(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391737 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.08.04

(22) Дата подачи заявки
2021.12.15

(51) Int. Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АЗАХИНАЗОЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ PAN-KRas

(31) **63/125,776; 63/159,868; 63/164,338**
(32) **2020.12.15; 2021.03.11; 2021.03.22**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/010065**
(87) **WO 2022/132200 2022.06.23**

(71) Заявитель:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ван Сяолунь, Лоусон Джон Дэвид, Маркс Мэтью Арнольд, Смит Кристофер Рональд, Кулик Свитлана (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют по меньшей мере одно из KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам их применения.

202391737 A1

202391737 A1

АЗАХИНАЗОЛИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ PAN-KRas

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00001] Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют множественные мутантные формы KRas, т.е. ингибиторам pan-KRas. В частности, данное изобретение относится к соединениям pan-KRas, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[00002] Гомолог вирусного онкогена саркомы 2 крысы Кирстен («KRas») представляет собой малую ГТФазу и член семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, переключающимся между неактивным (ГДФ-связанным) и активным (ГДФ-связанным) состояниями для преобразования восходящих клеточных сигналов, полученных от нескольких тирозинкиназ, в нижестоящие эффекторы для регулирования широкого спектра процессов, включая клеточную пролиферацию (например, см. Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmcol. 13:394-401).

[00003] Роль активированных KRas в злокачественных новообразованиях наблюдалась более тридцати лет назад (например, см. Santos et al., (1984) Science 223:661-664). Аберрантная экспрессия KRas является причиной до 20% всех случаев рака и онкогенных мутаций KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas. Мутации KRas в кодонах 12, 13, 61 и других положениях первичной аминокислотной последовательности KRas присутствуют у 88% всех пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, 50% всех пациентов с аденокарциномой толстой/прямой кишки и 32% пациентов с аденокарциномой легкого (например, см. Prior et all., (2020) Cancer Res 80:2969–74). В недавней публикации также предполагалось, что ингибирование Kras дикого типа может быть жизнеспособной терапевтической стратегией для лечения $KRas^{WT}$-зависимых видов рака (напрмиер, см. Bery et al., (2020) Nat. Commun. 11: 3233).

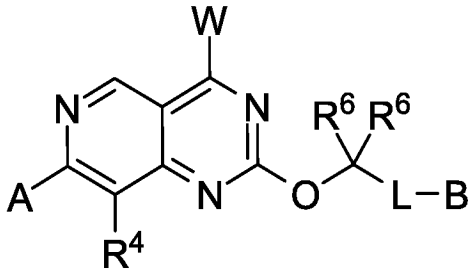
[00004] Хорошо известная роль KRas в злокачественных новообразованиях и обнаружение этих частых мутаций в KRas при различных типах опухолей сделали KRas очень привлекательной мишенью для фармацевтической промышленности для лечения рака. Несмотря на тридцать лет крупномасштабных исследований по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, ни один ингибитор KRas еще не продемонстрировал достаточную безопасность и/или эффективность для получения одобрения регулирующих органов (например, см. McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801).

[00005] Соединения, которые ингибируют активность KRas, по-прежнему весьма желательны и находятся в стадии изучения, в том числе те, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10,1002/anie201201358), а также недавние достижения в области ковалентного нацеливания на аллостерический карман KRas G12C (например, см. Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551 and Fell et al., (2018) ACS Med. Chem. Lett. 9:1230-1234). Очевидно, что сохраняется постоянный интерес и усилия по разработке ингибиторов KRas, особенно ингибиторов активирующих мутантов KRas.

[00006] Таким образом, существует необходимость в разработке новых ингибиторов pan-KRas, которые демонстрируют достаточную эффективность для лечения рака, опосредованного KRas.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00007] В одном аспекте изобретения предложены соединения, которые ингибируют активность KRas. В определенных вариантах осуществления соединения представлены формулой (I):



Формула (I)

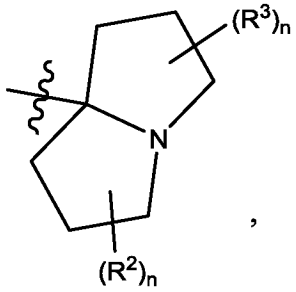
или его фармацевтически приемлемая соль, где

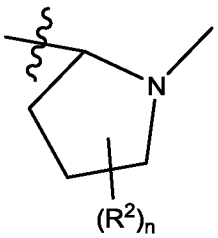
[00008] W представляет собой:

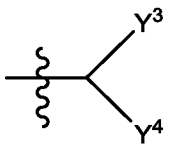
;

[00009] A представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^1;

[000010] B выбран из:



,


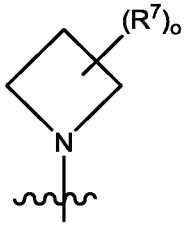
и


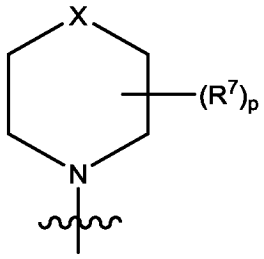
;

[000011] Y^1 представляет собой водород, L-гидрокси, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-алкокси, необязательно замещенный 1–4 R^8, галоген, L-C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^9, L-гетероарил, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-арил, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-$C(O)-NH_2$, и L-гетероцикл, замещенный 1–2 оксо (=O) или оксосодержащий заместитель и необязательно дополнительно замещенный 1–2 R^8;

[000012] Y^2 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

[000013] или Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



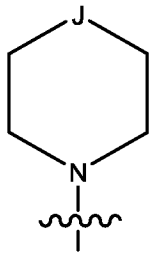
или


[000014] где X выбран из: связи, -S-, -O-, -N< связи с конденсированным кольцом, $-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-N-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ и $-S-CH_2-$;

[000015] Y^3 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

[000016] Y^4 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

[000017] или Y^3 и Y^4 соединяются с образованием:



где J выбран из: связи, -O-, -NH-, $-CH_2-$, $-C(C1-C3\ алкила)_2-$, -CH(C1-C3алкила)- и -N(C1-C3 алкила)-;

[000018] каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1-C4 алкил, -S-C1-C3 алкил, C2-C4 алкенил, C2-C4 алкинил, C2-C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1-C3 галогеналкил, -O-C1-C3 галогеналкил, -S-C1- C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галогенC1-C3 алкил- или

C3-C6 циклоалкил, где указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом;

[000019] каждый R^2 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-OC(O)N$(R^5)_2$, -CO_2R^5 или -$CO_2N(R^5)_2$;

[000020] каждый R^3 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-OC(O)N$(R^5)_2$, -CO_2R^5 или -$CO_2N(R^5)_2$;

[000021] каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[000022] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил, или два R^5 соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла;

[000023] каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидрокси, C1-C4 гидроксиалкил или гетероарил,

[000024] или два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла;

[000025] каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, C1-C3 галогеналкил, -L-NH_2, -NH(C1-C3 алкил), -N(C1-C3 алкил)$_2$, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N$(R^{10})_2$, -NHC(O)H , -CN, арил, -$(CH_2)_{1-2}S(O)_2N(R^{10})_2$, -NH-$S(O)_2N(R^{10})_2$, -O-$S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2R^{10}$ или гетероарил, или гетероцикл, необязательно независимо замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила, -CN и $C(O)NH_2$,

[000026] два R^7 на одном и том же атоме необязательно соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, где указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галоген, гидрокси, C1-C3 алкила и -O-(C1-C3 алкила),

[000027] два R^7 на соседних атомах соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

[000028] два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков;

[000029] каждый R^8 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, -N(R10)$_2$, -N(R10)C(O)R10, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R10)$_2$, гетероарил или -CN;

[000030] каждый R^9 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 алкил), $-C(O)N(C1\text{-}C3\ алкил)_2$ или -CN;

[000031] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, C1-C3 алкил, или два R^{10} соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла, необязательно замещенного 1–2 C1-C3 алкилами;

[000032] каждый L независимо представляет собой связь, -C1-C4 алкил-, -C1-C4 алкил-NH-, -NH-, -N(C1-C3 алкил)- или циклопропил-CH_2-;

[000033] каждый n равен 0–3;

[000034] o равен 1–6; и

[000035] p равен 1–8.

[000036] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[000037] В еще одном аспекте изобретения предложены способы ингибирования активности клеток, содержащих KRas дикого типа или одну или более мутаций KRas, например мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтической композицией, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления приведение в контакт осуществляют in vitro. В одном варианте осуществления приведение в контакт осуществляют *in vivo*.

[000038] В данном документе также предложен способ ингибирования клеточной пролиферации in vitro или in vivo, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[000039] Также предложены способы лечения рака у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по данному изобретению или их фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

[000040] В данном документе также предложен способ лечения KRas дикого типа, KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H- связанного заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[000041] Также в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в терапии.

[000042] Также в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в лечении рака.

[000043] Также в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при ингибировании KRas дикого типа или множественных типов мутаций KRas, например мутаций KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

[000044] В данном документе также предложено соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с KRas дикого типа, или заболевания или расстройства, связанного с мутациями KRas. G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

[000045] В данном документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения рака.

[000046] В данном документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для ингибирования активности формы KRas дикого типа или мутантных форм KRas, включая мутации: G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

[000047] В данном документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с KRas дикого типа, или заболевания или расстройства, связанного с KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H.

[000048] Также в данном документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (a) определение того, что рак связан с KRas дикого типа или с мутацией KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (т. е., KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H- связанный рак); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[000049] Одно потенциальное применение описанных в данном документе ингибиторов pan-KRas, включая ингибиторы pan-KRas, такие как (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-

ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (Пример 5 в данном документе), предназначено для лечения рака, у которого развивается резистентность после длительного лечения ингибиторами KRas G12C. Таким образом, варианты осуществления изобретения включают те, в которых пациента, страдающего раком, лечат описанным в данном документе ингибитором pan-KRas, таким как пример 5, после того, как лечение ингибитором G12C становится неэффективным или менее эффективным из-за появления мутаций, придающих резистентность.

[000050] Лечение мутантных видов рака KRas G12C ковалентными ингибиторами KRas G12C, такими как адаграсиб (MRTX849) или соторасиб (AMG510), может привести к включению дополнительных мутаций, придающих устойчивость к адаграсибу. Данные мутации могут вызывать резистентность посредством многочисленных механизмов.

[000051] Мутации, которые заменяют мутантный цистеин в кодоне 12 на другую аминокислоту, сделают современные ковалентные ингибиторы KRas G12C неэффективными, поскольку современные ингибиторы образуют ковалентную связь с боковой цепью мутантного цистеина аминокислоты. Аналогичным образом, у пациентов с одним аллелем KRas дикого типа в дополнение к мутантному аллелю KRas G12C мутации в кодоне 12 глицина дикого типа на другой кодон позволили бы обойти передачу сигналов в данных опухолях через новый мутантный белок. Репертуар мутаций кодона 12, которые могут возникнуть при замене одного нуклеотида в гене дикого типа (кодон глицина), включает мутации, обычно наблюдаемые при раке, такие как G12S, G12V, G12R, G12C. Репертуар мутаций кодона 12, которые могут возникать при заменах одного нуклеотидного основания цистеинового кодона 12, включает мутации, не часто наблюдаемые при раке, G12Y, G12F и G12W, в дополнение к G12S и G12R.

[000052] Мутации второго сайта также могут возникать в другом месте мутантного гена KRas G12C, который придает устойчивость к лечению ингибитором KRas G12C. Данные мутации могут вызывать резистентность через различные механизмы. Белки RAS представляют собой небольшие ГТФазы, которые обычно циклически переключаются между активным состоянием, связанным с ГТФ, и неактивным состоянием, связанным с ГДФ. Белки RAS нагружаются ГТФ через факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF; например, SOS1), которые активируются вышестоящими тирозинкиназами рецепторов, запуская последующее взаимодействие с эффекторными белками, которые активируют RAS-зависимую передачу сигналов. Белки RAS гидролизуют ГТФ до ГДФ благодаря присущей им активности ГТФазы, которая резко усиливается белками, активирующими ГТФазами (GAP). Мутации в кодонах 12 и 13 в белках RAS нарушают GAP-стимулированный гидролиз GTP, оставляя RAS преимущественно в связанном с GTP активном состоянии. Ковалентные ингибиторы KRas G12C в текущей клинической разработке связывают только связанные с ГДФ KRas G12C. Мутации, такие как мутации кодона Q61, которые могут возникать или не встречаться на том же аллеле, что и

мутация G12C, снижают внутреннюю ГТФазную активность KRas и могут представлять собой механизм устойчивости к лечению ингибитором KRas G12C путем перевода KRas в состояние, нагруженное ГТФ, где он не подвержен ковалентному ингибированию. Совместные мутации, такие как R68, H95 и Y96, могут присутствовать вместе с мутацией KRas G12C и могут снижать аффинность связывания ингибиторов KRas G12C с карманом связывания Switch II.

[000053] Описанные в данном документе ингибиторы pan-KRas могут демонстрировать активность против распространенных, а также необычных мутаций кодона 12 или мутаций, которые происходят в белке KRas, которые уменьшают связывание ингибиторов KRas G12C с белком KRas.

[000054] В данном документе также предложен способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[000055] В данном документе также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, полученная способом получения соединения, как определено в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[000056] Данное изобретение относится к ингибиторам KRas дикого типа и/или множественным мутантным формам KRas, например мутациям KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H. В частности, данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность KRas дикого типа и/или мутаций KRas, таких как G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения, и способам их применения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[000057] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки.

[000058] Используемый в данном документе термин «KRas дикого типа» относится к немутантной форме белка KRas млекопитающих. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas дикого типа» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны

отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12A дикого типа. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas дикого типа», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с KRas дикого типа или опосредованным ими или имеющим их. Неограничивающим примером KRas- связанного заболевания или расстройства дикого типа является KRas- связанный рак дикого типа.

[000059] Используемый в данном документе термин «KRas G12A» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену аланина на глицин в положении аминокислоты 12. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G12A» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12A. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12A», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12A, опосредованной ею или имеющим ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G12A, является рак, связанный с KRas G12A.

[000060] Используемый в данном документе термин «KRas G12C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену цистеина на глицин в положении аминокислоты 12. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G12C» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12C. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12C», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12C, опосредованной ею или имеющим ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G12C, является рак, связанный с KRas G12CD.

[000061] Используемый в данном документе термин «KRas G12D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты на глицин в положении аминокислоты 12. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на

аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G12D» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12D. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12D», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12D, опосредованной ею или имеющим ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G12D, является рак, связанный с KRas G12D.

[000062] Используемый в данном документе термин «KRas G12R» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену аргинина на глицин в положении аминокислоты 12. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G12R» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12R. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12R», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12R, опосредованной ею или имеющими ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G12R, является рак, связанный с KRas G12R.

[000063] Используемый в данном документе термин «KRas G12S» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену серина на глицин в положении аминокислоты 12. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G12S» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12S. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12S», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12S, опосредованной ею или имеющими ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G12S, является рак, связанный с KRas G12S.

[000064] Используемый в данном документе термин «KRas G12V» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену валина на глицин в положении аминокислоты 12. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G12V» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12V. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12V», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12V, опосредованной ею или имеющими ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G12V, является рак, связанный с KRas G12V.

[000065] Используемый в данном документе термин «KRas G13D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену аспарагиновой кислоты на глицин в положении аминокислоты 13. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas G13D» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G13D. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas G13D», используемый в данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G13D, опосредованной ею или имеющими ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas G13D, является рак, связанный с KRas G13D.

[000066] Используемый в данном документе термин «KRas Q61H» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену гистидина на глутамин в положении аминокислоты 61. Присвоение аминокислотных кодонов и положений остатков для KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной с помощью UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp. Используемый в данном документе термин «ингибитор KRas Q61H» относится к соединениям по данному изобретению, которые представлены формулой (I), как описано в данном документе. Данные соединения способны отрицательно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas Q61H. Термин «заболевание или расстройство, связанное с KRas Q61H», используемый в

данном документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas Q61H, опосредованной ею или имеющими ее. Неограничивающим примером заболевания или расстройства, связанного с KRas Q61H, является рак, связанный с KRas Q61H.

[000067] В контексте данного документа термин «субъект», «индивид» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, например мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям, приматам и людям. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект испытывал и/или проявлял по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или профилактике. В некоторых вариантах осуществления у субъекта идентифицировали или диагностировали рак, имеющий KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль, положительную в отношении KRas дикого типа или мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, как определено с использованием одобренного регулирующим органом анализа или набора). Субъект может быть субъектом с опухолью (опухолями), которая является положительной для KRas дикого типа или мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H. (e.g., например, как определено с использованием одобренного регулирующим органом анализа или набора). Субъект может быть субъектом, опухоли которого имеют KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (например, если опухоль идентифицирована как таковая с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или анализа). В некоторых вариантах осуществления у субъекта подозревают наличие рака, связанного с геном KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H. В некоторых вариантах осуществления у субъекта есть история болезни, указывающая, что у субъекта есть опухоль, которая имеет KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H (и, необязательно, история болезни указывает что субъекта следует лечить любой из представленных в данном документе композиций).

[000068] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, анализ используют для определения наличия у пациента KRas дикого типа или мутации KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H с использованием образца (например, биологического образца или образца биопсии (например, образца биопсии, залитого парафином) от пациента (например, пациента с подозрением на наличие рака, связанного с KRas дикого типа или

KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с KRas дикого типа или KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H, и/или пациента с повышенным риском развития рака, связанного с KRas дикого типа или KRas G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D и/или Q61H), может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, FISH-анализ, 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, 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.

[000069] Термин «регулирующий орган» означает орган страны по одобрению медицинского использования фармацевтических агентов в стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

[000070] Термин «ацил» относится к -C(O)CH_3.

[000071] Используемые в данном документе термины «C1-C6 алкил», «C1-C4 алкил» и «C1-C3 алкил» относятся к алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим 1–6 атомов углерода, или 1–4 атома углерода, или 1–3 атома углерода, соответственно. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[000072] Термины «C1-C3 галогеналкил» и «C1-C4 галогеналкил» относятся к C1-C3 алкильной цепи или C1-C4 алкильной цепи, соответственно, как определено в данном документе, в которой один или более атомов водорода заменены атомами галогена. Примеры включают трифторметил, дифторметил- и фторметил.

[000073] Группа «C1-C4 алкилен» представляет собой C1-C4 алкильную группу, как определено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Примеры алкиленовых групп включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен.

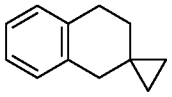
[000074] Термины «C1-C3 алкокси» и «C1–C4 алкокси» относятся к –OC1–C3 алкилу и -OC1-C4 алкилу соответственно, где алкильная часть имеет значения, указанные выше.

[000075] Используемый в данном термин «циклоалкил» включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, и в качестве дополнительного примера от 3 до 6 атомов углерода, причем циклоалкильная группа дополнительно необязательно замещена одной или более группами R^8 или R^9, как определено в данном документе. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогексенил, циклогептил и

циклооктил. Термин «циклоалкил» также включает мостиковые циклоалкилы, такие как бицикло[1.1.1]пентанил.

[000076] Используемые в данном документе термины «C1-C3 гидроксиалкил» и «C1-C4 гидроксиалкил» относятся к –C1-C3 алкилен-OH и -C1-C4 алкилен-OH, соответственно.

[000077] Используемый в данном документе термин «C2-C4 гидроксиалкинил» относится к -C2-C4 алкинилен-OH.

[000078] «Арильная» группа представляет собой C_6-C_{14} ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец, необязательно замещенный одним или более группами R^8 или R^9, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления арильная группа представляет собой C_6-C_{10} арильную группу. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил. «Арил» также относится к бициклическим или трициклическим кольцевым системам, в которых одно или два кольца, соответственно, указанной арильной кольцевой системы могут быть насыщенными или частично насыщенными, и при этом, если указанная кольцевая система включает два насыщенных кольца, указанные насыщенные кольца могут быть конденсированными или спироциклическими. Пример системы арильных колец, включающей два насыщенных кольца, где кольца являются спироциклическими, включает следующую систему колец:  .

[000079] Группа «арC1-C6 алкил» или «арилалкила» содержит арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, любая из которых может быть независимо необязательно замещена или не замещена. Примером аралкильной группы является (C_6-C_{10})арил(C_1- C_6)алкил-, включая, без ограничений, бензил, фенетил и нафтилметил. Примером замещенного арC1-C6 алкила является тот, в котором алкильная группа замещена гидроксиалкилом.

[000080] «Гетероциклильная» или «гетероциклическая» группа представляет собой кольцевую структуру, содержащую от 3 до 12 атомов, например, от 4 до 8 атомов, где один или несколько атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, где атом N в кольце может быть окислен до N-O, а атом S в кольце может быть окислен до SO или SO_2, остальные атомы кольца представляют собой углерод. Гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или кольцевую систему с мостиковой связью. Гетероциклическая группа необязательно замещена одной или несколькими группами R^8 или R^9 у атома углерода в кольце или атома азота в кольце в одном или более положениях, где R^6 имеет значения, определенные для формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена у атома азота в кольце алкилом, аралкилом, алкилкарбонилом или у атома серы замещена низшим

алкилом. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, имидазопиридинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1 диоксид, морфолинил, азепанил, оксазепанил, азабициклогексанил, азабициклогептанил, азабициклооктанилы, азабициклононанилы (например, октагидроиндолизинил), азаспирогептанилы, дигидро-1H,3H,5H-оксазоло[3,4-c]оксазолил, тетрагидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин], гексагидро-1H-пирролизинил, гексагидро-1H-пирроло[2,1-c][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил, оксаазаспирононанилы, оксаазаспирооктанилы, диазаспирононанилы, оксаазабиоциклогептанилы, гексагидропирролизинил 4(1H)-оксид, тетрагидро-2H-тиопиранил-1-оксид и тетрагидро-2H-тиопиранил-1,1-диоксид. В частности, из объема данного термина исключены соединения, имеющие соседние кольцевые атомы O и/или S.

[000081] Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к группам, имеющим от 5 до 14 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце; имеющим 6, 10 или 14 π-электронов в циклической структуре; и имеющие, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо или от одного до трех гетероатомов по меньшей мере в одном кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-

триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. «Гетероарил» также относится к бициклическим кольцевым системам, имеющим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо, выбранное из группы, состоящей из N, O и S, в которой одна кольцевая система может быть насыщенной или частично насыщенной.

[000082] Используемый в данном документе термин «эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для отрицательного модулирования или ингибирования активности одного или более KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H дикого типа. Такое количество можно вводить в виде разовой дозы или можно вводить по схеме, при которой оно эффективно.

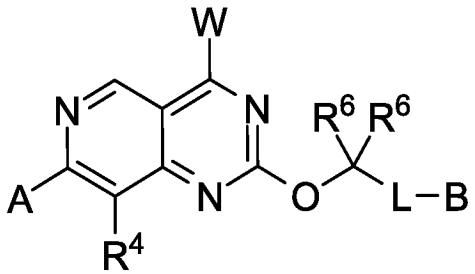
[000083] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для облегчения или некоторого ослабления симптома, или остановки или обратного развития состояния, или отрицательного модулирования или ингибирования активности одного или более из KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H дикого типа. Такое количество можно вводить в виде разовой дозы или можно вводить по схеме, при которой оно эффективно.

[000084] Используемый в данном документе термин «лечение» означает любой способ, при котором симптомы или патология состояния, расстройства или заболевания улучшаются или иным образом благотворно изменяются. Лечение также включает любое фармацевтическое применение представленных здесь композиций.

[000085] Используемый в данном документе термин «улучшение симптомов конкретного расстройства путем введения конкретной фармацевтической композиции» относится к любому ослаблению, постоянному или временному, длительному или преходящему, которое может быть связано с введением композиции или связано с ним.

СОЕДИНЕНИЯ

[000086] В определенных вариантах осуществления данного изобретения предложены соединения формулы (I):



Формула (I)

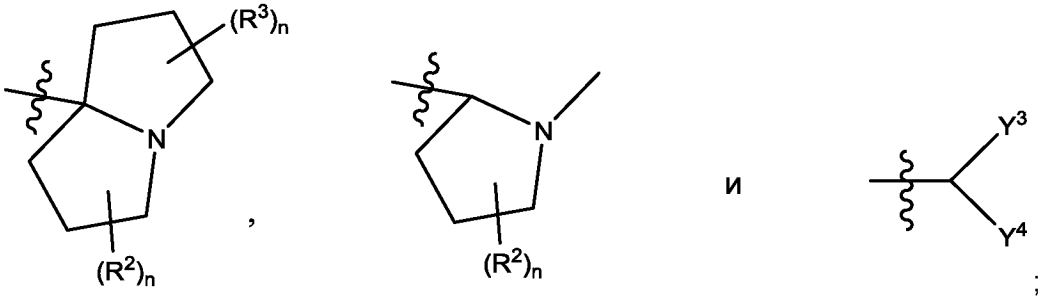
или его фармацевтически приемлемая соль, где

[000087] W представляет собой:

;

[000088] A представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^1;

[000089] B выбран из:

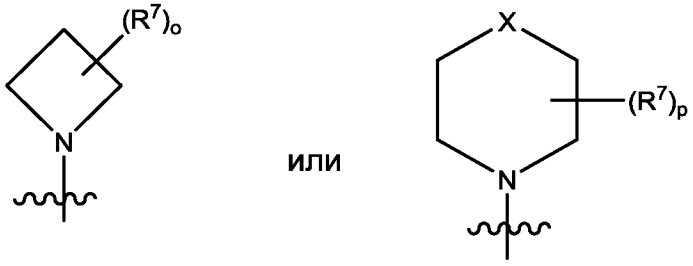


;

[000090] Y^1 представляет собой водород, L-гидрокси, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-алкокси, необязательно замещенный 1–4 R^8, галоген, L-C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^9, L-гетероарил, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-арил, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-C(O)-NH_2, и L-гетероцикл, замещенный 1–2 оксо (=O) или оксосодержащий заместитель и необязательно дополнительно замещенный 1–2 R^8;

[000091] Y^2 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

[000092] или Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:

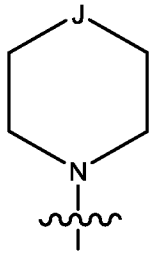


где X выбран из: связи, -S-, -O-, -N< связи с конденсированным кольцом, -CH_2-, -CH_2-N-, -CH_2-N-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2- и -S-CH_2-;

[000093] Y^3 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

[000094] Y^4 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

[000095] или Y^3 и Y^4 соединяются с образованием:



где J выбран из: связи, -O-, -NH-, -CH_2-, -C(C1-C3 алкила)$_2$-, -CH(C1-C3алкила)- и -N(C1-C3 алкила)-;

[000096] каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1-C4 алкил, -S-C1-C3 алкил, C2-C4 алкенил, C2-C4 алкинил, C2-C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1-C3 галогеналкил, -O-C1-C3 галогеналкил, -S-C1- C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, -$CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил$(NR^5)_2$, -$N(R^5)_2$, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галогенC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом;

[000097] каждый R^2 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-OC(O)$N(R^5)_2$, -CO_2R^5 или -$CO_2N(R^5)_2$;

[000098] каждый R^3 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-OC(O)$N(R^5)_2$, -CO_2R^5 или -$CO_2N(R^5)_2$;

[000099] каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[0000100] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил, или два R^5 соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла;

[0000101] каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидрокси, C1-C4 гидроксиалкил или гетероарил,

[0000102] или два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла;

[0000103] каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, C1-C3 галогеналкил, -L-NH_2, -NH(C1-C3 алкил), -$N(C1\text{-}C3\ алкил)_2$, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -$C(O)N(R^{10})_2$, -NHC(O)H , -CN, арил, -$(CH_2)_{1\text{-}2}S(O)_2N(R^{10})_2$, -NH-$S(O)_2N(R^{10})_2$, -O-$S(O)_2N(R^{10})_2$, $S(O)_2R^{10}$ или гетероарил, или гетероцикл, необязательно независимо замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила, -CN и $C(O)NH_2$,

[0000104] два R^7 на одном и том же атоме необязательно соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, где указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галоген, гидрокси, C1-C3 алкила и -O-(C1-C3 алкила),

[0000105] два R^7 на соседних атомах соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно

замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

[0000106] два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков;

[0000107] каждый R^8 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, $-N(R10)_2$, -N(R10)C(O)R10, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), $-C(O)N(R10)_2$, гетероарил или -CN;

[0000108] каждый R^9 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 алкил), $-C(O)N(C1\text{-}C3\ алкил)_2$ или -CN;

[0000109] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, C1-C3 алкил, или два R^{10} соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла, необязательно замещенного 1–2 C1-C3 алкилами;

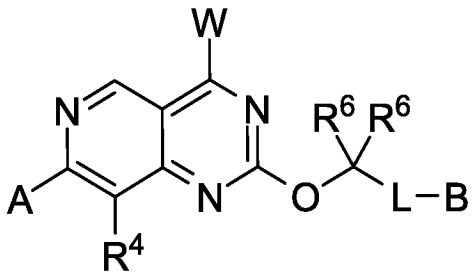
[0000110] каждый L независимо представляет собой связь, -C1-C4 алкил-, -C1-C4 алкил-NH-, -NH-, -N(C1-C3 алкил)- или циклопропил-CH_2-;

[0000111] каждый n равен 0–3;

[0000112] o равен 1–6; и

[0000113] p равен 1–8.

