++	НД
112	++	++	+	++	+	+++	НД	НД	НД
121	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
138	НД	НД	+	НД	+	НД	НД	+	НД
148	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
149	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	+++	НД
150	НД	НД	+	НД	+	НД	НД	+	НД
152	НД	НД	+++	НД	+++	+++	НД	+++	НД
154	НД	НД	+	НД	+++	+	НД	++	НД
156	+	+	+	+	+	+	НД	НД	НД
157	НД	НД	+	НД	++	НД	НД	+	НД
158	НД	НД	+	НД	+	НД	НД	++	НД
159	НД	НД	+	НД	++	НД	НД	+	НД
160	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
162	+++	++	++	НД	++	НД	НД	НД	НД
192	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
193	++	+++	НД	++	++	+++	НД	НД	НД
194	++	++	НД	++	++	+++	НД	НД	НД
195	++	++	++	++	++	+++	НД	+++	НД
196	+	+	НД	++	+	++	НД	НД	НД
197	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
198	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
199	+	+	++	++	+	++	НД	НД	НД

200	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
201	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
202	++	++	++	++	++	+++	НД	+++	НД
203	+	+	НД	++	+	+	НД	НД	НД
204	++	++	НД	++	++	++	НД	НД	НД
206	НД	НД	++	НД	++	++	НД	+++	НД
209	++	++	НД	+	+	++	НД	НД	НД
218	++	++	+	++	+	+++	НД	НД	НД
219	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД
220	++	++	++	++	+	++	НД	+++	НД
221	++	++	++	++	+	++	НД	+++	НД
225	++	++	++	+	+	++	НД	НД	НД
239	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
242	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
243	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
244	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
246	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
252	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
255	++	++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
259	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
261	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
281	++	++	+++	++	+	НД	НД	+++	НД
282	НД	НД	++	НД	++	+++	НД	+++	НД
283	++	++	++	+++	++	++	НД	+++	НД
284	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
285	++	++	++	++	+	+++	НД	+++	НД
286	+	+	+	+	+	+	НД	++	НД
288	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
289	+	+	+	+	+	+	НД	НД	НД
290	+++	+++	++	+++	++	+++	НД	+++	НД
292	++	++	++	++	+	+++	НД	НД	НД
293	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
295	++	+	+	++	+	++	НД	НД	НД
297	+++	+++	++	++	+	+++	НД	НД	НД

483	+++	+++	+++	++	+	НД	НД	НД	+++
484	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
485	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
486	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
487	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
488	+++	+++	+++	++	+	НД	НД	НД	НД
489	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
490	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
491	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
492	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
493	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
494	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
495	+++	+++	НД	+++	+	НД	НД	НД	НД
496	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
497	++	++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
498	+	+	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
499	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
500	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
501	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
502	++	++	++	++	+	НД	НД	+++	НД
503	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
504	+++	+++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
505	+++	+++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
506	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
507	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
508	+	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
509	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
510	+++	+++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
511	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	+++	НД
512	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
513	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
514	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++
515	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
516	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД

517	+++	+++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
518	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
519	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
520	++	++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
521	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
522	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
523	++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
524	+++	+++	+++	НД	++	+++	+++	+++	+++
525	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
526	++	++	++	++	+	НД	НД	НД	НД
527	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
528	++	++	+++	НД	+	НД	НД	НД	НД
529	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
530	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
531	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
532	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	+++	НД
537	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
538	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
539	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
542	+	+	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
543	++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	НД
544	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
545	++	++	+++	НД	+	НД	НД	НД	НД
546	+	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
551	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
552	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	+++
553	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
554	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	НД	НД
555	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
556	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
557	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	+++	НД
558	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	НД	НД
559	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
560	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД

561	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
562	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
563	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
564	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
565	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
566	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
567	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
568	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
569	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
570	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
571	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
572	++	+++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
573	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	+++	НД
574	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	НД
575	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
576	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	+++	НД
577	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
585	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
586	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
587	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
588	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	НД	НД
589	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
590	+	+	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
591	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
592	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
593	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
594	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
595	++	++	++	НД	++	НД	НД	НД	НД
603	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	НД
604	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
605	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
606	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	+++
607	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
608	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	НД

609	++	++	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
610	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
611	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	НД	+++
612	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
641	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
642	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
643	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	НД	+++
644	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	НД	+++
645	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	+++
646	+	+	+	НД	+	НД	НД	НД	+++
649	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	++
650	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	+++
651	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
652	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	+++
653	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	НД
654	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	НД
655	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
656	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	+++
657	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
658	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
659	+++	+++	+++	НД	+	НД	НД	НД	НД
675	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
676	НД	НД	+	НД	+	НД	НД	НД	НД
677	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
678	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	+++	НД
679	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
680	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	+++	НД
681	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	+++	НД
682	НД	НД	+++	НД	+++	НД	НД	+++	НД
683	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
684	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	+++	НД
685	НД	НД	++	НД	++	+++	НД	+++	НД
686	+++	+++	НД	++	++	+++	НД	НД	НД
687	++	++	++	++	+	++	НД	+++	НД

688	+	+	+	+	+	+	НД	НД	НД
689	+	+	+	++	НД	++	НД	НД	НД
690	НД	НД	++	НД	+++	+++	НД	+++	НД
691	++	++	++	++	++	+++	НД	+++	НД
692	++	++	++	++	++	++	НД	+++	НД
693	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
694	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД
695	+++	+++	НД	+++	+++	+++	НД	НД	НД
696	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД
697	+++	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД
698	++	+	++	++	+	++	НД	НД	НД
699	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
700	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
701	+	+	+	+	+	++	НД	НД	НД
702	++	++	++	++	+	++	НД	НД	НД
703	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
704	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
705	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
706	+++	+++	+++	++	++	+++	НД	НД	НД
707	+	+	+	+	+	+	НД	НД	НД
708	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
709	+++	+++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
710	++	++	++	++	+	+++	НД	НД	НД
711	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
712	+	+	НД	+	+	++	НД	НД	НД
713	++	++	++	+	+	НД	НД	НД	НД
714	++	++	+++	++	+	НД	НД	НД	НД
715	++	++	НД	++	+	+++	НД	НД	НД
716	++	++	++	++	+	НД	НД	НД	НД
717	++	++	НД	++	++	+++	НД	НД	НД
718	+	+	НД	++	+	++	НД	НД	НД
719	++	+	++	+	+	НД	НД	НД	НД
720	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
721	+	+	+	+	+	++	НД	НД	НД

722	+	+	+	+	+	++	НД	НД	НД
723	++	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
724	++	++	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
725	++	++	+++	++	++	+++	НД	НД	НД
726	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
727	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
728	+	+	НД	+	+	+	НД	НД	НД
729	++	+++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
730	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	+++	НД
731	+++	+++	+++	НД	+++	НД	НД	+++	НД
732	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
733	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
734	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
735	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
736	+++	+++	++	++	++	НД	НД	НД	НД
737	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
738	+++	+++	+++	++	++	НД	НД	НД	НД
739	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
740	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
741	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
742	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
743	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
744	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
745	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
746	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
747	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
748	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
749	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
750	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
751	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
752	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
753	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
754	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
755	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД

756	+++	++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
757	+++	+++	++	+++	++	НД	НД	+++	НД
758	++	++	++	++	++	НД	НД	НД	НД
759	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
760	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
761	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
762	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
763	+++	+++	++	++	++	НД	НД	НД	НД
764	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
765	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
766	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
767	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
768	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
769	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
770	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
771	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
772	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
773	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
774	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
775	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
776	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
777	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
778	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
779	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
780	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
781	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
782	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
783	+++	+++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
784	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
785	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
786	+++	+++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
787	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
788	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
789	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД

790	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
791	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
792	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
793	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
794	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
795	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
796	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
797	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
798	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
799	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
800	+++	+++	НД	++	++	НД	НД	НД	НД
801	++	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
802	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
803	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
804	++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
805	++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
806	+	+	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
807	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
808	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	+++	НД
809	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
810	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
811	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
812	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
813	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
814	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
815	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
816	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
817	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
818	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
819	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
820	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
821	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
822	++	+++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
823	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД

824	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
825	++	+++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
826	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
827	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
828	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
829	+	+	НД	+	+	НД	НД	НД	НД
830	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
831	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
186a	+++	+++	НД	+++	++	+++	НД	НД	НД
186b	+++	+++	НД	++	++	+++	НД	НД	НД
187a	++	++	НД	++	+	+++	НД	НД	НД
187b	+++	+++	НД	++	++	+++	НД	НД	НД
189a	+++	+++	+++	+++	++	НД	НД	НД	НД
189b	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
310a	+++	+++	+++	+++	+++	НД	НД	НД	НД
310b	+++	+++	НД	+++	+++	НД	НД	НД	НД
421a	++	++	++	++	+	НД	НД	НД	НД
421b	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
422a	+++	+++	+++	++	++	НД	НД	+++	НД
422b	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
422c	++	++	++	++	+	НД	НД	НД	НД
422d	+++	+++	+++	++	++	НД	НД	НД	НД
445a	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
445b	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
447a	+++	+++	НД	+++	++	НД	НД	НД	НД
447b	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
453a	++	++	++	НД	+	НД	НД	НД	+++
453b	+++	+++	+++	НД	++	НД	НД	НД	+++
463a	++	+++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
463b	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
468a	+	+	++	+	+	НД	НД	НД	НД
468b	++	++	НД	++	+	НД	НД	НД	НД
469a	+	+	+	+	+	НД	НД	НД	НД
469b	+	+	+	+	+	НД	НД	НД	НД

¹ «+++» означает, что IC50 < 100 нм;

«++» означает, что 100 нм ≤ IC50 < 1000 нм;

«+» означает, что IC50 ≥ 1000 нм.

«НД» означает, что данные IC50 не доступны для этого соединения.

Таблица 7. Данные IC50 для активности EGFR и активности ингибитора фосфорилирования EGFR (pEGFR)¹ - продолжение

№ соединения	BaF3	BaF3	BaF3	L858R	Del19	L858R/C797S
	L858R	Del19	L858R/C797S	IC50	IC50	IC50 (pEGFR)
	IC50	IC50	IC50	(pEGFR)	(pEGFR)	
290	+++	+++	НД	НД	НД	НД
409	+++	+++	+++	+++	+++	+++
480	+++	+++	+++	+++	+++	+++
481	+++	+++	+++	+++	+++	+++
482	+++	+++	+++	+++	+++	+++
483	+++	+++	НД	НД	НД	НД
515	+++	+++	НД	НД	НД	НД
519	+++	+++	+++	+++	+++	+++
525	+++	+++	+++	+++	+++	+++
527	+++	+++	+++	+++	+++	+++
530	+++	+++	+++	+++	+++	+++
531	+++	+++	НД	НД	НД	НД
551	+++	+++	+++	+++	+++	+++
553	+++	+++	НД	НД	НД	НД
559	+++	+++	НД	НД	НД	НД
566	+++	+++	+++	+++	+++	+++
567	+++	+++	НД	НД	НД	НД
568	+++	+++	+++	+++	+++	+++
569	+++	+++	+++	+++	+++	+++
570	+++	+++	+++	+++	+++	+++
571	+++	+++	НД	НД	НД	НД
572	+++	+++	+++	+++	+++	+++
573	+++	+++	НД	НД	НД	НД
575	+++	+++	+++	+++	+++	+++
604	+++	+++	+++	+++	+++	+++
606	+++	+++	+++	+++	+++	+++

611	+++	+++	НД	НД	НД	НД
651	НД	НД	+++	НД	НД	+++
655	+++	+++	НД	НД	НД	НД
656	+++	+++	НД	НД	НД	НД
657	+++	+++	+++	НД	НД	+++
658	+++	+++	+++	НД	НД	+++
679	+++	+++	НД	НД	НД	НД
733	+++	+++	+++	+++	+++	+++
747	+++	+++	+++	+++	+++	+++
749	+++	+++	+++	+++	+++	+++
750	+++	+++	+++	+++	+++	+++
754	+++	+++	НД	НД	НД	НД
766	+++	+++	НД	НД	НД	НД
778	+++	+++	+++	+++	+++	+++
779	+++	+++	НД	НД	НД	НД
780	+++	+++	НД	НД	НД	НД
787	+++	+++	+++	+++	+++	+++
788	+++	+++	+++	+++	+++	+++
794	+++	+++	+++	+++	+++	+++
809	+++	+++	+++	+++	+++	+++
810	+++	+++	НД	НД	НД	НД
817	+++	+++	+++	+++	+++	+++
819	+++	+++	+++	+++	+++	+++
820	+++	+++	+++	+++	+++	+++
821	+++	+++	+++	+++	+++	+++
822	+++	+++	+++	+++	+++	+++
823	+++	+++	НД	НД	НД	НД
827	+++	+++	+++	+++	+++	+++
189a	+++	+++	НД	НД	НД	НД
310a	+++	+++	НД	НД	НД	НД
421b	+++	+++	+++	+++	+++	+++
422a	+++	+++	НД	НД	НД	НД
445a	+++	+++	+++	+++	+++	+++
445b	+++	+++	+++	+++	+++	+++

447a	+++	+++	+++	+++	+++	+++
453a	+++	+++	НД	НД	НД	НД
453b	+++	+++	+++	НД	НД	+++
463b	+++	+++	+++	+++	+++	+++

¹ «+++» означает, что IC50 < 100 нм;

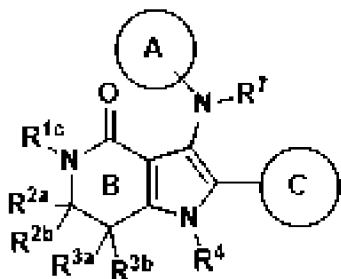
«++» означает, что 100 нм ≤ IC50 < 1000 нм;

«+» означает, что IC50 ≥ 1000 нм.

«НД» означает, что данные IC50 не доступны для этого соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

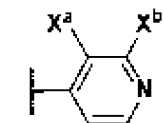
1. Соединение Формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо C выбрано из группы, состоящей из:



• X^a , X^b , где:

- каждый X^b независимо представляет собой X^1 , R^c или H; и
- каждый X^a независимо выбран из группы, состоящей из: H, галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;
- 2-пиридила или 3-пиридила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- 2-пиридонила или 4-пиридонила, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d ;
- гетероарила, включающего 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- гетероарила, включающего 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$ и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^c ;
- бициклического гетероарила, включающего 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и $S(O)_{0-2}$ и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;
- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно

замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

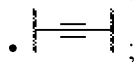
- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного X^1 и дополнительно необязательно замещенного от 1-4 R^c ;

X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где: m равен 0 или 1;

X^2 выбран из группы, состоящей из:

- -O-, $-N(R^N)$ - или $-S(O)_{0-2}$;



- $-C_{2-6}$ алкенилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

- $-C(=O)O^*$, $-C(=O)N(R^N)^*$ или $-S(O)_{1-2}N(R^N)^*$;

- $-OC(=O)^*$, $-N(R^N)C(=O)^*$ или $-N(R^N)S(O)_{1-2}^*$; и

- $-OC(=O)N(R^N)^*$, $-N(R^N)C(=O)O^*$, $-N(R^N)C(=O)N(R^N)^*$ или $-N(R^N)S(O)_{1-2}N(R^N)^*$;

*

где звездочка представляет точку присоединения к L^1 ;

L^1 выбран из группы, состоящей из: связи и C_{1-10} алкилена, необязательно замещенного от 1-6 R^a ;

R^5 выбран из группы, состоящей из:

- H;

- галогена;

- -OH;

- $-NR^eR^f$;

- $-C_{1-6}$ алкокси или $-S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкила), каждый независимо замещен от 1-6 R^a ;

- $-R^g$;

- $-L^5-R^g$;

- $-R^g-R^W$ или $-R^g-R^Y$; и

- $-L^5-R^g-R^W$ или $-L^5-R^g-R^Y$;

при условии, что:

когда L^1 представляет собой связь, тогда R^5 выбран из группы, состоящей из: H, $-R^g$, $-R^g-R^W$ и $-R^g-R^Y$; и

X^1 отличается от H, -OH или NH_2 ;

L^5 выбран из группы, состоящей из: -O-, $-S(O)_{0-2}$, -NH- и $-N(R^d)$;

R^W представляет собой $-L^W-W$,

где L^W представляет собой $C(=O)$, $S(O)_{1-2}$, $^oC(=O)^*$, $NHC(=O)^*$, $NR^dC(=O)^*$,

NHS(O)_{1-2}^* или $\text{NR}^d\text{S(O)}_{1-2}^*$, где звездочка представляет точку присоединения к **W**, и

W выбран из группы, состоящей из:

- C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; или C_{3-10} алленила, каждый из которых необязательно замещен от 1-3 R^a и дополнительно необязательно замещен R^g , где **W** присоединен к L^W через sp^2 или sp гибридизированный атом углерода, с получением α, β -ненасыщенной системы; и

- бицикло[$x.y.0$]циклоалкила, необязательно замещенного от 1-2 R^c , где x равен 1 или 2; и y представляет собой целое число от 1 до 6;

R^Y выбран из группы, состоящей из: $-\text{R}^g$ и $-(\text{L}^g)_g-\text{R}^g$;

каждый из R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: H; галогена; $-\text{OH}$; $-\text{C(O)OH}$ или $-\text{C(O)NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{R}^b$; $-\text{L}^b-\text{R}^b$; $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{R}^g$; $-(\text{L}^g)_g-\text{R}^g$; $-(\text{L}^g)_g-\text{R}^W$; $-(\text{L}^g)_g-\text{R}^{g2}-\text{R}^W$; и $-\text{C}_{1-6}$ алкокси или $-\text{C}_{1-6}$ тиоалкокси, где каждый независимо замещен от 1-6 R^a ; при условии, что R^{1c} отличается от галогена, $-\text{CN}$ или $-\text{C(O)OH}$; или

две из переменных R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждая присоединена, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где из 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом (в дополнение к $-\text{N}(\text{R}^{1c})-$ когда $-\text{N}(\text{R}^{1c})-$ образует часть конденсированного насыщенного или ненасыщенного кольца), где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{R}^d)$, O и S(O)_{0-2} ; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W ; или

один из R^{2a} и R^{2b} и один из R^{3a} и R^{3b} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В** к которым каждый присоединен;

Кольцо А представляет собой R^g ;

R^4 и R^7 независимо представляют собой H или R^d ;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из: $-\text{OH}$; -галогена; $-\text{NR}^e\text{R}^f$; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-\text{C(=O)O}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C(=O)}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{C(=O)OH}$; $-\text{CONR}'\text{R}''$; $-\text{S(O)}_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{S(O)}_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); и циано;

каждый случай R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил, каждый из которых необязательно замещен от 1-6 R^a ;

каждый случай L^b независимо представляет собой C(=O) ; C(=O)O ; S(O)_{1-2} ; C(=O)NH^* ; C(=O)NR^d* ; $\text{S(O)}_{1-2}\text{NH}^*$; или $\text{S(O)}_{1-2}\text{N}(\text{R}^d)^*$, где звездочка представляет точку присоединения к R^b ;

каждый случай R^c независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{2-6} алкенила; C_{2-6} алкинила; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-\text{S(O)}_{1-2}(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{S(O)}(\text{=NH})(\text{C}_{1-4}$ алкила); $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{OH}$; $-\text{S(O)}_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $-\text{C}_{1-4}$ тиоалкокси; $-\text{NO}_2$; $-\text{C(=O)}(\text{C}_{1-10}$ алкила); $-\text{C(=O)O}(\text{C}_{1-4}$

алкила); $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR'R''$; и $-SF_5$;

каждый случай R^d независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из: H ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $NR'R''$, $-OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена; $-C(O)(C_{1-4}$ алкила); $-C(O)O(C_{1-4}$ алкила); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-OH$; и C_{1-4} алкокси;

каждый случай R^g независимо выбран из группы, состоящей из:

- C_{3-10} циклоалкила или C_{3-10} циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ;

- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ; и

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c ;

каждый случай L^g независимо выбран из группы, состоящей из: $-O-$, $-NH-$, $-NR^d$, $-S(O)_{0-2}$, $C(O)$ и C_{1-3} алкилена, необязательно замещенного от 1-3 R^a ;

каждый g независимо равен 1, 2 или 3;

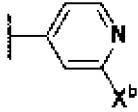
каждый R^{g2} представляет собой двухвалентную группу R^g ;

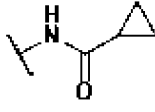
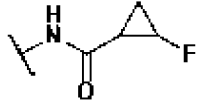
каждый случай R' и R'' независимо выбран из группы, состоящей из: H ; $-OH$; и C_{1-4} алкила; и

каждый случай R^N независимо представляет собой H , C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил,

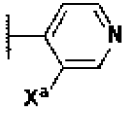
при условии, что применяется одно или несколько из следующих:

- когда R^{2a} и R^{2b} представляют собой H или метил; R^{3a} и R^{3b} представляют собой

H ; Кольцо C представляет собой ; и X^b представляет собой H , метил, NH_2 ,

$NHC(=O)Me$, $NHC(=O)iPr$, $NHC(=O)NHEt$, , , тогда Кольцо A отличается от незамещенного фенила;

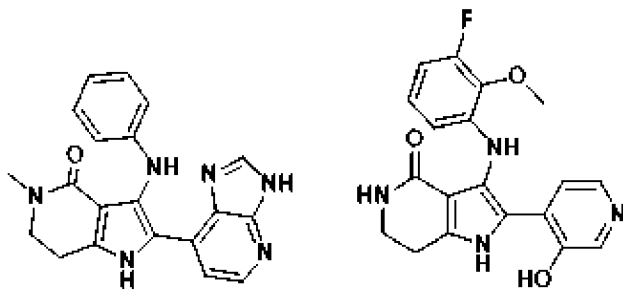
- когда R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; **Кольцо С** представляет

собой ; и X^a представляет собой метил или F, тогда **Кольцо А** отличается от незамещенного фенила;

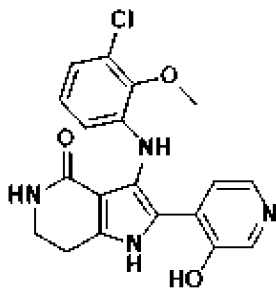
- когда R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H; **Кольцо С**

представляет собой , тогда **Кольцо А** отличается от 4-фторфенила; и

- соединение отличается от:



или

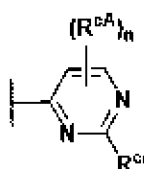


2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 2-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, отличающееся тем, что каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

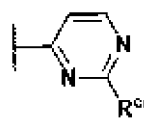
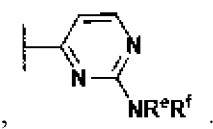
3. Соединение по пп. 1 или 2, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 2-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d) и где гетероарил необязательно замещен от 1-3 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой пиримидил, необязательно замещенный от 1-3 R^{cA} , например, пиримидил, замещенный от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

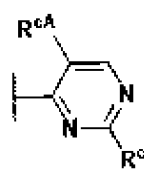
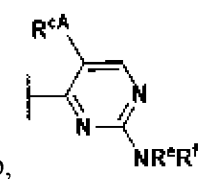
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что **Кольцо С**

представляет собой , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или 2.