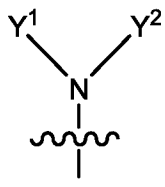
[0000114] Варианты осуществления изобретения также включают соединения формулы (I):



Формула (I)

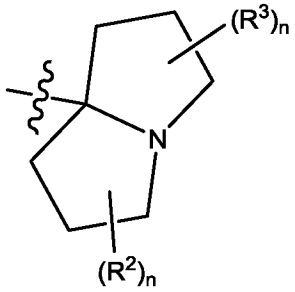
или его фармацевтически приемлемая соль, где

[0000115] W представляет собой:



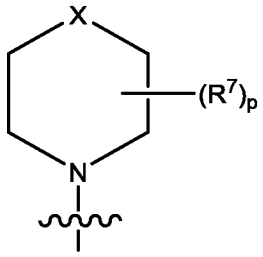
[0000116] A представляет собой нафтил, необязательно замещенный 1–4 R^1;

[0000117] B представляет собой:



;

[0000118] Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



где X выбран из: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ и $-O-CH_2-$;

[0000119] каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1-C4 алкил, -S-C1-C3 алкил, C2-C4 алкенил, C2-C4 алкинил, C2-C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1-C3 галогеналкил, -O-C1-C3 галогеналкил, -S-C1- C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галогенC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом;

[0000120] каждый R^2 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-$OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

[0000121] каждый R^3 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-$OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

[0000122] каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[0000123] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил, или два R5 соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла;

[0000124] каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидрокси, C1-C4 гидроксиалкил или гетероарил,

[0000125] или два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла;

[0000126] каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, C1-C3 галогеналкил, -L-NH_2, -NH(C1-C3 алкил), -N(C1-C3 алкил)$_2$, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH,

-C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R^{10})$_2$, -NHC(O)H , -CN, арил, -(CH_2)$_{1-2}$S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -NH-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -O-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, S(O)$_2$$R^{10}$ или гетероарил, или гетероцикл, необязательно независимо замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила, -CN и C(O)NH_2,

[0000127] два R^7 на одном и том же атоме необязательно соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, где указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галоген, гидрокси, C1-C3 алкила и -O-(C1-C3 алкила),

[0000128] два R^7 на соседних атомах соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

[0000129] два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков;

[0000130] каждый R^8 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, -N(R10)$_2$, -N(R10)C(O)R10, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R10)$_2$, гетероарил или -CN;

[0000131] каждый R^9 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 алкил), -C(O)N(C1-C3 алкил)$_2$ или -CN;

[0000132] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, C1-C3 алкил, или два R^{10} соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла, необязательно замещенного 1–2 C1-C3 алкилами;

[0000133] каждый L независимо представляет собой связь, -C1-C4 алкил-, -C1-C4 алкил-NH-, -NH-, -N(C1-C3 алкил)- или циклопропил-CH_2-;

[0000134] каждый n равен 0–3;

[0000135] o равен 1–6; и

[0000136] p равен 1–8.

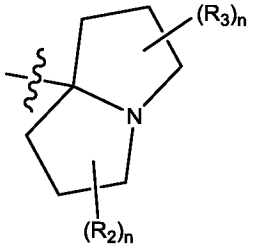
[0000137] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где каждый R^1 независимо выбран из галогена, гидрокси, C1-C3 алкокси и C1-C4 алкила.

[0000138] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где каждый R^2, если присутствует, выбран из водорода и галогена, и при этом каждый R^3, если присутствует, выбран из водорода и галогена.

[0000139] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где каждый R^7 независимо выбран из водорода, C1-C4 алкила, гидрокси, C1-C3 алкокси, и где два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков.

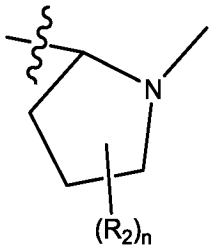
[0000140] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где каждый R^6 независимо представляет собой водород или гидрокси.

[0000141] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где B представляет собой:



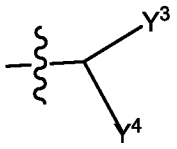
.

[0000142] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где B представляет собой:



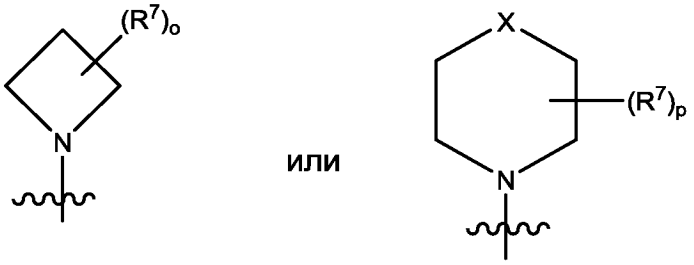
.

[0000143] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где B представляет собой:



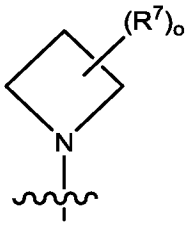
.

[0000144] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



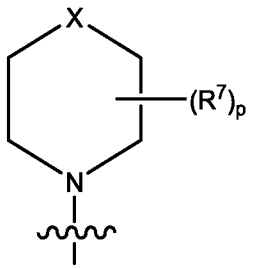
.

[0000145] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



.

[0000146] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



[0000147] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где A представляет собой нафтил.

[0000148] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где A представляет собой индазолил.

[0000149] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где A представляет собой фенил.

[0000150] Варианты осуществления также включают такие соединения или соли, где A представляет собой пиридил.

[0000151] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^1 представляет собой C1-C4 алкил.

[0000152] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^1 представляет собой галоген, предпочтительно фтор или хлор.

[0000153] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^1 представляет собой гидрокси

[0000154] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^2 представляет собой C1-C4 алкил.

[0000155] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^2 представляет собой галоген, предпочтительно фтор или хлор.

[0000156] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^2 представляет собой гидрокси.

[0000157] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой C1-C4 алкил.

[0000158] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген, предпочтительно фтор или хлор.

[0000159] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^3 представляет собой гидрокси.

[0000160] В определенных вариантах осуществления данного изобретения R^4 представляет собой галоген, предпочтительно фтор.

[0000161] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^5 представляет собой C1-C4 алкил.

[0000162] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^5 представляет собой водород.

[0000163] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^6 представляет собой C1-C4 алкил.

[0000164] В определенных вариантах осуществления данного изобретения, два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла.

[0000165] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^6 представляет собой водород.

[0000166] В определенных вариантах осуществления данного изобретения оба R^6 представляют собой C1-C4 алкил.

[0000167] В определенных вариантах осуществления данного изобретения оба R^6 представляют собой водород.

[0000168] В определенных вариантах осуществления Y^1 представляет собой L-C3-C6 циклоалкил, L-гетероарил, L-арил или L-гетероцикл. В некоторых из данных вариантов осуществления L представляет собой связь. В определенных из данных вариантах осуществления L представляет собой C1-C4 алкил. В определенных из данных вариантов осуществления L представляет собой NH или N(C1-C3) алкил.

[0000169] В определенных вариантах осуществления Y^1 представляет собой L-гетероарил, где гетероарил представляет собой тиетандиоксид, изотиазолидиндиоксид, имидазопиразин, пиридин или пиримидин.

[0000170] В определенных вариантах осуществления Y^1 представляет собой L-C3-C6 циклоалкил, где циклоалкил предпочтительно представляет собой циклобутан, циклопентан, циклогексан или циклогептан.

[0000171] В определенных вариантах осуществления Y^1 представляет собой L-гетероцикл, где гетероцикл предпочтительно представляет собой пирролидинон.

[0000172] В определенных вариантах осуществления данного изобретения Y^2 представляет собой водород.

[0000173] В определенных вариантах осуществления данного изобретения Y^2 представляет собой C1-C4 алкил;

[0000174] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^8 представляет собой C1-C4 алкил, предпочтительно метил.

[0000175] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^8 представляет собой гидрокси или C1-C3 алкил-гидрокси.

[0000176] В определенных вариантах осуществления данного изобретения один или два R^8 представляет собой оксо (=O).

[0000177] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^8 представляет собой арил или гетероарил.

[0000178] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^8 представляет собой C(O)OH.

[0000179] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^8 представляет собой $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 алкил) или $-C(O)N(C1-C3\ алкил)_2$.

[0000180] В определенных вариантах осуществления данного изобретения R^8 представляет собой $-NH_2$, -NH(C1-C3 алкил); $-N(C1-C3\ алкил)_2$.

[0000181] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^9 представляет собой C1-C4 алкил, предпочтительно метил.

[0000182] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^9 представляет собой гидрокси или C1-C3 алкил-гидрокси.

[0000183] В определенных вариантах осуществления данного изобретения один или два R^9 представляет собой оксо (=O).

[0000184] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^9 представляет собой арил или гетероарил.

[0000185] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^9 представляет собой C(O)OH.

[0000186] В определенных вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере один R^9 представляет собой $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(C1-C3 алкил) или $-C(O)N(C1-C3\ алкил)_2$.

[0000187] В определенных вариантах осуществления данного изобретения Y^1 и Y^2 соединяются с образованием пиперидина, азепана, азокана, тиазепина, диазепана, оксазепана, азетидина, пирролидина, пиперазина, связанных в конденсированное кольцо через атом азота или тиоморфолин.

[0000188] В определенных вариантах осуществления данного изобретения, два R^7 на одном и том же атоме соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, причем указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено оксо (=O), галогеном, гидрокси, C1-C3 алкилом и -O-(C1-C3 алкилом).

[0000189] В определенных вариантах осуществления данного изобретения два R^7 на соседних атомах необязательно соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

[0000190] В определенных вариантах осуществления данного изобретения два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков.

[0000191] Неограничивающие примеры соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из соединений, описанных в приведенных ниже примерах, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0000192] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) включают бис-гидрохлоридную соль, трис-гидрохлоридную соль, соль трифторуксусной кислоты бис-трифторуксусной кислоты и трис-трифторуксусной кислоты указанных выше соединений. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в состав фармацевтических композиций.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0000193] В другом аспекте в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Соединения по данному изобретению могут быть составлены любым способом, хорошо известным в данной области, и могут быть составлены для введения любым путем, включая, без ограничения, парентеральное, внутрибрюшинное, внутрикожное, внутрисердечное, внутрижелудочковое, внутричерепное, внутримозговое, внутрисуставное, подоболочечное введение, внутримышечную инъекцию, инъекцию в стекловидное тело, внутривенную инъекцию, внутриартериальную инъекцию, пероральное, трансбуккальное, подъязычное, чрескожное, местное, интраназальное, интратрахеальное, интраректальное, подкожное и местное введение. В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению вводят внутривенно в условиях стационара. В одном варианте осуществления введение может осуществляться пероральным путем. В некоторых вариантах осуществления предлагаемые фармацевтические композиции можно вводить субъекту, нуждающемуся в лечении, путем системной инъекции, такой как внутривенная инъекция; или путем инъекции или аппликации в соответствующий участок, например, путем прямой инъекции с помощью шприца или прямого нанесения на участок, когда участок подвергается воздействию во время операции; или путем местного введения.

[0000194] Парентеральное введение может осуществляться путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Фармацевтические композиции для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта.

[0000195] Предложенные фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить

путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Так, например, составы могут быть модифицированы подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

[0000196] Фармацевтические композиции могут, при желании, быть представлены во флаконе, упаковке или медицинском устройстве, включая, но не ограничиваясь этим, дозирующее устройство, которое может содержать одну или более стандартных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. В одном варианте осуществления дозирующее устройство может содержать шприц, содержащий разовую дозу жидкого препарата, составленного для инъекции. Шприц может сопровождаться инструкцией по применению.

[0000197] Характеристики носителя будут зависеть от пути введения. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, совместимый с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и не влияющий на эффективность биологической активности активного ингредиента (ов). Таким образом, композиции по данному изобретению могут содержать помимо ингибитора разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Приготовление фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington Pharmaceutical Sciences, 18-е издание. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 1990.

[0000198] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность указанных выше соединений и проявляют минимальные или не проявляют нежелательных токсикологических эффектов. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами (например, соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т. п.), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области, которые конкретно включают четвертичную аммониевую соль формулы -NR+Z-, где R представляет собой водород, алкил или бензил, а Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, иодид, -О-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или

карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделоат, бензилоат и дифенилацетат).

[0000199] Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая серьезных токсических эффектов у пациента, подвергающегося лечению. В одном варианте осуществления доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от около 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в день, и в качестве дополнительного примера от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки. Типичная местная доза будет варьироваться от 0,01 до 3% масс./масс. в подходящем носителе. Эффективный диапазон доз фармацевтически приемлемых производных можно рассчитать на основе массы вводимого исходного соединения. Если производное проявляет активность само по себе, эффективную дозу можно оценить, как указано выше, используя массу производного или другими способами, известными специалистам в данной области.

[0000200] Фармацевтические композиции, содержащие соединения по данному изобретению, могут применяться в способах применения, описанных в данном документе.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0000201] В еще одном аспекте в изобретении предложены способы ингибирования активности KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V и/или KRas Q61H дикого типа в клетке, включающие приведение клетки, в которой желательно ингибировать активность KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V и/или Q61H дикого типа, в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями или фармацевтическими композициями, содержащими соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления приведение в контакт осуществляют in vitro. В одном варианте осуществления приведение в контакт осуществляют in vivo.

[0000202] В контексте данного документа термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе in vitro или in vivo. Например, «приведение в контакт» KRas дикого типа, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H с соединением, предложенным в данном документе, включает введение соединения, предложенного в данном документе, с человеком или пациентом, например человеком, имеющим KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, а также, например, введение соединения, предложенного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas дикого типа или мутацию KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H.

[0000203] В одном варианте осуществления клетку, в которой желательно ингибировать активность KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H, приводят в контакт с эффективным количеством соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для отрицательной модуляции активности одного или более KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H.

[0000204] Отрицательно модулируя активность одного или более KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H, способы, описанные в данном документе, предназначены для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, возникающей в результате усиления активности KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H в клетке. Клетки могут быть введены в контакт в однократной или многократных дозах в соответствии с конкретной схемой лечения, чтобы повлиять на желаемую отрицательную модуляцию KRas или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D. и/или KRas Q61H дикого типа. Способность соединений связывать один или более KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и KRas Q61H можно контролировать in vitro с использованием хорошо известных способов, в том числе описанных в примерах A и B ниже. Кроме того, ингибирующую активность иллюстративных примеров соединений в клетках можно отслеживать, например, путем измерения ингибирования активности одного или более KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H количества фосфорилированной ERK, например, с применением способа, описанного в примере C ниже.

[0000205] В другом аспекте предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или их фармацевтически приемлемую соль.

[0000206] Композиции и способы, предложенные в данном документе, могут применяться для лечения рака, связанного с KRas дикого типа или связанного с KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления рак, связанный с KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas

G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H- связанный рак, представляет собой рак легкого.

[0000207] Способы, предложенные в данном документе, могут применяться для лечения широкого спектра видов рака, включая опухоли, такие как рак легких, предстательной железы, молочной железы, мозга, кожи, карциному шейки матки, карциному яичек и т. д. Более конкретно, злокачественные опухоли, которые можно лечить с помощью композиций, и способы по данному изобретению включают, но не ограничиваются ими типы опухолей, такие как карциномы и саркомы: астроцитарная, молочной железы, шейная, колоректальная, эндометриальная, пищеводная, желудочная, головы и шеи, гепатоцеллюлярная, гортанная, легкая, оральная, яичниковая, предстательной железы и щитовидной железы. Более конкретно, данные соединения могут применяться для лечения: рака сердечно-сосудистой системы: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; рака легких: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; рак желудочно-кишечного тракта: рака пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), рака желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), рака поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), рака тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), рака толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); рака мочеполового тракта: рака почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), рака мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), рака предстательной железы (аденокарцинома, саркома), рака яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); рака печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; рака желчевыводящих путей: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; рака костей: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома, хордома злокачественной гигантоклеточной опухоли, остеохронома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; рака нервной

системы: рака черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), рака мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), рака головного мозга (астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологического рака: рака матки (карцинома эндометрия), рака шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), рака яичников (карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезо-текально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), рака вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), рака влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), рака фаллопиевых труб (карцинома); гематологического рака: рака крови (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); рака кожи: злокачественная меланома, базалиома, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и рака надпочечников: нейробластома. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак прямой кишки или рак поджелудочной железы. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0000208] Концентрация и способ введения пациенту будут варьироваться в зависимости от рака, подлежащего лечению. Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и соли, также можно вводить совместно с другими противоопухолевыми соединениями, например, химиотерапией, или использовать в сочетании с другими видами лечения, такими как облучение или хирургическое вмешательство, либо в качестве адъювант до операции или после операции.

[0000209] Также в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в терапии.

[0000210] Также в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения в лечении рака.

[0000211] Также в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция для

применения при ингибировании KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H.

[0000212] В данном документе также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определено в данном документе, для применения при лечении заболевания или расстройства, связанного с KRas или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H дикого типа.

[0000213] В данном документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения рака.

[0000214] В данном документе также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования активности KRas или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H дикого типа.

[0000215] Также в данном документе предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с KRas дикого типа или KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H.

[0000216] В данном документе также предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (a) определение того, что рак связан с KRas дикого типа или мутацией KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D и/или KRas Q61H (например, как определено с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализа или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0000217] Специалисту в данной области будет понятно, что испытания как in vivo, так и in vitro с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют прогнозировать способность тестируемого соединения лечить или предотвращать данное расстройство.

[0000218] Специалисту в данной области также будет понятно, что клинические испытания на людях, включая первые испытания на людях, испытания в диапазоне доз и эффективности на здоровых пациентах и/или на пациентах, страдающих данным расстройством, могут быть проведены в соответствии с методами, хорошо известными в клинической и клинической практике и медицинской области.

РЕАКЦИОННЫЕ СХЕМЫ И ПРИМЕРЫ

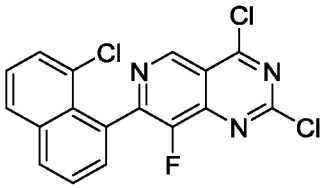
[0000219] Соединения по данному изобретению могут быть получены из коммерчески доступных реагентов с использованием синтетических способов и схем реакций, описанных в данном документе, или с использованием других реагентов и обычных методов, хорошо известных специалистам в данной области. Например, соединения по данному изобретению могут быть получены в соответствии с реакционными схемами и примерами, приведенными ниже.

[0000220] Соединения по данному изобретению могут иметь один или более хиральных центров и могут быть синтезированы в виде смесей стереоизомеров, изомеров идентичного строения, отличающихся расположением атомов в пространстве. Соединения могут быть использованы в виде смесей или отдельные компоненты/изомеры могут быть разделены с использованием коммерчески доступных реагентов и обычных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области, например, с использованием колонки CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) для хиральной хроматографии для ВЭЖХ в соответствии с инструкциями производителя. В качестве альтернативы соединения по данному изобретению могут быть синтезированы с использованием оптически чистых хиральных реагентов и промежуточных соединений для получения индивидуальных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, всякий раз, когда описание, включая формулу изобретения, относится к соединениям по данному изобретению, следует понимать, что термин «соединение» охватывает все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

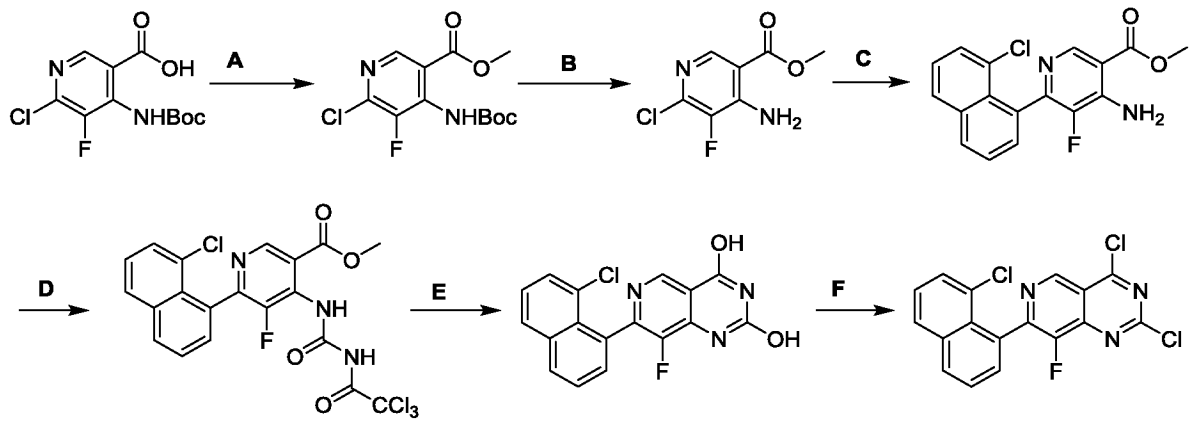
[0000221] Соединения по данному изобретению могут находиться в безводной, сольватированной или гидратированной формах, а все такие формы входят в объем данного изобретения.

[0000222] Следующие промежуточные продукты предназначены для иллюстрации дополнительных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Промежуточное соединение 1



2,4-дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин



[0000223] Стадия A. метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбоксилат. К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-хлор-5-фторникотиновой кислоты (14,3 г, 49,2 ммоль,1 *экв.)* *в* MeOH (70 мл) и толуоле (210 мл) медленно добавляли $TMSCHN_2$ (2 М в гексане, 44,3 мл, 1,8 *экв.)*. После перемешивания при 15 °C в течение 2 часов, смесь гасили 2N HCl (100 мл), а слои разделяли Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (150 мл) с последующим добавлением насыщенного водного раствора хлорида натрия (150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 1:1) с получением метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбоксилата (15 г, 91%). Бесцветное масло; Rf = 0,50 (3:1 петролейный эфир/этилацетат); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,85 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,57-1,49 (м, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 305.

[0000224] Стадия B. метил-4-амино-6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбоксилат. К раствору метил-4-(трет-бутоксикарбониламино)-6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбоксилата (15 г, 49,2 ммоль,1,0 *экв.)* *в* MeCN (150 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 290 мл, 23,6 *экв.)* при 0 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа, а растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением метил-4-амино-6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбоксилата (9,07 г, 89%), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Оранжевое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 205.

[0000225] Стадия C. метил-4-амино-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-пиридин-3-карбоксилат. Смесь метил-4-амино-6-хлор-5-фтор-пиридин-3-карбоксилата (6 г, 29,3 ммоль, 1,0 *экв.)*, (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннана (21,0 г, 64,5 ммоль, 2,2 *экв.)*, CuI (1,68 г, 8,80 ммоль, 0,3 *экв.)*, $Pd(dppf)Cl_2$ (2,15 г, 2,93 ммоль,0,1 *экв.)* и BINAP (3,65 г, 5,87 ммоль, 0,2 *экв.)* в толуоле (120 мл) дегазировали, а затем нагревали до 100 °C в течение 11 часов в атмосфере N_2. Смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали в

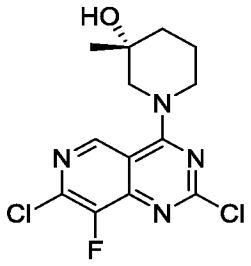
вакууме. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 60 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (Al_2O_3, петролейный эфир/этилацетат от 30/1 до 1/1). Продукт растирали со смешанным раствором (DMAc/метанол 1/2, 30 мл) при 15 °C в течение 10 минут с получением метил-4-амино-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-пиридин-3-карбоксилата (5,33 г, 54%). Желтое твердое вещество; Rf = 0,20 (3:1 петролейный эфир/этилацетат); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 331.

[0000226] Стадия D. метил-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-4-[(2,2,2-трихлорацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилат. К раствору метил-4-амино-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-пиридин-3-карбоксилата (5,5 г, 16,6 ммоль,1,0 *экв.)* в ТГФ (82 мл) по каплям добавляли 2,2,2-трихлорацетилизоцианат (3,45 г, 18,3 ммоль,2,17 мл, 1,1 *экв.)*. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 10 минут, а смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с MTBE (20 мл) при 15 °C в течение 15 минут с получением метил-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-4-[(2,2,2-трихлорацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилата (8 г, неочищенный). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 520.

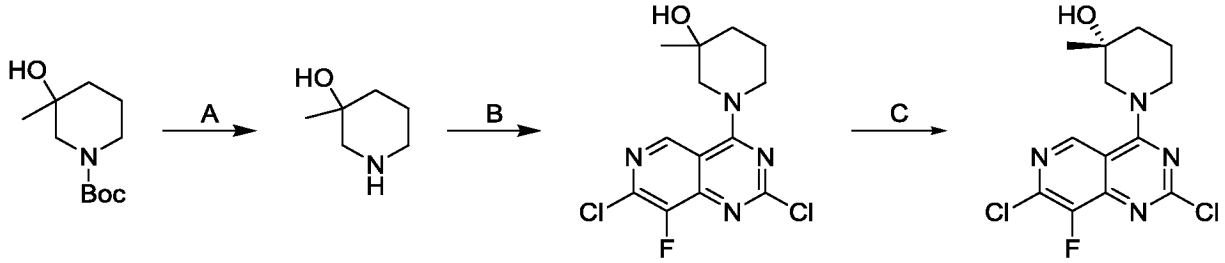
[0000227] Стадия E. 7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол. Суспензия метил-6-(8-хлор-1-нафтил)-5-фтор-4-[(2,2,2-трихлорацетил)карбамоиламино]пиридин-3-карбоксилата (8 г, 15,4 ммоль,1,0 *экв.) в* NH_3•MeOH (20 мл, чистота 20%) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа, смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с MTBE (30 мл) при 15 °C в течение 15 минут с получением 7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (5,3 г, 93% за две стадии). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,59-8,27 (м, 1H), 8,24-8,13 (м, 1H), 8,11-8,03 (м, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 3,59-3,31 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 342.

[0000228] Стадия F. 2,4-дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин. Раствор $POCl_3$ (1,62 г, 10,6 ммоль, 985 мкл, 36,2 *экв.)* и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (189 мг, 1,46 ммоль,255 мкл, 5,0 *экв.)* перемешивали при 0 °C с последующим добавлением 7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (0,1 г, 293 мкмоль, 1,0 *экв.)*. Суспензию перемешивали при 110 °C в течение 1 часа, смесь концентрировали в вакууме с получением 2,4-дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (0,11 г, неочищенное), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Черное масло.

Промежуточное соединение 2



(R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

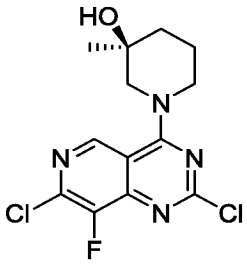


[0000229] Стадия A. 3-метилпиперидин-3-ол: К раствору трет-бутил-3-гидрокси-3-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,45 г, 11,4 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 18 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением 3-метилпиперидин-3-ола (1,75 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0000230] Стадия B. 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (3,65 г, 14,5 ммоль), DIEA (7,47 г, 57,8 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли 3-метилпиперидин-3-ол (1,75 г, неочищенное) при - 40 °C, а смесь перемешивали при - 40 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 5% до 50% EA/PE) с получением 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,05 г, выход 43%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 331,0.

[0000231] Стадия C. (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (2,05 г) отделяли СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1 % NH_3 ВОДА MeOH]; B%: 20% - 20%,3,7;10 35 мин) с получением (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (1,00 г, 48%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 331,1.

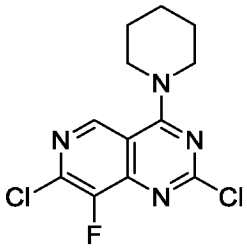
Промежуточное соединение 3



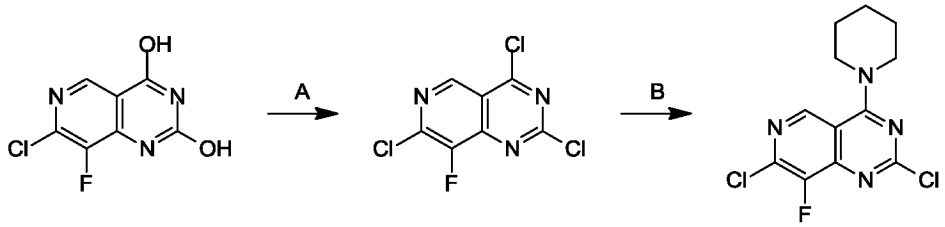
(S)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[0000232] (S)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол выделяли в виде другого энантиомера на стадии C синтеза промежуточного продукта 2. (1,05 г, 52%, желтое твердое вещество) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 331,1.