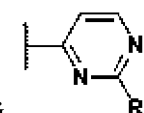
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что **Кольцо С**

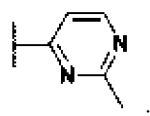
представляет собой , например, .

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что **Кольцо С**

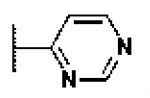
представляет собой , например, .

8. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что **Кольцо С**

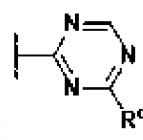
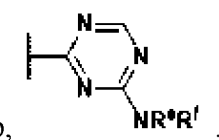
представляет собой , где R^{cA} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами. Например, **Кольцо С**

представляет собой .

9. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что **Кольцо С**

представляет собой .

10. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой триазилил, необязательно замещенный от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c , например, где **Кольцо С** представляет

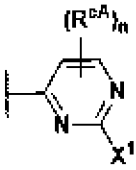
собой , например, .

11. Соединение по пп. 1 или 2, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 2-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d) и где гетероарил замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

12. Соединение по любому из пп. 1-2 или 11, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой пиримидил, замещенный X^1 и дополнительно необязательно

замещенный от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

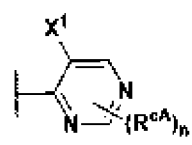
13. Соединение по любому из пп. 1-2 или 11-12, отличающееся тем, что **Кольцо С**

представляет собой , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или 2.

14. Соединение по любому из пп. 1-2 или 11-13, отличающееся тем, что **Кольцо С**

представляет собой .

15. Соединение по любому из пп. 1-2 или 11-12, отличающееся тем, что **Кольцо С**

представляет собой , где n равен 0, 1 или 2; и каждый R^{cA} представляет

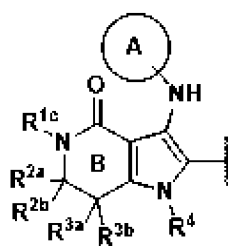
собой независимо выбранные R^c , например, где **Кольцо С** представляет собой 

16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 7-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

17. Соединение по пп. 1 или 16, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

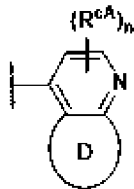
18. Соединение по любому из пп. 1 или 16-17, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

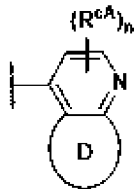
19. Соединение по пп. 17 или 18, отличающееся тем, что **Кольцо С** соединено с



через 6-членное кольцо.

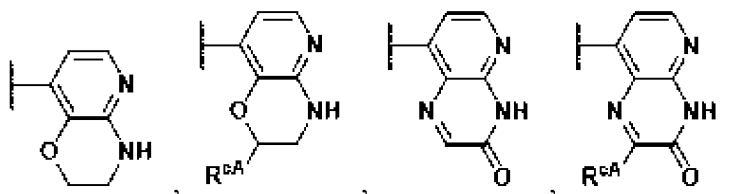
20. Соединение по любому из пп. 1 или 16-19, отличающееся тем, что **Кольцо С**



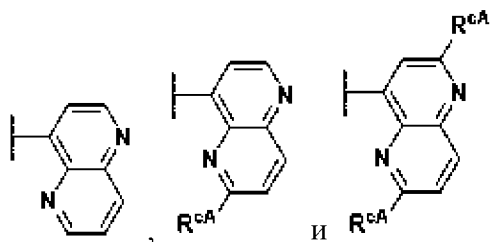
представляет собой  ; **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где из 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}; n равен 0, 1 или 2; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

22. Соединение по любому из пп. 1 или 16-21, отличающееся тем, что **Кольцо С**

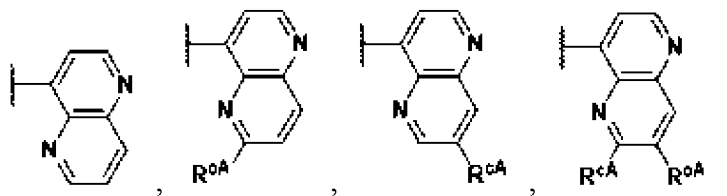


выбрано из группы, состоящей из:

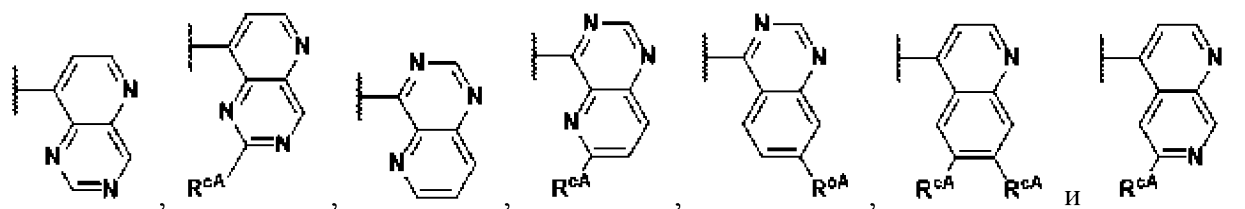


, каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

23. Соединение по любому из пп. 1 или 16-21, отличающееся тем, что **Кольцо С**

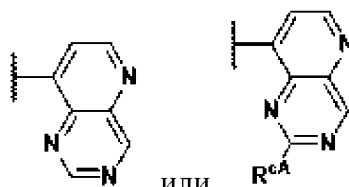


выбрано из группы, состоящей из:



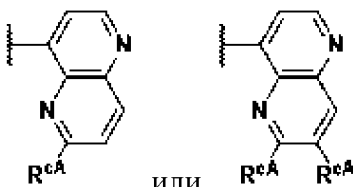
каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

24. Соединение по любому из пп. 1, 16-21 или п. 23, отличающееся тем, что



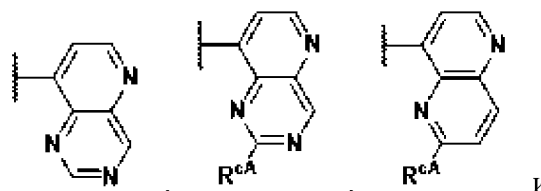
Кольцо С представляет собой _____ или _____, где R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

25. Соединение по любому из пп. 1, 16-21 или п. 23, отличающееся тем, что

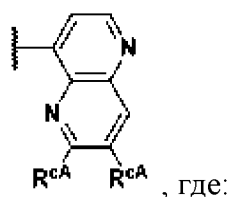


Кольцо С представляет собой _____ или _____, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

26. Соединение по любому из пп. 1, 16-21 или п. 23, отличающееся тем, что



Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:



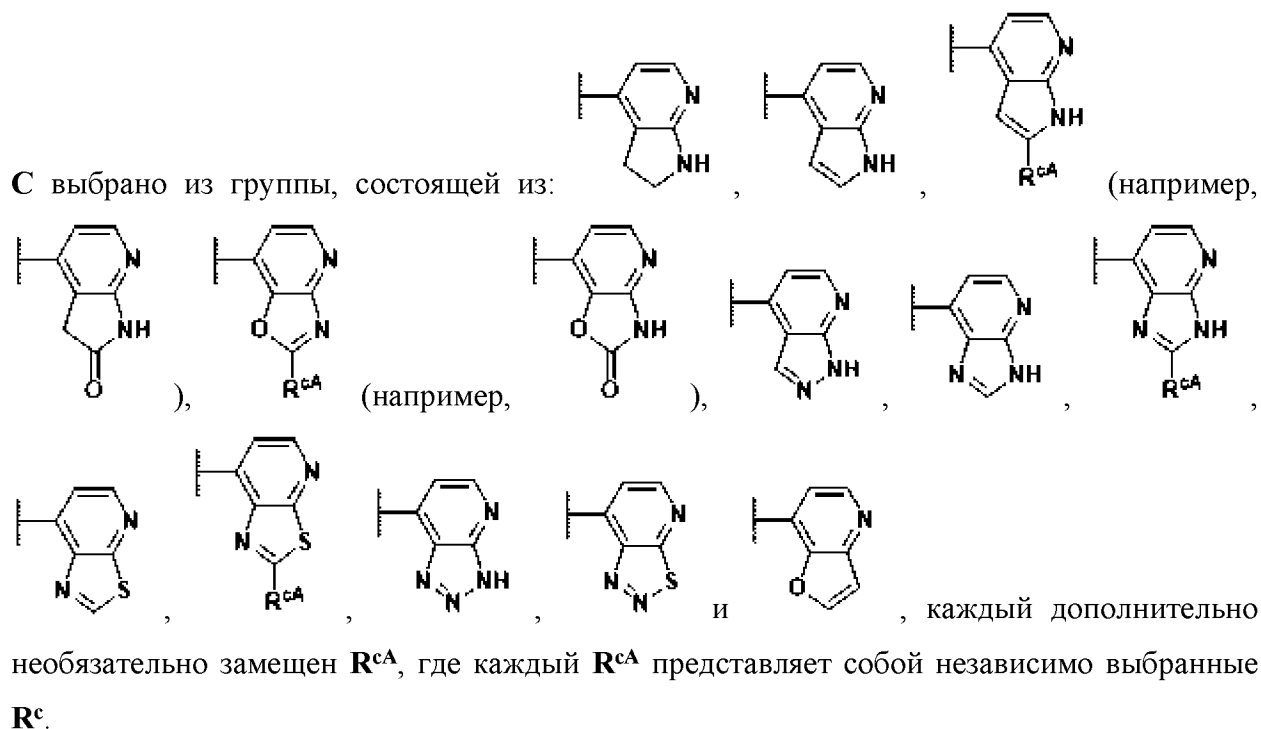
каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; NR^eR^f ; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами; C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-4} алкокси; и C_{1-4} алкокси, замещенного C_{1-4} алкокси;

например, где каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами.

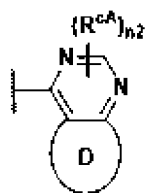
27. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо

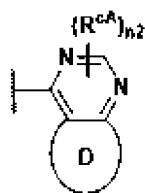
выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{CA}.

28. Соединение по любому из пп. 1, 16-20 или 27, отличающееся тем, что **Кольцо**



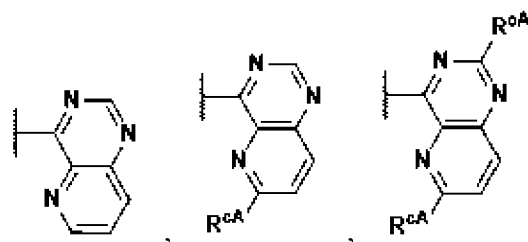
29. Соединение по любому из пп. 1 или 16-19, отличающееся тем, что **Кольцо С**



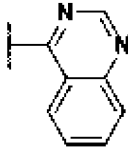
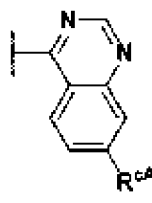
представляет собой ; **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{CA}; n₂ равен 0 или 1; и каждый R^{CA} представляет собой независимо выбранные R^c.

30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{CA}.

31. Соединение по любому из пп. 1, 16-19 или 29-30, отличающееся тем, что

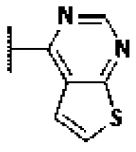
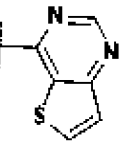
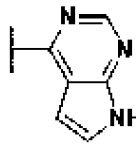
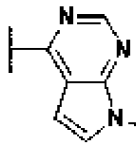
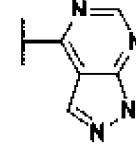
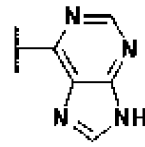


Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:

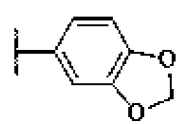
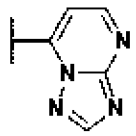
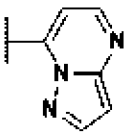
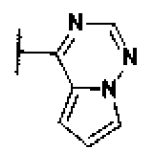
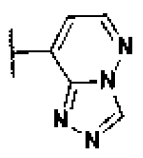
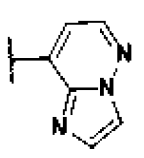
(например, ,  и , каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

32. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещен от 1-2 R^{cA} .

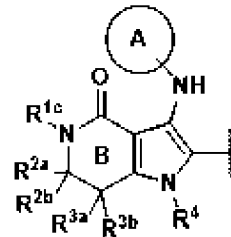
33. Соединение по любому из пп. 1, 16-19, 29 или 32, где **Кольцо C** выбрано из

группы, состоящей из: , , , ,  и , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

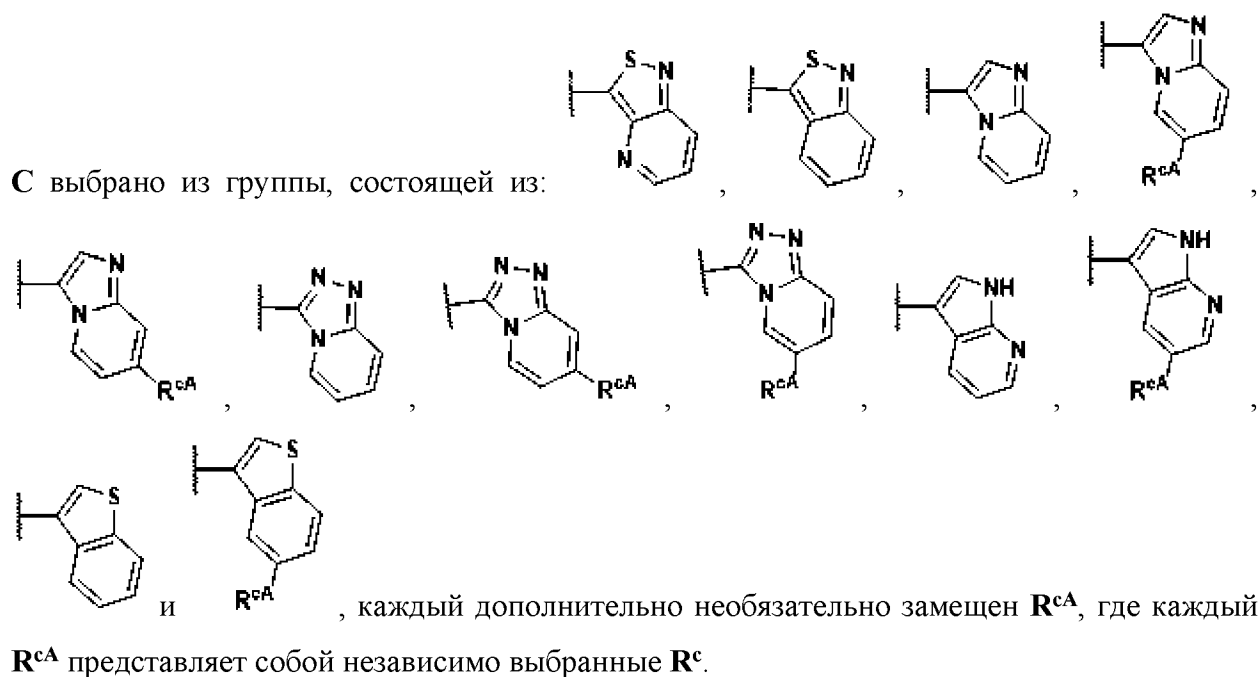
34. Соединение по любому из пп. 1 или 16-19, отличающееся тем, что **Кольцо C**

выбрано из группы, состоящей из: , , , , ,  и , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

35. Соединение по пп. 17 или 18, отличающееся тем, что **Кольцо C** соединено с

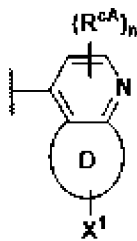
 через 5-членное кольцо.

36. Соединение по любому из пп. 1, 16-18 или 35, отличающееся тем, что **Кольцо**



37. Соединение по любому из пп. 1 или 16-17, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой бициклический гетероарил, включающий 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

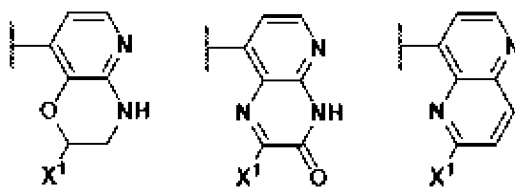
38. Соединение по любому из пп. 1, 16-17, 19 или 37, где **Кольцо С** представляет



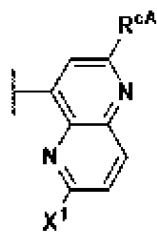
собой ; **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} ; n равен 0, 1 или 2; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

39. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

40. Соединение по любому из пп. 1, 16-17, 19 или 37-39, отличающееся тем, что

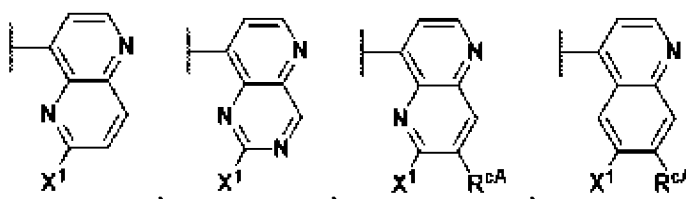


Кольцо С выбрано из группы, состоящей из:

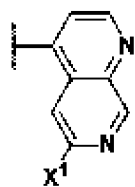


, каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

41. Соединение по любому из пп. 1, 17 или 37, отличающееся тем, что **Кольцо С**

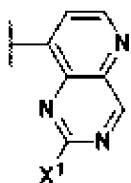


выбрано из группы, состоящей из:



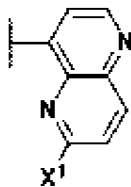
, каждый из которых дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

42. Соединение по любому из пп. 1, 17, 37 или 41, отличающееся тем, что **Кольцо**



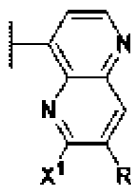
С представляет собой

43. Соединение по любому из пп. 1, 17, 37 или 41, отличающееся тем, что **Кольцо**



С представляет собой

44. Соединение по любому из пп. 1, 17, 37 или 41, отличающееся тем, что **Кольцо**

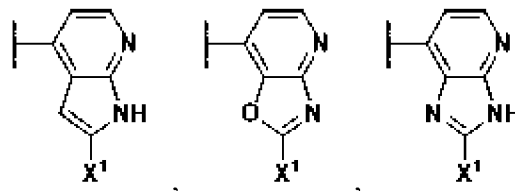


С представляет собой R^{cA} , где R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

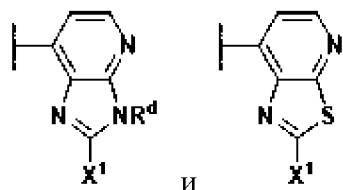
45. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой

частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

46. Соединение по любому из пп. 1, 16-17, 19, 37-38 или 45, отличающееся тем, что

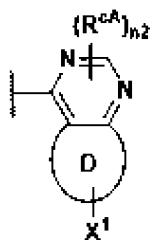


Кольцо C выбрано из группы, состоящей из:



, где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

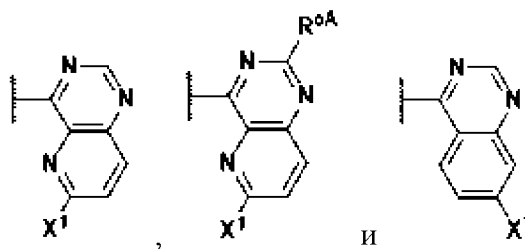
47. Соединение по любому из пп. 1, 16-17, 19 или 37, отличающееся тем, что



Кольцо C представляет собой ; **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}; n₂ равен 0 или 1; и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

49. Соединение по любому из пп. 1, 16-17, 19 или 47-48, отличающееся тем, что



Кольцо C выбрано из группы, состоящей из:

каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

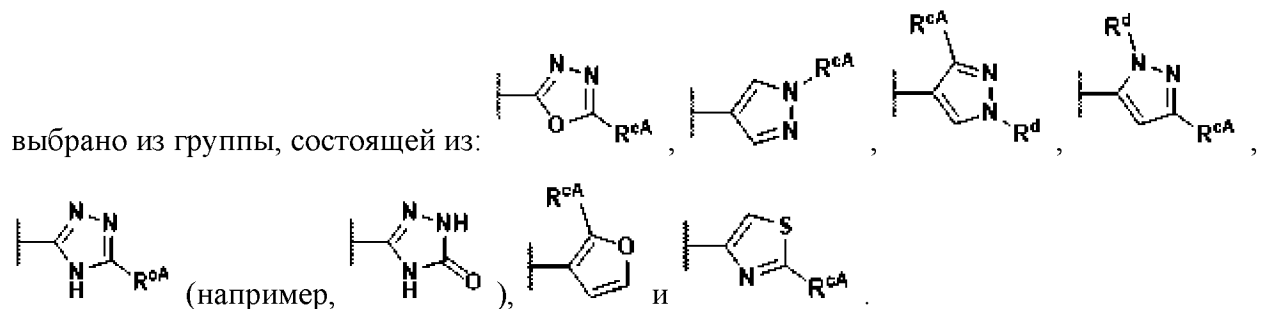
50. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.

51. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо C** представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

52. Соединение по пп. 1 или 51, отличающееся тем, что **Кольцо C** представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

53. Соединение по любому из пп. 1 или 51-52, отличающееся тем, что **Кольцо C** выбрано из группы, состоящей из: пиразолила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, триазолила, фуридила, тиофенила, оксадиазолила и тиадиазолила, каждый независимо замещен от 1-2 R^{cA}, где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

54. Соединение по любому из пп. 1 или 51-53, отличающееся тем, что **Кольцо C**



55. Соединение по пп. 1 или 51, отличающееся тем, что **Кольцо C** представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.

56. Соединение по любому из пп. 1, 51 или 55, отличающееся тем, что **Кольцо C** выбрано из группы, состоящей из: пиразолила, имидазолила, тиазолила, оксазолила, триазолила, фуридила, тиофенила, оксадиазолила и тиадиазолила, где каждый замещен X¹ и дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA}, где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d и каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c,

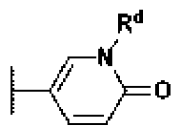
например, где **Кольцо С** представляет собой 

57. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой 2-пиридонил или 4-пиридонил, каждый независимо замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

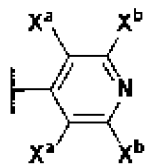
58. Соединение по пп. 1 или 57, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой 2-пиридонил, который необязательно замещен X^1 и дополнительно необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

59. Соединение по любому из пп. 1 или 57-58, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой 2-пиридонил, который необязательно замещен от 1-4 R^{cA} , где кольцевой атом азота необязательно замещен R^d , где каждый R^{cA} представляет собой

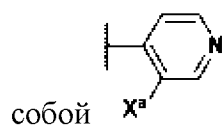
независимо выбранные R^c , например, где **Кольцо С** представляет собой  или



60. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой



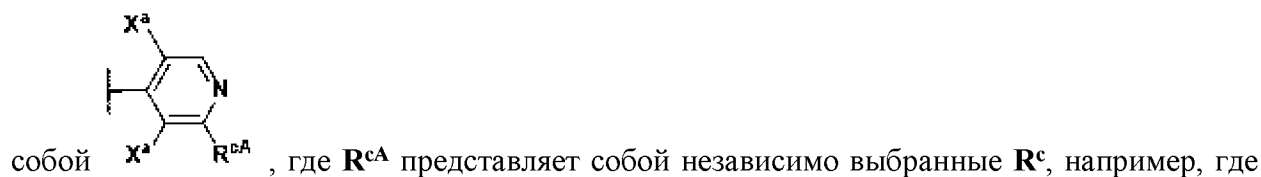
61. Соединение по п. 1 или 60, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет

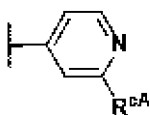


62. Соединение по п. 1 или 60, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет



63. Соединение по п. 1 или 60, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет





Кольцо С представляет собой

64. Соединение по любому из пп. 1 или 63, отличающееся тем, что каждый X^a выбран из группы, состоящей из: Н; галогена; и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного от 1-6 R^a .

65. Соединение по любому из пп. 1 или 63-64, отличающееся тем, что от 1-2, например, 1, случай X^a независимо представляет собой заместитель, отличный от Н.

66. Соединение по любому из пп. 1 или 63-64, отличающееся тем, что один случай X^a представляет собой галоген, например, -F или -Cl.

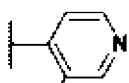
67. Соединение по любому из пп. 1 или 63-66, отличающееся тем, что один случай X^a представляет собой -F.

68. Соединение по любому из пп. 1 или 63-65, отличающееся тем, что один случай X^a представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-6 R^a .

69. Соединение по любому из пп. 1 или 63-65 или 68, отличающееся тем, что один случай X^a представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, $-CF_3$ или $-CHF_2$.

70. Соединение по любому из пп. 1 или 63-64, отличающееся тем, что каждый X^a представляет собой -H.

71. Соединение по любому из пп. 1 или 60-61, отличающееся тем, что **Кольцо С**



представляет собой X^a ; где X^a выбран из группы, состоящей из: -F; -Cl; -H; и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами.

72. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что X^a представляет собой -F.

73. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что X^a представляет собой -Cl.

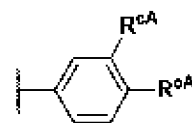
74. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что X^a представляет собой -H.

75. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что X^a представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, $-CF_3$ или $-CHF_2$.

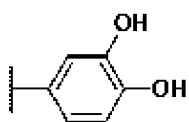
76. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный X^1 и дополнительно необязательно замещенный от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

77. Соединение по пп. 1 или 76, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой

независимо выбранные R^c , например, где **Кольцо С** представляет собой



например,



78. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой гетероциклил или гетероциклоалкенил, включающий от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(**R^d**), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен **X¹** и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и **R^{cA}**, где каждый **R^{cA}** представляет собой независимо выбранные **R^c**.

79. Соединение по пп. 1 или 78, отличающееся тем, что **Кольцо С** представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 5-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(**R^d**), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен **X¹** и дополнительно необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и **R^{cA}**, где каждый **R^{cA}** представляет собой

независимо выбранные **R^c**, например, где **Кольцо С** представляет собой  .

80. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что **m** равен 1.

81. Соединение по любому из пп. 1-80, отличающееся тем, что **X²** выбран из группы, состоящей из: -O-, -N(**R^N**)- и -S(O)₀₋₂.

82. Соединение по любому из пп. 1-81, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(**R^N**)-.

83. Соединение по любому из пп. 1-82, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(H)-.

84. Соединение по любому из пп. 1-81, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -O-.

85. Соединение по любому из пп. 1-80, отличающееся тем, что **X²** выбрано из группы, состоящей из: -OC(=O)-*, -N(**R^N**)C(=O)-* и -N(**R^N**)S(O)₁₋₂-*.

86. Соединение по любому из пп. 1-80 или 85, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(**R^N**)C(=O)-*.

87. Соединение по любому из пп. 1-80 или 85-86, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(H)C(=O)-*.

88. Соединение по любому из пп. 1-80 или 85, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(**R^N**)S(O)₂-*, например, -NHS(O)₂-.


89. Соединение по любому из пп. 1-57, отличающееся тем, что **X²** выбран из группы, состоящей из: -OC(=O)N(**R^N**)-*, -N(**R^N**)C(=O)O-*, -N(**R^N**)C(=O)N(**R^N**)-* и -N(**R^N**)S(O)₁₋₂N(**R^N**)-*.

90. Соединение по любому из пп. 1-80 или 89, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(**R^N**)C(=O)O-*, например, -N(H)C(=O)O-*.


91. Соединение по любому из пп. 1-80 или 89, отличающееся тем, что **X²** представляет собой -N(**R^N**)C(=O)N(**R^N**)-*, например, -N(H)C(=O)N(H)-*.

92. Соединение по любому из пп. 1-80 или 89, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-C(=O)O-^*$, $-C(=O)N(R^N)-^*$ или $-S(O)_{1-2}N(R^N)-^*$.

93. Соединение по любому из пп. 1-80 или 92, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-C(=O)N(R^N)-^*$, например, $-C(=O)N(H)-^*$.

94. Соединение по любому из пп. 1-80, отличающееся тем, что X^2 представляет собой .

95. Соединение по любому из пп. 1-80, отличающееся тем, что X^2 представляет собой C_{2-6} алкенилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a .

96. Соединение по любому из пп. 1-80 или 95, отличающееся тем, что X^2 представляет собой .

97. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что m равен 0.



98. Соединение по любому из пп. 1-97, отличающееся тем, что L^1 представляет собой связь.

99. Соединение по любому из пп. 1-97, отличающееся тем, что L^1 представляет собой C_{1-10} алкилен, необязательно замещенный от 1-6 R^a .

100. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99, отличающееся тем, что L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный от 1-6 R^a , например, где L^1 представляет собой незамещенный C_{1-3} алкилен.

101. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99-100, отличающееся тем, что L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CF_2-$ или $-CH(Me)-$, например, где L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$.

102. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99, отличающееся тем, что L^1 представляет собой разветвленный C_{3-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-6 R^a ,

например, где L^1 представляет собой  или , где aa представляет собой точку присоединения к R^5 .

103. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99-102, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-C_{1-6}$ алкокси или $-S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкил), где каждый независимо замещен от 1-6 R^a .

104. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99-103, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-C_{1-6}$ алкокси необязательно замещенный от 1-6 R^a .

105. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99-104, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-C_{1-3}$ алкокси, например, метокси.

106. Соединение по любому из пп. 1-102, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или галоген, например, где R^5 представляет собой H или -F.

107. Соединение по любому из пп. 1-102 или 106, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H.

108. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99-102, отличающееся тем, что R^5 представляет собой -ОН или $-NR^eR^f$.

109. Соединение по любому из пп. 1-97, 99-102 или 108, отличающееся тем, что R^5 представляет собой -ОН.

110. Соединение по любому из пп. 1-97, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-R^g$.

111. Соединение по любому из пп. 1-97 или 110, отличающееся тем, что R^5 выбрано из группы, состоящей из:

- гетероарила, включающего от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$ и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ; и

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного от 1-4 R^c .

112. Соединение по любому из пп. 1-97 или 110-111, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный от 1-4 R^c .

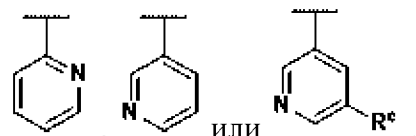
113. Соединение по любому из пп. 1-97 или 110-112, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c .

114. Соединение по любому из пп. 1-102 или 110-113, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, -F.

115. Соединение по любому из пп. 1-97 или 110-111, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероарил, включающий от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c .

116. Соединение по любому из пп. 1-97, 110-111 или 115, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероарил, включающий от 5-6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c .

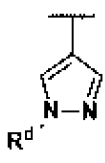
117. Соединение по любому из пп. 1-97, 110-111 или 115-116, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и $N(R^d)$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ,

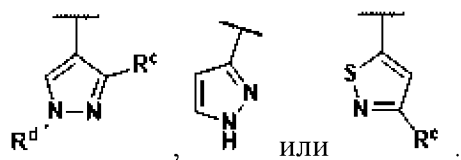


например, отличающееся тем, что R^5 представляет собой

118. Соединение по любому из пп. 1-97, 110-111 или 115-116, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4,

например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил

необязательно замещен от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой ,



119. Соединение по любому из пп. 1-97 или 110, отличающееся тем, что R⁵ выбран из группы, состоящей из:

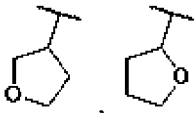
- C₃₋₁₀ циклоалкила или C₃₋₁₀ циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c; и
- гетероциклила или гетероциклоалкенила, включающего от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c.

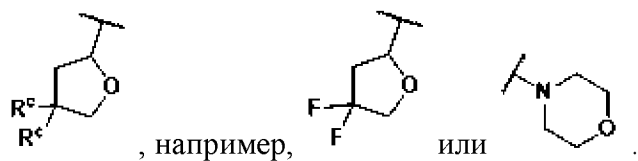
120. Соединение по любому из пп. 1-97, 110 или 119, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил или C₃₋₁₀ циклоалкенил, каждый из которых необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c.

121. Соединение по любому из пп. 1-97, 110 или 119-120, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, например, C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c, например, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой циклопропил.

122. Соединение по любому из пп. 1-97, 110 или 119, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой гетероциклил или гетероциклоалкенил, включающий от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c.

123. Соединение по любому из пп. 1-97, 110, 119 или 122, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой гетероциклил включающего от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из оксо и R^c , например, где R^5 представляет собой ,



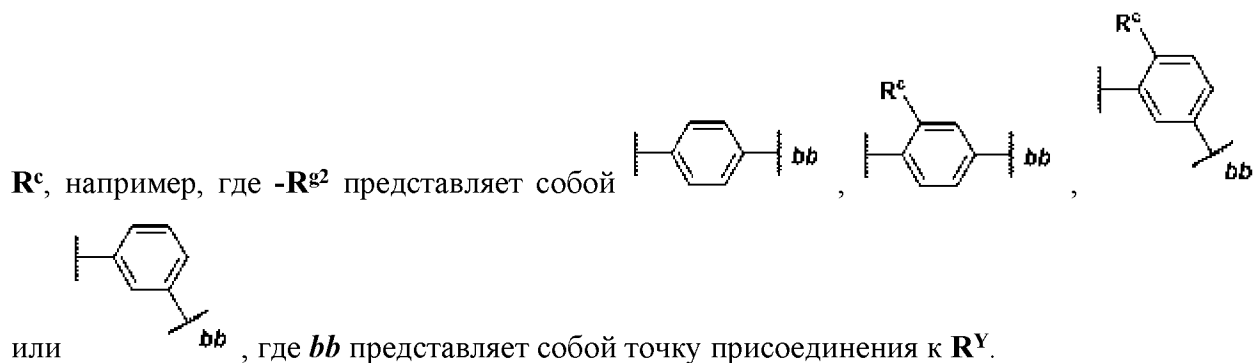
124. Соединение по любому из пп. 1-97, отличающееся тем, что R^5 выбран из группы, состоящей из: $-R^{g2}-R^W$ и $-R^{g2}-R^Y$.

125. Соединение по любому из пп. 1-97 или 124, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-R^{g2}-R^Y$.

126. Соединение по пп. 124 или 125, где $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 представляет собой C_{6-10} арилен, необязательно замещенный от 1-4 R^c .

127. Соединение по любому из пп. 124-126, где $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 представляет собой фенилен, необязательно замещенный от 1-4 R^c .

128. Соединение по любому из пп. 124-127, где $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 представляет собой 1,3-фенилен или 1,4-фенилен, где каждый независимо замещен от 1-4



129. Соединение по любому из пп. 101-105, где R^Y группа, присутствующая в R^5 представляет собой $-R^g$.

130. Соединение по любому из пп. 124-129, где R^Y группа, присутствующая в R^5 представляет собой гетероцикл или гетероциклоалкенил, включающий от 3-10 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероцикл или гетероциклоалкенил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

131. Соединение по любому из пп. 124-130, где R^Y группа, присутствующая в R^5 представляет собой гетероцикл, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероцикл необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы,

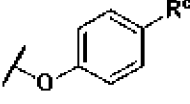


132. Соединение по любому из пп. 1-97 или 99-102, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-L^5-R^g$.

133. Соединение по любому из пп. 1-97, 99-102 или 132, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O-R^g$.

134. Соединение по любому из пп. 1-97, 99-102 или 132-133, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O-(C_{6-10} \text{ арил})$, где C_{6-10} арил необязательно замещен от 1-4 R^c .

135. Соединение по любому из пп. 1-97, 99-102 или 132-134, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O$ -фенил, где фенил необязательно замещен от 1-2 R^c ,

например, где R^5 представляет собой 

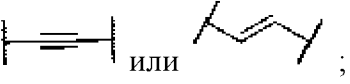
136. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где:

- m равен 0 или 1;
- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ или $-O-$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^g$.

137. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

- X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)-^*$, $-N(R^N)S(O)_2-^*$, $-N(R^N)C(=O)O-^*$ или $N(R^N)C(=O)N(R^N)^*$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^g$.

138. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

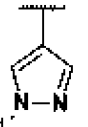
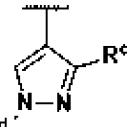

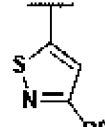
- X^2 представляет собой  ;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^g$.

139. Соединение по любому из пп. 136-138, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, $-F$.

140. Соединение по любому из пп. 136-138, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N , $N(H)$ и $N(R^d)$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c ,

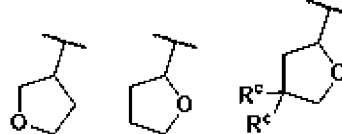
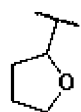
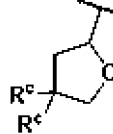
например, где R^5 представляет собой  ,  или  .

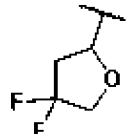
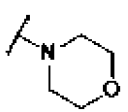
141. Соединение по любому из пп. 136-138, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен

от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой  ,  ,  или  .

142. Соединение по любому из пп. 136-138, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, например, C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , например, где R^5 представляет собой циклопропил.

143. Соединение по любому из пп. 136-138, отличающееся тем, что R^5 представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы,

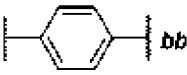
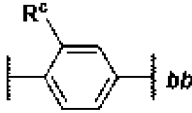
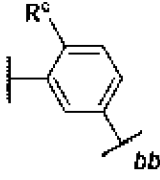
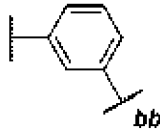
состоящей из оксо и R^c , например, где R^5 представляет собой  ,  ,  .