Промежуточное соединение 4



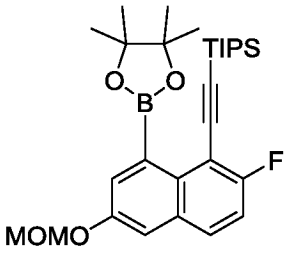
2,7-дихлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



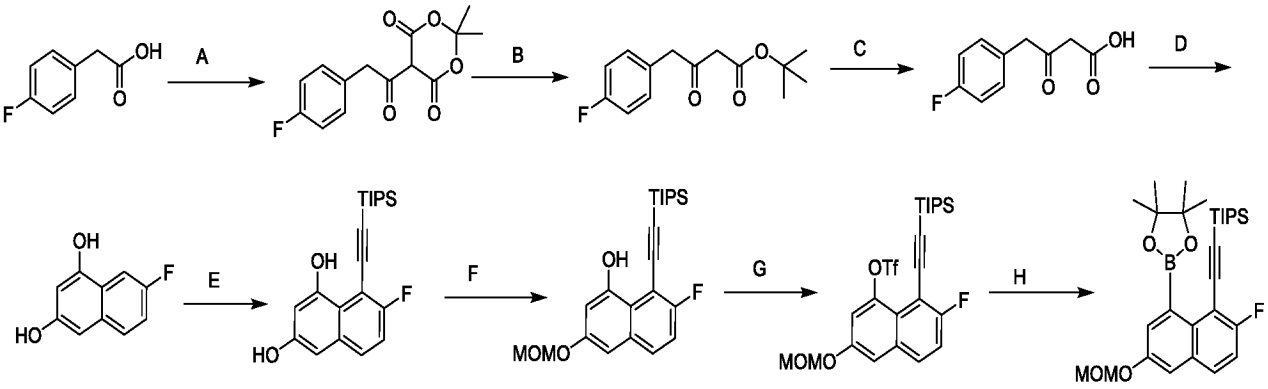
[0000233] Стадия A. 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (2,8 г, 13,0 ммоль) в $POCl_3$ (20 мл) добавляли DIEA (5,04 г, 39,0 ммоль, 6,79 мл) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1, 3/1) с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (3,1 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 251,9.

[0000234] Стадия B. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 396 мкмоль) и DIPEA (76,8 мг, 594 мкмоль, 103 мкл) в ДХМ (1 мл) добавляли пиперидин (40,5 мг, 475 мкмоль, 46,9 мкл) порциями при -40 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1), получая 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (105 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 301,0.

Промежуточное соединение 5



((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан



[0000235] Стадия A. 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион. К раствору 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (500 г, 3,24 моль, 1 *экв.)*, кислоты Мельдрума (514 г, 3,57 моль, 1,1 *экв.)*, DMAP (33,7 г, 275 ммоль, 0,085 *экв.) в* CH_3CN (1500 мл) добавляли DIPEA (901 г, 6,97 моль, 1,21 л, 2,15 *экв.)* при поддержании температуры ниже 45 °C, а затем медленно добавляли пивалоилхлорид (430 г, 3,57 моль, 439 мл, 1,1 экв.) в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 45 °C. Полученное решение перемешивали при 45 °C в течение 3 часов. Раствор смеси охлаждали до 0 °C, затем медленно добавляли 1N HCl (5 л), а полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Образовалось много твердого вещества, а смесь фильтровали с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета. Неочищенное вещество промывали CH_3CN/ВОДЫ (3 л/12 л) с получением 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (800 г, выход 88%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 15,35 (с, 1H), 7,40-7,38 (м, 2H), 7,05-7,01 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

[0000236] Стадия B. трет-бутил-4-(4-фторфенил)-3-оксобутаноат. Раствор 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (1 кг) в t-BuOH (3 л) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов, затем раствор смеси концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, а неочищенное твердое веществл промывали петролейным эфиром (350 мл) с получением трет-бутил-4-(4-фторфенил)-3-оксобутаноата (850 г, выход 94%). Светло-желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,27-7,18 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

[0000237] Стадия C. 4-(4-фторфенил)-3-оксобутановая кислота. Раствор трет-бутил-4-(4-фторфенил)-3-оксобутаноата (800 г, 3,17 моль, 1 *экв.)* и ТФУ (2,46 кг, 21,6 моль, 1,6 л, 6,81 *экв.)* в ДХМ (1,6 л) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха. Остаток промывали петролейным эфиром (500 мл) с получением 4-(4-фторфенил)-3-оксобутановой кислоты (516 г, выход 83%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 10,01 (с, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,54-3,52 (м, 2H).

[0000238] Стадия D. 7-фторнафталин-1,3-диол. Раствор 4-(4-фторфенил)-3-оксобутановой кислоты (450 г, 2,29 моль, 1 *экв.) в* CF_3SO_3H (8,5 кг, 56 моль, 5 л, 25 *экв.)* перемешивали при 25 °C в течение 24 часов, реакционную смесь охлаждали до 0 °C, и медленно добавляли к ледяную воду (15 л). Образовывался осадок, а смесь фильтровали, получая неочищенный продукт. Затем неочищенное вещество суспендировали в петролейном эфире (1 л), и фильтровали с получением 7-фторнафталин-1,3-диол (325 г, выход 79%). Светло-желтое твердое вещество.

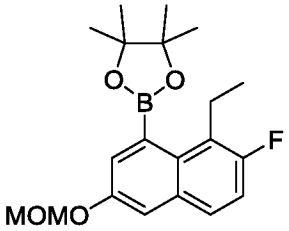
[0000239] Стадия E. 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол. К смеси 7-фторнафталин-1,3-диола (120 г, 673 ммоль,1 *экв.)*, 2-бромэтинил(триизопропил)силана (184 г, 707 ммоль, 1,05 *экв.)*, AcOK (132 г, 1,34 моль, 2 *экв.)* в диоксане (800 мл) добавляли дихлоррутений; димер 1-изопропил-4-метил-бензола (41,3 г, 67,4 ммоль,0,1 *экв.)* в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1) с получением 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (213 г, выход 88%). Черное масло; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 359,2

[0000240] Стадия F. 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол. К смеси 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (170 г, 474 ммоль,1 *экв.)*, DIEA (184 г, 1,42 моль, 3 *экв.)* и ДХМ (1700 мл) добавляли MOMCl (49,8 г, 618 ммоль,1,3 *экв.)* при 0 °C. Смесь нагревали до 15 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1) с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (96 г, выход 50%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 9,13 (с, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 6,97-6,96 (м, 1H), 6,81-6,80 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,24-1,17 (м, 21H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 403,2.

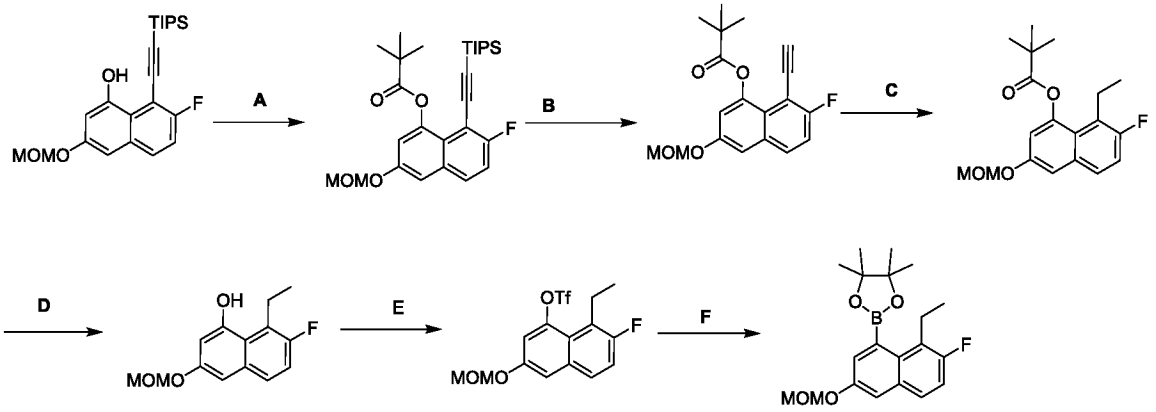
[0000241] Стадия G: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфонат. К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (80 г, 198 ммоль,1 *экв.)*, DIEA (77,0 г, 596 ммоль,104 мл, 3 *экв.)* в ДХМ (1200 мл) добавляли Tf_2O (84,1 г, 298 ммоль, 49,2 мл, 1,5 *экв.)* при -40 °C, а смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (500 мл), а затем экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 60/1) с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (100 г, выход 94%). Желтое масло;

[0000242] Стадия H. ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. К смеси 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (105 г, 196 ммоль,1 *экв.)*, 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (100 г, 393 ммоль,2 *экв.)*, AcOK (57,8 г, 589 ммоль, 3 *экв.)* в толуоле (1100 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (14,4 г, 20 ммоль,0,1 *экв.)*. Смесь дегазировали и перемешивали при 130 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли EtOAc (1000 мл) и воду (800 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 3/1) и растирали с MeCN (40 мл) с получением ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (41 г, выход 43%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,69-7,65 (м, 1H), 7,51 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 1,44 (с, 12H), 1,18-1,16 (м, 21H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 513,4.

Промежуточное соединение 6



2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[0000243] Стадия A. 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илпивалат. К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (2,00 г, 4,97 ммоль, 1,0 *экв.)*, DMAP (122 мг, 999 мкмоль, 0,2 *экв.)*, TEA (1,51 г, 14,9 ммоль,3,0 *экв.)* в ДХМ (20 мл) добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (1,80 г, 14,9 ммоль,3,0 *экв.)* по каплям при 0 °C, а затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (15 мл) и воде (15 мл), а затем водный слой экстрагировали ДХМ (10мл), объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, неочищенное). Желтое масло. ЖХМС [ИЭР, M+1]:487,2.

[0000244] Стадия B. 8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалат. К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илпивалата (3,00 г, 6,16 ммоль, 1,0 *экв.)* в ДМФА (50 мл) добавляли CsF (9,36 г, 61,6 ммоль, 10 *экв.)*, а смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,25 часа. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (250 мл), а затем смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 120 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 100 мл, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, неочищенное). Желтое масло. ЖХМС [ИЭР, M+1]:331,1.

[0000245] Стадия C. 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалат. К раствору 8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (2,00 г, 6,05 ммоль, 1,0 *экв.) в* MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 20 минут. После завершения смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, неочищенное). ЖХМС [ИЭР, M+1]:335,1.

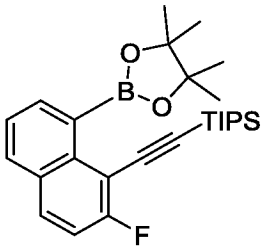
[0000246] Стадия D. 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол. К раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (1,00 г, 2,99 ммоль, 1,0 *экв.) в*

MeOH (15 мл) добавляли KOH (504 мг, 8,98 ммоль, 3,0 *экв.)*, а смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционный раствор доводили до pH = 4 с помощью 0,5 M HCl при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 50 мл, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, выход 51% за четыре стадии). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,55-7,43 (м, 1H), 7,18 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,40-3,25 (м, 2H), 1,30 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H) .

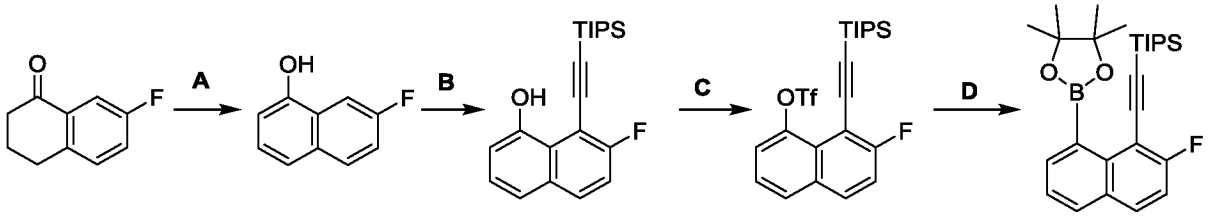
[0000247] Стадия E. 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфонат. К раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (520 мг, 2,08 ммоль, 1,0 *экв.)*, DIEA (806 мг, 6,24 ммоль,3,0 *экв.)* в ДХМ (10 мл), трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (879 мг, 3,12 ммоль,1,5 *экв.)* добавляли по каплям при -40 °C, а затем смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 78%). Желтое масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,67-7,59 (м, 1H), 7,43 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 2,4Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,33-3,14 (м, 2H), 1,25 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H) .

[0000248] Стадия F. 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. К смеси 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (500 мг, 1,31 ммоль,1,0 *экв.)*, 4,4,5,5-тетраметил-2- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (665 мг, 2,62 ммоль, 2,0 *экв.)*, AcOK (385 мг, 3,92 ммоль, 3,0 *экв.)* в диоксане (6 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (96,0 мг, 131 мкмоль, 0,1 *экв.)* в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 25/1) с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, выход 30%). Желтое масло. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,62-7,53 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,21 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,20-3,06 (м, 2H), 1,45 (с, 12H), 1,30-1,25 (м, 3H).

Промежуточное соединение 7



((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан



[0000249] Стадия А. 7-фторнафталин-1-ол. К раствору 7-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (75,0 г, 457 ммоль, 1,00 *экв.) в* уксусной кислоте (1,50 л) и бромистого водорода в AcOH (33%, 7,50 мл) добавляли бром (80,3 г, 503 ммоль,25,9 мл, 1,1 *экв.) в* уксусной кислотк (50 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли ДХМ (1,5 л), промывали водой (3 × 500 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое растворяли в ДМФА (750 мл). Добавляли бромид лития (67,4 г, 777 ммоль, 19,5 мл, 1,70 *экв.)*, карбонат лития (57,4 г, 777 ммоль, 1,70 *экв.)*. Реакционную смесь перемешивали при 160 °C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (1,00 л), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 500 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1), получая указанное в заголовке соединение (61,0 г, выход 82%). Коричневое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,84-7,77 (м, 2H), 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 6,84 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,39 (с, 1H).

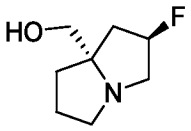
[0000250] Стадия В. 7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ол. К раствору (бромэтинил)триизопропилсилана (72,0 г, 275 ммоль,1,20 *экв.)* и 7-фторнафталин-1-ола (37,2 г, 230 ммоль,1,0 *экв.) в* DCE (500 мл) добавляли дихлоррутений; 1-изопропил-4-метил-бензол (21,1 г, 34,4 ммоль, 0,15 *экв.)*, K_2CO_3 (31,7 г, 230 ммоль, 1,0 *экв.)* и NaOAc (3,77 г, 45,9 ммоль, 0,20 *экв.)*. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1), получая указанное в заголовке соединение (73,0 г, выход 93%). Желтое масло; ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 9,10 (с, 1H), 7,79 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,23 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H), 1,24-1,14 (м, 21H); ЖХМС [ИЭР, M+1, 2M+1]: 343,1, 685,3.

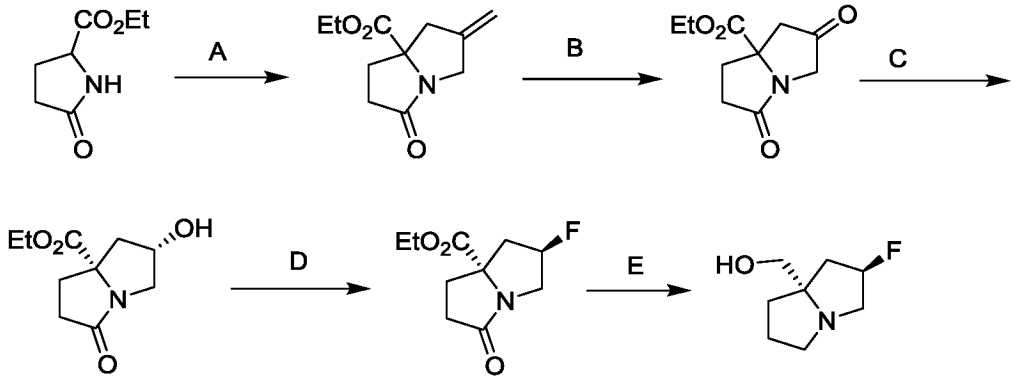
[0000251] Стадия C. [7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфонат. К раствору 7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)нафталин-1-ола (73,0 г, 213 ммоль, 1,00 *экв.)* в ДХМ (600 мл) добавляли DIEA (55,1 г, 426 ммоль,74,2 мл, 2,00 *экв.)* и Tf_2O (90,2 г, 320 ммоль,52,7 мл, 1,50 *экв.)* при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Объединенную реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 50/1), получая указанное в заголовке соединение (78,0 г, выход 77%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,79 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,46 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 1,32-1,16 (м, 21H).

[0000252] Стадия D. ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан. К раствору [7-фтор-8-(2-триизопропилсилилэтинил)-1-нафтил]трифторметансульфоната (20,0 г, 42,1 ммоль,1,00 *экв.)* и бис(пинаколато)дибора (16,0 г, 63,2 ммоль,1,50 *экв.)* в диоксане (6,00 мл) добавляли KOAc (8,27 г, 84,3 ммоль, 2,0 *экв.)* и $Pd(dppf)Cl_2$ (3,08 г, 4,21 ммоль,0,10 *экв.)*. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1), получая указанное в заголовке соединение (9,0 г, выход 47%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,75 (м, 3H), 7,43 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 1,45 (с, 12H), 1,21-1,14 (м, 21H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 453,2.

Промежуточное соединение 8



((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол



[0000253] Стадия A. Этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К смеси этил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (1,50 кг, 9,54 моль, 1,00 *экв.)* и 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (1,91 кг, 15,3 моль, 1,77 л, 1,60 *экв.)* в ТГФ (7,50 л) добавляли LiHMDS (1 M, 19,1 л, 2,00 *экв.)* по каплям при -40 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в HCl (1 M, 2,50 л), а pH доводили до 7 с помощью HCl (2 M) при 0 °C. Смесь экстрагировали EtOAc (4,50 л × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4,50 л), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1, Rf = 0,40) с получением указанного в заголовке соединения (898 г, 3,88 моль, выход 40,6%, чистота 82%) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt = 0,716 мин, m/z = 210,1 (M+H). ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 5,02-5,07 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 3,71 (дд, *J* = 15,6, 1,6 Гц, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,41-2,49 (м, 2H), 2,03-2,17 (м, 2H), 1,24-1,30 (м, 3H).

[0000254] Стадия B. этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К смеси этил-2-метилен-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (165 г, 646 ммоль, 1,00 *экв.) в* ДХМ (1650 мл) и MeOH (165 мл) добавляли O_3 (15 фунтов на кв. дюйм) при -70 °C в атмосфере N_2. Раствор становился бледно-голубым, затем смесь продували N_2 в течение 30 мин. Me_2S (80,4 г, 1,29 моль, 95,0 мл, 2,00 *экв.)* добавляли к смеси при -70 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1, Rf = 0,50) с получением указанного в заголовке соединения (821 г, 3,62 моль, выход 93,3%, чистота 93,1%) в виде желтого масла. ЖХМС: Rt = 0,543 мин, m/z = 212,1 (M+H). ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,23 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,96-3,01 (м, 2H), 2,77-2,86 (м, 1H), 2,43-2,50 (м, 2H), 2,14-2,22 (м, 1H), 1,28 (м, 1H).

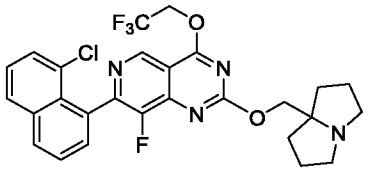
[0000255] Стадия C. этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2,5-диоксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (257 г, 1,22 моль, 1,00 *экв.) в* EtOH (1300 мл) медленно добавляли $NaBH_4$ (13,8 г, 365 ммоль, 0,30 *экв.)* при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (65,0 мл) при 5 °C и перемешиванием при 5 °C в течение 0,5 ч, затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (выход 56,8%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,65 (с, 1H), 4,14 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,95 (дд, *J* = 12,8, 6,0 Гц, 1H), 3,10 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H),

2,75-2,84 (м, 2H), 2,49-2,49 (м, 2H), 2,39-2,45 (м, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,84 (дд, *J* = 13,6, 6,0 Гц, 1H), 1,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H).

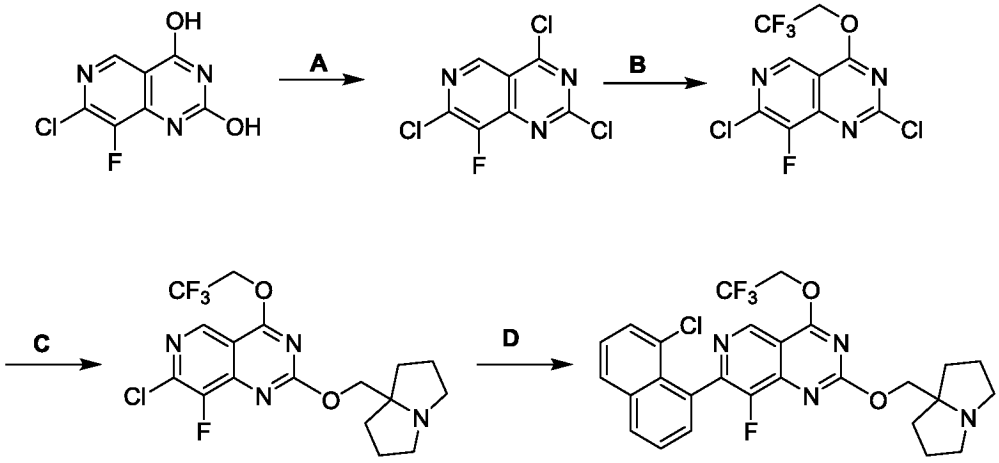
[0000256] Стадия D. этил-(2S,7aR)-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат. К раствору этил-2-гидрокси-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (150 г, 642 ммоль,1,00 *экв.)* в ДХМ (750 мл) добавляли раствор DAST (131 г, 813 ммоль, 107 мл, 1,50 *экв.)* по каплям при -70 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали до 25 °C перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили MeOH (40,0 мл) при 10 °C, затем разбавляли водой (750 мл) и экстрагировали ДХМ (750 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (750 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1, Rf = 0,30) с получением этил-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (выход 50,6%, чистота 74,7%) в виде желтого масла. Данное соединение (61 г, 283,43 ммоль, 1,00 *экв.)* дополнительно очищали ВЭЖХ (колонка: Welch ultimate XB-NH_2 250 * 50 * 10 мкм; подвижная фаза: [Гептан-EtOH (0,1% NH3ВОДА)]; B%: 10%-10%, 10 мин) с получением желтого масла (49,0 г, 226,08 ммоль, чистота 99,3%). ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 5,30 (м, 1H), 4,10-4,23 (м, 3H), 3,11-3,14 (м, 1H), 2,67-2,76 (м, 3H), 2,41-2,45 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 2H), 1,23-1,29 (м, 3H). разделение СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC(250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3•H2O-ИПС]; B%: 40%-40%, 4,7 мин; 200 мин, желаемый продукт: Пик 2, Rt = 1,959 мин) рацемического материала (280 г, 1,22 моль, 1 *экв.)* давала указанное в заголовке соединение (114 г, чистота 96,0%).

[0000257] Стадия E. ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол. К суспензии $LiAlH_4$ (33,1 г, 871 ммоль, 1,50 *экв.)* в ТГФ (625 мл) добавляли раствор этил-(2S,7aR)-2-фтор-5-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (125 г, 581 ммоль, 1,00 *экв.)* в ТГФ (375 мл) по каплям при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали к 70 °C и перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0 °C. Затем к смеси последовательно добавляли воду (33,0 мл), NaOH (15%, 99,0 мл) и воду (99 мл) по каплям при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при 0 °C перемешивали в течение 5 мин. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (1000 мл × 2). Фильтрат сушили с $MgSO_4$, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, ДХМ: MeOH = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (180 г, 1,10 моль выход 94,7%, чистота 97,3%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 5,12-5,27 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,14-3,18 (м, 2H), 3,12-3,13 (м, 1H), 3,02-3,09 (м,1H), 2,01-2,11 (м, 2H), 1,75-1,86 (м, 4H).

Промежуточное соединение 9



7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



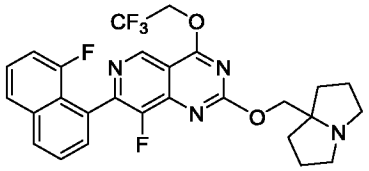
[0000258] Стадия A. 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси -хлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (20 г, 92,8 ммоль,1,00 *экв.)* в толуоле (100 мл) добавляли $POCl_3$ (42,7 г, 278 ммоль,25,9 мл, 3,00 *экв.)* и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (36,0 г, 278 ммоль,48,5 мл, 3,00 *экв.)* при 0 °C. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении при 40 °C досуха, давая 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин (23,4 г, неочищенное) в виде черного масла.

[0000259] Стадия B. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 2,2,2-трифторэтанола (11,1 г, 111 ммоль, 8,01 мл, 1,20 *экв.)* в толуоле (200 мл) добавляли t-BuONa (26,7 г, 278 ммоль,3,00 *экв.)* при 0 °C. Смесь вначале перемешивали при 10 °C в течение 0,5 часа. Затем к указанной выше смеси добавляли 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин (23,4 г, 92,7 ммоль, 1,00 *экв.)* в толуоле (200 мл) при -10 °C. После добавления смесь перемешивали при -10 °C ~ 25 °C в течение 16 часов. После контроля смесь t-BuONa (1,78 г, 18,5 ммоль, 0,2 экв.) и 2,2,2-трифторэтанола (1,85 г, 18,5 ммоль, 1,33 мл, 0,20 экв.) в толуоле (20,0 мл) добавляли к нему при 0 °C. Смесь продолжали перемешивать при 25 °C в течение 30 часов. После завершения смесь выливали на колонку с силикагелем, очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 10/1), а затем дополнительно очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (16,3 г, выход 55,6%); желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 316.

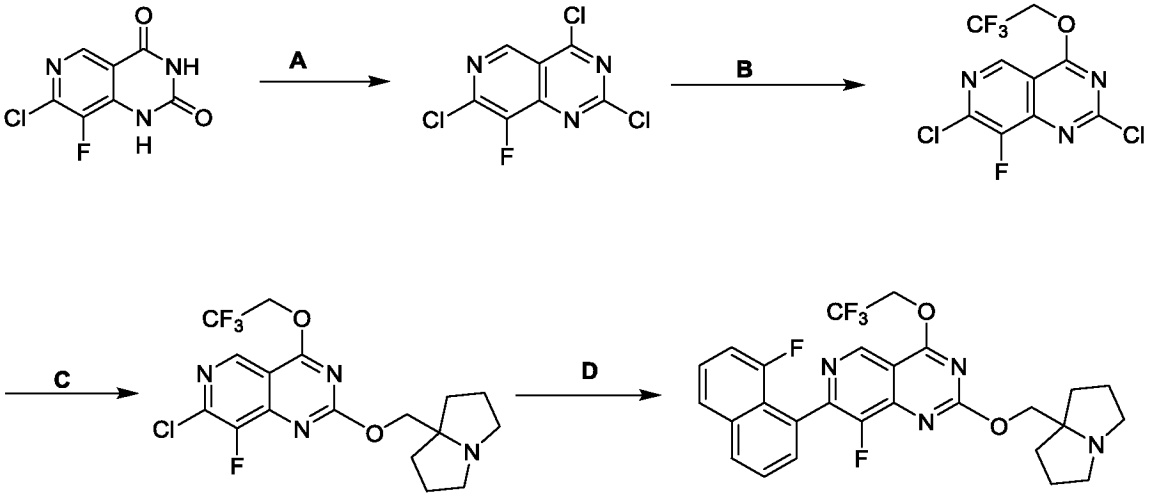
[0000260] Стадия C. 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (17,9 г, 126 ммоль, 2,00 *экв.)*, 4Å MS (15,0 г) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (16,4 г, 126 ммоль, 22,0 мл, 2,00 *экв.)* *в* 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) добавляли 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (20,0 г, 63,3 ммоль, 1,00 *экв.)* *в* 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) при 0 ~ 5 °C. Смесь перемешивали при 0 - 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (300 мл), а органический слой отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 40 °C досуха. Неочищенный продукт растирали с CH_3CN (20 мл) при 25 °C в течение 15 минут и фильтровали, фильтр-прессную лепешку сушили в вакууме при 40 °C, получая указанное в заголовке соединение (18,2 г, выход 64,6%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99 (с, 1H), 5,03 (к, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,23-3,05 (м, 2H), 2,67 (тд, *J* = 6,8, 10,4 Гц, 2H), 2,11-1,96 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 4H), 1,74-1,69 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 421.

[0000261] Стадия D. 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К смеси 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (5,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 *экв.)*, (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннана (7,73 г, 23,8 ммоль,2,00 *экв.)* в толуоле (150 мл) добавляли 4Å MS (5,00 г) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Затем к этому добавляли CuI (792 мг, 4,16 ммоль,0,35 *экв.)*, $Pd(dppf)Cl_2$ (1,30 г, 1,78 ммоль,0,15 *экв.)* и BINAP (1,85 г, 2,97 ммоль, 0,25 *экв.)* при 25 °C. Смесь дегазируют в вакууме и продували N_2 несколько раз при 30 минут. Затем смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25 °C, а затем к этому добавляли (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннан (1,93 г, 5,94 ммоль, 0,50 *экв.)* при 25 °C. Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 1 часа. После завершения смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 40 °C досуха. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая указанное в заголовке соединение (2,3 г, выход 33,9%); желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,25 (с, 1H), 8,02 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 5,08 (к, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,32 (шир. д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 2,83-2,70 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 4H), 1,82-1,72 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 547.