например,  или  .

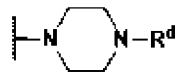
144. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-(X^2)_m-L^1-R^5$, где:

- m равен 0 или 1;
- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$ или $-O-$;
- L^1 представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой $-R^{g2}-R^Y$.

145. Соединение по п. 144, где $-R^{g2}$ группа, присутствующая в R^5 , представляет собой 1,3-фенилен или 1,4-фенилен, где каждый независимо замещен от 1-4 R^c , например,

где $-R^{g2}$ представляет собой , ,  или ,
 где bb представляет собой точку присоединения к R^Y .

146. Соединение по пп. 144 или 145, где R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой $-R^g$.

147. Соединение по любому из пп. 144-146, где R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой гетероциклический, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероциклический необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c , например, где R^Y представляет собой .

148. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$, $-O-$, $-N(R^N)C(=O)-*$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-N(R^N)C(=O)O-$ или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-*$;
- L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a , или $-OH$.

149. Соединение по п. 148, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H.

150. Соединение по п. 148, отличающееся тем, что R^5 представляет собой галоген, например, $-F$.

151. Соединение по п. 148, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a , например, где R^5 представляет собой C_{1-3} алкокси например, метокси.

152. Соединение по п. 148, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-OH$.

153. Соединение по любому из пп. 136 или 139-147, отличающееся тем, что m равен 0.

154. Соединение по любому из пп. 136 или 139-147, отличающееся тем, что m равен 1.

155. Соединение по любому из пп. 136, 139-152 или 154, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)-$, например, $N(H)$.

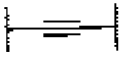
156. Соединение по любому из пп. 136, 139-152 или 154, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-O-$.


157. Соединение по любому из пп. 137, 139-143 или 148-152, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)-*$, например, $-N(H)C(=O)-*$.

158. Соединение по любому из пп. 137, 139-143 или 148-152, отличающееся тем,

что X^2 представляет собой $-N(R^N)S(O)_2-$, например, $-N(H)S(O)_2-$.*



159. Соединение по любому из пп. 137, 139-143 или 148-152, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)O-$ * или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-$ *, например, $-N(H)C(=O)O-$ * или $-N(H)C(=O)N(H)-$.*

160. Соединение по любому из пп. 138-143, отличающееся тем, что X^2 представляет собой .

161. Соединение по любому из пп. 138-143, отличающееся тем, что X^2 представляет собой .

162. Соединение по любому из пп. 136-147 или 153-161, отличающееся тем, что L^1 представляет собой связь.

163. Соединение по любому из пп. 136-161, отличающееся тем, что L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен, например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$.

164. Соединение по любому из пп. 136-161, отличающееся тем, что L^1 представляет собой разветвленный C_{3-6} алкилен, например,  или , где *aa* представляет собой точку присоединения к R^5 .

165. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-L^1-R^5$, где L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и R^5 представляет собой $-L^5-R^g$.

166. Соединение по п. 165, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O-R^g$.

167. Соединение по пп. 165 или 166, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O-(\text{фенил})$, где фенил необязательно замещен от 1-2 R^c .

168. Соединение по любому из пп. 165-167, отличающееся тем, что L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен, например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$.

169. Соединение по любому из пп. 2-168, отличающееся тем, что каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C_{1-10} алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-4} галогеналкокси; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ алкила); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-C_{1-4}$ тиоалкокси; $-C(=O)(C_{1-10}$ алкила); $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила); $-C(=O)OH$; и $-C(=O)NR'R''$.

170. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-NR^eR^f$.

171. Соединение по любому из пп. 2-170, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-NH_2$.

172. Соединение по любому из пп. 2-170, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-NH(C_{1-6}$ алкил), где C_{1-6} алкил необязательно замещен от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из $NR'R''$, $-OH$, C_{1-6}

алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и галогена.

173. Соединение по любому из пп. 2-170 или 172, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-NHMe$, $-NHCH_2CF_3$, $-NHCH_2CH_2OH$ или $-NHPr$.

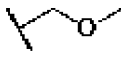
174. Соединение по любому из пп. 2-170, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-NHC(=O)C_{1-4}$ алкил, например, $NHC(=O)CH_3$; или где один случай R^{cA} представляет собой $N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$, например, NMe_2 .

175. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси, например, где один случай R^{cA} представляет собой OMe или H_2CH_2OMe .

176. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} галогеналкокси, например, $-OCH_2CF_3$.

177. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C_{1-4} тиаалкокси, например, $-SCH_3$.

178. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, например, метил; или где один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный от 1-6 независимо выбранными галогенами, например, $-CF_3$.

179. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный R^a , например, C_{1-6} алкил, замещенный C_{1-3} алкокси или $C(=O)NR'R''$, например, где один случай R^{cA} представляет собой 



180. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой галоген, например, $-F$.

181. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-OH$.

182. Соединение по любому из пп. 2-169, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $C(=O)NR'R''$, например, $C(=O)NHMe$.

183. Соединение по любому из пп. 1-182, отличающееся тем, что R^{1c} представляет собой H .

184. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{2a} и R^{2b} оба представляют собой H .

185. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что от 1-2 из R^{2a} и R^{2b} представляет собой независимо выбранный заместитель, отличный от H .

186. Соединение по любому из пп. 1-183 или 185, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2a} , представляет собой заместитель, отличный от H .

187. Соединение по любому из пп. 1-183 или 185-186, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2a} , представляет собой R^b .

188. Соединение по любому из пп. 1-183 или 185-187, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2a} , представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен от 1-6 R^a .

189. Соединение по любому из пп. 1-183 или 185-188, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2a} , представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил.

190. Соединение по любому из пп. 186-189, отличающееся тем, что другой из R^{2a} и R^{2b} , например, R^{2b} , представляет собой H.

191. Соединение по любому из пп. 1-190, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} оба представляют собой H.

192. Соединение по любому из пп. 1-190, отличающееся тем, что от 1-2 из R^{3a} и R^{3b} представляет собой независимо выбранный заместитель, отличный от H.

193. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой заместитель, отличный от H.

194. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-193, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой R^b .

195. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-194, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен от 1-6 R^a .

196. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-194, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил.

197. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-195, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами.

198. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-195 или 197, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$.

199. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-195, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^cR^f .

200. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-195 или 199, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2CH_2OCHF_2$, $-CH_2NR^cR^f$ (например, $-CH_2N(CF_3)Me$) или $-CH_2CH_2NR^cR^f$ (например, $-CH_2CH_2NMe_2$).

201. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-195 или 199-200, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси.

202. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-195 или 199-201 отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$ или $-CH_2OEt$, например, $-CH_2OMe$; например, $-CH_2CH_2OMe$; необязательно, другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3b} представляет собой H.

203. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-193, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой R^g или $-(L^g)_g-R^g$.

204. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 203, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран из группы, состоящей из:

гетероциклила, включающего от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного от 1-4 R^c .

205. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 203-204, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран из группы, состоящей из: циклопропила, циклобутила, оксетанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинила необязательно замещен R^d .

206. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 203, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$ и, необязательно, R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

207. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193, 203 или 206, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил необязательно замещенный от 1-4 R^c или

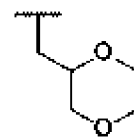
гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

208. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193, 203 или 206-207, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} выбрана из группы, состоящей из:

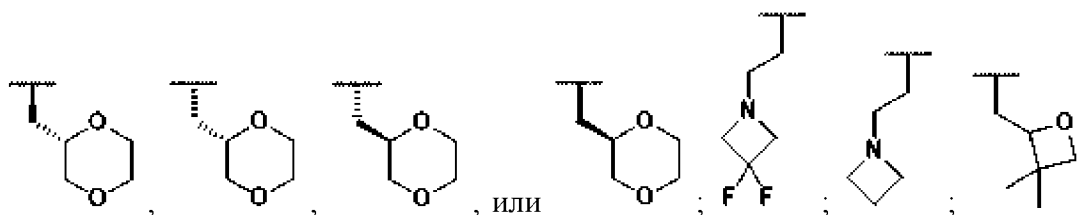
циклопропила, циклобутила, оксетанила, 1,4-диоксанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинила необязательно замещен R^d .

209. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193, 203 или 206-208, отличающееся

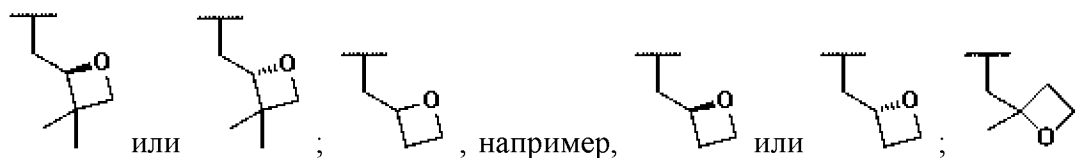
тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран из группы, состоящей из:



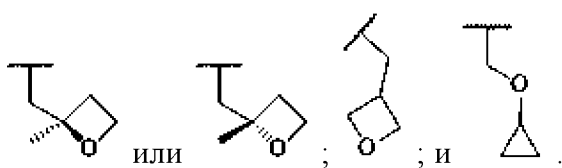
например,



например,



например,



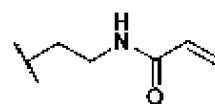
210. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(L^g)_g-R^W$.

211. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 210, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^W$; необязательно, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^W$ или $-CH_2CH_2-R^W$.

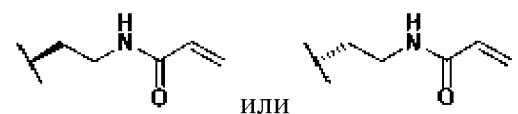
212. Соединение по п. 1-190, 192-193 или 210-211, где R^W группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой: $C(=O)-CH=CH_2$ или $-NHC(=O)-CH=CH_2$.

213. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 210-212, отличающееся тем,

что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой



, например,

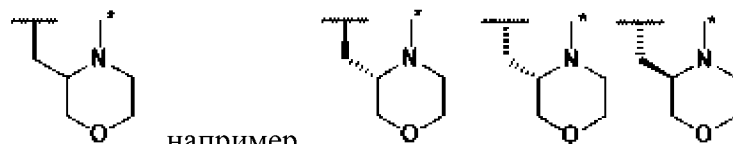


214. Соединение по любому из пп. 1-190 или 192-193, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(L^g)_g-R^{g2}-R^W$.

215. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 214, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^{g2}-R^W$ и, необязательно, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^{g2}-R^W$ или $-CH_2CH_2-R^{g2}-R^W$.

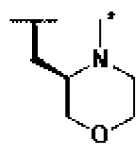
216. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 214-215, где R^{g2} группа из

R^{3a} или R^{3b} представляет собой



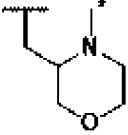
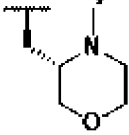
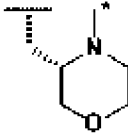
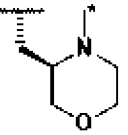
, например,

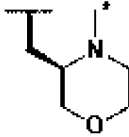
или



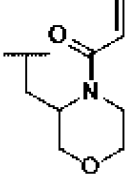
, где волнистая линия означает точку присоединения к L^g (например, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и звездочка означает точку присоединения к R^W ; и где R^W группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$.

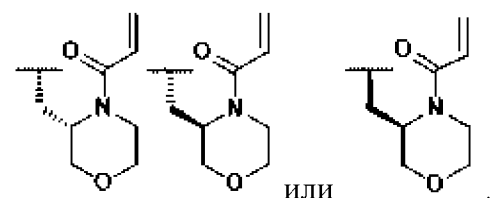
217. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 214-216, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-\text{CH}_2-\text{R}^{g2}-\text{R}^W$, и где R^{g2} группа из

R^{3a} или R^{3b} представляет собой , например, ,  или 

, где волнистая линия означает точку присоединения к L^g (например, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) и звездочка означает точку присоединения к R^W ; и где R^W группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ или $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$.

218. Соединение по любому из пп. 1-190, 192-193 или 214-217, отличающееся тем,

что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой , например, ,



219. Соединение по любому из пп. 1-190 или 193-218 отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-\text{H}$.

220. Соединение по любому из пп. 1-190 или 193-218, отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил; или где другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой галоген, например, $-\text{F}$.

221. Соединение по любому из пп. 1-190, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

- где от 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(\text{R}^d)$, O и $\text{S}(\text{O})_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых

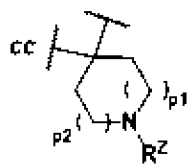
атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W .

222. Соединение по любому из пп. 1-190 или 221, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов;

- где от 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, R^c и R^W .

223. Соединение по любому из пп. 1-190 или 221-222, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют:



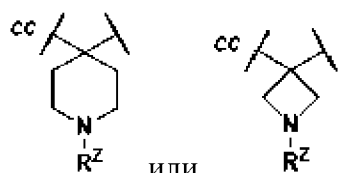
, который необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c , где:

$p1$ и $p2$ независимо равны 0, 1 или 2;

R^Z представляет собой H, R^d , $C(=O)-W$ или $S(O)_2W$; и

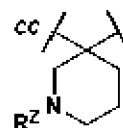
cc означает точку присоединения к $C(R^{2a}R^{2b})$.

224. Соединение по любому из пп. 1-190 или 221-223, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют

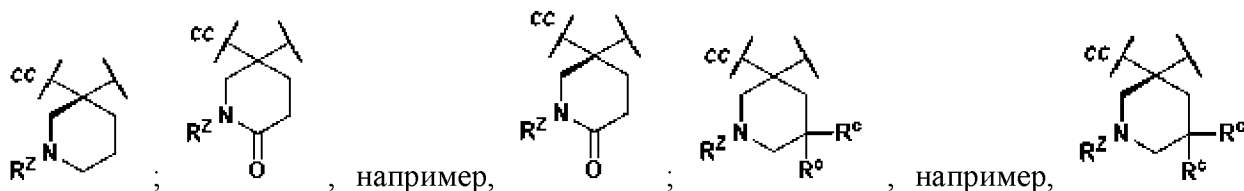


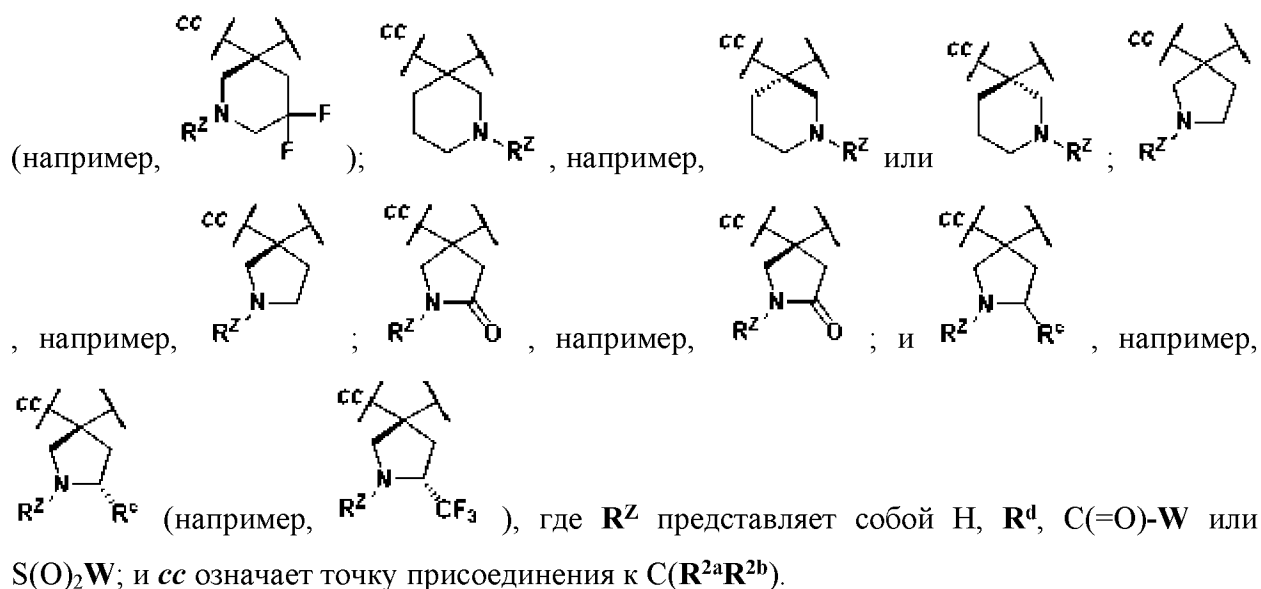
или , где R^Z представляет собой H, R^d , $C(=O)-W$ или $S(O)_2W$; и cc означает точку присоединения к $C(R^{2a}R^{2b})$.

225. Соединение по любому из пп. 1-190 или 221-223, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют



конденсированное кольцо, выбранное из группы, состоящей из: , например,





226. Соединение по любому из пп. 223-225, отличающееся тем, что R^Z представляет собой H.

227. Соединение по любому из пп. 223-225, отличающееся тем, что R^Z представляет собой R^d .

228. Соединение по любому из пп. 223-225 или 227, отличающееся тем, что R^Z представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными R^a .

229. Соединение по любому из пп. 223-225, отличающееся тем, что R^Z представляет собой C(=O)-W или S(O)₂W.

230. Соединение по любому из пп. 223-225 или 229, отличающееся тем, что W представляет собой C₂₋₄ алкенил.

231. Соединение по любому из пп. 223-225 или 229-230, отличающееся тем, что R^Z представляет собой C(=O)-CH₂=CH₂.

232. Соединение по любому из пп. 1-190, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C₃₋₆ циклоалкил, где конденсированный C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен от 1-2 R^c .

233. Соединение по любому из пп. 1-190 или 232, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный циклопропил или циклобутил.

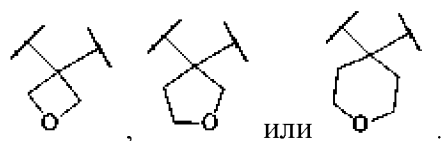
234. Соединение по любому из пп. 1-190, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно

замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

235. Соединение по любому из пп. 1-190 или 234, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют



236. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов;

где от 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

где конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо из 3-12 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

237. Соединение по любому из пп. 1-183 или 236, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 3-8 кольцевых атомов;

где от 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

где конденсированное насыщенное кольцо из 3-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

238. Соединение по любому из пп. 1-183 или 236-237, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c .

239. Соединение по любому из пп. 1-183 или 236-238, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный циклопропил или циклобутил.

240. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен.

241. Соединение по любому из пп. 236-240, отличающееся тем, что другой из R^{2a} и

R^{2b} и другой из R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H.

242. Соединение по любому из пп. 1-183 или 240, отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой R^g или $-(L^g)_g-R^g$.

243. Соединение по любому из пп. 1-183, 240 или 242, отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-(L^g)_g-R^g$.