Промежуточное соединение 10



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0000262] Стадия A. 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (100 г, 463 ммоль, 1,00 *экв.)* в толуоле (500 мл) добавляли $POCl_3$ (213 г, 1,39 моль, 129 мл, 3,00 *экв.)* и DIEA (179 г, 1,39 моль, 242 мл, 3,00 *экв.)* при 0 °C. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь перегоняли в вакууме (80 °C, водяной насос) с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (100 г, 396,10 ммоль, выход 85,39%) в виде коричневого масла.

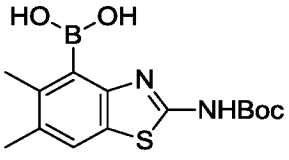
[0000263] Стадия B. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (100 г, 396 ммоль,1,00 *экв.)* и 2, 2, 2-трифторэтанола (59,4 г, 594 ммоль, 42,7 мл, 1,50 *экв.)* в толуоле (2 л) добавляли t-BuONa (152 г, 1,58 моль, 4,00 *экв.)* при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 л × 2) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (45,0 г, 140 ммоль, выход 35,5%, чистота 99,0%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: M+1, 316.

[0000264] Стадия C. 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (35,7 г, 253 ммоль,2,00 *экв.)*, DIEA (32,7 г, 253 ммоль,44,0 мл, 2,00 *экв.)* и 4Å молекулярных сит (40,0 г) в 2-метилтетрагидрофуране (400 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Затем раствор 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-

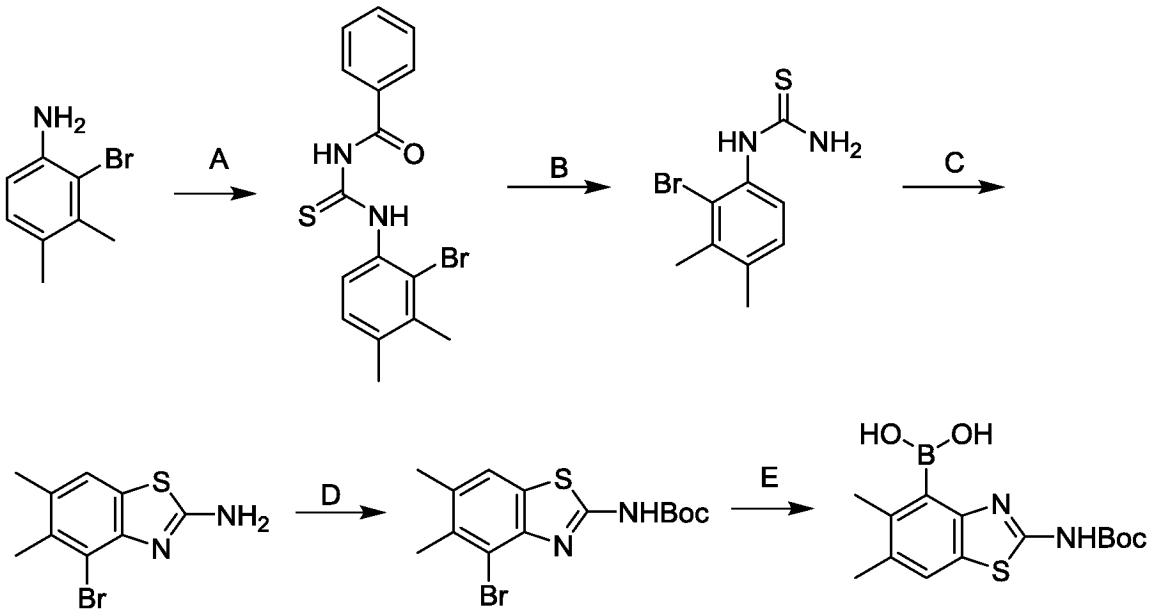
трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (40,0 г, 126 ммоль, 1,00 *экв.)* *в* 2-метилтетрагидрофуране (400 мл) добавляли, а полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщ. водн. раствор NH_4Cl (1 л × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с ацетонитрилом (300 мл) при 25 °C в течение 30 мин с получением 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (26,0 г, 61,1 ммоль, выход 48,3%, чистота 99,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: M+1, 421.

[0000265] Стадия D. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (17,0 г, 40,4 ммоль,1,00 *экв.)*, 2-(8-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (16,4 г, 60,6 ммоль,1,50 *экв.)*, BrettPhos Pd G3 (4,25 г, 4,69 ммоль,1,16e-1 *экв.)*, K_3PO_4 (1,5 M, 80,8 мл, 3,00 *экв.)* в толуоле (170 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 65 °C в течение 4 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат экстрагировали толуолом (170 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (10,85 г, 16,6 ммоль, выход 41,2%, чистота 95,8%) в виде желтого твердого вещества. ЯМР: δ 9,28 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 0,9, 7,2 Гц, 1H), 7,61 (дт, *J* = 5,1, 7,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J* = 7,1, 13,3 Гц, 1H), 5,47-5,37 (м, 2H), 4,77-4,67 (м, 2H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,22 (тд, *J* = 6,0, 11,7 Гц, 2H), 2,27-2,00 (м, 8H); ЖХМС: M+1, 531.

Промежуточное соединение 11



(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновая кислота



[0000266] Стадия A. N-((2-бром-3,4-диметилфенил)карбамотиоил)безамид: К раствору 2-бром-3,4-диметиланилин (2,17 г, 10,9 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли бензоилизотиоцианат (1,9 г, 11,6 ммоль) в ацетоне (10 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток диспергировали в петролейном эфире/этилацетате = 20/1 (40 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали, а твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением N-((2-бром-3,4-диметилфенил)карбамотиоил)бензамида (3,56 г, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 12,45 (шир. с, 1H), 9,21 (шир. с, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

[0000267] Стадия B. 1-(2-бром-3,4-диметилфенил)тиомочевина: Смесь N-((2-бром-3,4-диметилфенил)карбамотиоил)безамида (3,30 г, 9,08 ммоль) и NaOH (50 мл, 10% водный) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Образовался белый осадок. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 10 °C. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали водой до тех пор, пока pH фильтрата не стал равен 8~9. Фильтр-прессную лепешку промывали петролейным эфиром (10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 1-(2-бром-3,4-диметилфенил)тиомочевины (2,2 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 259,0, 261,0.

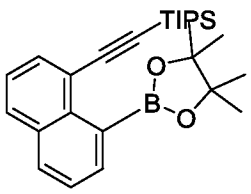
[0000268] Стадия C. 4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амин: К раствору 1-(2-бром-3,4-диметилфенил)тиомочевины (2,20 г, 8,49 ммоль) в $CHCl_3$ (30 мл) по каплям добавляли Br_2 (1,36 г, 8,49 ммоль) в $CHCl_3$ (2 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл), насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь

экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амина (2 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,66 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,29 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 257,0, 259,0.

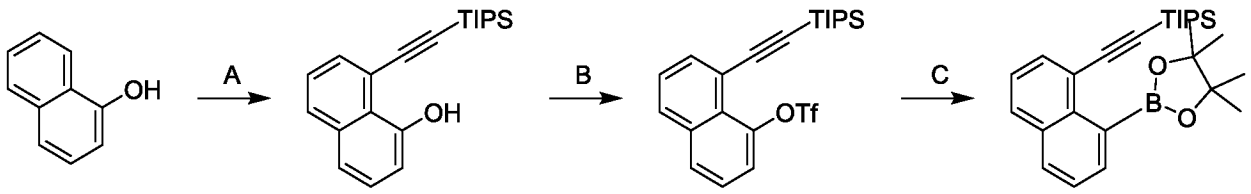
[0000269] Стадия D. трет-бутил-(4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат: Смесь 4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-амина (2 г, 7,78 ммоль), $(Boc)_2O$ (2,1 г, 9,62 ммоль), DIPEA (3,04 г, 23,5 ммоль) и DMAP (96 мг, 786 мкмоль) в ТГФ (40 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Затем добавляли DIPEA (1,04 г, 8,04 ммоль) и $(Boc)_2O$ (570 мг, 2,61 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 1/19] с получением трет-бутил-(4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (2,6 г, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M-55): m/z 300,9, 302,9.

[0000270] Стадия E. (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновая кислота: Смесь трет-бутил-(4-бром-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (1 г, 2,80 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинана (1,58 г, 7,00 ммоль) и AcOK (1,00 г, 10,2 ммоль) в диоксане (15 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Затем добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]-хлор-палладий; трициклогексилфосфан (100 мг, 169 мкмоль, 0,06 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 40 часов в атмосфере N_2. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 мл), и экстрагировали этилацетатом (2 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 1/9] с получением (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (0,73 г, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 323,1.

Промежуточное соединение 12



триизопропил((8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силан



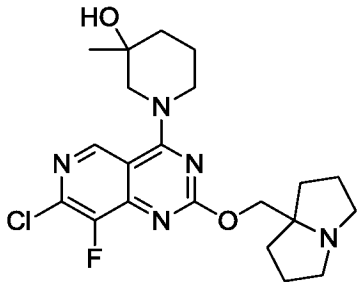
[0000271] Стадия A. 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол: К раствору нафталин-1-ола (500 мг, 3,47 ммоль,1,25 мл), карбоната калия (479 мг, 3,47 ммоль), дихлоррутения; 1-изопропил-4-метил-бензола (531 мг, 867 мкмоль) и ацетата натрия (56,9 мг, 694 мкмоль) в DCE (20,0 мл) добавляли 2-бромэтинил(триизопропил)силан (1,09 г, 4,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (760 мг, выход 67%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,22 (с, 1H), 7,81 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 3H), 7,01 (дд, *J* = 4,0, 5,6 Гц, 1H), 1,25-1,13 (м, 21H).

[0000272] Стадия B. 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (760 мг, 2,34 ммоль) и DIEA (605 мг, 4,68 ммоль,816 мкл) в ДХМ (8,00 мл) добавляли Tf_2O (991 мг, 3,51 ммоль, 580 мкл) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь погасили водой (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2 x 20,0 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (1,00 г, выход 93%) в виде коричневого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,92-7,84 (м, 3H), 7,56-7,47 (м, 3H), 1,26-1,12 (м, 21H).

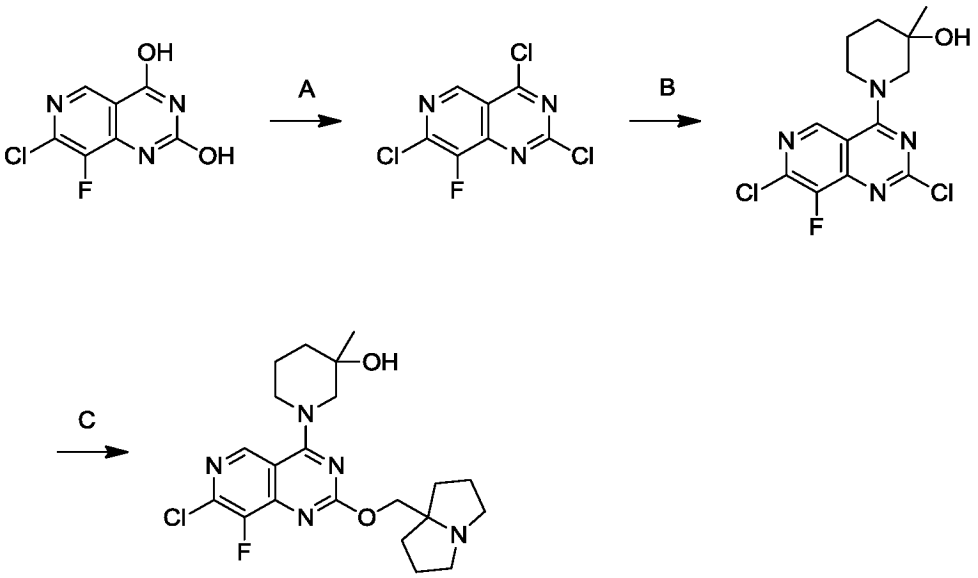
[0000273] Стадия C. триизопропил((8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силан: К раствору 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (950 мг, 2,08 ммоль) в диоксане (15,0 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (687 мг, 2,70 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (152 мг, 208 мкмоль) и KOAc (408 мг, 4,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на

силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 20/1) с получением триизопропил((8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силана (340 мг, выход 38%) в виде красного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,78-7,66 (м, 3H), 7,39-7,26 (м, 3H), 1,36 (с, 12H), 1,12-1,05 (м, 21H).

Промежуточное соединение 13



1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



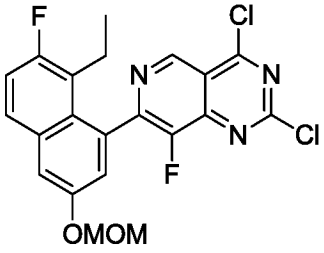
[0000274] Стадия A. 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (2,8 г, 13,0 ммоль) в $POCl_3$ (20 мл) добавляли DIEA (5,04 г, 39,0 ммоль, 6,79 мл) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 110 °C и перемешивали в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении при 45 °C. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 20/1, 3/1) с получением 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (3,1 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 251,9.

[0000275] Стадия B. 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (3 г, 11,9 ммоль) и DIEA (6,14 г, 47,5 ммоль,8,28 мл) в ДХМ (10 мл) добавляли 3-метилпиперидин-3-ола гидрохлорид (1,52 г, 13,2 ммоль) порциями при -40 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. После завершения смесь фильтровали и

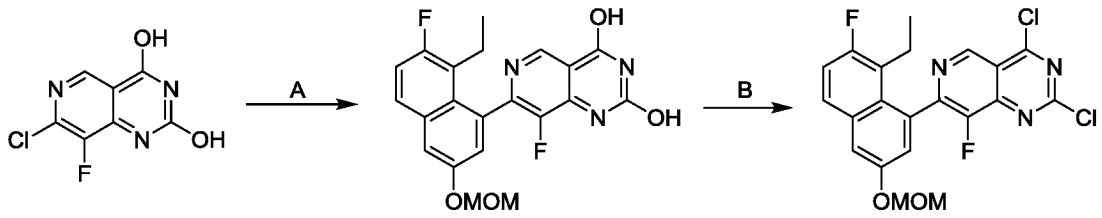
концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0, 0/1), получая 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (2,81 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,18 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,46 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,12 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,57 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,31-3,21 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 1H), 1,73-1,60 (м, 3H), 1,16 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 331,0.

[0000276] Стадия C. 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (1,43 г, 10,1 ммоль) и 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,8 г, 8,45 ммоль) в диоксане (18 мл) добавляли DIEA (3,28 г, 25,4 ммоль,4,42 мл) и 4Å молекулярные сита (1,5 г, 8,45 ммоль) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 20 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (1,6 г, выход 41%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,89 (с, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 1H), 4,26-4,18 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 3H), 2,05-1,97 (м, 3H), 1,92-1,82 (м, 5H), 1,70-1,61 (м, 4H), 1,33 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 436,2.

Промежуточное соединение 14



2,4-дихлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин

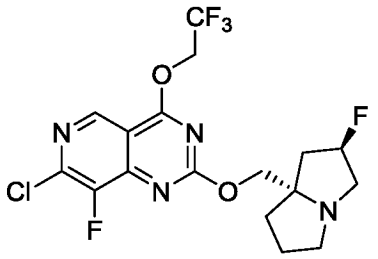


[0000277] Стадия A. 7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол: К смеси 7-хлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола, 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (14,0 г, 39,0 ммоль) и K_3PO_4 (1,5 М, 46,4 мл) в EtOH (140 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 cataCXium-A-Pd-G3 (1,39 г, 1,90 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь

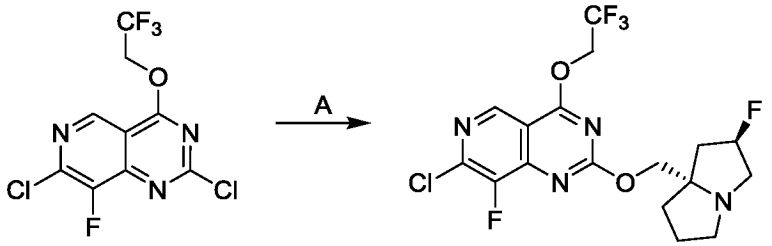
дегазировали и нагревали до 78 °C в течение 9,5 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (100 мл). Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (120 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (2,34 г, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+H]: m/z 414,1.

[0000278] Стадия B. 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь $POCl_3$ (278 мг, 1,81 ммоль,169 мкл) в толуоле (3 мл) добавляли к DIEA (141 мг, 1,09 ммоль, 190 мкл) и 7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диолу (150 мг, 363 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 25 минут. После завершения смесь концентрировали в вакууме, а значение pH доводили до 8 с помощью охлажденного льдом раствора $NaHCO_3$. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (8 мл X 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (164 мг, неочищенное) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15



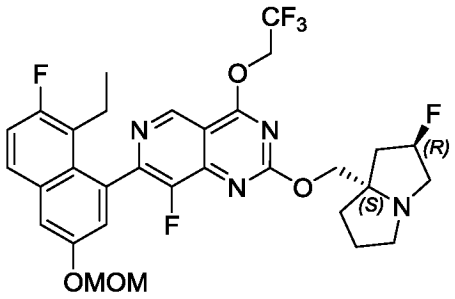
7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



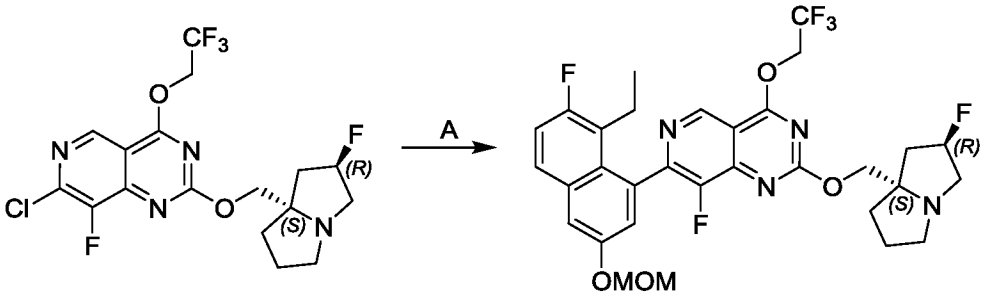
[0000279] Стадия A. 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 2,7-дихлор-8-фтор-

4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (33,3 г, 1,0 экв.), DIEA (54,5 г, 4,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (4,0 г) в ТГФ (340 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (20,1 г, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (28,8 г, выход 62%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,98 (с, 1H), 5,40 - 5,19 (м, 1H), 5,02 (к, *J* = 8,0 Гц, 1H, 2H), 4,40 - 4,27 (м, 2H), 3,34 - 3,12 (м, 3H), 3,05 - 2,94 (м, 1H), 2,32 - 2,06 (м, 3H), 2,03 - 1,84 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 439,1.

Промежуточное соединение 16



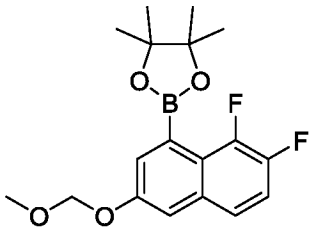
7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



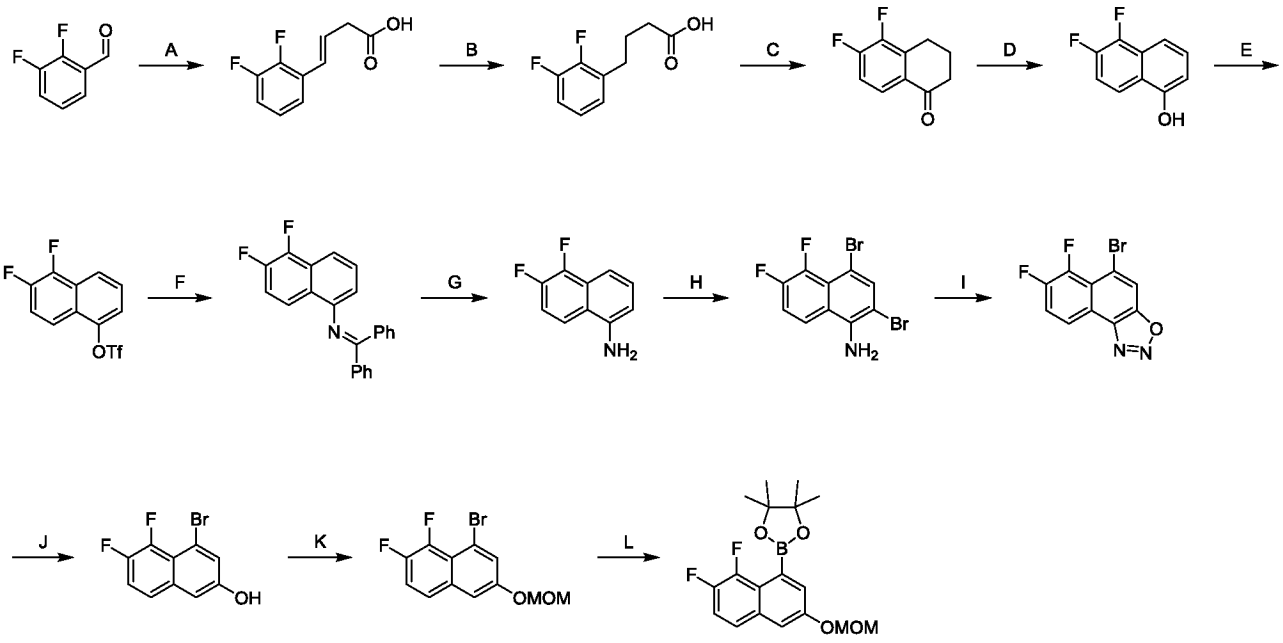
[0000280] Стадия A. 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,0 г, 1,0 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,64 г, 2,0 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (15,0 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (332 мг, 0,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду (20 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия,

концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]] с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,3.

Промежуточное соединение 17



2-[7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[0000281] Стадия A. (E)-4-(2,3-дифторфенил)бут-3-еновая кислота: К раствору 2,3-дифторбензальдегида (100 г, 1,0 экв.) и 2-карбооксиэтил(трифенил)фосфония бромид (321 г, 1,1 экв.) в ТГФ (1 л) добавляли t-BuOK (1 М в ТГФ, 1,41 л, 2,0 экв.) при -70 °C. Смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа. Затем смесь нагревали до 20 °C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (1 л) и концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Затем смесь фильтровали, а фильтрат доводили до pH ~ 2 с помощью HCl (1M). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 1000 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (75 г, выход 50%) в виде розового твердого вещества;

^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 11,50 (шир. с, 1H), 7,25 - 7,17 (м, 1H), 7,12 - 6,96 (м, 2H), 6,67 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,42 (тд, *J* = 7,2, 16,0 Гц, 1H), 3,36 (дд, *J*=1,2, 7,2 Гц, 2H).

[0000282] Стадия B. 4-(2,3-дифторфенил)бутановая кислота: К раствору (E)-4-(2,3-дифторфенил)бут-3-еновой кислоты (14 г, 1,0 экв.) *в* EtOAc (500 мл) добавляли сухой Pd/C (3 г, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2 несколько раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (13,5 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки.

[0000283] Стадия C. 5,6-дифтор-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-он: К раствору 4-(2,3-дифторфенил)бутановой кислоты (13,5 г, 1,0 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли ДМФА (246 мг, 0,05 экв.) и оксалилхлорид (17,1 г, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали под вакуумом, а затем остаток растворяли в ДХМ (300 мл). Затем к смеси добавляли $AlCl_3$ (12,3 г, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа перед тем, как гасили водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 183,2.

[0000284] Стадия D. 5,6-дифторнафталин-1-ол: К раствору 5,6-дифтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (11 г, 1,0 экв.) и HBr (1,48 г, 0,1 экв.) *в* AcOH (240 мл) добавляли раствор Br_2 (9,65 г, 1,0 экв.) *в* AcOH (40 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого масла, которое растворяли в ДМФА (260 мл). добавляли LiBr (8,91 г, 102 ммоль,2,58 мл, 1,7 экв.), Li_2CO_3 (7,59 г, 102 ммоль,1,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 160 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разводили этилацетатом (400 мл) и промывали водой (3× 300 мл). Органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ = 8,06 - 7,88 (м, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (дт, *J* = 7,6, 9,6 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H).

[0000285] Стадия E. 5,6-дифторнафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 5,6-дифторнафталин-1-ола (21 г, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли DIEA (37,6 г, 2,5 экв.) и Tf_2O (42,7 г, 1,3 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 20: 1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (30 г, выход 82%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,14 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,91 - 7,82 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 - 7,46 (м, 2H).

[0000286] Стадия F. *N*-(дифенилметилен)-5,6-дифторнафталин-1-амин: Смесь 5,6-дифторнафталин-1-ил трифторметансульфоната (30 г, 1,0 экв.), дифенилметанимин (52,2 г, 3,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (8,80 г, 0,1 экв.), Xantphos (11,1 г, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (93,9 г, 3 экв.) в толуоле (500 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (40 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 344,0.

[0000287] Стадия G. 5,6-дифторнафталин-1-амин: Раствор N-(5,6-дифторнафталин-1-ил)-1,1-дифенилметанимина (40 г, 116 ммоль,1,0 экв.) *в* HCl•MeOH (4 M, 300 мл, 10,3 экв.) перемешивали при 10 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме. pH остатка доводили до ~ 8 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (14 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ = 7,61 - 7,51 (м, 2H), 7,38 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 6,79 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,31 - 4,13 (S, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 180,2.

[0000288] Стадия H. 2,4-дибром-5,6-дифторнафталин-1-амин: К раствору 5,6-дифторнафталин-1-амина (10 г, 1,0 экв.) *в* AcOH (200 мл) добавляли раствор Br_2 (19,4 г, 2,18 экв.) *в* AcOH (100 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали AcOH (200 мл). Затем остаток разбавляли 15% водным раствором NaOH (100 мл). Смесь

перемешивали в течение 20 минут и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (200 мл) и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (16 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 337,9.

[0000289] Стадия I. 5-бром-6,7-дифторнафто[1,2-*d*][1,2,3]оксадиазол: 2,4-дибром-5,6-дифторнафталин-1-амин (16 г, 47,5 ммоль, 1,0 экв.*)* растворяли в AcOH (280 г, 98,2 экв.) добавляли пропионовую кислоту (26,5 г, 7,53 экв.*)* и охлаждали до 0 °C. Затем добавляли $NaNO_2$ (4,91 г, 1,5 экв.*)*, а смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали водой (300 мл) с получением указанного в заголовке соединения (11,3 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,51 - 7,40 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,08 - 6,99 (м, 1H).

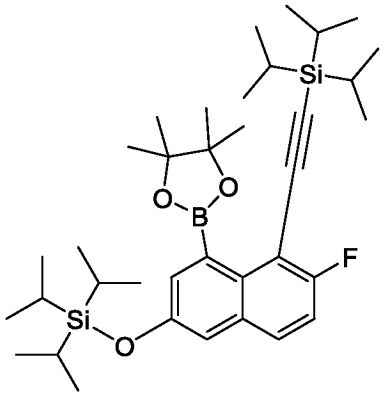
[0000290] Стадия J. 4-бром-5,6-дифторнафталин-2-ол: К суспензии 5-бром-6,7-дифторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола (11,3 г, 1,0 экв.*)* *в* EtOH (150 мл) и ТГФ (50 мл) при 0 °C добавляли $NaBH_4$ (3,49 г, 2,33 экв.*)*. Сразу появились пузыри. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь гасили вода (50 мл) и концентрировали под вакуумом для удаления EtOH. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,3 г, выход 59%) в виде черного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M-1): m/z = 257,1.

[0000291] Стадия K. 8-бром-1,2-дифтор-6-(метоксиметокси)нафталин: К раствору 4-бром-5,6-дифторнафталин-2-ола (6,3 г, 1,0 экв.*)* в ДХМ (120 мл) добавляли DIEA (7,86 г, 2,5 экв.*)* и MOMCl (3,44 г, 1,76 экв.*)*. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,61 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 1H), 7,39 - 7,30 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

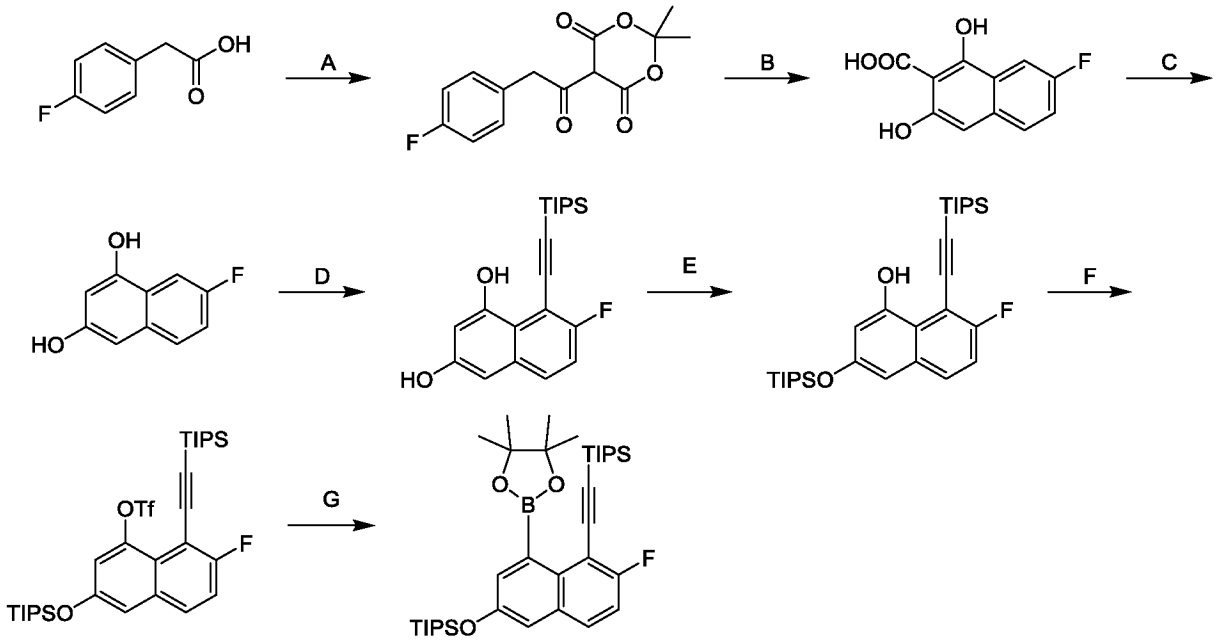
[0000292] Стадия L. 2-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: Смесь 8-бром-1,2-дифтор-6-(метоксиметокси)нафталина (3 г, 1,0 экв.*)*, Pin_2B_2 (6,28 г, 2,5 экв.*)*, KOAc (2,91 г, 3,0 экв.*)*, $Pd(dppf)Cl_2$ (724 мг, 0,1 экв.*)* в диоксане (60 мл) дегазировали и перемешивали при 110 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали

насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,49 - 7,44 (м, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,39 (м, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,51 (с, 3H), 1,45 (с, 12H).