244. Соединение по любому из пп. 1-183, 240 или 242-243, отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$ и необязательно R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

245. Соединение по любому из пп. 1-183, 240 или 242-244, отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или

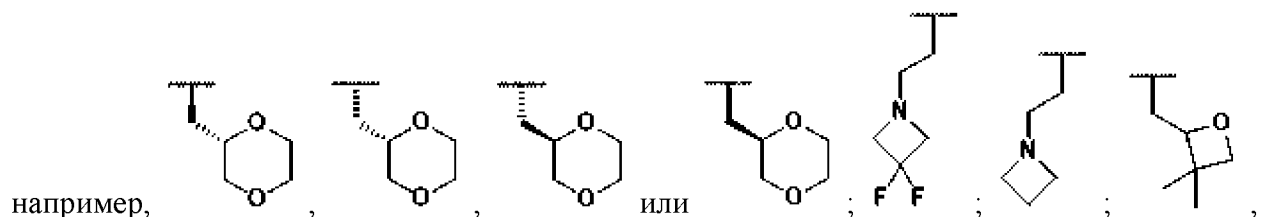
гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂ и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

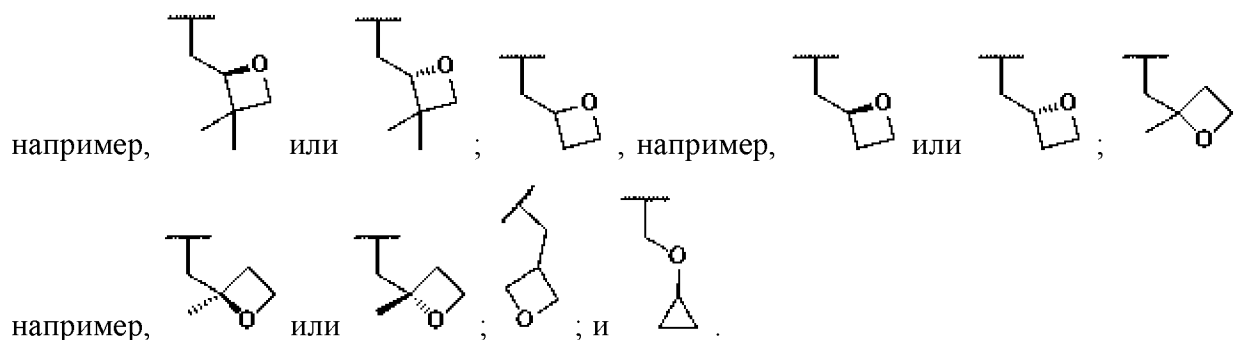
246. Соединение по любому из пп. 1-183, 240 или 242-245, отличающееся тем, что другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2-R^g$, $-CH_2CH_2R^g$ или $-CH_2-O-R^g$, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} выбрана из группы, состоящей из:

циклопропила, циклобутила, оксетанила, 1,4-диоксанила и азетидинила, каждый из которых необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: C_{1-3} алкила и галогена, где кольцевой азот азетидинила необязательно замещен R^d .

247. Соединение по любому из пп. 1-183, 240 или 242-245, отличающееся тем, что

другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , выбран из группы, состоящей из:





248. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой H, необязательно, каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} или R^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

249. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от C_{1-4} алкокси; необязательно, один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2CH_2-OMe$; и другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой H.

250. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} представляют собой независимо выбранный C_{1-3} алкил.

251. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-R^g$, $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$,

необязательно, где R^g группа из R^{3a} или R^{3b} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , или

гетероцикл, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероцикл необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

другой из R^{3a} и R^{3b} представляет собой H.

252. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} взятые вместе с кольцевым атомом углерода **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, где конденсированное циклоалкильное кольцо необязательно замещено от 1-2 R^c .

253. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

• где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо

выбранный гетероатом, отличающийся тем, что каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

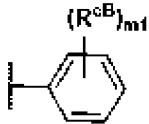
- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c.

254. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c} представляет собой H; один из R^{2a} и R^{2b} (например, R^{2a}) и один из R^{3a} и R^{3b} (например, R^{3a}) взятые вместе с кольцевыми атомами Кольца В, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C₃₋₆ (например, C₃ или C₄) циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c; и другой из R^{2a} и R^{2b} и другой из R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H.

255. Соединение по любому из пп. 1-183, отличающееся тем, что R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H.

256. Соединение по любому из пп. 1-238, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой H; и R⁷ представляет собой H.

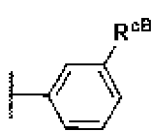
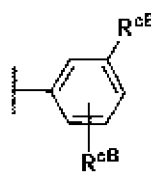
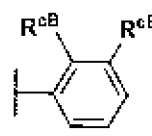
257. Соединение по любому из пп. 1-256, отличающееся тем, что Кольцо А

представляет собой , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c; и m1 равен 0, 1, 2, 3 или 4.

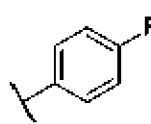
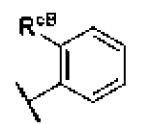
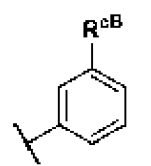
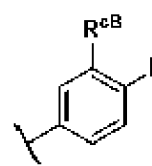
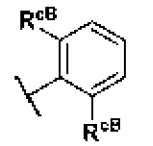
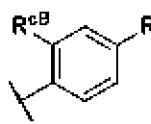
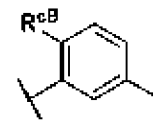
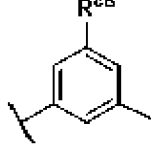
258. Соединение по п. 257, отличающееся тем, что m1 равен 1, 2 или 3.

259. Соединение по пп. 257 или 258, отличающееся тем, что m1 равен 1 или 2, например, 2.

260. Соединение по любому из пп. 1-259, отличающееся тем, что Кольцо А

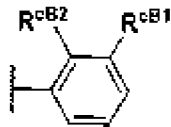
представляет собой  или  (например, ) , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c.

261. Соединение по любому из пп. 1-259, отличающееся тем, что Кольцо А

выбрано из группы, состоящей из: , , , , , ,  и , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c.

262. Соединение по любому из пп. 257-261, отличающееся тем, что каждый R^{cB} независимо выбран из группы, состоящей из: -галогена, например, -Cl и -F; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

263. Соединение по любому из пп. 1-256, отличающееся тем, что **Кольцо А**



представляет собой , где R^{cB1} представляет собой R^c ; и R^{cB2} представляет собой H или R^c , необязательно, где R^{cB1} и R^{cB2} отличаются тем, что каждый независимо выбран из группы, состоящей из: -галогена, например, -Cl и -F; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

264. Соединение по п. 263, отличающееся тем, что R^{cB1} представляет собой галоген, например, -F или -Cl, например, -F.

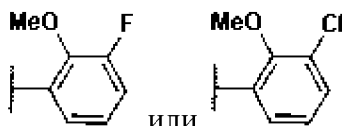
265. Соединение по п. 263, отличающееся тем, что R^{cB1} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкил замещенный от 1-6 независимо выбранными галогенами, например, отличающееся тем, что R^{cB1} представляет собой метил, $-CHF_2$ или $-CF_3$.

266. Соединение по любому из пп. 263-265, отличающееся тем, что R^{cB2} выбран из группы, состоящей из: галогена; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

267. Соединение по любому из пп. 263-266, отличающееся тем, что R^{cB2} представляет собой C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси.

268. Соединение по любому из пп. 263-267, отличающееся тем, что R^{cB2} выбран из группы, состоящей из циано; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами, например, где R^{cB2} представляет собой циано, метил, этил, $-CHF_2$, $-CF_3$ или $-CH_2CHF_2$.

269. Соединение по любому из пп. 1-256 или 263-268, отличающееся тем, что



Кольцо А представляет собой

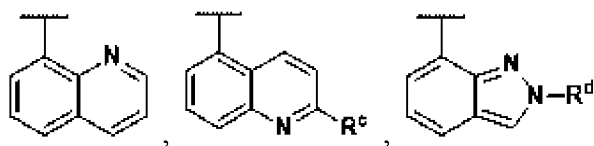
или

270. Соединение по любому из пп. 1-256, отличающееся тем, что **Кольцо А** представляет собой гетероарил, включающий от 5-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c .

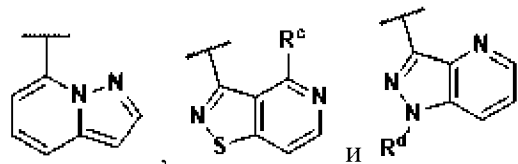
271. Соединение по любому из пп. 1-256 или 270, отличающееся тем, что **Кольцо А** представляет собой бициклический гетероарил, включающий от 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$, и где гетероарил

необязательно замещен от 1-4 R^c .

272. Соединение по любому из пп. 1-256 или 270-271, отличающееся тем, что

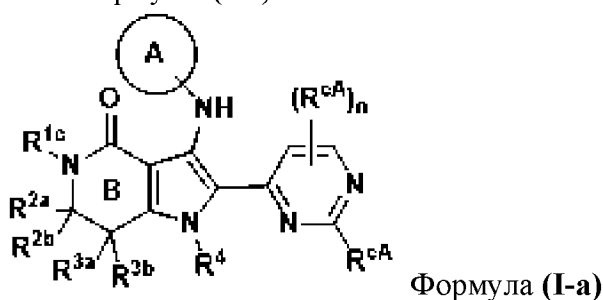


Кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



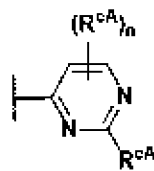
и R^d , каждый из которых дополнительно необязательно замещен R^c .

273. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-a):

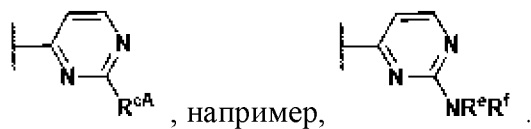


или его фармацевтически приемлемая соль,

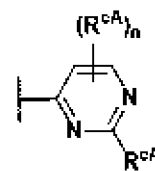
где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или 2.



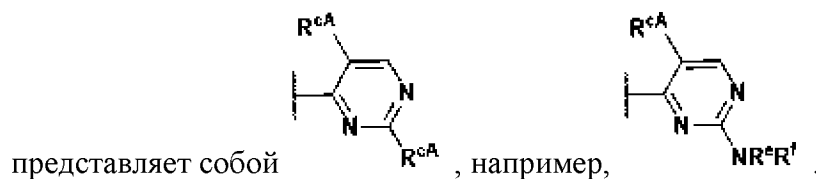
274. Соединение по п. 273, отличающееся тем, что

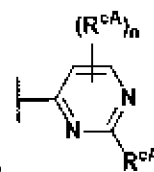


представляет собой



275. Соединение по пп. 273 или 274, отличающееся тем, что

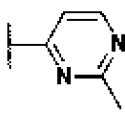




276. Соединение по любому из пп. 273 или 274, отличающееся тем, что

представляет собой , где R^{cA} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно

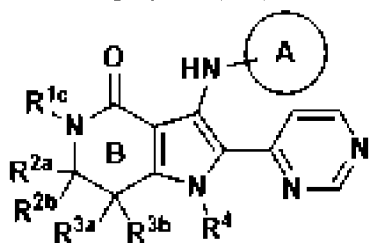
замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами; необязательно, где 

представляет собой .

277. Соединение по любому из пп. 273-276, отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси; необязательно, где другой из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3b} , представляет собой H.

278. Соединение по любому из пп. 276 отличающееся тем, что один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} , представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$ или $-CH_2OEt$; необязательно, где один из R^{3a} и R^{3b} , например, R^{3a} представляет собой $-CH_2CH_2OMe$.

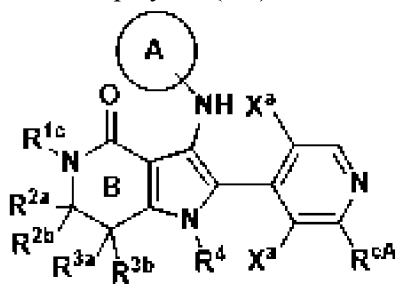
279. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-b):



Формула (I-b)

или его фармацевтически приемлемая соль.

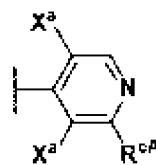
280. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-c):

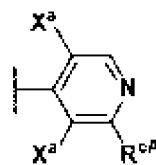


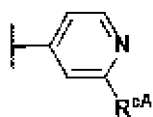
Формула (I-c)

или его фармацевтически приемлемая соль,

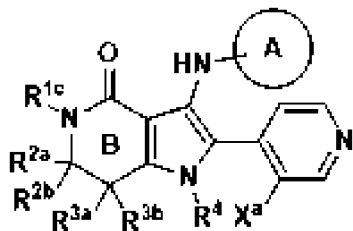
где: R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



281. Соединение по п. 280, отличающееся тем, что  представляет собой



282. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-d):



Формула (I-d)

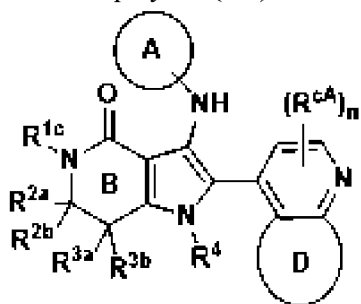
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^a выбран из группы, состоящей из: H; -F; -Cl; C_{1-6} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами.

283. Соединение по п. 282, отличающееся тем, что X^a представляет собой -F.

284. Соединение по п. 82, отличающееся тем, что X^a представляет собой C_{1-3} , замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, $-CF_2H$ или $-CF_3$.

285. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-e):



Формула (I-e)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

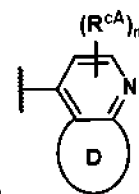
каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ;

n равен 0, 1 или 2; и

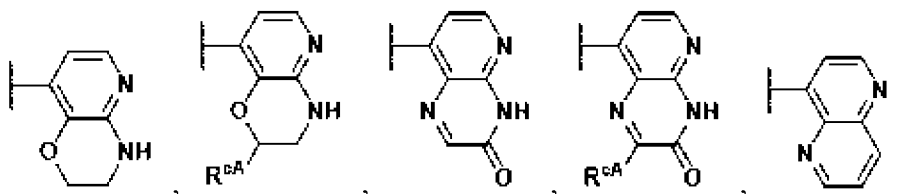
Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

286. Соединение по п. 285, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо

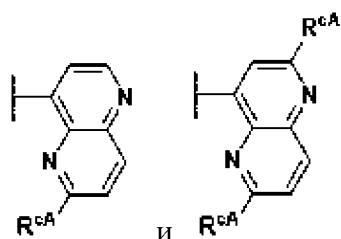
выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA}.



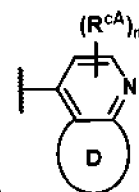
287. Соединение по пп. 285 или 286, отличающееся тем, что



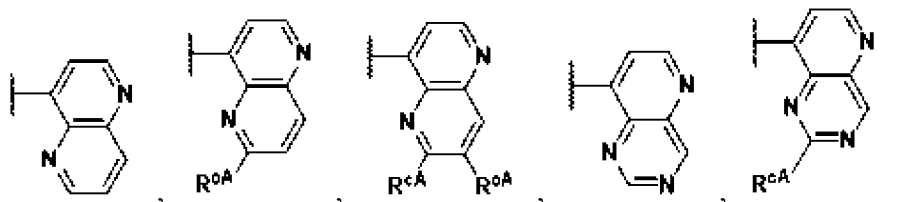
группы, состоящей из:



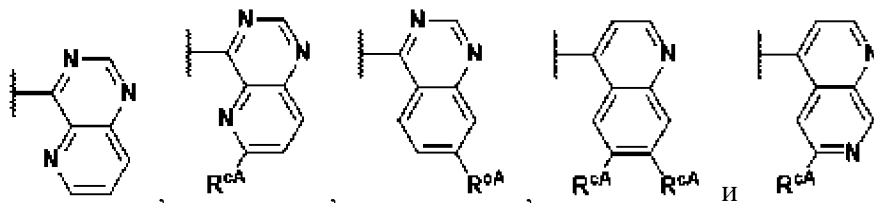
, где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.



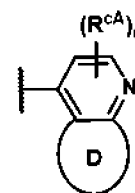
288. Соединение по пп. 285 или 286, отличающееся тем, что



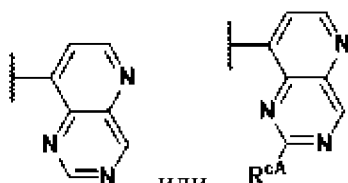
группы, состоящей из:



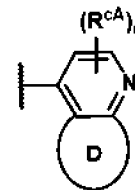
, каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA}, где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c.



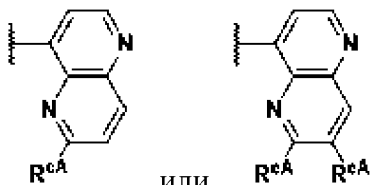
289. Соединение по любому из пп. 285-288, отличающееся тем, что



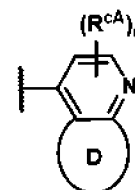
представляет собой или R^{cA} , где R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



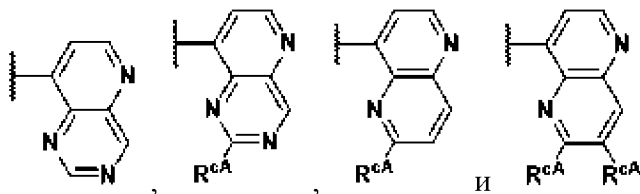
290. Соединение по любому из пп. 285-288, отличающееся тем, что



представляет собой R^{cA} или R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



291. Соединение по любому из пп. 285-288, отличающееся тем, что

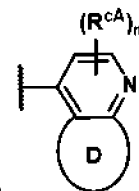


выбран из группы, состоящей из: , R^{cA} , R^{cA} и R^{cA} , где:

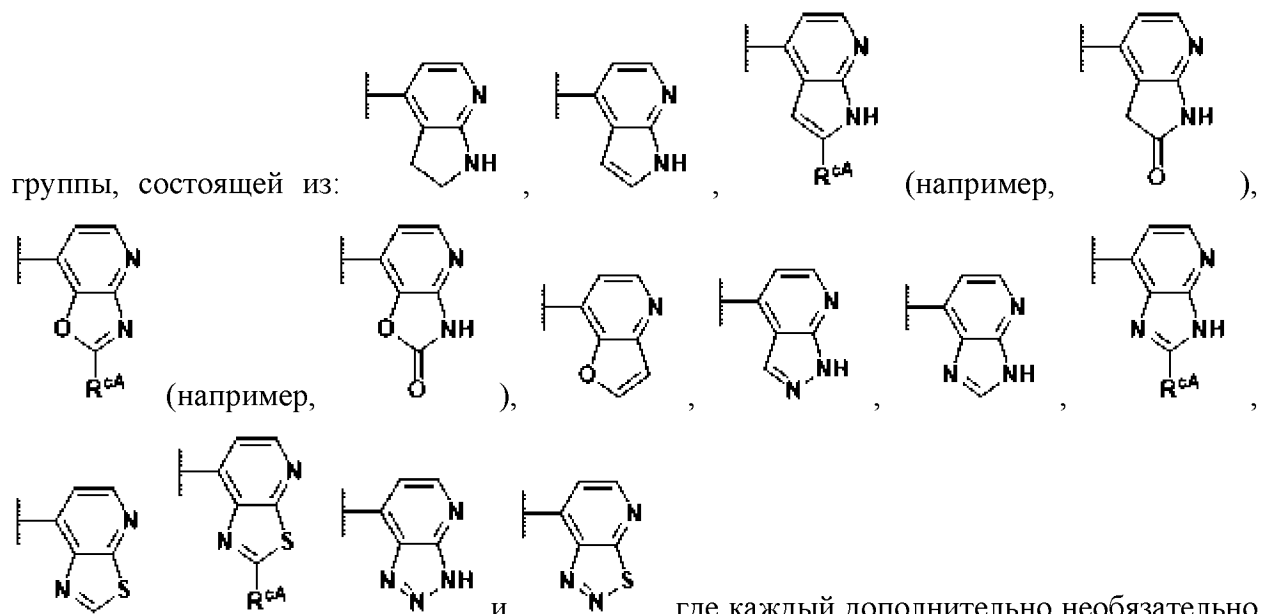
каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; NR^cR^f ; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами; C_{1-3} алкила, замещенного C_{1-4} алкокси; и C_{1-4} алкокси, замещенного C_{1-4} алкокси;

например, где каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-3 независимо выбранными галогенами.

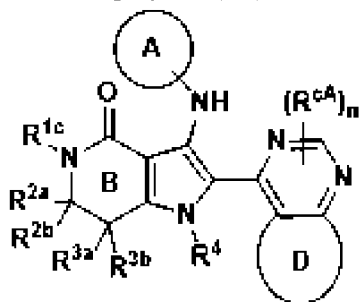
292. Соединение по п. 285, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .



293. Соединение по пп. 285 или 292, отличающееся тем, что выбран из



294. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-f):



Формула (I-f)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

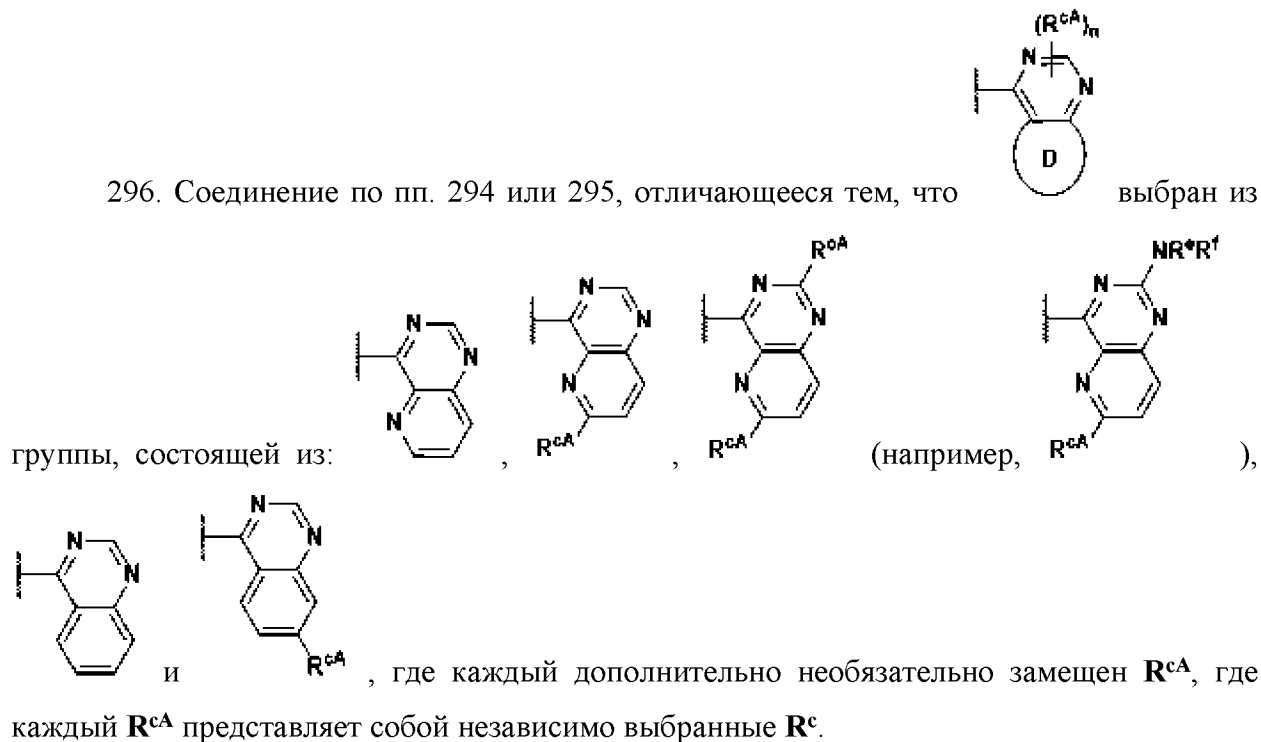
каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ;

n равен 0 или 1; и

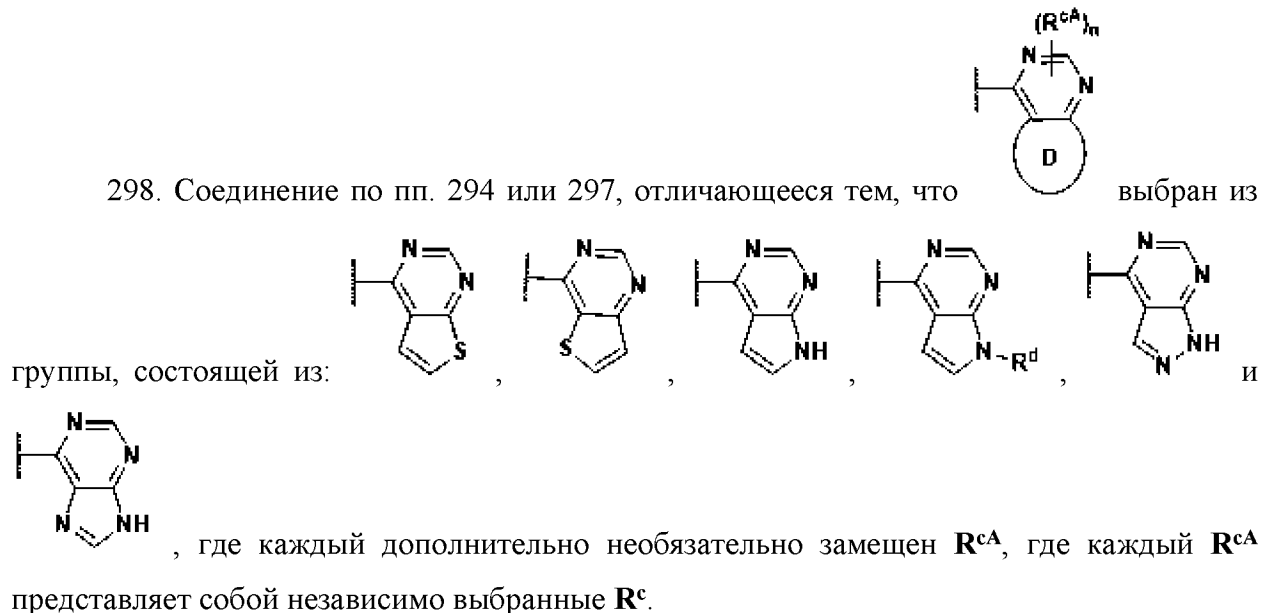
Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

295. Соединение по п. 294, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно

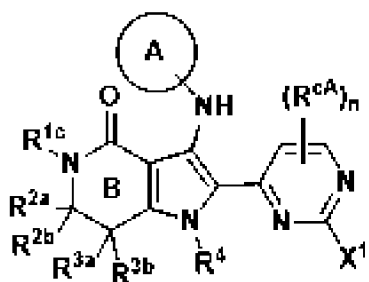
замещено от 1-2 R^{cA} .



297. Соединение по п. 294, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .



299. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-g):

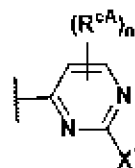


Формула (I-g)

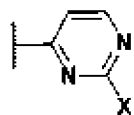
или его фармацевтически приемлемая соль,

где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или

2.

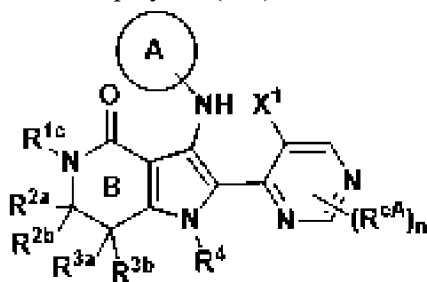


300. Соединение по п. 299, отличающееся тем, что



представляет собой

301. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-h):



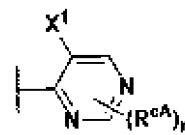
Формула (I-h)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где: каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и n равен 0, 1 или

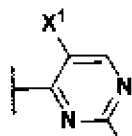
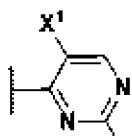
2.

302. Соединение по п. 301, отличающееся тем, что



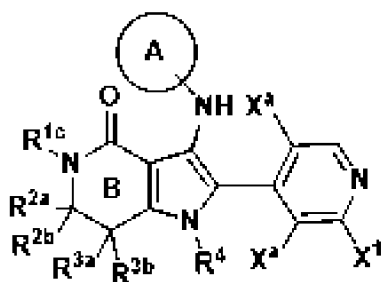
представляет

собой



, например,

303. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-i):

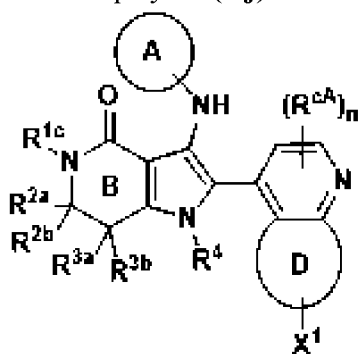


Формула (I-i)

или его фармацевтически приемлемая соль.

304. Соединение по п. 303, отличающееся тем, что каждый X^a представляет собой Н.

305. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-j):



Формула (I-j)

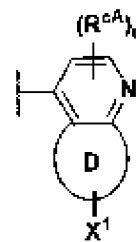
или его фармацевтически приемлемая соль;

где n равен 0, 1 или 2;

каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и

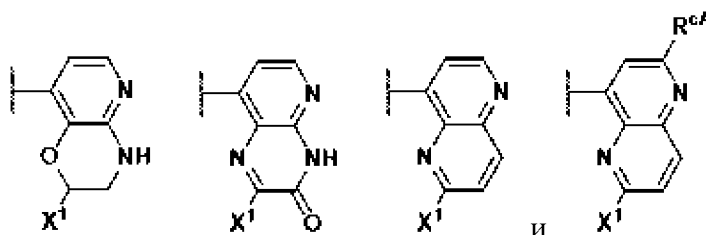
Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

306. Соединение по п. 305, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, отличающееся тем, что **Кольцо D** необязательно замещен от 1-2 R^{cA} .

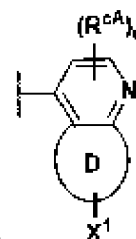


307. Соединение по пп. 305 или 306, отличающееся тем, что

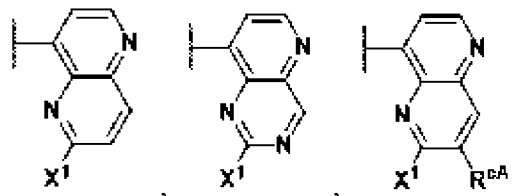
выбран из



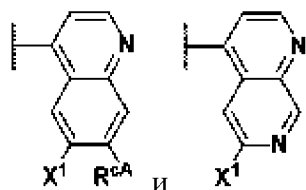
группы, состоящей из: , , и , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .



308. Соединение по любому из пп. 305 или 306, отличающееся тем, что

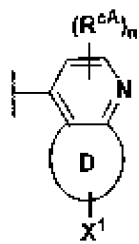


выбран из группы, состоящей из: состоящей из:

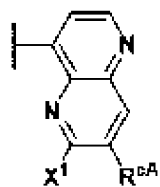
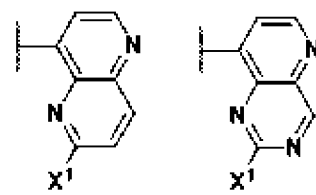


и , каждый из которых дополнительно необязательно замещен от 1-2 R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

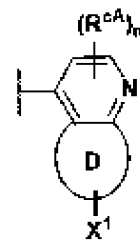
309. Соединение по любому из пп. 305, 306 или 308, отличающееся тем, что



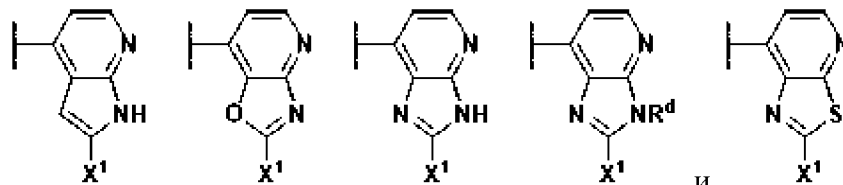
выбран из группы, состоящей из: состоящей из:



310. Соединение по п. 305, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .



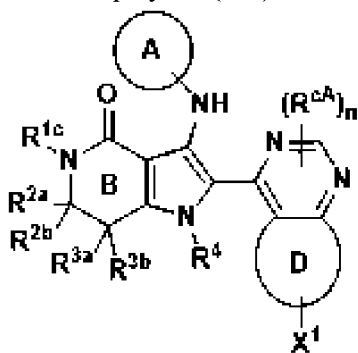
311. Соединение по пп. 305 или 310, отличающееся тем, что



группы, состоящей из:

каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

312. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение Формулы (I-k):



Формула (I-k)

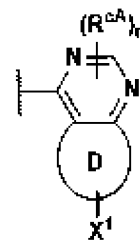
или его фармацевтически приемлемая соль;

где n равен 0 или 1;

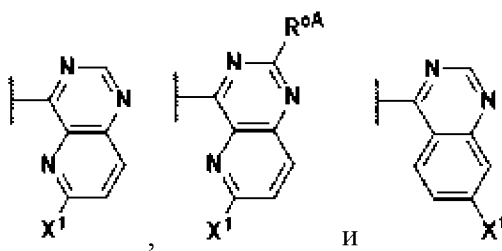
каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c ; и

Кольцо D представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее от 5-6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

313. Соединение по п. 312, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 6 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .



314. Соединение по пп. 312 или 313, отличающееся тем, что



группы, состоящей из: X^1 , X^1 и X^1 , где каждый дополнительно необязательно замещен R^{cA} , где каждый R^{cA} представляет собой независимо выбранные R^c .

315. Соединение по п. 312, отличающееся тем, что **Кольцо D** представляет собой частично ненасыщенное или ароматическое кольцо, включающее 5 кольцевых атомов, где от 0-2 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, где **Кольцо D** необязательно замещено от 1-2 R^{cA} .

316. Соединение по любому из пп. 273-315, отличающееся тем, что каждый случай R^{cA} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; C₁₋₁₀ алкила, который необязательно замещен от 1-6 независимо выбранными R^a ; C₁₋₄ алкокси, необязательно замещенного C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси; C₁₋₄ галогеналкокси; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ алкила); -NR^cR^f; -OH; -S(O)₁₋₂NR'R''; -C₁₋₄ тиаалкокси; -C(=O)(C₁₋₁₀ алкила); -C(=O)O(C₁₋₄ алкила); -C(=O)OH; и -C(=O)NR'R''.

317. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой -NR^cR^f.

318. Соединение по любому из пп. 273-317, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой -NH₂.

319. Соединение по любому из пп. 273-317, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой -NH(C₁₋₆ алкил), где C₁₋₆ алкил необязательно замещен от 1-3 заместителей, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из NR'R'', -OH, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси и галогена, например, где один случай R^{cA} представляет собой -NHMe, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CH₂OH или -NH*i*Pr.

320. Соединение по любому из пп. 273-317, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой -NHC(=O)C₁₋₄ алкил, например, NHC(=O)CH₃; или где один случай R^{cA} представляет собой N(C₁₋₃ алкил)₂, например, NMe₂.

321. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C₁₋₄ алкокси, необязательно замещенный C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси, например, где один случай R^{cA} представляет собой OMe или H₂CH₂OMe; или где один случай R^{cA} представляет собой C₁₋₄ галогеналкокси, например, -OCH₂CF₃.

322. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C₁₋₄ тиаалкокси, например, -SCH₃.

323. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C₁₋₆ алкил, например, метил; или где один случай R^{cA} представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный от 1-6 независимо выбранными галогенами,

например, $-\text{CF}_3$.

324. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный R^{a} , например, C_{1-6} алкил, замещенный C_{1-3} алкокси или $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, например, где один случай R^{cA} представляет собой



325. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой галоген, например, $-\text{F}$.

326. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $-\text{OH}$.

327. Соединение по любому из пп. 273-316, отличающееся тем, что один случай R^{cA} представляет собой $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, например, $\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$.

328. Соединение по любому из пп. 299-327, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-(\text{X}^2)_m-\text{L}^1-\text{R}^5$, где:

- m равен 0 или 1;
- X^2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-$ или $-\text{O}-$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^{a} ; и
- R^5 представляет собой $-\text{R}^{\text{g}}$.

329. Соединение по любому из пп. 299-327, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-\text{X}^2-\text{L}^1-\text{R}^5$, где:

- X^2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(=\text{O})^*$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{S}(\text{O})_2^*$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(=\text{O})\text{O}-^*$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}})-^*$;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^{a} ; и
- R^5 представляет собой $-\text{R}^{\text{g}}$.

330. Соединение по любому из пп. 299-327, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-\text{X}^2-\text{L}^1-\text{R}^5$, где:

- X^2 представляет собой ;
- L^1 представляет собой связь или C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^{a} ; и
- R^5 представляет собой $-\text{R}^{\text{g}}$.

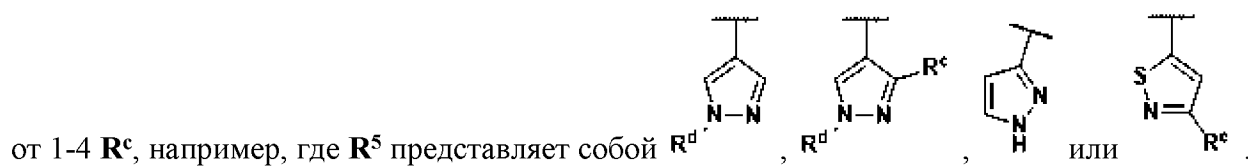
331. Соединение по любому из пп. 328-330, отличающееся тем, что R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-4 R^{c} , например, где R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1-2 независимо выбранными галогенами, например, $-\text{F}$.

332. Соединение по любому из пп. 328-330, отличающееся тем, что R^5

представляет собой гетероарил, включающий 6 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H) и N(R^d), и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c,

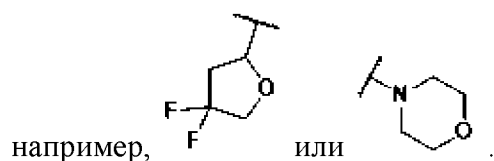
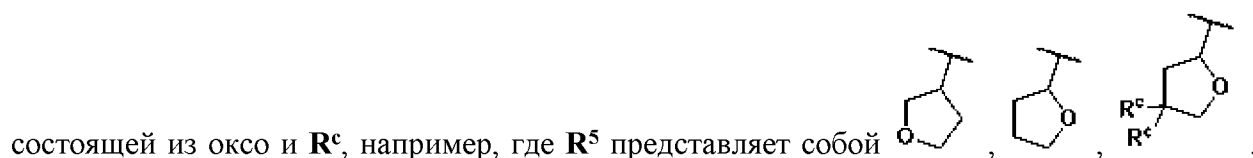


333. Соединение по любому из пп. 328-330, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой гетероарил, включающий 5 кольцевых атомов, где от 1-4, например, 2-4, кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен



334. Соединение по любому из пп. 328-330, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, например, C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c, например, где R⁵ представляет собой циклопропил.

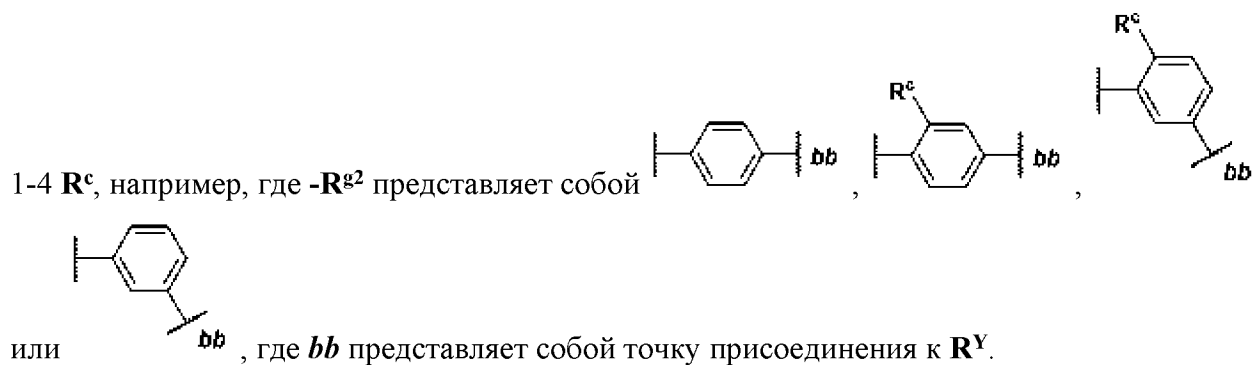
335. Соединение по любому из пп. 328-330, отличающееся тем, что R⁵ представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы,



336. Соединение по любому из пп. 299-327, отличающееся тем, что X¹ представляет собой -(X²)_m-L¹-R⁵, где:

- m равен 0 или 1;
- X² представляет собой -N(R^N)- или -O-;
- L¹ представляет собой связь или C₁₋₆ алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a; и
- R⁵ представляет собой -R^{g2}-R^Y.

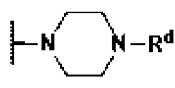
337. Соединение по п. 336, отличающееся тем, что -R^{g2} группа, присутствующая в R⁵, представляет собой 1,3-фенилен или 1,4-фенилен, где каждый независимо замещен от



338. Соединение по пп. 336 или 337, отличающееся тем, что R^Y группа, присутствующая в R^5 представляет собой $-R^g$.