Промежуточное соединение 18



((6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан



[0000293] Стадия A. 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион: К смеси 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (250 г, 1 экв.) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (257 г, 1,1 экв.) в ACN (1,25 л) добавляли DMAP (16,9 г, 0,09 экв.) при 15 °C. DIPEA (451 г, 2,1 экв.) добавляли по каплям при ниже 30 °C в течение 1 часа. Пивалоилхлорид (215 г, 1,1 экв.) добавляли по каплям при ниже 40 °C в течение 1 часа. Смесь перемешивали при 45 °C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0 °C. 4 N водный раствор HCl (5,0 л) добавляли по каплям, чтобы довести pH до 5 при поддержании температуры ниже 15 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь

разбавляли H_2O (15 л), а pH смеси доводили до 2 с помощью 4N HCl. Смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали H_2O до тех пор, пока pH фильтр-прессной лепешки не составил 5 ~ 6. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,36 (дд, *J* = 5,6, 8,4 Гц, 2H), 7,01 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,38 (с, 2H), 1,72 (с, 6H).

[0000294] Стадия B. 7-Фтор-1,3-дигидрокси-2-нафтойная кислота: 5-(2-(4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (490 г, 1 экв., неочищенное) порциями добавляли в CF_3SO_3H (2,04 кг, 7,8 экв.) при поддержании температуры ниже 30 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Смесь медленно выливали в ледяную воду (30 л). Смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали водой до тех пор, пока pH фильтрата не стал равным 3~4 с получением указанного в заголовке соединения (500 г, неочищенный, влажный) в виде коричневого твердого вещества.

[0000295] Стадия C. 7-фторнафталин-1,3-диол: Смесь 7-фтор-1,3-дигидрокси-2-нафтойной кислоты (375 г, неочищенный, влажный) в H_2O (1,8 л) и ACN (1,8 л) перемешивали при 78 °C в течение 13 часов. Смесь концентрировали для удаления ACN. Смесь разбавляли H_2O (1 л) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (0,3 л), а затем экстрагировали этилацетатом (4 × 0,5 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (0,5 л), водой (0,5 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (0,5 л), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток обрабатывали н-гептанами (0,8 л) в течение 1 часа. Смесь фильтровали, а твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (145 г, выход 60% за три стадии) в виде светло-красного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,18 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,23 (дт, *J* = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,64 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,56 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H).

[0000296] Стадия D. 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол: Смесь 7-фторнафталин-1,3-диола (173 г, 1 экв.), (бромэтинил)триизопропилсилана (266 г, 1,05 экв.), AcOK (191 г, 2 экв.) и димера дихлор(п-цимол)рутения(II) (17,8 г, 0,03 экв.) в диоксане (1,5 л) дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite. Фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (4 × 500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (3 л). Раствор промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (0,5 л) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (0,2 л), сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 15:1 до 10:1] с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт диспергировали в н-гептанах (0,5 л) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали н-гептанов (0,5 л). Твердое

вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (204 г, выход 56%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,04 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 7,63 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,63 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,58 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 1,13 (с, 21H).

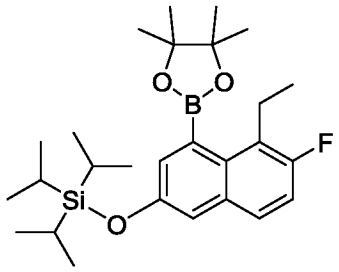
[0000297] Стадия E. 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ол: К раствору 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (197 г, 1 экв.) и DIPEA (142 г, 2,0 экв.) в ДХМ (1 л) добавляли TIPSCl (122 г, 1,2 экв.) по каплям между 0 и 10 °C в течение 1 часа. Смесь перемешивали 25 °C в течение 1 часа. Смесь выливали в H_2O (2 л). ДХМ фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 1 л). ДХМ фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (282 г, в ДХМ) в виде красной жидкости, которую использовали на следующей стадии непосредственно.

[0000298] Стадия F. 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ола (282 г, 1 экв.) и DIPEA (248 г, 3,5 экв.) в ДХМ (1,7 L) добавляли Tf_2O (263 г, 1,7 экв.) по каплям при -40 °C в течение 3 часов. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Смесь выливали в воду (1 л). ДХМ отделяли и промывали водой (3 × 3 л), 0,001N HCl (3 × 2 л), H_2O (1,5 л), насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 ×1 л), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир] с получением указанного в заголовке соединения (321 г, неочищенное) в виде светло-красного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,67 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 3H), 1,34-1,14 (м, 42H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ = -79, -105.

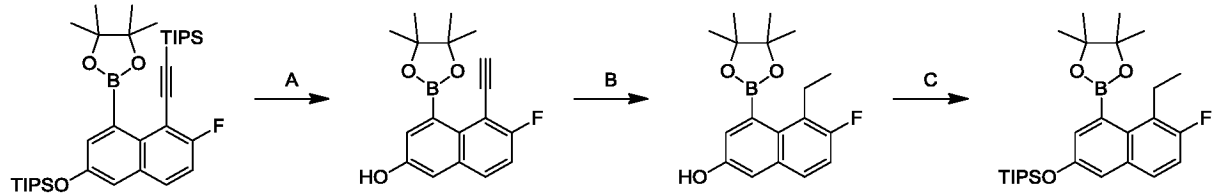
[0000299] Стадия G. ((6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан: Смесь 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (229 г, 1 экв.), TEA (144 г, 4,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (182 г, 4,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (16 г, 0,06 экв.) в MeCN (1,5 л), дегазировали, перемешивали при 78 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. Смесь медленно гасили MeOH (0,5 л), поддерживая температуру ниже 25 °C с образованием осадка. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали MeOH (1 л). Твердое вещество диспергировали в MeOH (0,5 л) и перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170 г, выход 69% за три стадии, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,60 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц,

1H), 7,43 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 1,43 (с, 12H), 1,32-1,12 (м, 42H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,6.

Промежуточное соединение 19



((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан

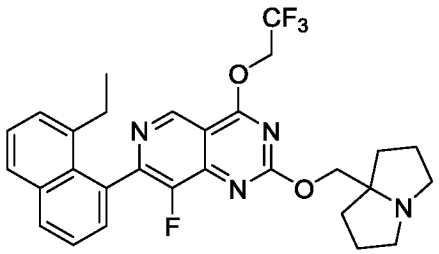


[0000300] Стадия A. 5-этинил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол: К раствору ((6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (1,50 кг, 1,0 экв.) в ДМСО (15,0 L) добавляли CsF (2,19 кг, 6,0 экв.) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Смесь разбавляли EtOAc (5,00 л) и водой (20,0 л), а слои разделяли Водную фазу экстрагировали EtOAc (5,00 л × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5,00 л × 5), сушили безводным Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с н-гептанами (4,5 л) при 50 °C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (600 г, 1,86 моль, выход 80,1%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,46 (м, 1H), 7,30-7,29 (д, J=2,4, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,61(с, 1H), 1,37(с, 12H).

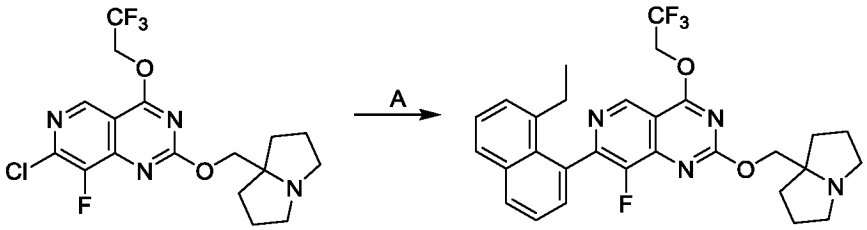
[0000301] Стадия B. 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол: К раствору 5-этинил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (40,0 г, 1,00 экв.) в ТГФ (400 мл) добавляли Pd/C (4,00 г, чистота 10,0%). Смесь трижды продували H_2 и перемешивали при 25 °C в атмосфере H2 (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 5 часов. Смесь фильтровали через диатомитовый порошок и промывали ТГФ (200 мл × 2), фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc от 50:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (74,0 г, выход 88,5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,55 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 5,28 (с, 1H), 3,15-3,12 (м, 2H), 1,45 (с, 12H), 1,29-1,26 (м, 3H).

[0000302] Стадия C. ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (73,0 г, 1,0 экв.) в ДМФА (750 мл) добавляли имидазол (47,2 г, 3,0 экв.) и TIPSCl (89,0 г, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли H_2O (500 мл) и экстрагировали MTBE (3 × 300 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле [петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 20:1] с получением указанного в заголовке соединения (102 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,43-7,40 (м, 1H), 7,22-7,21 (м, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 3,07-3,01 (м, 2H), 1,36 (с, 12H), 1,23-1,18 (м, 6H), 1,06-0,97 (м, 18H).

Промежуточное соединение 20

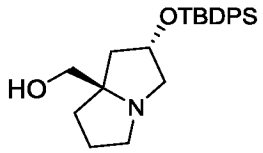


7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

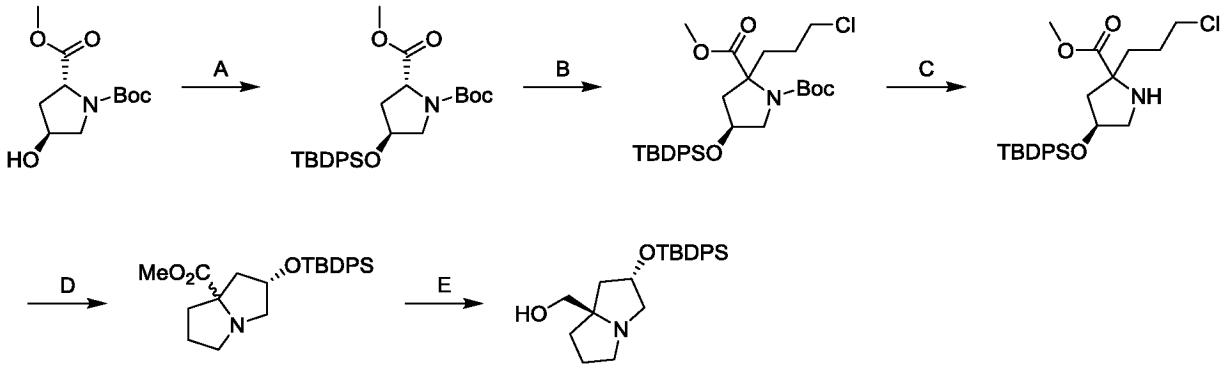


[0000303] Стадия A. 7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,00 экв.), 2-(8-этил-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (201 мг, 1,50 экв.), CataCXium A Pd G3 (34,6 мг, 0,10 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 3,0 экв.) в ТГФ (2 мл) дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 7,8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 541,3.

Промежуточное соединение 21



((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



[0000304] Стадия A: (2R,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат: К раствору (2R,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (20,0 г, 1,0 экв.) и имидазола (11,1 г, 2,0 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли TBDPSCl (33,6 г, 31,4 мл, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь добавляли вода (150 мл), разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир / этилацетат 100:1-30:1) с получением указанного в заголовке соединения (39 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M-100): m/z = 384,3.

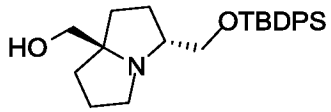
[0000305] Стадия B. (4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат: К раствору (2R,4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (37,0 г, 1,0 экв.) в ТГФ (400 мл) медленно добавляли ЛДА (2 M, 49,7 мл, 1,30 экв.) при -70 °C. Смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа. В смесь добавляли 1-бром-3-хлор-пропан (60,2 г, 37,6 мл, 5,0 экв.) при -70 °C. Смесь перемешивали при -70 - 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (300 мл), разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, условия 0,1% муравьиная кислота) и колоночная хроматография (SiO_2, петролейный эфир / этилацетат 100:1 - 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (8,70 г, выход 20%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M-55, M-100): 504,3, 461,2.

[0000306] Стадия C. (4S)-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-2-карбоксилат: К раствору (4S)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (8,60 г, 1,0 экв.) в MeCN (40 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 40 мл, 10,4 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,8 г, неочищенное, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

[0000307] Стадия D. (2*S*)-метил-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*- карбоксилат (90122-E): К раствору (4S)-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-2-карбоксилата (7,80 г, 1,0 экв., HCl) в ACN (80 мл) добавляли $NaHCO_3$ (7,12 г, 3,30 мл) и KI (281 мг). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 * 80 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 75%-100%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 18% за две стадии) в виде бесцветного масла.

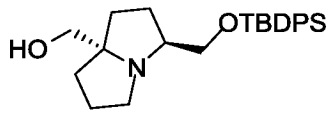
[0000308] Стадия E. ((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол: К раствору (2S)-метил-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-карбоксилат (1,30 г, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли $LiAlH_4$ (349 мг, 3,0 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_4 (1 мл), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 91%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70-7,60 (м, 4H), 7,48-7,35 (м, 6H), 4,49-4,30 (м, 1H), 3,12 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H), 3,06-2,98 (м, 2H), 2,95 (дд, *J* = 4,8, 11,2 Гц, 1H), 2,73 (дд, *J* = 4,4, 11,2 Гц, 1H), 2,07-1,89 (м, 3H), 1,81-1,65 (м, 3H), 1,06 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 396,7.

Промежуточное соединение 22



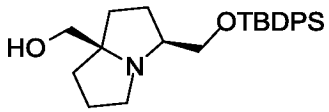
((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол

Промежуточное соединение 23



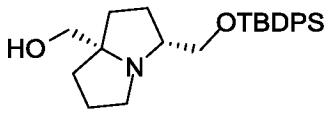
((3S,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол

Промежуточное соединение 24

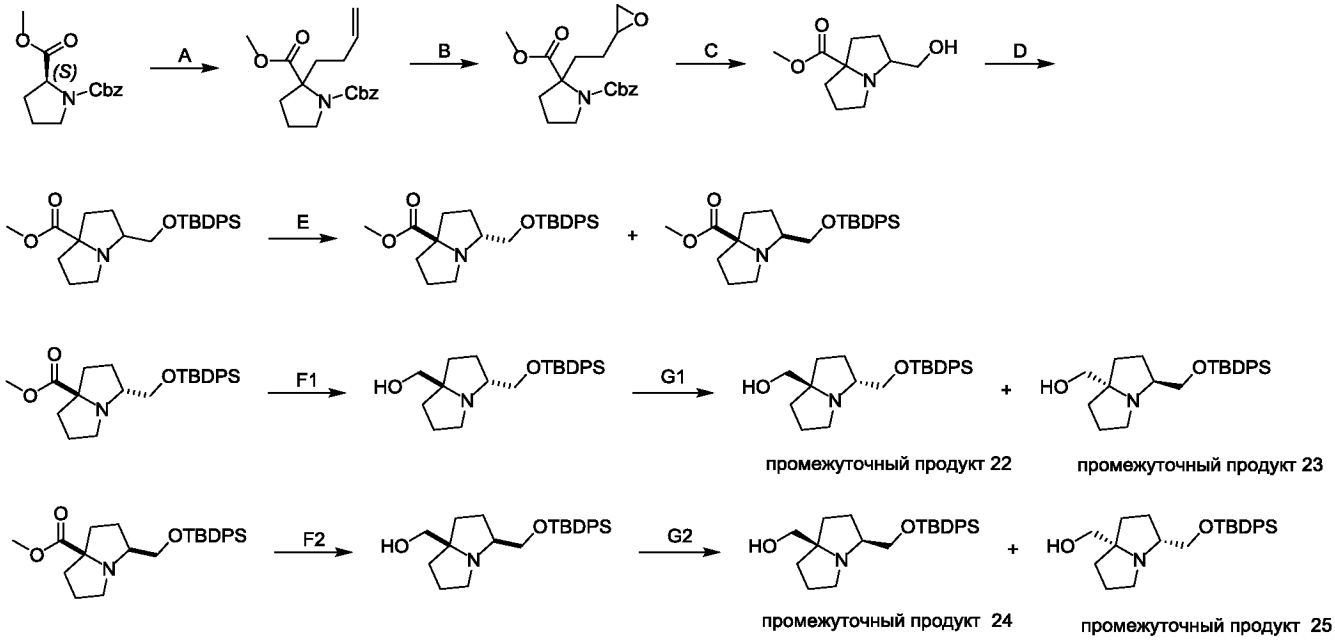


((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол

Промежуточное соединение 25



((3R,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол



[0000309] Стадия A. <u>бензил-2-метил-2-(бут-3-ен-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат:</u> К раствору 1-бензил-2-метил-(S)-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (220 г, 1 экв.) в ТГФ (2,2 L) добавляли LiHMDS (1 M, 1,00 L, 1,2 экв.) при -65 °C. Смесь перемешивали при -65 °C в течение 1 часа. Затем 4-бромбут-1-ен (225,61 г, 2 экв.) добавляли к смеси при -65 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 5:1] с получением указанного в заголовке соединения (220 г, выход 74,6%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,25 (с, 5H), 5,88-5,63 (м, 1H), 5,17-5,05 (м, 2H), 5,04-4,88 (м, 2H), 3,83-3,62 (м, 3H), 3,54-3,42 (м, 2H), 2,48 -2,17 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 3H), 2,02-1,77 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 318,2.

[0000310] Стадия B. бензил-2-метил-2-(2-(оксиран-2-ил)этил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат:. К раствору бензил-2-метил-2-(бут-3-ен-1-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (242 г, 1 экв.) в ДХМ (2,40 л) добавляли м-ХПБК (309 г, чистота 85%, 2 экв.) порциями при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. Смесь гасили добавлением насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (500 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 г, выход 62,9%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43-7,10 (м, 5H), 5,20-4,93 (м, 2H), 3,78-3,56 (м, 3H), 3,48-3,34 (м, 2H), 2,89-2,53 (м, 2H), 2,46-2,10 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 3H), 1,91-1,71 (м, 2H), 1,59-1,31 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 334,1.

[0000311] Стадия C. метил-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-карбоксилат: К суспензии Pd/C (16,0 г, чистота 10%) в MeOH (1,0 L) добавляли бензил-2-метил-2-(2-(оксиран-2-ил)этил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (130 г, 1 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) несколько раз. Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 1 часа. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (75 г, выход 96,5%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (м. д.) = 3,88 - 3,73 (м, 1H), 3,73 - 3,66 (м, 1H), 3,61 - 3,54 (м, 1H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,09 - 3,03 (м, 1H), 2,99 - 2,88 (м, 1H), 2,74 - 2,65 (м, 1H), 2,55 - 2,48 (м, 1H), 2,31 (тд, *J* = 4,7, 12,4 Гц, 1H), 2,14 (шир. д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 1,89 - 1,74 (м, 5H), 1,73 - 1,45 (м, 2H).

[0000312] Стадии D и E. метил-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a- карбоксилат: К раствору метил-3-(гидроксиметил)-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-карбоксилата (165 г, 1 экв.) и имидазола (169 г, 3 экв.), DMAP (10,1 г, 0,1 экв.) в ДХМ (1,4 л) добавляли TBDPSCl (296 г, 1,3 экв.) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали H_2O (2 × 500 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, 0,1% NH_3H_2O, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1) с получением пика 1 (330 г, неочищенный), более низкая полярность, в виде желтого масла и пика 2 (166 г, выход 44,9%), более высокая полярность в виде желтого масла; пик 1: ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 438,3; пик 2 ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 438,3.

[0000313] Стадия F1: рац-((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол: К смеси рац-

(3R,7aR)-метил-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-карбоксилата (160 г, чистота 70%, 1 экв.) в ТГФ (2 л) порциями добавляли $LiAlH_4$ (12,63 г, 1,3 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (13 мл), 15% водным раствором NaOH (13 мл), H_2O (39 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 при 0 °C, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения (85 г, выход 64,87%) в виде желтого масла. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 410,2.

[0000314] Стадия G1: ((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол и ((3S,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол: Стереоизомеры рац-((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (175 г) разделяли СФХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH3-H2O ИПС]; B%: 40%-40%, 4,9 мин) с получением указанных в заголовке соединений ((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (54 г, выход 40%) в виде желтого масла ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,71 (шир. т, *J* = 7,4 Гц, 4H), 7,47 - 7,34 (м, 6H), 3,77 - 3,57 (м, 2H), 3,35 - 3,21 (м, 2H), 3,01 - 2,78 (м, 3H), 1,98 - 1,84 (м, 2H), 1,83 - 1,64 (м, 4H), 1,64 - 1,51 (м, 3H), 1,13 - 1,01 (м, 10H), -0,89 - -0,90 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 410,3; СФХ: 100% ee.

[0000315] и ((3S,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (62 г, выход 48%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,77 - 7,64 (м, 4H), 7,48 - 7,35 (м, 6H), 3,96 - 3,62 (м, 1H), 3,57 - 3,30 (м, 2H), 3,18 - 2,85 (м, 3H), 2,01 - 1,90 (м, 2H), 1,89 - 1,70 (м, 4H), 1,69 - 1,56 (м, 2H), 1,11 - 1,03 (м, 10H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 410,3; СФХ: 99,3% ee.

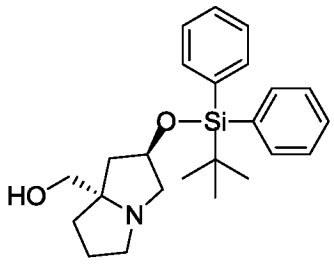
[0000316] Стадия F2: рац-((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол: К раствору метил-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-карбоксилата (83,0 г, 1 экв.) в ТГФ (830 мл) добавляли ЛАГ (8,05 г, 1,3 экв.) порциями при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (8,00 мл), NaOH (15%, 8,00 мл) и H_2O (24,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (72,0 г, неочищенного) в виде желтого масла. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 410,2.

[0000317] Стадия G2: ((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол и ((3R,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол: Стереоизомеры рац-((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (110 г) разделяли СФХ (колонка: REGIS (c,s) WHELK-O1 (250

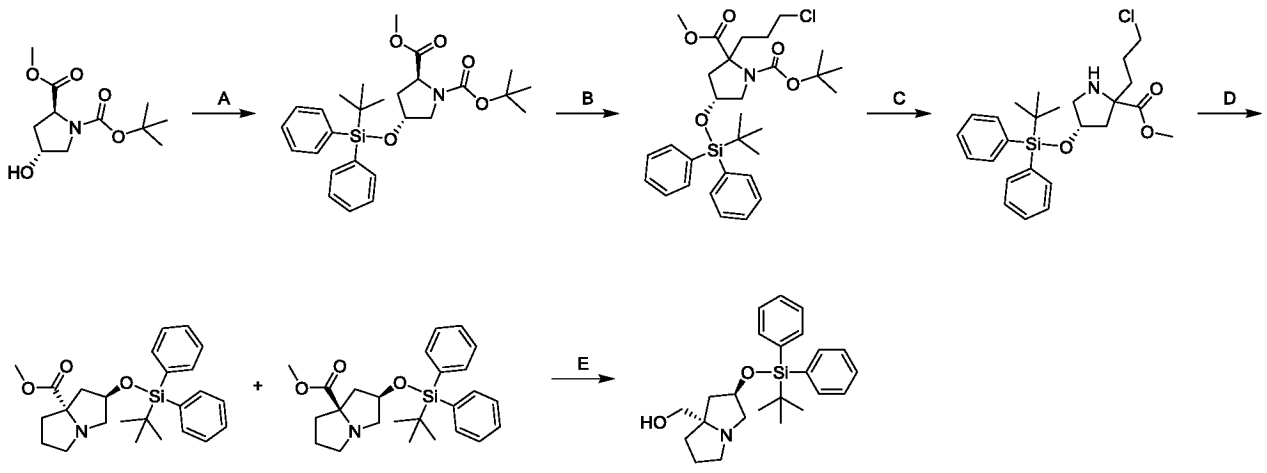
мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 40%-40%, 3,7 мин) с получением указанных в заголовке соединений ((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a (5H)-ил)метанола (45 г, выход 40%) в виде желтого масла ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,77- 7,63 (м, 4H), 7,52-7,31 (м, 6H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,82-3,68 (м, 1H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,76-2,64 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,82-1,48 (м, 7H), 1,31-1,21 (м, 1H), 1,07 (с, 9H) ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 410,3.

[0000318] и ((3R,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (90466-H2B) (45 г, выход 40%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,75-7,64 (м, 4H), 7,35 (шир. с, 6H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 1H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H), 1,63-1,43 (м, 3H), 1,28-1,23 (м, 1H), 1,10-1,04 (м, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 410,3.

Промежуточное соединение 26



((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол



[0000319] Стадия A. (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат: К раствору (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (20,0 г, 1,0 экв.) в ДХМ (250 мл) добавляли имидазол (11,1 г, 2,0 экв.) и TBDPSCl (26,9 г, 1,20 экв.) при 0 °C. Смесь

перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл), а органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 10:1] с получением указанного в заголовке соединения (38,8 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,68-7,57 (м, 4H), 7,49-7,36 (м, 6H), 4,58-4,36 (м, 2H), 3,74-3,63 (м, 3H), 3,59-3,35 (м, 2H), 2,31-2,15 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,50-1,39 (м, 9H), 1,06 (с, 9H).

[0000320] Стадия B. (4R)-1-трет-бутил-2-метил 4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат: К раствору (2S,4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (36,0 г, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли ЛДА (2,0 М в ТГФ, 48,4 мл, 1,30 экв.). Смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 1-бром-3-хлор-пропан (58,6 г, 5,0 экв.) при -70 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (36,0 г, выход 86%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,68-7,59 (м, 4H), 7,49-7,34 (м, 6H), 4,46-4,19 (м, 1H), 3,88-3,66 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 3H), 3,53-3,22 (м, 2H), 2,38-1,71 (м, 6H), 1,46-1,36 (м, 9H), 1,10-1,01 (м, 9H).

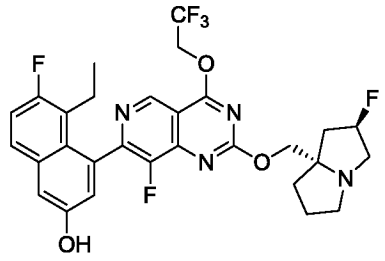
[0000321] Стадия C. (4R)-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-2-карбоксилат: К раствору (4R)-1-трет-бутил-2-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (36,0 г, 1,0 экв.) в ACN (200 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 М, 200 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (34,0 г, неочищенное, HCl) в виде желтого твердого вещества.

[0000322] Стадия D. (2R,7aS)-метил-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-карбоксилат (пик A) и (2R,7aR)-метил-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-карбоксилат (пик B): К раствору (4R)-метил-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(3-хлорпропил)пирролидин-2-карбоксилата (34,0 г, 1,0 экв., HCl) в ACN (300 мл) добавляли $NaHCO_3$ (28,8 г, 5,0 экв.) и KI (1,14 г, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge C18 150 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN; B%: 73%-93%, 11,5 мин] и другой

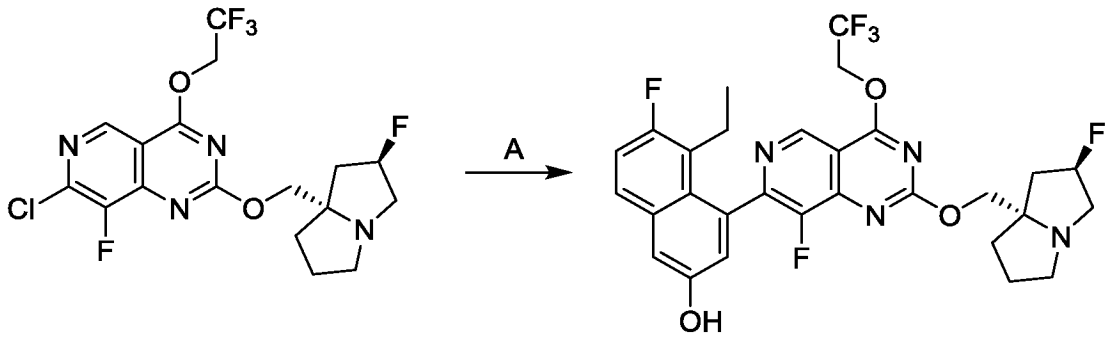
препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 250 мм × 100 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN; B%: 55%-85% на протяжении 30 мин] с получением пика A (10,0 г, выход 34% за две стадии) и пика B (6,0 г, выход 21% за две стадии) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 424,1.