339. Соединение по любому из пп. 336-338, отличающееся тем, что R^Y группа, присутствующая в R^5 , представляет собой гетероциклил, включающий от 4-8, например, 4-6, кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из оксо и R^c , например, где R^Y представляет собой



340. Соединение по любому из пп. 329-337, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-X^2-L^1-R^5$, где:

- X^2 представляет собой $-N(R^N)-$, $-O-$, $-N(R^N)C(=O)-*$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-N(R^N)C(=O)O-$ * или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-*$;
- L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и
- R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a или $-OH$.

341. Соединение по п. 340, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H.

342. Соединение по п. 340, отличающееся тем, что R^5 представляет собой галоген, например, $-F$.

343. Соединение по п. 340, отличающееся тем, что R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный от 1-3 R^a , например, где R^5 представляет собой C_{1-3} алкокси, например, метокси.

344. Соединение по п. 340, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-OH$.

345. Соединение по любому из пп. 329 или 331-339, отличающееся тем, что m равен 0.

346. Соединение по любому из пп. 329 или 331-339, отличающееся тем, что m равен 1.

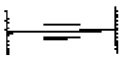
347. Соединение по любому из пп. 329, 331-334 или 346, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)-$, например, N(H).


348. Соединение по любому из пп. 329, 331-334 или 346, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-O-$.

349. Соединение по любому из пп. 329, 331-335 или 340-344, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)-^*$, например, $-N(H)C(=O)-^*$.

350. Соединение по любому из пп. 329, 331-335 или 340-344, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)S(O)_2-$, например, $-N(H)S(O)_2-$.



351. Соединение по любому из пп. 329, 331-335 или 340-344, отличающееся тем, что X^2 представляет собой $-N(R^N)C(=O)O-^*$ или $-N(R^N)C(=O)N(R^N)-^*$, например, $-N(H)C(=O)O-^*$ или $-N(H)C(=O)N(H)-^*$.

352. Соединение по любому из пп. 330-335, отличающееся тем, что X^2 представляет собой .

353. Соединение по любому из пп. 330-335, отличающееся тем, что X^2 представляет собой .

354. Соединение по любому из пп. 263-274 или 280-288, отличающееся тем, что L^1 представляет собой связь.

355. Соединение по любому из пп. 328-353, отличающееся тем, что L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен, например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$.

356. Соединение по любому из пп. 328-353, отличающееся тем, что L^1 представляет собой разветвленный C_{3-6} алкилен, например,  или , где *aa* представляет собой точку присоединения к R^5 .

357. Соединение по любому из пп. 299-327, отличающееся тем, что X^1 представляет собой $-L^1-R^5$, где L^1 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и R^5 представляет собой $-L^5-R^g$.

358. Соединение по п. 357, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O-R^g$.

359. Соединение по пп. 357 или 358, отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-O-(\text{фенил})$, где фенил необязательно замещен от 1-2 R^c .

360. Соединение по любому из пп. 357-359, отличающееся тем, что L^1 представляет собой C_{1-3} алкилен, например, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH(Me)-$.

361. Соединение по любому из пп. 273-360, отличающееся тем, что R^{1c} представляет собой H.

362. Соединение по любому из пп. 273-361, отличающееся тем, что R^{2a} и R^{2b} оба представляют собой H.

363. Соединение по любому из пп. 273-361, отличающееся тем, что R^{2a} представляет собой заместитель, отличный от H.

364. Соединение по любому из пп. 273-361 или 363, отличающееся тем, что R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен от 1-6 R^a , например, где R^{2a} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил.

365. Соединение по пп. 363 или 364, отличающееся тем, что R^{2b} представляет

собой Н.

366. Соединение по любому из пп. 273-365, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} оба представляют собой Н.

367. Соединение по любому из пп. 273-365, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой заместитель, отличный от Н.

368. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил, который необязательно замещен от 1-6 R^a , например, где R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил или этил.

369. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный от 1-3 независимо выбранными галогенами, например, где R^{3a} представляет собой $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$ или $-CH_2CH_2F$.

370. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси или NR^eR^f , например, где R^{3a} представляет собой $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(Me)CH_2OMe$, $-CH_2CH(Me)OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2NR^eR^f$ (например, $-CH_2N(CF_3)Me$) или $-CH_2CH_2NR^eR^f$ (например, $-CH_2CH_2NMe_2$).

371. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} выбран из группы, состоящей из:

гетероциклила, включающего от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного от 1-4 R^c .

372. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$ и, необязательно, R^g группа из R^{3a} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c , или

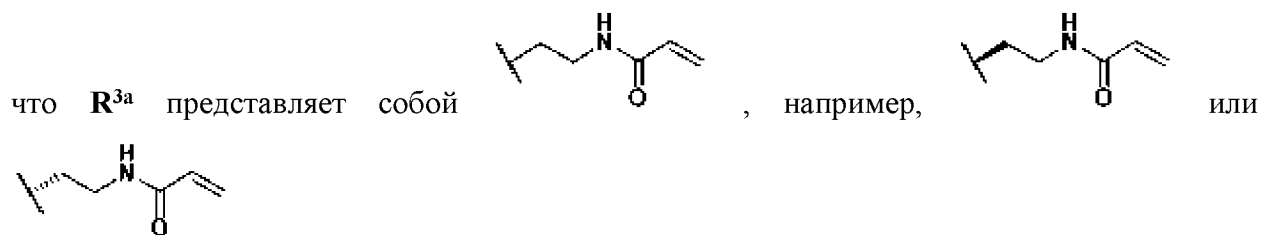
гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

373. Соединение по пп. 273-365, 367 или 372, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой $-CH_2-R^g$ или $-CH_2CH_2R^g$, где R^g представляет собой 1,4-диоксанил.

374. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой $-(L^g)_g-R^W$.

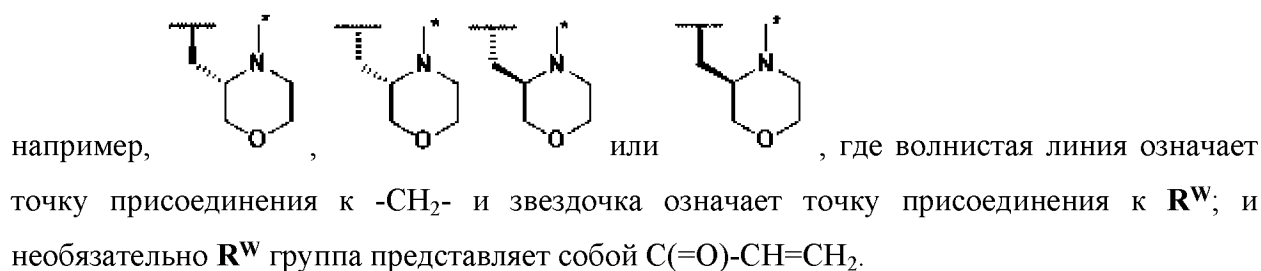
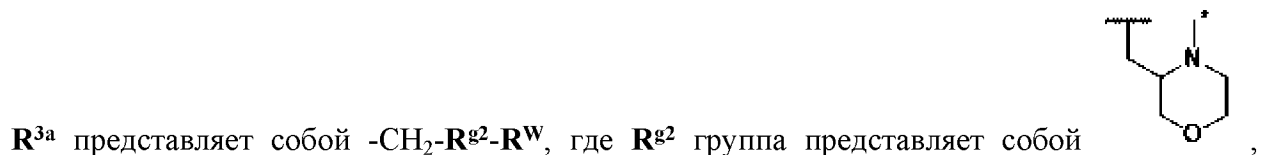
375. Соединение по любому из пп. 273-365, 367 или 374, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой $-CH_2CH_2-R^W$, где R^W группа представляет собой $C(=O)-CH=CH_2$ или $-NHC(=O)-CH=CH_2$.

376. Соединение по любому из пп. 273-365, 367 или 374-375, отличающееся тем,

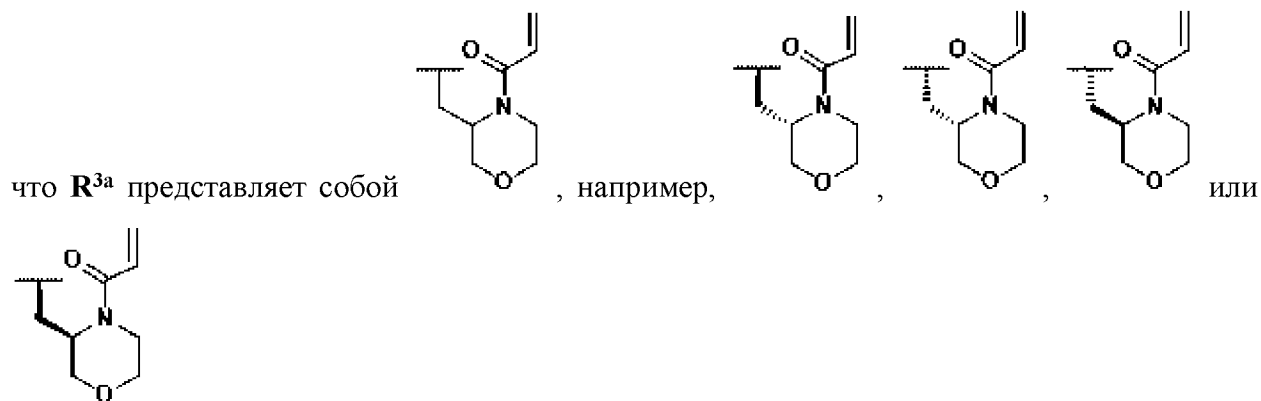


377. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой $-(L^g)_g-R^{g2}-R^W$.

378. Соединение по любому из пп. 273-365, 367 или 377, отличающееся тем, что



379. Соединение по любому из пп. 273-365, 367 или 377-378, отличающееся тем,



380. Соединение по пп. 273-365 или 367-379, отличающееся тем, что R^{3b} представляет собой H.

381. Соединение по любому из пп. 273-365 или 367-379, отличающееся тем, что R^{3b} представляет собой C_{1-3} алкил, например, метил.

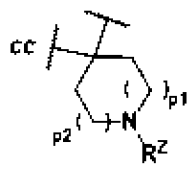
382. Соединение по любому из пп. 273-365, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов;

- где от 0-2 кольцевых атомов каждый представляет собой представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $\text{N}(R^d)$, O и $\text{S}(\text{O})_{0-2}$; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-8 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из оксо, R^c и R^W .

383. Соединение по любому из пп. 273-365 или 382, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют:



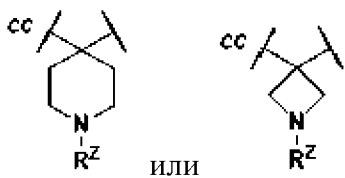
, который необязательно замещен от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c , где:

$p1$ и $p2$ независимо равны 0, 1 или 2;

R^Z представляет собой H, R^d , C(=O)-W или S(O)₂W; и

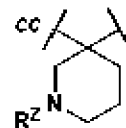
cc означает точку присоединения к C($R^{2a}R^{2b}$).

384. Соединение по любому из пп. 273-365 или 382-383, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен,

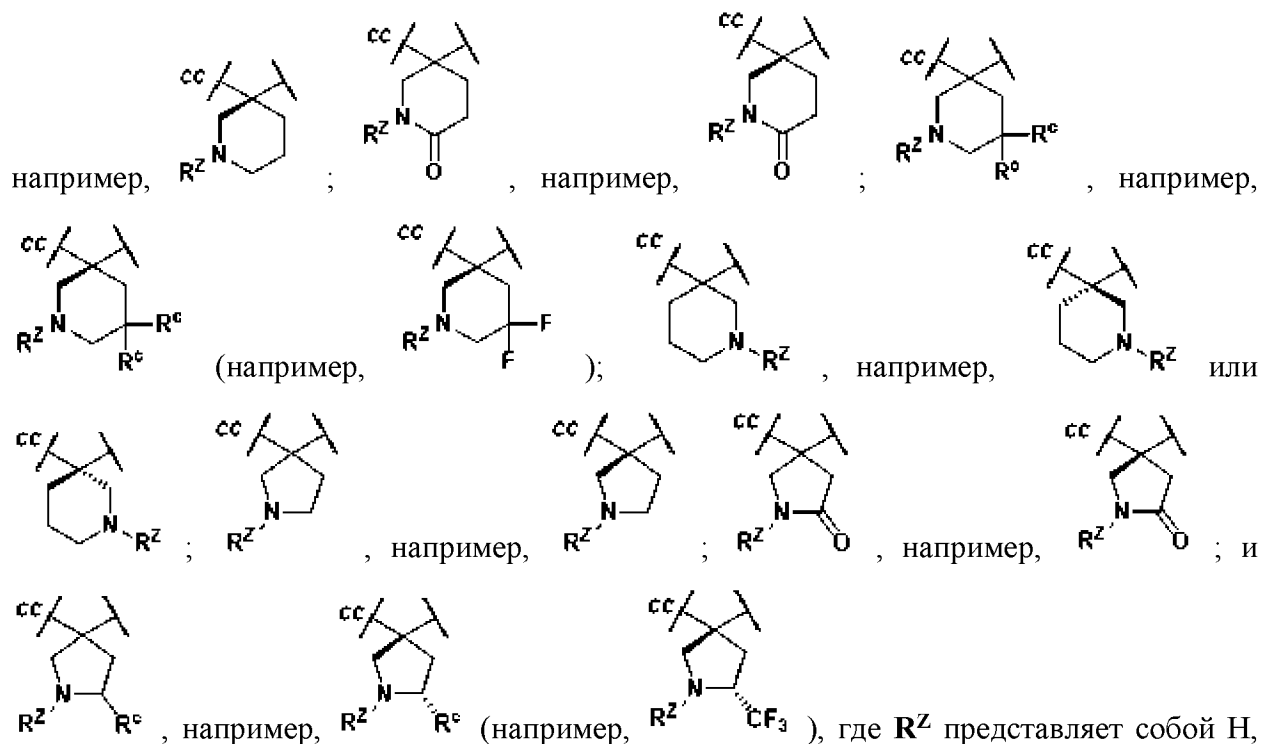


образуют R^Z или R^Z , где R^Z представляет собой H, R^d , C(=O)-W или S(O)₂W; и cc означает точку присоединения к C($R^{2a}R^{2b}$).

385. Соединение по любому из пп. 273-365 или 382-383, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} , вместе с кольцевыми атомами **Кольца В** к которому каждый присоединен,



образуют конденсированное кольцо, выбранное из группы, состоящей из:



R^d , $C(=O)-W$ или $S(O)_2W$; и cc означает точку присоединения к $C(R^{2a}R^{2b})$.

386. Соединение по любому из пп. 383-385, отличающееся тем, что R^Z представляет собой H.

387. Соединение по любому из пп. 383-385, отличающееся тем, что R^Z представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный от 1-3 независимо выбранными R^a .

388. Соединение по любому из пп. 383-385, отличающееся тем, что R^Z представляет собой $C(=O)-W$ или $S(O)_2W$, необязательно, где W представляет собой C_{2-4} алкенил.

389. Соединение по любому из пп. 273-365, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} циклоалкил, где конденсированный C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен от 1-2 R^c .

390. Соединение по любому из пп. 273-365, отличающееся тем, что R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, $N(R^d)$, O и $S(O)_{0-2}$; и

- отличающееся тем, что конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

391. Соединение по любому из пп. 273-361, отличающееся тем, что R^{2a} и R^{3a} , взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил который необязательно замещен от 1-2 R^c .

392. Соединение по любому из пп. 273-362, отличающееся тем, что R^{2b} и R^{3b} каждый представляет собой H.

393. Соединение по любому из пп. 273-362, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный от 1-3 R^a ; и R^{3b} представляет собой H, необязательно, каждый R^a заместитель, присутствующий в R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси.

394. Соединение по любому из пп. 273-362 или 393, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} представляют собой независимо выбранный C_{1-3} алкил.

395. Соединение по любому из пп. 273-362, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; R^{3a} представляет собой $-R^g$, $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-R^g$ или $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-O-R^g$,

необязательно, где R^g группа из R^{3a} представляет собой:

C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный от 1-4 R^c или гетероциклил, включающий от 4-6 кольцевых атомов, где от 1-3 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂ и где гетероциклил необязательно замещен от 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c ; и

R^{3b} представляет собой H.

396. Соединение по любому из пп. 273-362, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} взятые вместе с кольцевым атомом углерода **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, где конденсированное циклоалкильное кольцо необязательно замещено от 1-2 R^c .

397. Соединение по любому из пп. 273-362, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} и R^{2b} каждый представляет собой H; и R^{3a} и R^{3b} вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которому каждый присоединен, образуют конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов;

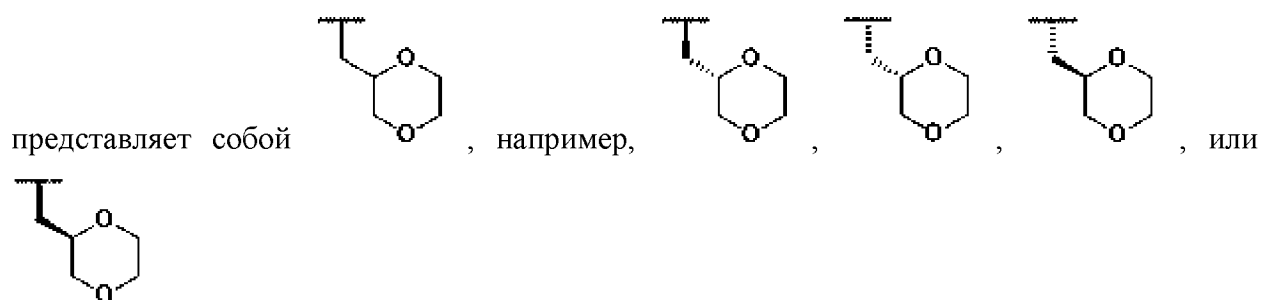
- где от 1-2 из кольцевых атомов каждый представляет собой независимо выбранный гетероатом, где каждый из независимо выбранных гетероатомов выбран из группы, состоящей из N, NH, N(R^d), O и S(O)₀₋₂; и

- где конденсированное насыщенное кольцо из 4-6 кольцевых атомов необязательно замещено от 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и R^c .

398. Соединение по любому из пп. 273-361, отличающееся тем, что R^{1c} представляет собой H; R^{2a} и R^{3a} взятые вместе с кольцевыми атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен, образуют конденсированный C_{3-6} (например, C_3 или C_4) циклоалкил, который необязательно замещен от 1-2 R^c ; и R^{2b} и R^{3b} каждый представляет собой H.

399. Соединение по любому из пп. 273-361, отличающееся тем, что R^{1c} представляет собой H; R^{2a} и R^{3a} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В**, к которым каждый присоединен; и R^{2b} представляет собой H; и R^{3b} представляет собой $-(L^g)_g-R^g$.

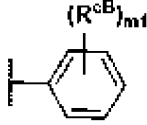
400. Соединение по любому из пп. 273-361 или 399, отличающееся тем, что R^{1c} представляет собой H; R^{2a} и R^{3a} объединены с образованием двойной связи между атомами **Кольца В** к которым каждый присоединен; и R^{2b} представляет собой H; и R^{3b}



401. Соединение по любому из пп. 273-362, отличающееся тем, что R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} и R^{3b} каждый представляет собой H.

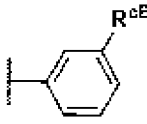
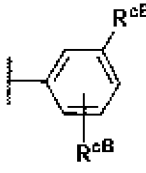
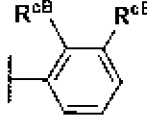
402. Соединение по любому из пп. 273-401, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H.

403. Соединение по любому из пп. 273-402, отличающееся тем, что **Кольцо А**

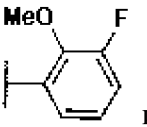
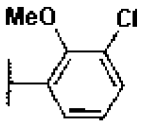
представляет собой , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c ; и $m1$ равен 0, 1, 2, 3 или 4.

404. Соединение по п. 403, отличающееся тем, что $m1$ равен 1, 2 или 3, например, 1 или 2.