[0000323] Стадия E. ((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол: К раствору (2R,7aS)-метил-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a- карбоксилата (4,50 г, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1,21 г, 3,0 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (4,0 мл) при 0 °C. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,20 г, выход 94%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,68-7,62 (м, 4H), 7,46-7,36 (м, 6H), 4,43-4,35 (м, 1H), 3,11 (с, 2H), 3,03-2,94 (м, 3H), 2,76-2,69 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 3H), 1,80-1,69 (м, 3H), 1,06 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 396,1.

Промежуточное соединение 27



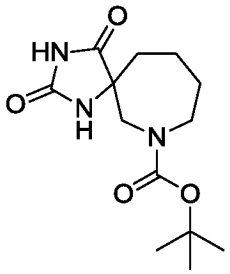
5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



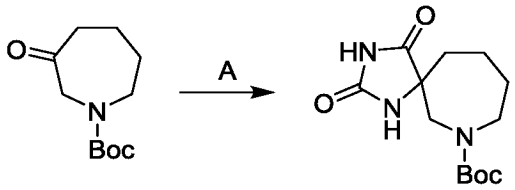
[0000324] Стадия A. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (28,4 г, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (25,6 г, 1,25 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M в H_2O, 129 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (300 мл) добавляли Ad_2nBuP-Pd-G3 (7,07 г, 0,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100

°C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (16,8 г, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,19 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,96-6,84 (м, 1H), 5,46-5,22 (м, 1H), 5,05-4,71 (м, 2H), 4,56-4,32 (м, 2H), 3,48-3,21 (м, 3H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,47-2,32 (м, 4H), 2,32-2,08 (м, 4H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 593,2.

Промежуточное соединение 28

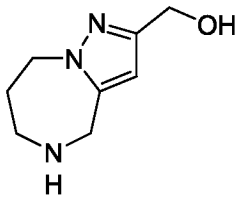


трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-7-карбоксилат

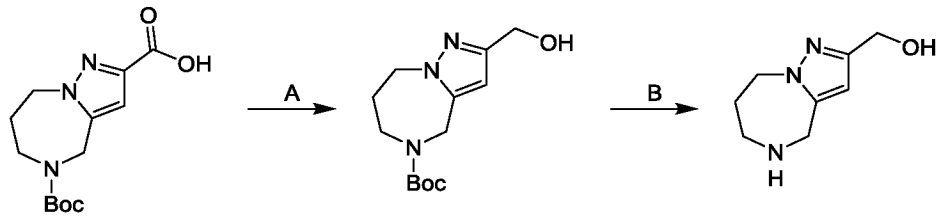


[0000325] Стадия A. трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-7-карбоксилат: К раствору трет-бутил-3-оксоазепан-1-карбоксилата (2,00 г, 1,0 экв.) и $(NH_4)_2CO_3$ (2,70 г, 3,0 экв.) в EtOH (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли KCN (1,12 г, 1,83 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 25 °C, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,39-9,68 (м, 1H), 7,97-7,52 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,29-3,12 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 3H), 1,64-1,47 (м, 3H), 1,45-1,31 (м, 9H); ЖХМС (ИЭР, M-55): m/z = 228,0.

Промежуточное соединение 29



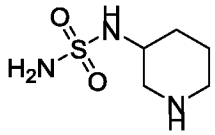
5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-илметанол



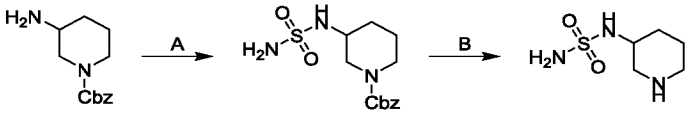
[0000326] Стадия A. трет-бутил-2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (135 мг, 2,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 часов и при 20 °C в течение 3 часов. Смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 33%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 268,2.

[0000327] Стадия B. 5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-илметанол: К раствору трет-бутил-2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата (260 мг, 1,0 экв.) в ACN (4 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2,43 мл, 10 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали для удаления остатка. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), а pH доводили до 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, неочищенное) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 167,9.

Промежуточное соединение 30



3-(сульфамоиламино)пиперидин

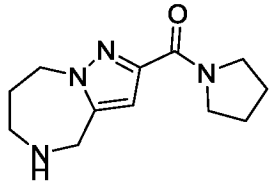


[0000328] Стадия A. бензил-3-(сульфамоиламино)пиперидин -1-карбоксилат: К раствору бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли сульфамид (410 мг, 254 мкл, 2,0 экв.). После перемешивания при 80 °C в течение 12 часов, добавляли еще порцию сульфамида (615 мг, 382 мкл, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная

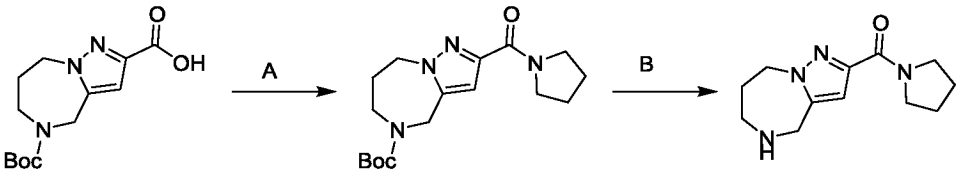
кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (423 мг, выход 56%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 314,0.

[0000329] Стадия B. 3-(сульфамоиламино)пиперидин: К раствору бензил-3-(сульфамоиламино)пиперидин-1-карбоксилата (420 мг, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали в атмосфере N_2, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,65-7,01 (м, 5H), 6,70 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,56 (с, 2H), 5,17-4,99 (м, 2H), 4,19-4,07 (м, 1H), 3,81 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,11 (шир. с, 1H), 2,86-2,63 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 1H),1,75-1,60 (м, 1H), 1,47-1,29 (м, 2H).

Промежуточное соединение 31



пирролидин-1-ил(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)метанон



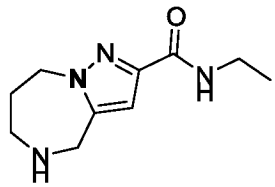
[0000330] Стадия A. трет-бутил-2-(пирролидин-1-карбонил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору 5-*трет*-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (160 мг, 1,0 экв.), пирролидина (121 мг, 3,0 экв.) и триэтиламина (74,8 мг, 103 мкл, 1,3 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли HATU (281 мг, 1,3 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь фильтровали, а фильтрат распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, **петролейный эфир/этилацетат от 1:1 до 0:1**) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =335,2.

[0000331] Стадия B. пирролидин-1-ил(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-2-ил)метанон: К раствору *трет*-бутил-2-(пирролидин-1-карбонил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-5-карбоксилата (110 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (565 мг, 367 мкл, 15,1 экв.) при 0 °C. Смесь

перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (65,0 мг, выход 84%) в виде желтой жидкости; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =235,2.

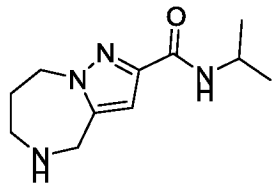
[0000332] Промежуточные соединения 32, 33, 34 и 51 синтезировали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 31.

Промежуточное соединение 32



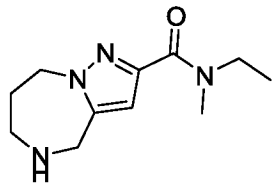
N-этил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

Промежуточное соединение 33



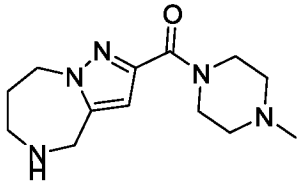
N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

Промежуточное соединение 34



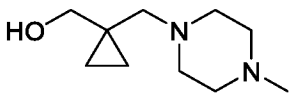
N-этил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

Промежуточное соединение 51

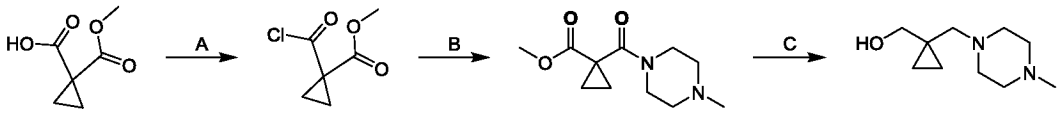


(4-метилпиперазин-1-ил)(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)метанон

Промежуточное соединение 35



(1-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклопропил)метанол

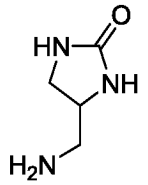


[0000333] Стадия A. метил-1-(хлоркарбонил)циклопропанкарбоксилат: К смеси 1-(метоксикарбонил)циклопропанкарбоновой кислоты (2,0 г, 1,0 экв.), DMF (101 мг, 0,1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли $(COCl)_2$ (2,64 г, 1,82 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 97%) в виде желтого масла.

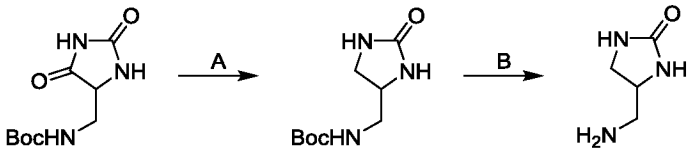
[0000334] Стадия B. метил-1-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклопропанкарбоксилат: К смеси метил-1-хлоркарбонилциклопропанкарбоксилата (2,2 г, 1,0 экв.), TEA (4,11 г, 3,0 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли 1-метилпиперазин (1,63 г, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 3:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,18 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 3,77-3,31 (м, 7H), 2,39-2,10 (м, 7H), 1,45-1,32 (м, 2H), 1,29-1,17 (м, 2H).

[0000335] Стадия C. (1-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклопропил)метанол: К раствору метил-1-(4-метилпиперазин-1-карбонил)циклопропанкарбоксилата (1,5 г, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) порциями добавляли $LiAlH_4$ (503 мг, 2,0 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 0-15 °C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (500 мкл), водным 15% NaOH (500 мкл), водой (1,5 мл) и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали EtOAc (3 × 15 мл), а фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 3:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (716 мг, выход 59%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 36



4-(аминометил)имидазолидин-2-он

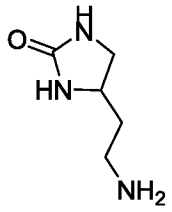


[0000336] Стадия A. трет-бутил-((2-оксоимидазолидин-4-ил)метил)карбамат: Смесь трет-бутил-N-[(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]карбамата (100 мг, 1,0 экв.) и BH_3•Me_2S (10,0 M, 2,0 экв.) в ТГФ (3 мл) при 0 °C дегазировали и перемешивали при 60°C

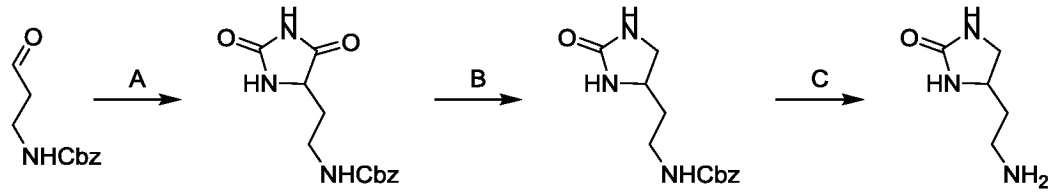
в течение 1 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (10 мл) при 0 °C. Затем экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,77 (шир. с, 1H), 6,97-6,78 (м, 1H), 6,37-5,98 (м, 1H), 4,02 (шир. дд, *J* = 4,4, 6,4 Гц, 1H), 3,14-2,96 (м, 2H), 2,84-2,58 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

[0000337] Стадия B. 4-(аминометил)имидазолидин-2-он: К раствору трет-бутил-N-[(2-оксоимидазолидин-4-ил)метил]карбамата (60,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl (1 M, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Промежуточное соединение 37



4-(2-аминоэтил)имидазолидин-2-он



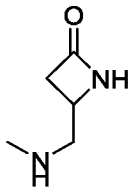
[0000338] Стадия A. бензил(2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)этил)карбамат: Карбонат аммония (25,5 г, 11,0 экв.) добавляли к бензил-*N*-(3-оксопропил)карбамату (5,00 г, 1,00 экв.) в метаноле (40,0 мл) и воде (36,0 мл) в потоке газообразного азота. К реакционной смеси добавляли цианид калия (1,97 г, 1,25 экв.), а полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Суспензию фильтровали, а фильтр-прессную лепешку сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,10 г, выход 37,8%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,88 (с, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 5H), 5,02 (с, 2H), 3,99 (дд, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 3,11 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,92 - 1,79 (м, 1H), 1,69 - 1,55 (м, 1H).

[0000339] Стадия B. бензил(2-(2-оксоимидазолидин-4-ил)этил)карбамат: К раствору бензил-*N*-[2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)этил]карбаматк (1,00 г, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли комплекс боран диметилсульфид (10 M, 1,80 мл,

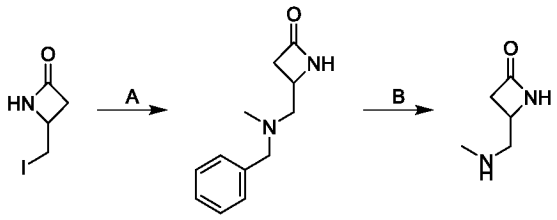
5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1,5 часов. Смесь гасили метанолом (10,0 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250 × 50 × 10 мкм; подвижная фаза: [Гексан-EtOH]; B%: 10%-35%, 12 мин Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением остатка. Остаток дополнительно повторно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 13,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,41 - 7,30 (м, 5H), 6,31 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 3,58 (к, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,02 (с, 2H), 2,89 (с, 1H), 1,58 - 1,55 (м, 2H).

[0000340] Стадия C. 4-(2-аминоэтил)имидазолидин-2-он: К раствору бензил-*N*-[2-(2-оксоимидазолидин-4-ил)этил]карбамата (80,0 мг, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (5,00 мл) добавляли палладий/уголь (20 мг, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (10,0 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 38



4-((метиламино)метил)азетидин-2-он

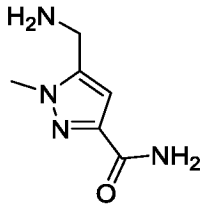


[0000341] Стадия A. 4-((бензил(метил)амино)метил)азетидин-2-он: К раствору 4-(иодметил)азетидин-2-она (100 мг, 1,0 экв.) и *N*-метил-1-фенил-метанамина (86,2 мг, 1,5 экв.) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли карбонат калия (196 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 25 °C и фильтровали. Затем фильтрат распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, а затем промывали насыщенным солевым раствором (2 × 5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, **петролейный эфир/этилацетат = от 1/1** до

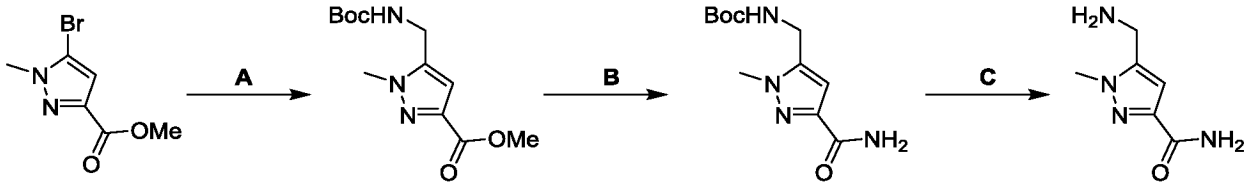
0/**1**) с получением указанного в заголовке соединения (42,0 мг, выход 43%) в виде желтой жидкости; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 205,0.

[0000342] Стадия B. 4-((метиламино)метил)азетидин-2-он: Смесь 4-[[бензил(метил)амино]метил]азетидин-2-она (60,0 мг, 1,0 экв.) и Pd/C (20,0 мг, чистота 10%) в метил-alcohol (0,5 мл) дегазировали и продували водородом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг, выход 39%) в виде желтой жидкости; Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно.

Промежуточное соединение 39



5-(аминометил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид



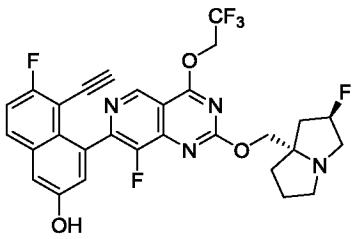
[0000343] Стадия A. метил-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат: Смесь метил-5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (900 мг, 1 экв.), [[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил]трифторбората калия (1,46 г, 1,5 экв.), $Pd(OAc)_2$ (73,8 мг, 0,08 экв.) и XPhos (313 мг, 0,16 экв.) и Cs_2CO_3 (4,02 г, 3 экв.) в ТГФ (50 мл) и воде (5 мл) дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавили водой 20 мл и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 5:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 1,56 ммоль, выход 37,96%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 6,64 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,29 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,84 (д, J = 8,0 Гц, 6H), 1,39 (с, 9H).

[0000344] Стадия B. трет-бутил-((3-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамат: Смесь метил-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (400 мг, 1 экв.) в NH_3•H_2O (3,64 г, 4 мл, 25% NH3, 17,48 экв.)

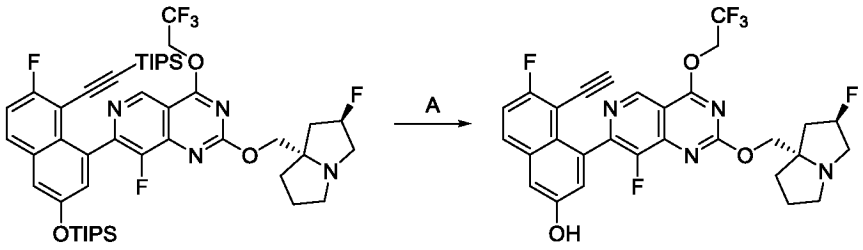
перемешивали при 20 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

[0000345] Стадия C. 5-(аминометил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид: К смеси трет-бутил-((3-карбамоил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамата (100 мг, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 0,5 мл, 17,2 экв.) при 0 °C, смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, неочищенное, ТФУ) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,37 (с, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,18 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).

Промежуточное соединение 40



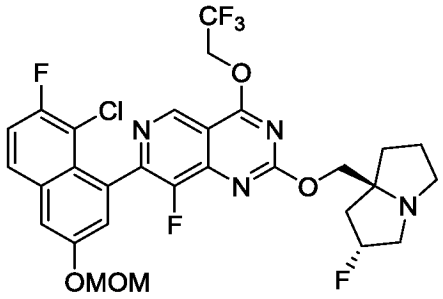
5-этинил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



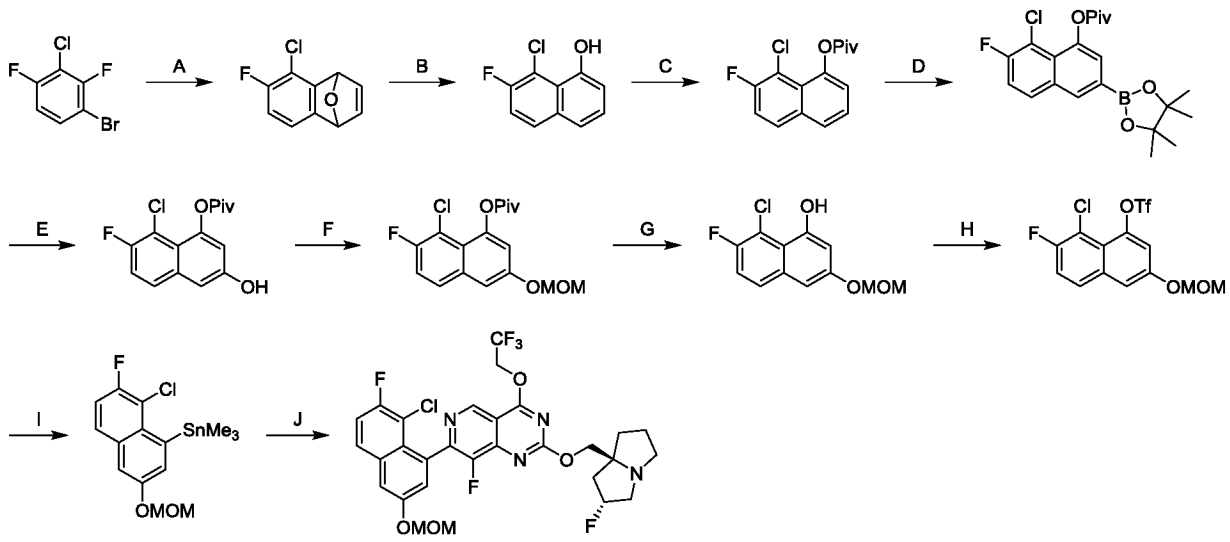
[0000346] Стадия A. 5-этинил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору 8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,50 г, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли CsF (2,53 г, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в

заголовке соединения (0,6 г, выход 57%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 589,3

Промежуточное соединение 41



7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0000347] Стадия A. 5-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталин: К раствору 1-бром-3-хлор-2,4-дифторбензола (250 г, 1 экв.) и фурана (150 г, 2 экв.) в толуоле (2,5 л) добавляли *n*-BuLi (2,5 M, 1,2 экв.) по каплям на протяжении 0,5 часа при -15 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь гасили водой (2 л) и фильтровали. Фильтрат отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 2 л). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN, 0-80% MeCN] с получением указанного в заголовке соединения (81 г, выход 37%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11-7,06 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,73 (дд, *J* = 7,6, 9,6 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,74 (с, 1H).

[0000348] Стадия B. 8-хлор-7-фторнафталин-1-илпивалат: Реакционную смесь 5-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталина (162 г, 1 экв.) в концентрированной HCl (1,02 кг, 12,2 экв.) и EtOH (1,2 л) нагревали до 80 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. pH остатка доводили до 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 × 2 L). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток растирали с петролейным эфиром (100 мл), фильтровали и твердое вещество сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (124 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (с, 1H), 7,75 (дд, *J* = 5,2, 8,8 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 1H).

[0000349] Стадия C. 8-хлор-7-фторнафталин-1-илпивалат: Смесь 8-хлор-7-фторнафталин-1-ола (124 г, 1 экв.) и DIEA (489 г, 6 экв.), 4Å молекулярных сит (120 г) в дихлорметане (1,5 л) перемешивали в течение 10 минут при 20 °C. Затем PivCl (231 г, 1,3 экв.) добавляли к смеси по каплям при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили водой (1 л), а слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 1 л). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (196 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H).

[0000350] Стадия D. 8-хлор-7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-илпивалат: Смесь 8-хлор-7-фторнафталин-1-илпивалата (8,00 г, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (7,24 г, 1,0 экв.), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (944 мг, 0,05 экв.) и 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (918 мг, 0,12 экв.) в н-гексане (220 мл) дегазировали и перемешивали при 65 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 3:1] с получением указанного в заголовке соединения (18,8 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[0000351] Стадия E. 8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-илпивалат: К раствору 8-хлор-7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-илпивалата (50,0 г, 1,0 экв.) и H_2O_2 (116 г, 98,3 мл, чистота 30%, 8,3 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли AcOH (502 г, 478 мл, 68 экв.) при 0 °C. Раствор перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сульфита натрия (500 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C 18, вода (0,1% NH_3•H_2O)-ACN) с получением указанного

в заголовке соединения (5,4 г, выход 15%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,25 (с, 1H), 7,86 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 1,36 (с, 9H).

[0000352] Стадия F. 8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалат: К раствору 8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-илпивалата (5,4 г, 1,0 экв.) в ДХМ (55 мл) добавляли DIPEA (7,06 г, 9,51 мл, 3 экв.) и хлор(метокси)метан (2,72 г, 2,57 мл, 1,8 экв.) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1,5 часов. Раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2 ×50 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1] с получением указанного в заголовке соединения (6 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества.

[0000353] Стадия G. 8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол: К раствору 8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (8,00 г, 1,0 экв.) в MeOH (120 мл) добавляли KOH (5,38 г, 4,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Раствор разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 5:1] с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.

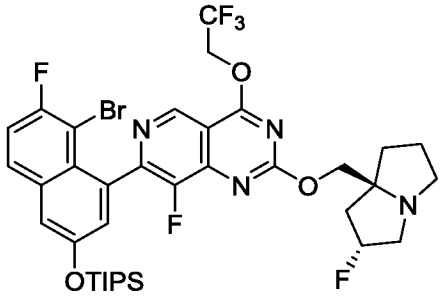
[0000354] Стадия H. 8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (5,00 г, 1,0 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли DIEA (2,52 г, 3,39 мл, 1,0 экв.) и трифторметансульфоновый ангидрид (8,24 г, 4,82 мл, 1,5 экв.) по каплям при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1,5 часов. Раствор разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 10:1] с получением указанного в заголовке соединения (6,9 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,69 (дд, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,53 (с, 3H).

[0000355] Стадия I. (8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннан: К смеси [8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]трифторметансульфоната (2 г, 1 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (5,40 г, 3,2 экв.), LiCl (654,37 мг, 3,0 экв.) в толуоле (80 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (595 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. Смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка.

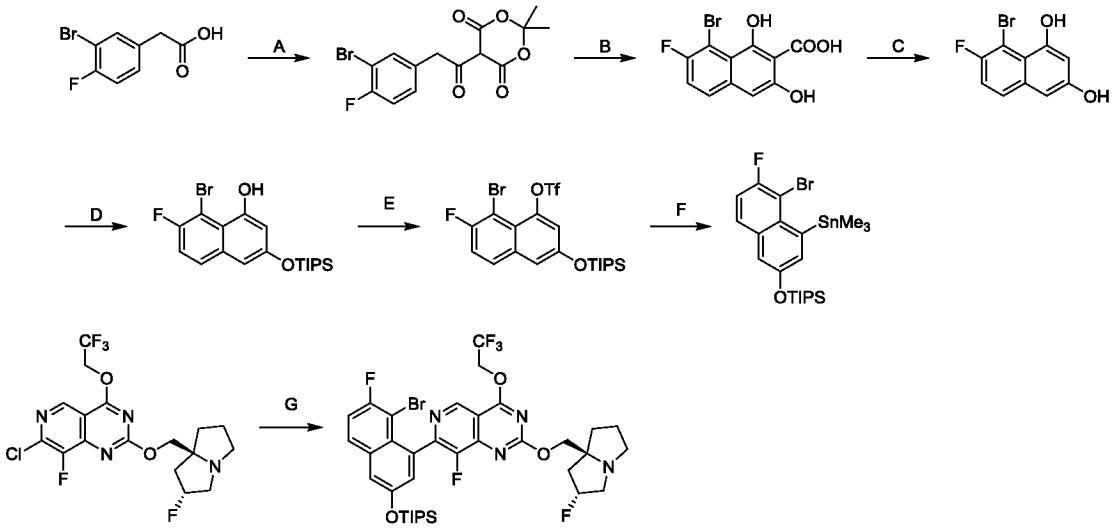
Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 96,35%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,58-7,56 (м, 1H), 7,49-7,48 (м, 1H), 7,28-7,27 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,43 (с, 3H); 0,40-0,27 (м, 9H).

[0000356] Стадия J. 7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (625 мг, 1 экв.) и [8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-триметил-станнана (1,72 г, 3 экв.) в толуоле (25 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (104, 0,1 экв.), BINAP (177 мг, 285 мкмоль, 0,2 экв.) и CuI (81,4 мг, 0,3 экв.), смесь дегазировали и нагревали до 90 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. Полученную суспензию охлаждали до 20 °C, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (вода (0,1% муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения (776 мг, 1,21 ммоль, выход 84,73%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,25 (с, 1H), 7,79-7,75 (дд, *J* = 5,6 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,57-7,56 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 5,34-5,29 (м, 3H), 5,09-5,05 (м, 2H), 4,38-4,12 (м, 2H); 3,53 (с, 3H); 3,29-3,28 (м, 2H); 3,19-3,18 (м, 1H); 3,05-3,01 (м, 1H); 2,23-2,22 (м, 3H); 2,00-1,95 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M-55): m/z = 642,8.

Промежуточное соединение 42



7-(8-бром-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0000357] Стадия A. 5-(2-(3-бром-4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион: К смеси 2-(3-бром-4-фтор-фенил)уксусной кислоты (330 г, 210 мл, 1,0 экв.) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (225 г, 1,1 экв.) в MeCN (1,65 L) добавляли DMAP (14,7 г, 0,085 экв.) одной порцией при 15 °C в атмосфере N_2. Затем DIPEA (394 г, 530 мл, 2,15 экв.) осторожно добавляли в реакционную смесь четырьмя порциями в течение 1 часа при поддержании температуры 15~30 °C при получении бледно-желтой суспензии. Затем медленно добавляли пивалоилхлорид (188 г, 192 мл, 1,10 экв.) к реакционной смеси пятью порциями в течение 1 часа, поддерживая температуру 25–40 °C. После завершения добавления получали желтую суспензию. Реакционную смесь нагревали при 45 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь охлаждали до 0 °C и медленно разбавляли 4 N HCl (2,0 л) для доведения pH до 6~7, поддерживая температуру в пределах 0~15 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, а затем фильтровали. Фильтр-прессную лепешку концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (450 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M-57, M-55): m/z = 300,8.