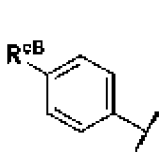
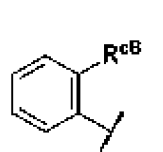
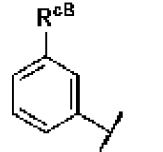
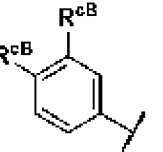
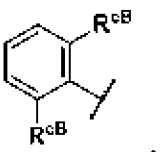
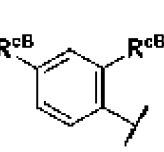
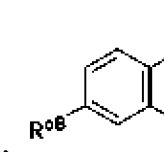
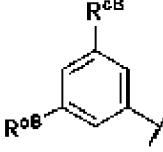
405. Соединение по любому из пп. 273-404, отличающееся тем, что **Кольцо А**

представляет собой  или  (например, ) , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c .

406. Соединение по любому из пп. 273-405, отличающееся тем, что **Кольцо А**

представляет собой  или .

407. Соединение по любому из пп. 273-404, отличающееся тем, что **Кольцо А**

выбрано из группы, состоящей из: , , , , , ,  и , где каждый R^{cB} представляет собой независимо выбранные R^c .

408. Соединение по любому из пп. 403-407, отличающееся тем, что каждый R^{cB} независимо выбран из группы, состоящей из: -галогена, например, -Cl и -F; -CN; C_{1-4} алкокси; C_{1-4} галогеналкокси; C_{1-3} алкила; и C_{1-3} алкила, замещенного от 1-6 независимо выбранными галогенами.

409. Соединение по любому из пп. 273-402, отличающееся тем, что **Кольцо А** представляет собой бициклический гетероарил, включающий от 9-10 кольцевых атомов, где от 1-4 кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, где каждый независимо

выбран из группы, состоящей из N, N(H), N(R^d), O и S(O)₀₋₂, и где гетероарил необязательно замещен от 1-4 R^c, например, где: **Кольцо А** выбрано из группы,



410. Соединение по любому из пп. 1-409, отличающееся тем, что группа



411. Соединение по любому из пп. 1-409, отличающееся тем, что группа



412. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, указанных в **Таблице С1**, или его фармацевтически приемлемая соль.

413. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-412, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

414. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 413.

415. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что способ включает (а) определение того, что рак ассоциирован с нарушенной регуляцией гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 413.

416. Способ лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, отличающийся тем,

что способ включает введение субъекту, идентифицированному или диагностированному как имеющий EGFR-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 383.

417. Способ лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, отличающийся тем, что способ включает:

(а) определение того, что рак у субъекта является EGFR-ассоциированным раком; и
(б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 413.

418. Способ лечения субъекта, отличающийся тем, что способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 413, субъекту, имеющему анамнез, который указывает, что субъект имеет нарушение регуляции гена *EGFR*, киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них.

419. Способ по любому из пп. 415 и 417, где стадия определения того, что рак у субъекта является EGFR-ассоциированным раком, включает проведение анализа для обнаружения нарушения регуляции гена *EGFR*, белка киназы EGFR или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, в образце от субъекта.

420. Способ по п. 419, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

421. Способ по п. 420, где образец представляет собой образец биопсии.

422. Способ по любому из пп. 419-421, отличающийся тем, что анализ выбран из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, твердофазного иммуноферментного анализа и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

423. Способ по п. 422, где FISH представляет собой FISH анализ с распадом.

424. Способ по п. 422, отличающийся тем, что секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование следующего поколения.

425. Способ по любому из пп. 415, 418 и 419, отличающийся тем, что нарушение регуляции в гене *EGFR*, белке киназы EGFR или экспрессии, активности или уровне любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *EGFR2*.

426. Способ по п. 425, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *EGFR* приводят к трансляции белка EGFR, имеющего одну или несколько аминокислотных замен в одном или нескольких из следующих положений аминокислот, приведенных в качестве примеров в **Таблице 1a** и **1b**.

427. Способ по п. 426, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций выбраны из мутаций, указанных в **Таблице 1a** и **1b** (например, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q, делеция экзона 19 и/или вставка экзона 20).

428. Способ по п. 426, отличающийся тем, что одна или несколько точечных

мутаций представляют собой мутацию резистентности к ингибитору EGFR (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S, T854A).

429. Способ по п. 426, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *EGFR* включают делецию экзона 19 гена *EGFR* человека.

430. Способ по п. 426, отличающийся тем, что одна или несколько мутаций представляют собой вставку EGFR в экзон 20 гена *EGFR* человека.

431. Способ по п. 429, отличающийся тем, что вставка экзона 20 гена EGFR человека выбрана из: V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX.

432. Способ по пп. 428 или 429, отличающийся тем, что вставка в экзон 20 гена *EGFR* человека выбрана из: Y772_A775dup, A775_G776insYVMA, G776delinsVC, G776delinsVV, V777_G778insGSP и P780_Y781insGSP.

433. Способ по любому из пп. 426, 427 и 329-432, отличающийся тем, что EGFR-ассоциированный рак выбран из группы, состоящей из: рака ротовой полости, рака ротоглотки, рака носоглотки, рака органов дыхания, рака мочеполовой системы, рака желудочно-кишечного тракта, рака ткани центральной или периферической нервной системы, эндокринного или нейроэндокринного рака, гемобластоза, глиомы, саркомы, карциномы, лимфомы, меланомы, фибромы, менингиомы, рака головного мозга, рака ротоглотки, рака носоглотки, рака почки, рака желчевыводящих путей, феохромоцитомы, опухоли Ли-Фраумени, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, опухолей гипофиза, опухолей надпочечников, опухолей остеогенной саркомы, рака молочной железы, рака легких, рака головы и шеи, рака предстательной железы, рака пищевода, рака трахеи, рака печени, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака матки, рака шейки матки, рака яичек, рака толстой кишки, рака прямой кишки и рака кожи.

434. Способ по любому из пп. 417 и 419-433, отличающийся тем, что EGFR-ассоциированный рак выбран из группы, состоящей из: рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, меланомы, рака толстой кишки, рака почки, лейкоза, глиобластомы или рака молочной железы.

435. Способ по п. 433 или 434, отличающийся тем, что рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

436. Способ по любому из пп. 414-435, отличающийся тем, что рак представляет собой HER2-ассоциированный рак.

437. Способ по п. 436, отличающийся тем, что HER2-ассоциированный рак связан с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них.

438. Способ по любому из пп. 436 и 437, отличающийся тем, что определение того, что рак у субъекта является HER2-ассоциированным раком, включает проведение анализа для выявления нарушения регуляции гена *HER2*, белка киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них в образце от субъекта.

439. Способ по п. 438, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

440. Способ по п. 439, отличающийся тем, что образец представляет собой образец биопсии.

441. Способ по любому из пп. 438-440, отличающийся тем, что анализ выбран из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, твердофазного иммуноферментного анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

442. Способ по п. 441, отличающийся тем, что секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование следующего поколения.

443. Способ по любому из пп. 437-442, отличающийся тем, что нарушение регуляции в гене *HER2*, белке киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровне любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *HER2*.

444. Способ по п. 443, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *HER2* приводят к трансляции белка *HER2*, имеющего одну или несколько аминокислотных замен в одном или нескольких из следующих положений аминокислот, примеры которых приведены в **Таблице 3**.

445. Способ по п. 444, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций выбраны из мутаций в **Таблице 3** (например, S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L и V842I).

446. Способ по любому из пп. 414-445, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы и колоректального рака.

447. Способ по любому из пп. 414-446, дополнительно включающий введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента.

448. Способ по п. 447, отличающийся тем, что дополнительная терапия или терапевтический агент выбран из лучевой терапии, цитотоксических химиотерапевтических агентов, киназа-таргетных терапевтических агентов, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, иммуно-таргетных терапий и ангиогенез-таргетных терапий.

449. Способ по п. 448, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент выбран из одного или нескольких киназа-таргетных терапевтических агентов.

450. Способ по п. 449, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

451. Способ по п. 450, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой второй ингибитор EGFR.

452. Способ по п. 447, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686, WZ4002 и их комбинаций.

453. Способ по п. 447, отличающийся тем, что указанный дополнительный

терапевтический агент представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 413.

454. Способ по п. 447, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор HER2.

455. Способ по п. 454, отличающийся тем, что ингибитор HER2 выбран из трастузумаба, пертузумаба, трастузумаба эмтанзина, лапатиниба, KU004, нератиниба, дакомитиниба, афатиниба, тукатиниба, эрлотиниба, пиротиниба, позиотиниба, CP-724714, CUDC-101, сапитиниба (AZD8931), танеспимицина (17-AAG), IPI-504, PF299, пелитиниба, S-22261 1 и AEE-788.

456. Способ по любому из пп. 447-455, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 413 и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных доз.

457. Способ по любому из пп. 447-455, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 413 и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке.

458. Способ лечения субъекта, страдающего раком, где способ включает:

(a) введение субъекту одной или нескольких доз первого ингибитора EGFR в течение определенного периода времени;

(b) после (a), определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором EGFR на стадии (a); и

(c) введение соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или в сочетании с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта было установлено наличие раковой клетки, имеющей по меньшей мере одну мутацию резистентностью к ингибитору EGFR, придающую раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором EGFR на стадии (a); или

(d) введение дополнительных доз первого ингибитора EGFR на стадии (a) субъекту, если у субъекта не было определено наличие раковой клетки, которая имеет по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым ингибитором EGFR на стадии (a).

459. Способ по п. 458, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой второй ингибитор EGFR, иммунотерапевтический агент, ингибитор HER2 или их комбинацию.

460. Способ по п. 458, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (c) представляет собой первый ингибитор EGFR, вводимый на стадии (a).

461. Способ по п. 458, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора EGFR на стадии (а), и способ дополнительно включает (е) введение субъекту другого противоракового агента.

462. Способ по п. 461, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (е) представляет собой второй ингибитор EGFR, иммунотерапевтический агент или их комбинацию.

463. Способ по п. 461, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (е) представляет собой соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль.

464. Способ по любому из пп. 458-463, отличающийся тем, что мутация резистентности к ингибитору EGFR представляет собой аминокислотную замену в положении 718, 747, 761, 790, 797 или 854 (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S, T854A).

465. Способ лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает введение субъекту, у которого выявлен или диагностирован EGFR-ассоциированный рак, который имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 413.

466. Способ лечения EGFR-ассоциированного рака у субъекта, где способ включает:

(а) определение того, что рак у субъекта имеет одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 413.

467. Способ лечения субъекта, страдающего раком, где способ включает:

(а) определение того, имеет ли раковая клетка в образце, полученном от субъекта, больного раком и которому ранее вводили одну или несколько доз первого ингибитора EGFR, одну или несколько мутаций резистентности к ингибитору EGFR, которые придают раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым ингибитором EGFR, который ранее вводили субъекту; и

(b) введение соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве монотерапии или в комбинации с другим противораковым агентом субъекту, если у субъекта было установлено наличие раковой клетки, имеющей по меньшей мере одну мутацию резистентности к ингибитору EGFR, придающую раковой клетке или опухоли повышенную резистентность к лечению первым модулятором EGFR, ранее введенным субъекту; или

(с) введение дополнительных доз первого модулятора EGFR субъекту, если у субъекта не было определено наличие раковой клетки, которая имеет по меньшей мере

одну мутацию резистентности к модулятору EGFR, которая придает повышенную резистентность раковой клетке или опухоли к лечению первым модулятором EGFR ранее вводили субъекту.

468. Способ по п. 467, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой второй ингибитор EGFR, иммунотерапевтический агент, ингибитор HER2 или их комбинацию.

469. Способ по п. 467, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (b) представляет собой первый ингибитор EGFR, ранее введенный субъекту.

470. Способ по п. 467, отличающийся тем, что субъекту вводят дополнительные дозы первого ингибитора EGFR, ранее введенного субъекту, и способ дополнительно включает (d) введение субъекту другого противоракового агента.

471. Способ по п. 470, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой второй ингибитор EGFR, иммунотерапевтический агент или их комбинацию.

472. Способ по п. 470, отличающийся тем, что противораковый агент на стадии (d) представляет собой соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль.

473. Способ по п. 472, отличающийся тем, что второй ингибитор EGFR выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686, WZ4002 и их комбинаций.

474. Способ по любому из пп. 465-473, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы и колоректального рака.

475. Способ по любому из пп. 465-474, отличающийся тем, что рак ассоциирован с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них.

476. Способ по п. 475, отличающийся тем, что нарушение регуляции гена *HER2*, белка киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *HER2*.

477. Способ по п. 476, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *HER2* приводят к трансляции белка HER2, имеющего одну или несколько аминокислотных замен в одном или нескольких из следующих положений аминокислот, приведенных в качестве примеров в **Таблице 3**.

478. Способ по п. 477, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций выбраны из мутаций, указанных в **Таблице 3** (например, S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L и V842I).

479. Способ модулирования EGFR в клетке млекопитающего, включающий контакт клетки млекопитающего с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой солью.

480. Способ по п. 479, отличающийся тем, что контакт происходит *in vivo*.

481. Способ по п. 479, отличающийся тем, что контакт происходит *in vitro*.
482. Способ по любому из пп. 479-481, отличающийся тем, что клетка млекопитающего представляет собой раковую клетку млекопитающего.
483. Способ по п. 482, отличающийся тем, что раковая клетка млекопитающего представляет собой EGFR-ассоциированную раковую клетку млекопитающего.
484. Способ по любому из пп. 479-183, отличающийся тем, что в клетке нарушена регуляция гена *EGFR*, белка киназы EGFR или экспрессии, активности или уровня любого из них.
485. Способ по п. 484, отличающийся тем, что нарушение регуляции в гене *EGFR*, белке киназы EGFR или экспрессии, активности или уровне любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *EGFR*.
486. Способ по п. 485, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *EGFR* приводят к трансляции белка EGFR, имеющего одну или несколько аминокислотных замен в одном или нескольких из следующих положений аминокислот, приведенных в качестве примеров в **Таблице 1a** и **1b**.
487. Способ по п. 486, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций выбраны из мутаций, указанных в **Таблице 1a** и **1b** (например, L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q, делеция экзона 19 и/или вставка экзона 20).
488. Способ по п. 485, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций представляют собой мутацию резистентности к ингибитору EGFR (например, L718Q, L747S, D761Y, T790M, C797S, T854A).
489. Способ по п. 485, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *EGFR* включают делецию экзона 19 гена *EGFR* человека.
490. Способ по п. 485, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций представляют собой вставку EGFR в экзоне 20 гена *EGFR* человека.
491. Способ по п. 490, отличающийся тем, что вставка в экзон 20 гена *EGFR* человека выбрана из: A767_V769insX, V769_D770insX, D770_N771insX, N771_P772insX, P772_H773insX и H773_V774insX.
492. Способ по п. 491, отличающийся тем, что вставка в экзон 20 гена *EGFR* человека выбрана из: A767_V769dupASV, V769_D770insASV, D770_N771insNPG, D770_N771insNPY, D770_N771insSVD, D770_N771insGL, N771_H773dupNPH, N771_P772insN, N771_P772insH, N771_P772insV, P772_H773insDNP, P772_H773insPNP, H773_V774insNPH, H773_V774insH, H773_V774insPH, H773_V774insAH и P772_H773insPNP.
493. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, где способ включает (а) определение того, что рак связан с нарушением регуляции гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них; и (б) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 413.
494. Способ лечения HER2-ассоциированного рака у субъекта, включающий

введение субъекту, у которого выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 413.

495. Способ лечения HER2-ассоциированного рака у субъекта, включающий:

(а) определение того, что рак у субъекта представляет собой HER2-ассоциированный рак; и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 413.

496. Способ лечения субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 413, субъекту, имеющему историю болезни, которая указывает на то, что у субъекта нарушена регуляция гена *HER2*, киназы HER2 или экспрессии, активности или уровня любого из них.

497. Способ по любому из пп. 493 и 495, отличающийся тем, что стадия определения того, что рак у субъекта является HER2-ассоциированным раком, включает проведение анализа для выявления нарушения регуляции гена *HER2*, белка киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них в образце от субъекта.

498. Способ по п. 497, дополнительно включающий получение образца от субъекта.

499. Способ по п. 498, отличающийся тем, что образец представляет собой образец биопсии.

500. Способ по любому из пп. 493-499, отличающийся тем, что анализ выбран из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, твердофазного иммуноферментного анализа и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

501. Способ по п. 500, отличающийся тем, что FISH представляет собой FISH-анализ с распадом.

502. Способ по п. 500, отличающийся тем, что секвенирование представляет собой пиросеквенирование или секвенирование следующего поколения.

503. Способ по любому из пп. 493, 496 и 497, отличающийся тем, что нарушение регуляции в гене *HER2*, киназном белке HER2 или экспрессии, активности или уровне любого из них представляет собой одну или несколько точечных мутаций в гене *HER2*.

504. Способ по п. 503, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций в гене *HER2* приводят к трансляции белка HER2, имеющего одну или несколько аминокислотных замен в одном или нескольких из следующих аминокислотных положений, примеры которых приведены в **Таблице 3**.

505. Способ по п. 503, отличающийся тем, что одна или несколько точечных мутаций выбраны из мутаций, указанных в **Таблице 3** (например, S310F, S310Y, R678Q, R678W, R678P, I767M, V773M, V777L и V842I).

506. Способ по любому из пп. 492, 495 и 496, отличающийся тем, что нарушение

регуляции гена *HER2*, белка киназы *HER2* или экспрессии, активности или уровня любого из них представляет собой вставку в экзон 20 гена *HER2* человека.

507. Способ по п. 506, отличающийся тем, что вставка в экзон 20 гена *HER2* человека представляет собой делеции в положении аминокислоты, выбранном из: 774, 775, 776, 777, 778 и 780.

508. Способ по п. 507, отличающийся тем, что вставка в экзон 20 гена *HER2* человека выбрана из: M774AYVM, M774del insWLV, A775_G776insYVMA, A775_G776insAVMA, A775_G776insSVMA, A775_G776insVAG, A775insV G776C, A775_G776insI, G776del insVC2, G776del insVV, G776del insLC, G776C V777insC, G776C V777insV, V777_G778insCG, G778_S779insCPG и P780_Y781insGSP.

509. Способ по любому из пп. 494, 495 и 497, отличающийся тем, что *HER2*-ассоциированный рак выбран из группы, состоящей из: рака толстой кишки, рака легких или рака молочной железы.

510. Способ по п. 509, отличающийся тем, что рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

511. Способ по любому из пп. 496-510, дополнительно включающий введение субъекту дополнительной терапии или терапевтического агента.

512. Способ по п. 511, отличающийся тем, что дополнительная терапия или терапевтический агент выбран из лучевой терапии, цитотоксических химиотерапевтических агентов, киназа-таргетных терапевтических агентов, модуляторов апоптоза, ингибиторов сигнальной трансдукции, иммуно-таргетных терапевтических агентов и ангиогенез-таргетных терапевтических агентов.

513. Способ по п. 511, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой второе соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 413.

514. Способ по п. 511, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент выбран из одного или нескольких киназа-таргетных терапевтических агентов.

515. Способ по п. 511, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор тирозинкиназы.

516. Способ по п. 511, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор EGFR.

517. Способ по п. 511, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент выбран из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, лапатиниба, нератиниба, AZD-9291, CL-387785, CO-1686, WZ4002 и их комбинаций.

518. Способ по п. 511, отличающийся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор *HER2*.

519. Способ по п. 518, отличающийся тем, что ингибитор *HER2* выбран из трастузумаба, пертузумаба, трастузумаба эмтансина, лапатиниба, KU004, нератиниба, дакомитиниба, афатиниба, тукатиниба, эрлотиниба, пиротиниба, позиотиниба, CP-724714,

CUDC-101, сапитиниба (AZD8931), танеспимицина (17-AAG), IPI-504, PF299, пелитиниба, S-22261 1 и AEE-788.

520. Способ по любому из пп. 514-519, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 413 и дополнительный терапевтический агент вводят одновременно в виде отдельных доз.

521. Способ по любому из пп. 514-419, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-412 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 413 и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных доз последовательно в любом порядке.