[0000358] Стадия B. 8-Бром-7-фтор-1,3-дигидрокси-2-нафтойная кислота: 5-[2-(3-бром-4-фтор-фенил)ацетил]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (600 г, 1,0 экв.) медленно добавляли к CF3SO3H (1,30 л) четыре приема с поддержанием температуры при 25 °C ~ 50 °C в течение 1 часа на ледяной бане. Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов и медленно добавляли воду (10 л) к реакционной смеси. Смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1200 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[0000359] Стадия C. 8-бром-7-фторнафталин-1,3-диол: Раствор 8-бром-7-фтор-1,3-дигидрокси-нафталин-2-карбоновой кислоты (1,3 кг, 1,0 экв.) в воде (700 мл) и ACN (700 мл) перемешивали при 85 °C в течение 12 часов. Смесь концентрировали, а остаток разбавляли водой (1 л), экстрагировали этилацетатом (2 л × 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной

хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 3:1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 × 40 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 мин) Желаемую фракцию собирали и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (55,0 г, выход 13% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

[0000360] Стадия D. 8-бром-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ол: К раствору 8-бром-7-фтор-нафталин-1,3-диола (10,0 г, 1,0 экв.) и DIEA (15,1 г, 20,3 мл, 3 экв.) в ДХМ (200 мл) порциями добавляли TIPSCl (6,75 г, 7,49 мл, 0,90 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, а остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир от 0:1 до 1:50) с получением указанного в заголовке соединения (14,7 г, выход 91%) в виде желтого масла.

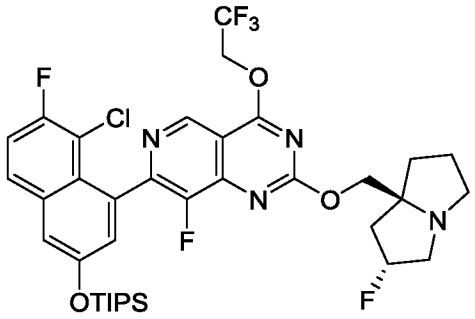
[0000361] Стадия E. 8-бром-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 8-бром-7-фтор-3-триизопропилсилилокси-нафталин-1-ола (14,7 г, 1,0 экв.) и DIEA (13,8 г, 18,6 мл, 3,0 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляли Tf_2O (12,0 г, 7,04 мл, 1,2 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 ч. Смесь гасили вода (200 мл), а слои разделяли. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (15 г, выход 77%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 547,0.

[0000362] Стадия F. ((5-бром-6-фтор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан: К смеси (8-бром-7-фтор-3-триизопропилсилилокси-1-нафтил)трифторметансульфоната (5 г, 9,17 ммоль,1 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (9,41 г, 5,96 мл, 3,13 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (643 мг, 0,1 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли LiCl (1,17 г, 563 мкл, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N2. Смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 100 мл, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 58%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,65 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,23 (м, 1H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 1,36 - 1,29 (м, 3H), 1,15 (д, J = 7,2 Гц, 18H), 0,56 - 0,39 (м, 9H).

[0000363] Стадия G. 7-(8-бром-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-

фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (650 мг, 1,0 экв.) и ((5-бром-6-фтор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (1,24 г, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли BINAP (184 мг, 0,2 экв.) и CuI (84,6 мг, 0,3 экв.) при 25 °C. Суспензию тщательно дегазировали и добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (108 мг, 0,1 экв.). Суспензию дегазировали и перемешивали при 100 °C и в течение 6 часов. Смесь фильтровали, а остаток промывали этилацетатом (50 мл × 3). Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 27%-57%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 799,2, 801,2.

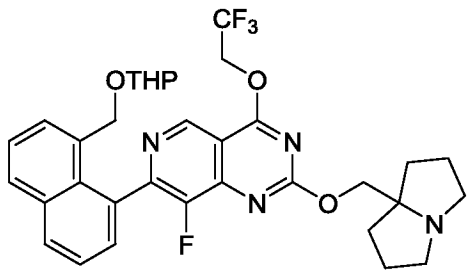
Промежуточное соединение 43



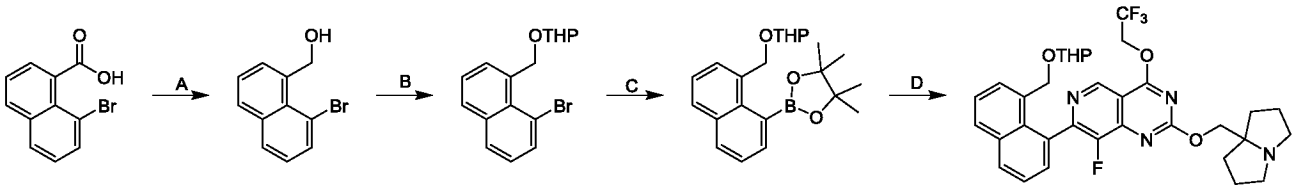
7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0000364] Указанные в заголовке соединения синтезировали из 2-(3-хлор-4-фторфенил)уксусной кислоты по методике, описанной для промежуточного продукта 42. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 755,1.

Промежуточное соединение 44



8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



[0000365] Стадия A. (8-бромнафталин-1-ил)метанол: К раствору 8-бромнафталин-1-карбоновой кислоты (5 г, 1,0 экв.) в 2-МеТГФ(70 мл) медленно добавляли BH_3•Me_2S (10 М, 3,0 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов. Смесь гасили метанолом (20 мл) при 0 °C и промывали 1 М HCl (30 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 0:1 к метанолу) с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,98 (дд, *J*= 0,8, 8,0 Гц, 1H) 7,84-7,95 (м, 3H) 7,56 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H) 7,35 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H) 5,39-5,48 (м, 2H) 5,32-5,39 (м, 1H).

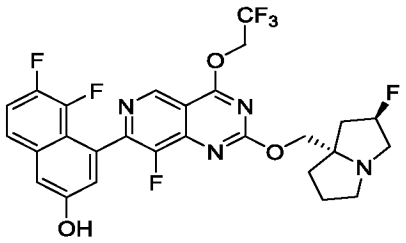
[0000366] Стадия B. 2-((8-бромнафталин-1-ил)метокси)тетрагидро-2H-пиран: К раствору 3,4-дигидропирана (1,22 г, 1,0 экв.), 8-бромнафталин-1-ил)метанола (3,44 г, 1,0 экв.) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (514 мг, 0,1 экв.) в ДХМ (40 мл) перемешивали при 25 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, выход 43%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,76-7,94 (м, 4H) 7,48 (т, *J*=7,70 Гц, 1H) 7,27 (с, 1H) 5,58 (с, 2H) 4,88 (т, *J*=3,36 Гц, 1H) 3,93-4,02 (м, 1H) 3,56-3,64 (м, 1H) 1,73-1,98 (м, 3H) 1,64-1,69 (м, 1H) 1,61-1,56 (м, 2H)

[0000367] Стадия C. 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан: Смесь 2-((8-бромнафталин-1-ил)метокси)тетрагидро-2H-пирана (300 мг, 1,0 экв., 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (356 мг, 1,5 экв.), KOAc (27,5 мг, 0,3 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (68,3 мг, 0,1 экв.) в диоксане (1,5 мл) дегазировали и перемешивали при 80 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Объединенную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (20 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 15:1) с

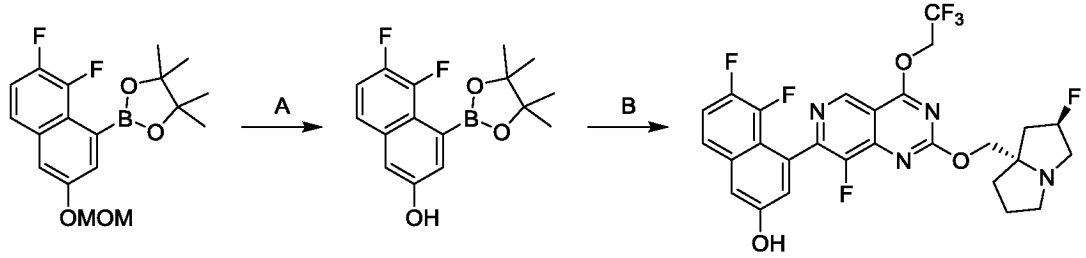
получением указанного в заголовке соединения (290 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ (м. д.) = 7,93-7,88 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 2H), 7,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 5,74 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 3,91-3,80 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 1,68-1,40 (м, 18H).

[0000368] Стадия D. 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (350 мг, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (368 мг, 1,2 экв.), CataCXium A Pd G3 (60,6 мг, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 М в воде, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (8 мл) дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (60 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (234 г, выход 16%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ м. д. = 9,22 (с, 1 H) 8,02 (д, *J* = 7,95 Гц, 1 H) 7,93 (д, *J* = 7,95 Гц, 1 H) 7,45-7,62 (м, 4 H) 5,00-5,18 (м, 2 H) 4,24-4,61 (м, 4 H) 4,09-4,20 (м, 2 H) 3,13-3,41 (м, 3 H) 2,62-2,85 (м, 2 H) 2,07-2,21 (м, 2 H) 1,85-2,02 (м, 5 H) 1,67-1,82 (м, 4 H) 1,19-1,33 (м, 3 H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 627,2.

Промежуточное соединение 45



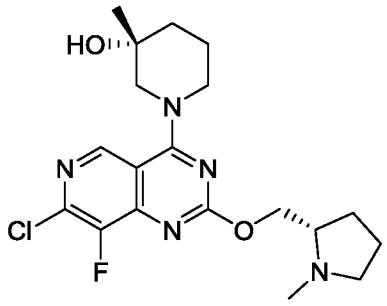
5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



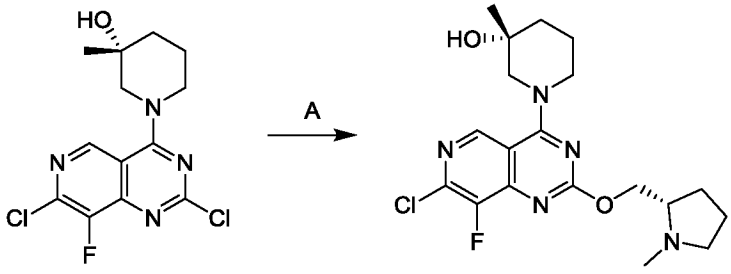
[0000369] Стадия A. 5,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол: К раствору 2-[7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 1,0 экв.) в ACN (15 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 7,50 мл, 21,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 74%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 307,4.

[0000370] Стадия B. 5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (306 мг, 1,0 экв.) и 5,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (320 мг, 1,50 экв.) в воде (1,4 мл) и метоксициклопентане (4,0 мл) добавляли cataCXium A Pd G3 (50,7 мг, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 1,39 мл, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (5,0 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 583,2

Промежуточное соединение 46

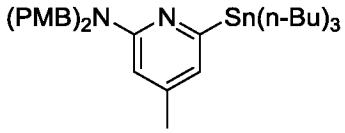


(R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

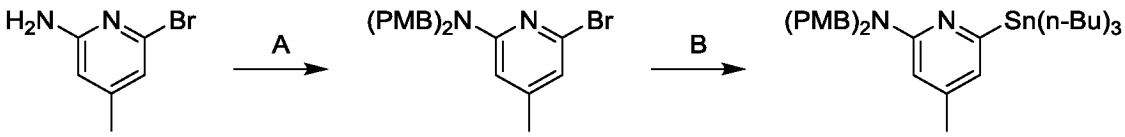


[0000371] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,20 г, 1,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (500 мг) в диоксане (15 мл) добавляли DIEA (2,58 г, 3,0 экв.) и [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанол (1,53 г, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 95 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. Остаток разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 410,2.

Промежуточное соединение 47



N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-2-амин

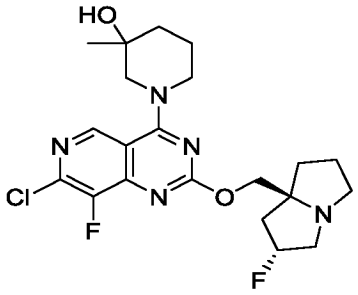


[0000372] Стадия A. 6-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амин: К раствору 6-бром-4-метил-пиридин-2-амина (180 г, 1,0 экв.) в DMAC (1,8 L) добавляли NaH (115 г, чистота 60%, 3,0 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем 1-(хлорметил)-4-метокси-бензол (331 г, 2,2 экв.) добавляли к реакционной смеси при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь гасили раствором хлорида аммония (3 л) при 0 °C и разбавляли этилацетатом (4 л). Слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 2 л), сушили Na_2SO_4, затем концентрировали в вакууме. Остаток растирали с петролейным эфиром (1 л) при 25 °C в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (320 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ = 7,16 (д, *J* = 8,8 Гц, 4H), 6,85 (д, *J* = 8,8 Гц, 4H), 6,60 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,64 (с, 4H), 3,80 (с, 6H), 2,13 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1, M+3): m/z = 427,1, 429,1.

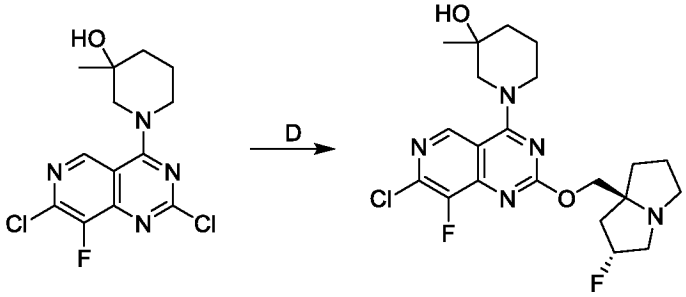
[0000373] Стадия B. N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-2-амин: Смесь 6-бром-*N*,*N*-бис[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-пиридин-2-амина (200 г, 1,0 экв.), трибутил(трибутилстаннил)станнана (651 г, 2,4 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (42,9 г, 0,1 экв.), PCy_3 (26,2 г, 0,2 экв.) и LiCl (99,2 г, 5,0 экв.) в диоксане (1,8 л) дегазировали и перемешивали при 110 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2,

петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 10:1) с последующей очисткой обращенно-фазной флэш-хроматографией (нейтральные условия) с получением указанного в заголовке соединения (190 г, выход 62%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7,19 (д, *J* = 8,8 Гц, 4H), 6,87 - 6,82 (м, 4H), 6,62 - 6,55 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,70 (с, 4H), 3,80 (с, 6H), 2,15 (с, 3H), 1,63 - 1,51 (м, 6H), 1,32 (кд, *J* = 7,2, 14,7 Гц, 7H), 1,09 - 1,01 (м, 5H), 0,90 - 0,84 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 639,3.

Промежуточное соединение 48

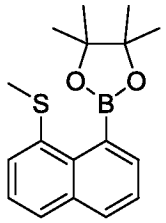


1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

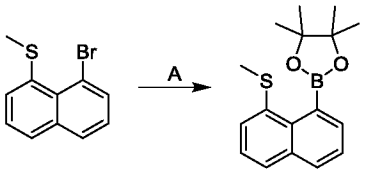


[0000374] Стадия D. 1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,22 г, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (1,60 г, 1,5 экв.), 4Å молекулярных сит (1,00 г) и DIEA (2,60 г, 3,0 экв.) в диоксане (30,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г, выход 62%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 454,1.

Промежуточное соединение 49

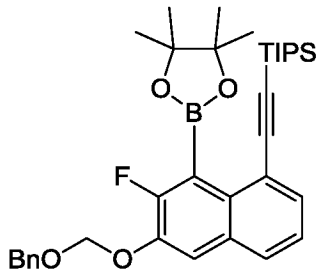


4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан

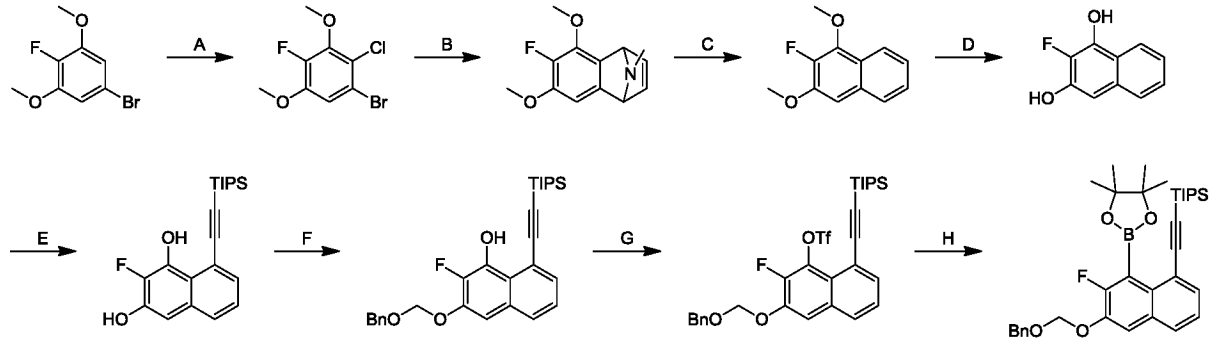


[0000375] Стадия A. 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан: К раствору 1-бром-8-метилсульфанил-нафталина (1,00 г, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,53 г, 5,0 экв.) в ACN (20 мл) добавляли TEA (1,20 г, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (433 мг, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 30:1] с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, выход 84%, чистота 99%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,85 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,64 (дд, *J* = 1,2, 6,8 Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,45–7,41 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,46 (с, 12H)

Промежуточное соединение 50



((6-((бензилокси)метокси)-7-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан



[0000376] Стадия A. 1-бром-2-хлор-4-фтор-3,5-диметоксибензол: К раствору 5-бром-2-фтор-1,3-диметоксибензола (50,0 г, 1,0 экв.) и TMSCl (2,31 г, 0,1 экв.) в MeCN (500 мл) добавляли NCS (34,1 г, 1,2 *экв.*) при 10 °C. Реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (85 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05-6,95 (м, 1H), 3,98 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H), 3,89 (с, 3H).

[0000377] Стадия B. 6-фтор-5,7-диметокси-9-метил-1,4-дигидро-1,4-эпиминонафталин: К смеси 1-бром-2-хлор-4-фтор-3,5-диметоксибензола (20,0 г, 1,0 экв.) и 1-метилпиррола (12,0 г, 2,0 экв.) в ТГФ (240 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 32,65 мл, 1,1 экв.) при -65 °C. Реакционную смесь перемешивали при -65 °C в течение 1 часа, а затем при 25 °C в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 80 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 г, выход 44%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 236.

[0000378] Стадия C. 2-фтор-1,3-диметоксинафталин: К раствору 6-фтор-5,7-диметокси-9-метил-1,4-дигидро-1,4-эпиминонафталина (5,00 г, 1,0 экв.) в ДХМ (60,0 мл) добавляли м-ХПБК (5,18 г, чистота 85%, 1,2 экв.) при 0-5 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (100 мл). Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 54%) в виде светло-желтого масла.

[0000379] Стадия D. 2-фторнафталин-1,3-диол: К раствору 2-фтор-1,3-диметоксинафталина (15,4 г, 1,0 экв.) в ДХМ (250 мл) добавляли BBr_3 (39,3 г, 2,1 экв.) при -30 °C. Смесь перемешивали при -30 °C в течение 30 минут. Смесь гасили MeOH (2,0 мл)

и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,6 г, выход 57%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,09 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 6,96 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,50 (шир. с, 1H), 5,21 (шир. с, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 179.

[0000380] Стадия E. 2-фтор-8-((*триизопропил*силил)этинил)нафталин-1,3-диол: К раствору 2-фторнафталин-1,3-диола (7,6 г, 1,0 экв.) и 2-бромэтинил(*триизопропил*)силана (13,4 г, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли димер дихлор(п-цимол) рутения(II) (2,61 г, 0,1 экв.) и AcOK (8,37 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь выливали в H_2O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, выход 22%) в виде серого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,94 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 1,24-1,17 (м, 21H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 359.

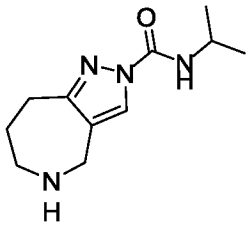
[0000381] Стадия F. 3-((бензилокси)метокси)-2-фтор-8-((*триизопропил*силил)этинил)нафталин-1-ол: К раствору 2-фтор-8-((*триизопропил*силил)этинил)нафталин-1,3-диола (2,8 г, 1,0 экв.) и DIEA (1,51 г, 1,5 экв.) в ДХМ (24,0 мл) добавляли ((хлорметокси)метил)бензол (1,22 г, 1,0 экв.) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 5 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,19 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 6H), 7,17 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 1,24-1,12 (м, 21H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 479.

[0000382] Стадия G. 3-((бензилокси)метокси)-2-фтор-8-((*триизопропил*силил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 3-((бензилокси)метокси)-2-фтор-8-((*триизопропил*силил)этинил)нафталин-1-ола (550 мг, 1,0 экв.) и DIEA (297 мг, 2,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) добавляли Tf_2O (486 мг, 1,5 экв.) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (10 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,0 Гц,

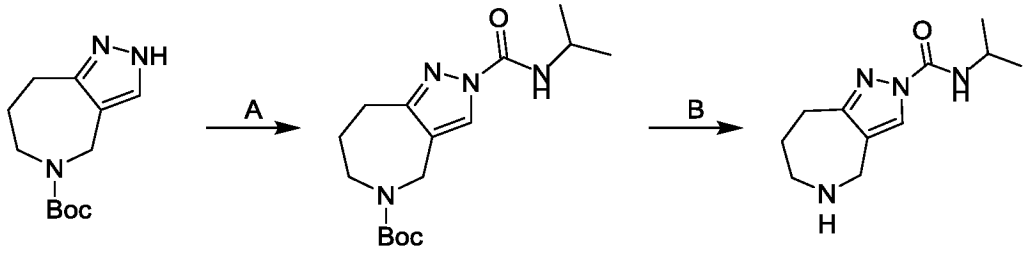
1H), 7,54 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 5H), 5,44-5,38 (м, 2H), 4,76-4,68 (м, 2H), 1,19-1,13 (м, 3H), 1,12-1,03 (м, 18H).

[0000383] Стадия H. ((6-((бензилокси)метокси)-7-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан: К раствору 3-((бензилокси)метокси)-2-фтор-8-((*триизопропил*силил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (50,0 мг, 1,0 экв.) и TEA (24,8 мг, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (5,99 мг, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- диоксаборолан (31,4 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, выход 66%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,66 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (м, 2H), 7,51 - 7,47 (м, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 5H), 5,40 - 5,37 (м, 2H), 4,73 - 4,69 (м, 2H), 1,42 (с, 12H), 1,11 - 1,06 (м, 21H).

Промежуточное соединение 52



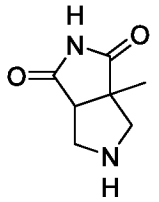
N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамид



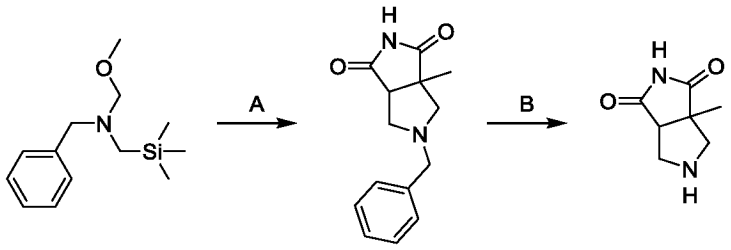
[0000384] Стадия A. трет-бутил-2-(изопропилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-5-карбоксилат: К раствору трет-бутил-4,6,7,8-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-c]азепин-5-карбоксилата (4,0 г, 1,0 экв.*)* в ТГФ (20 мл) порциями добавляли CDI (2,73 г, 1 экв.*)* и изопропиламин (1,1 г, 1,1 экв.*)* при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при **25** °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, **петролейный эфир/этилацетат от 3:1** до **0:1**) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 323,2.

[0000385] Стадия B. N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-c]азепин-2-карбоксамид: Раствор трет-бутил-2-(изопропилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-5-карбоксилата (6,0 г, 1 экв.) *в* HCl•MeOH (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =223,2.

Промежуточное соединение 53



3a-метилтетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

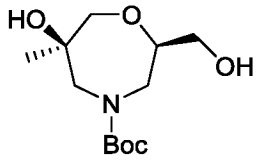


[0000386] Стадия A. 5-бензил-3a-метилтетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион: К смеси 3-метилпиррол-2,5-диона (608 мг, 1,0 экв.) и N-(метоксиметил)-1-фенил-N-(триметилсилилметил)метанамина (1,3 г, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли раствор ТФУ (62,4 мг, 40,5 мкл, 0,1 экв.) в CH_2Cl_2 (1,0 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ (40 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, выход 60%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,19 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 3H), 3,54-3,49 (м, 2H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,82 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,40 (дд, *J* = 8,0, 9,6 Гц, 1H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,24 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 245,2.

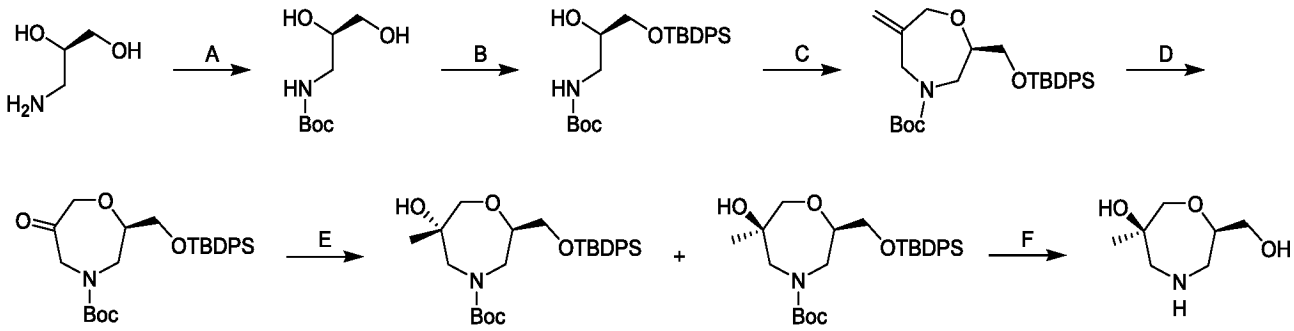
[0000387] Стадия B. трет-бутил-N-[(5-карбамоил-2-метил-пиразол-3-ил)метил]карбамат: К смеси 5-бензил-3a-метилтетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона (0,8 г, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (300 мг, чистота 10%),смесь дегазировали и продували H_2и перемешивали при 40 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения (400 мг, выход 79%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+1]: m/z =155,2.

Промежуточное соединение 54



(2R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



[0000388] Стадия A. (R)-трет-бутил-(2,3-дигидроксипропил)карбамат: К раствору (R)-3-аминопропан-1,2-диола (50,0 г, 1 экв.) и Et_3N (84,3 г, 1,52 экв.) в CH_3OH (1,5 L) порциями добавляли Boc_2O (182 г, 1,52 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь выливали в H_2O (2,0 л) и экстрагировали этилацетатом (1,0 л). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали с петролейным эфиром (150 мл) при 25 °C в течение 1 часа и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали петролейным эфиром (3×50 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (48,0 г, выход 45%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 6,57 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 4,62 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,46 – 3,40 (м, 1H), 3,31 - 3,25 (м, 2H), 3,06 - 2,99 (м, 1H), 2,87 - 2,80 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

[0000389] Стадия B. (R)-трет-бутил(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидроксипропил)карбамат: К раствору (R)-трет-бутил-(2,3-дигидроксипропил)карбамата (43,0 г, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (900 мл) добавляли имидазол (18,37 г, 1,2 экв.) и TBDPSCl (67,9 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь распределяли между CH_2Cl_2 (500 мл) и H_2O (1,0 л). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 1,0 л (2×500 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 0 - 20%) с получением указанного в заголовке соединения (42,3 г, выход 37,9%) в виде бесцветного масла; ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,67 - 7,63 (м, 4H), 7,46 - 7,40 (м, 6H), 6,60 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,57 - 3,50 (м, 2H), 3,20 - 3,13 (м, 1H), 2,97 – 2,91 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 0,99 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 430,2.

[0000390] Стадия C. (R)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-метилен-1,4-оксазепан-4-карбоксилат: К раствору трет-бутил-N-[(2R)-3-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-2-гидрокси-пропил]карбамата (20 г, 1 экв.) в ТГФ (400 мл) добавляли NaH (4,10 г, чистота 60%, 2,2 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2 с последующим добавлением 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (5,82 г, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь гасили добавлением H_2O (600 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (колонка: I.D,100 мм * H350 мм Welch Ultimate XB_C18 20-40 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота) – ACN; B% 30 - 100% 50 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 7,64%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,68 - 7,66 (м, 4H), 7,42 - 7,36 (м, 6H), 5,03 - 4,90 (м, 2H), 4,66 - 4,22 (м, 3H), 4,04 - 3,98 (м, 1H), 3,78 - 3,49 (м, 4H), 2,85 - 2,77 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,07 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 482,2.

[0000391] Стадия D. (R)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-оксо-1,4-оксазепан-4-карбоксилат: К раствору трет-бутил-(2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-6-метилен-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (1,8 г, 1 экв.) в ТГФ (9 мл) и H_2O (9 мл) добавляли $NaIO_4$ (1,84 г, 2,3 экв.) и K_2OsO_4•$2H_2O$ (68,8 мг, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь гасили добавлением водного раствора Na_2SO_3 (20 мл) при 0 °C и H_2O (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, выход 57%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,67 (д, J = 6,8 Гц, 4H), 7,45 - 7,38 (м, 6H), 4,50 - 4,21 (м, 3H), 4,03 - 3,97 (м, 1H), 3,83 - 3,60 (м, 4H), 3,01 - 2,96 (м, 1H), 1,47 (д, J = 10,0 Гц, 9H), 1,07 (м, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+23): m/z= 506,2.

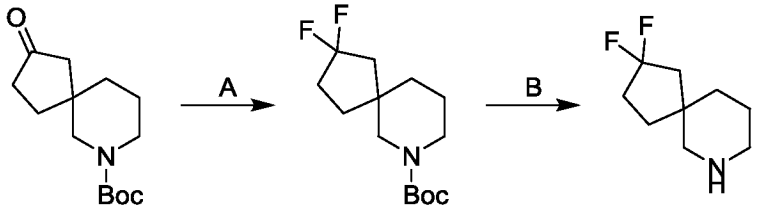
[0000392] Стадия E. (2R,6S)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат и (2R,6R)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат: К раствору трет-бутил(2R)-2-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-6-оксо-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (900 мг, 1 экв.) в ТГФ (13 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 4,04 экв.) в атмосфере N_2 при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь гасили добавлением насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл) при 0 °C и H_2O (15

мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир 0-15%) с получением двух изомеров: R,S (350 мг, выход 33%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,59 - 7,57 (м, 4H), 7,38 - 7,29 (м, 6H), 4,15 - 4,11 (м, 1H), 3,95 - 3,65 (м, 3H), 3,61 - 3,45 (м, 2H), 3,21 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,70 - 2,64 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,11 (с, 3H), 0,99 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M-99): m/z= 400,2, и R,R (190 мг, выход 18%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M-99): m/z= 400,2.

[0000393] Стадия F. (2R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К раствору (2R,6R)-трет-бутил-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-гидрокси-6-метил-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (520 мг, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 10 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Смесь концентрировали, остаток разбавляли H_2O (4 мл), а pH смеси доводили до 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 ´ 5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, неочищенное) в виде светло-желтого масла.

Промежуточное соединение 55

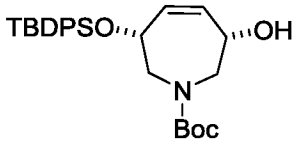
3,3-дифтор-7-азаспиро[4.5]декан



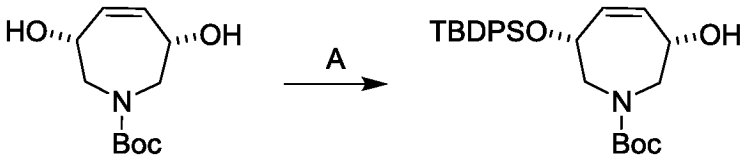
[0000394] Стадия A. трет-бутил-3,3-дифтор-7-азаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат: К раствору трет-бутил-3-оксо-7-азаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (8 мл) добавляли DAST (541 мг, 443 мкл, 1,7 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 28%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 3,52-3,10 (м, 4H), 2,25-2,10 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 5H), 1,46 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = -87,62--90,03 (м, 1F).

[0000395] Стадия B. 3,3-дифтор-7-азаспиро[4.5]декан: К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-7-азаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (100 мг, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 4 мл, 44,1 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли MeOH (4 мл), pH доводили до 9 с помощью $NaHCO_3$, смесь перемешивали в течение 0,3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 91,1%, соль HCl, неочищенное) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 56

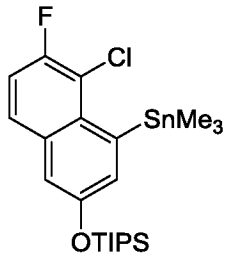


трет-бутил-(3R,6S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-гидрокси-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат

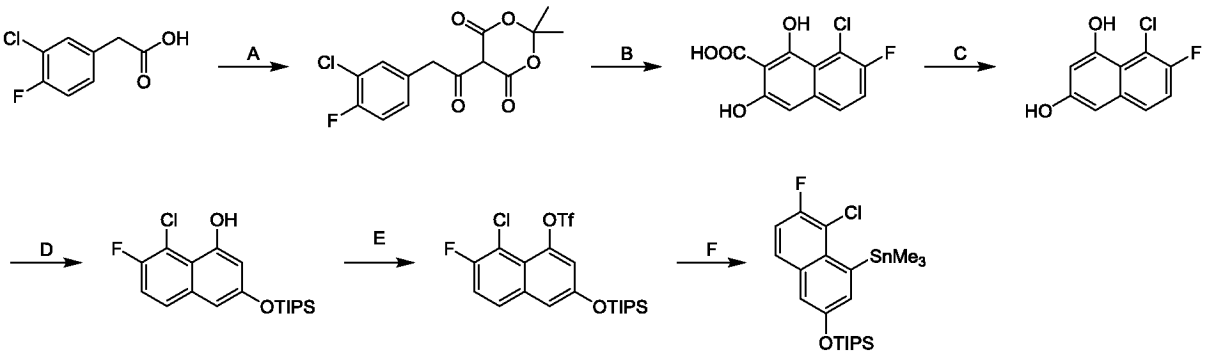


[0000396] Стадия A. трет-бутил-(3R,6S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-гидрокси-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил-3,6-дигидрокси-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилата (3,00 г, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли имидазол (2,67 г, 3 экв.) и TBDPSCl (4,32 г, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,67 - 7,55 (м, 4H), 7,40 - 7,27 (м, 6H), 5,64 - 5,45 (м, 2H), 4,33 - 4,25 (м, 1H), 4,22 - 4,07 (м, 1H), 3,82 - 3,46 (м, 2H), 3,40 - 2,91 (м, 2H), 2,54 - 2,14 (м, 1H), 1,38 (шир. с, 3H), 1,24 (с, 6H), 1,00 (с, 9H).

Промежуточное соединение 57



((5-хлор-6-фтор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан



[0000397] Стадия A. 5-(2-(3-хлор-4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион: К смеси 2-(3-хлор-4-фтор-фенил)уксусной кислоты (330 г, 1 экв.) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (277 г, 1,1 экв.) в MeCN (1500 мл) добавляли DMAP (18,2 г, 0,09 экв.) при 20 °C. Затем DIEA (486 г, 2,15 экв.) добавляли в смесь медленно в течение 1 часа при 15-30 °C. После этого 2,2-диметилпропаноилхлорид (232,10 г, 1,1 экв.) добавляли в смесь в течение 1 часа 1 час при поддержании температуры при 25-40 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при 45 °C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0 °C, затем pH доводили до 3 с помощью HCl (4N, 5 л), а смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Фильтр-прессную лепешку растирали с MeCN (3 л) с получением указанного в заголовке соединения (933 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}НЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ= 15,36 (шир. с, 1H), 7,46 (дд, *J* = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 7,10 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,34 (м, 1H), 1,74 (с, 6H).

[0000398] Стадия B. 8-хлор-7-фтор-1,3-дигидрокси-2-нафтойная кислота: Смесь 5-(2-(3-хлор-4-фторфенил)ацетил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (650 г, 1,0 экв.) в CF_3SO_3H (1300 мл) перемешивали при 5-20 °C. Затем смесь перемешивали при 10 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду (2 л) и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали водой (5 л) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (2000 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0000399] Стадия C. 8-хлор-7-фторнафталин-1,3-диол: Смесь 8-хлор-7-фтор-1,3-дигидрокси-2-нафтойной кислоты (1,2 кг, 1,0 экв.) в MeCN (700 мл) и H_2O (700 мл)

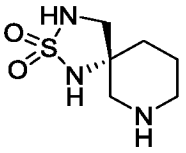
перемешивали при 85 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали под вакуумом для удаления ацетонитрила. Остаток экстрагировали этилацетатом (2 л × 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир / этилацетат 3:1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN; B%: 27%-57%, 10 мин) Желаемую фракцию собирали и экстрагировали этилацетатом (2 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (17 г, выход 16% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,17 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 7,58 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,63 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H).

[0000400] Стадия D. 8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ол: К раствору 8-хлор-7-фторнафталин-1,3-диола (10 г, 1 экв.) и DIEA (12,2 г, 2,0 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли TIPSCl (8,16 г, 0,9 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир / этилацетат 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (15 г, выход 86%) в виде желтого масла.

[0000401] Стадия E. 8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфонат: К смеси 8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ола (15 г, 1,0 экв.) и DIEA (15,8 г, 3,0 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли Tf_2O (17,2 г, 1,5 экв.) при 40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир / этилацетат 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (19 г, выход 90%) в виде желтого масла.

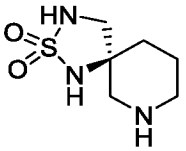
[0000402] Пример F. ((5-хлор-6-фтор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан: К смеси 8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-илтрифторметансульфоната (5 г, 1,0 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (12,7 г, 3,88 экв.) и LiCl (1,27 г, 3,0 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,15 г, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир) и обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1%, МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 55%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ= 7,60 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 7,20 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 1,35 - 1,30 (м, 3H), 1,15 (д, *J* = 7,2 Гц, 18H), 0,51 - 0,35 (м, 9H)

Промежуточное соединение 58

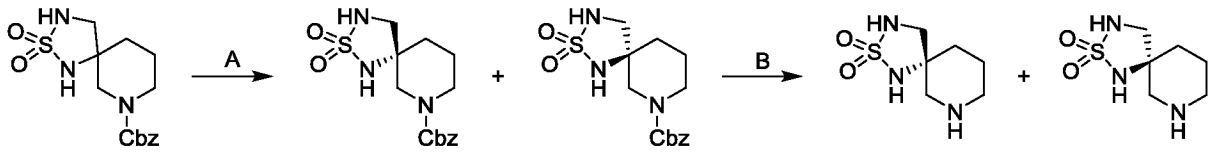


(*R*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

Промежуточное соединение 59



(*S*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



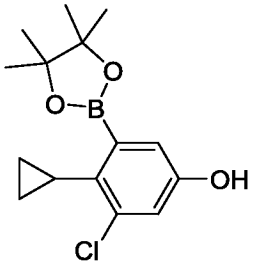
[0000403] Стадия A. <u>бензил(*R*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат-2,2-диоксид и бензил(*S*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат-2,2-диоксид</u>: Рацемический бензил-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат-2,2-диоксид (46,5 г) разделяли хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC(250 мм * 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O-ИПС]; B%: 55%-55%, 7 мин) с получением двух указанных в заголовке изомеров соединения: R-изомера (22 г, выход 41%, 99,9% ее) в виде желтого твердого вещества и S-изомера (22 г, выход 42%, 99,9% ее) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 326,1.

[0000404] Стадия B. <u>(*R*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид</u>: К раствору (*R*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат- 2,2-диоксид (20,0 г, 1,00 экв.) в метаноле (160 мл) добавляли Pd/C (10%, 3,00 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 3,37 - 3,32 (м, 1H), 3,13 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 2,93 - 2,84 (м, 1H), 2,82 - 2,72 (м, 2H), 2,72 - 2,62 (м, 1H), 1,82 (шир. дд, J = 4,8, 6,7 Гц, 1H), 1,79 - 1,70 (м, 1H), 1,65 (тд, J = 4,2, 8,3 Гц, 1H), 1,60 - 1,49 (м, 1H)

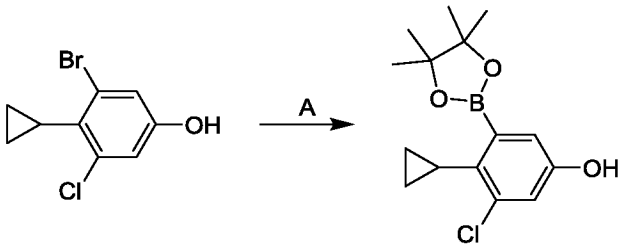
[0000405] <u>(*S*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид</u>: К раствору бензил-бензил(*S*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат-2,2-диоксида (22,0 г, 1,00 экв.) в метаноле (160 мл) добавляли Pd/C (10%, 3,00 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C

в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,8 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 3,37 - 3,32 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,19 - 3,07 (м, 1H), 2,92 - 2,83 (м, 1H), 2,82 - 2,72 (м, 2H), 2,72 - 2,62 (м, 1H), 1,82 (шир. дд, J = 4,8, 6,7 Гц, 1H), 1,79 - 1,71 (м, 1H), 1,70 - 1,60 (м, 1H), 1,59 - 1,48 (м, 1H)

Промежуточные продукты 60

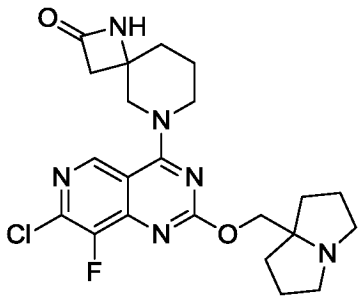


3-хлор-4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

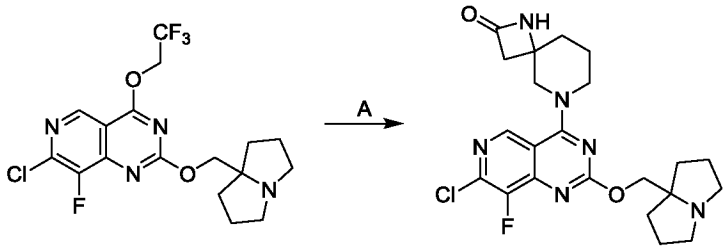


[0000406] Стадия A. 3-хлор-4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол: К раствору 3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенола (2,00 г, 1,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли KOAc (2,38 г, 3,0 экв.), Pin_2B_2 (4,00 г, 2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (591 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле [этилацетат в петролейном эфире 0 - 35%] с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 6,92 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,33 (шир. с, 1H), 1,99 - 1,90 (м, 1H), 1,39 (с, 12H), 1,00 - 0,94 (м, 2H), 0,53 - 0,47 (м, 2H).

Промежуточное соединение 61

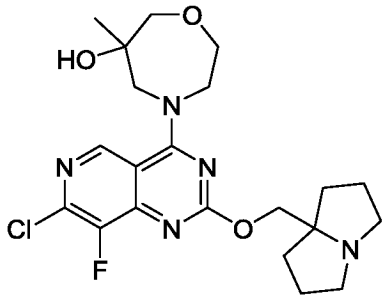


6-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

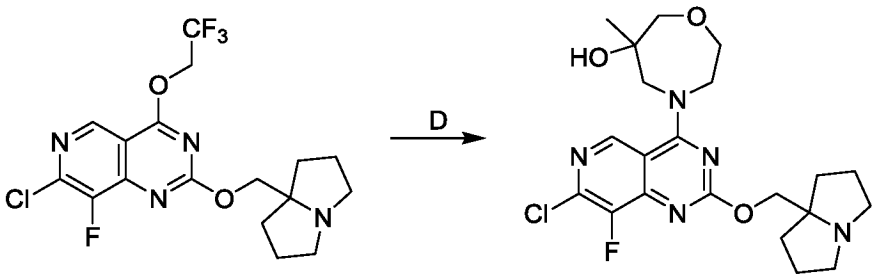


[0000407] Стадия A. 6-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 475 мкмоль, 1,0 экв.), 1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (60,0 мг, 428 мкмоль, 0,9 экв.), 4Å молекулярных сит (10,0 мг) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (184 мг, 1,43 ммоль,248 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь фильтровали с получением фильтрата. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, 130 мкмоль, выход 27%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 461,3.

Промежуточное соединение 62

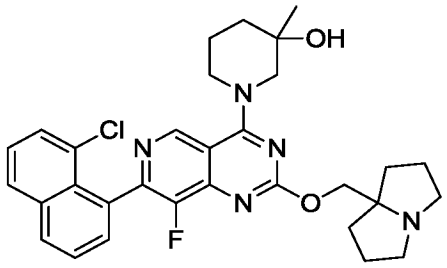


4-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

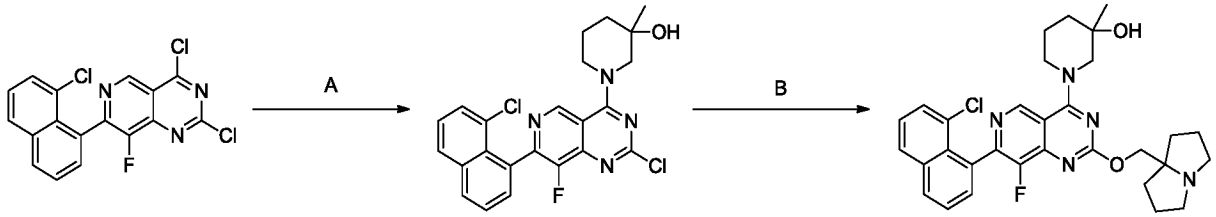


[0000408] Стадия A. 4-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,45 г, 1 экв.), 6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (210 мг, 1,5 экв.), DIPEA (276 мг, 2 экв.) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 40 °C в течение 14 часов в атмосфере N2. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, выход 40,3%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 452,0.

ПРИМЕР 1



1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

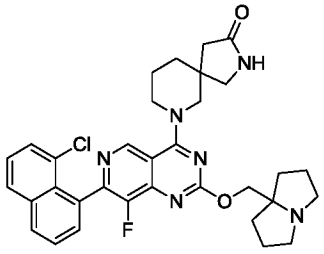


[0000409] Стадия A. 1-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: К смеси 2,4-дихлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (1,48 г, 3,90 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли DIEA (5,05 г, 39,0 ммоль, 6,80 мл) и 3-метилпиперидин-3-ол (270 мг, 2,34 ммоль) при - 40 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при - 40 °C в течение 0,5 ч. После завершения смесь гасили водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 8 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и

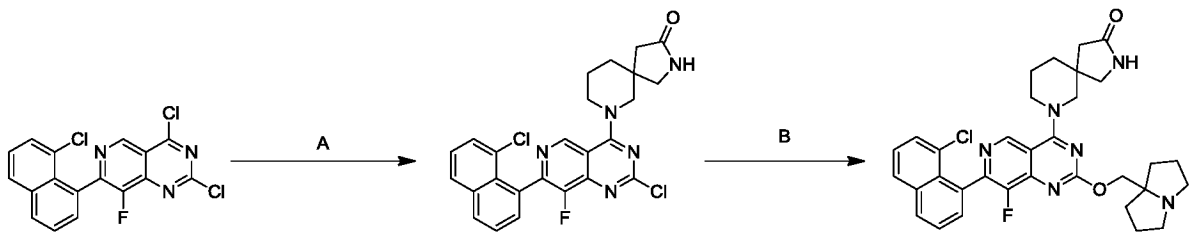
сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 1-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (128 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,37 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,66 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 4,84 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 4,18 (шир. дд, *J* = 6,0, 12,8 Гц, 1H), 3,68-3,54 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 3H), 1,20-1,17 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 457,1.

[0000410] Стадия B. 1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 1-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (112 мг, 245 мкмоль) и (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (69,2 мг, 490 мкмоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли DIEA (95,0 мг, 735 мкмоль, 128 мкл). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 15 ч. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом (8 мл) и водой (8 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл) и дихлорметаном: метанолом = 10:1 (1 × 5 мл). Органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Water s Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 22% - 52%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23,7 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d): δ 9,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,88 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 3H), 7,45-7,38 (м, 1H), 4,50-4,25 (м, 4H), 3,57-3,45 (м, 1H), 3,35 (шир. дд, J = 6,8, 13,2 Гц, 1H), 3,26-2,98 (м, 3H), 2,75-2,61 (м, 2H), 2,18-2,03 (м, 3H), 1,96-1,84 (м, 5H), 1,78-1,71 (м, 4H), 1,36 (д, J = 2,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 562,1

ПРИМЕР 2



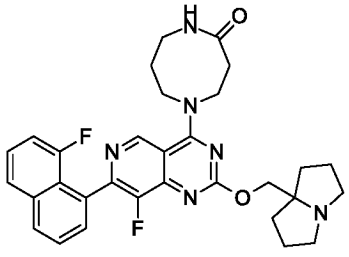
7-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



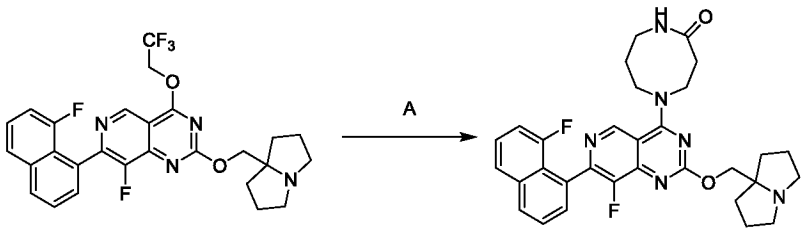
[0000411] Стадия A. 7-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 2,4-дихлор-7-(8-хлор-1 -нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (0,15 г, 396 мкмоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли DIEA (512 мг, 3,96 ммоль) при - 40 °C. После того, как смесь перемешивали при - 40 °C в течение 10 минут к данной смеси добавляли 2,9-диазаспиро[4.5]декан-3-он (73,3 мг, 475 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 10 минут. После завершения смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), а затем сушили над Na2SO4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 7-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (120 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 496,0.

[0000412] Стадия B. 7-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: Смесь 7-[2-хлор-7-(8-хлор-1-нафтил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (100 мг, 201 мкмоль), (тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (56,9 мг, 403 мкмоль) и DIEA (130 мг, 1,01 ммоль, 175 мкл) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 9 часов. После завершения смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), а затем сушили над Na2SO4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 24% - 54%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23,0 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 601. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,88 (тд, J = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 3H), 7,42 (т, J =7,6 Гц, 1H), 6,00 (шир. д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,30-4,18 (м, 2H), 4,09 (к, J = 12,4 Гц, 2H), 3,84-3,71 (м, 1H), 3,64 (дд, J = 13,2, 18,0 Гц, 1H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,21 (дд, J = 4,4, 10,0 Гц, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,64 (тд, J = 6,8, 10,0 Гц, 2H), 2,38-2,23 (м, 2H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 7H), 1,74-1,60 (м, 3H).

ПРИМЕР 3

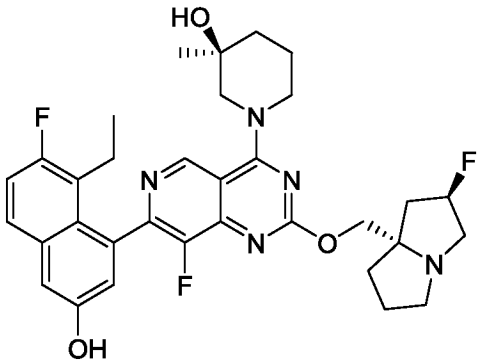


5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,5-диазокан-2-он

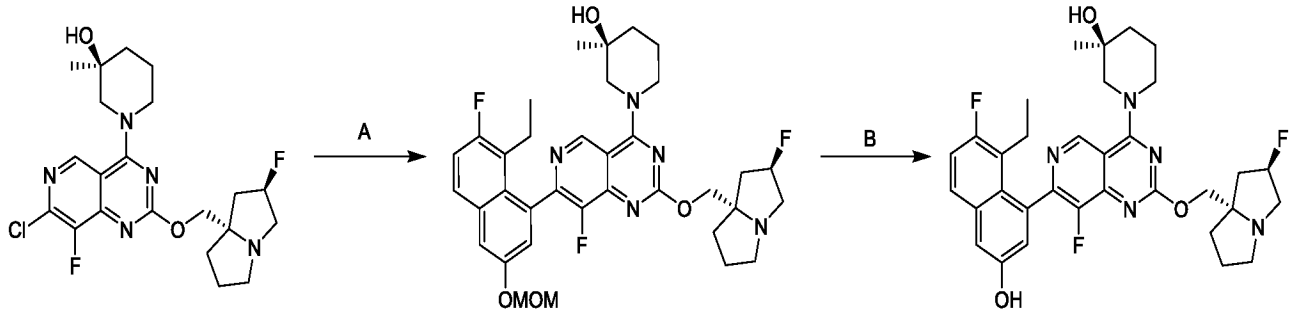


[0000413] Стадия A. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,5-диазокан-2-он: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 188 мкмоль), 4Å MS (50 мг) и 1,5-диазокан-2-она (48,3 мг, 377 мкмоль) в ДМФА (2,00 мл) добавляли DIEA (73,1 мг, 565 мкмоль). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над Na2SO4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 17%-47%, 9 мин), получая 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,5-диазокан-2-он (18,6 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ 9,08 (с, 1H), 8,00 (дт, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 1H), 6,03-5,86 (м, 1H), 4,45-3,92 (м, 6H), 3,40-3,29 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 2H), 3,04-2,91 (м, 2H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,15-1,96 (м, 5H), 1,91-1,87 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 559,3.

ПРИМЕР 4



(S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

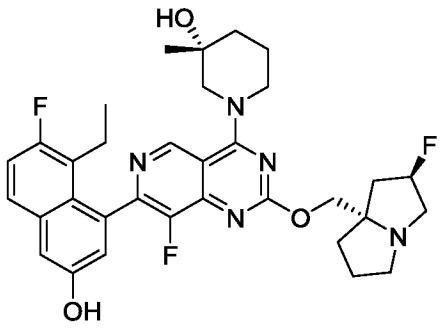


[0000414] Стадия A. (S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (103 мг, 286 мкмоль, 1,3 экв.) и (S)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 220 мкмоль, 1,0 экв.,синтезировали согласно примеру 5, стадии A, заменяя (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол на (S)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол) в ТГФ (1,5 мл), добавляли cataCXium®-A-Pd-G3 (24,07 мг, 33,05 мкмоль, 0,15 экв.) одной порцией при 25 °C в атмосфере N2. Затем добавляли K3PO4 (1,5 M, 440 мкл, 3,0 экв.) в атмосфере N2. Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 4 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3-d) δ = 9,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 5,37-5,20 (м, 3H), 4,52-4,35 (м, 2H), 4,33-4,20 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,36-3,14 (м, 4H), 3,04-2,77 (м, 2H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,29-2,11 (м, 4H), 1,98-1,85 (м, 4H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 0,84 (к, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1-Boc): m/z = 652,3.

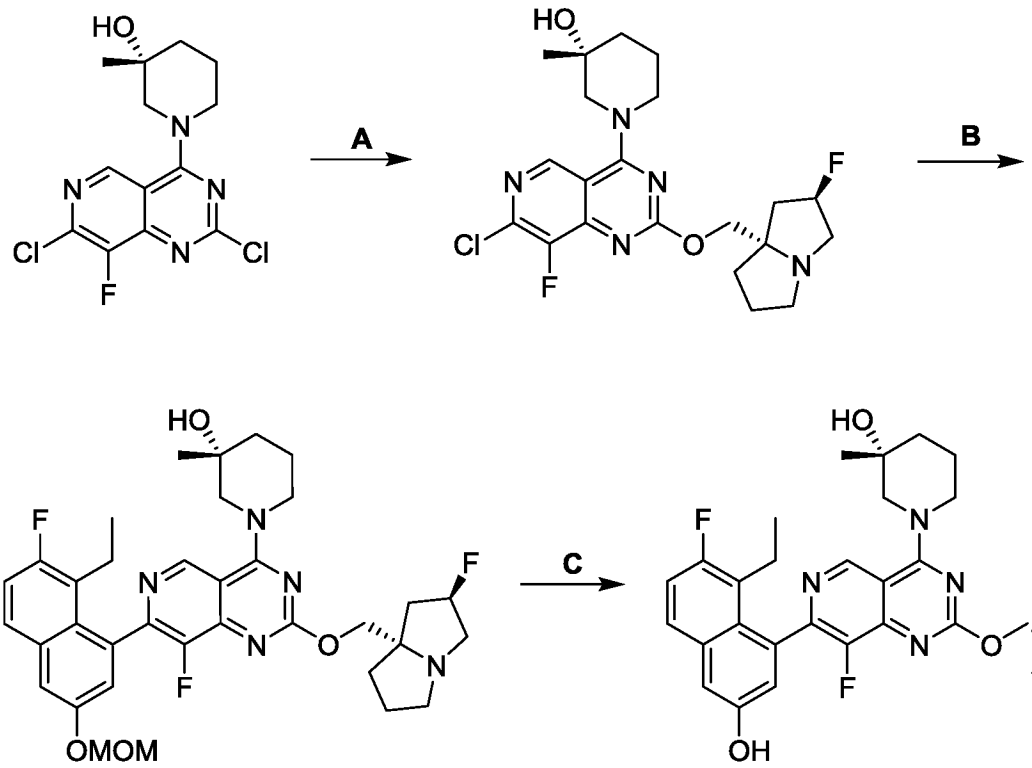
[0000415] Стадия B. (S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (70 мг, 107 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (1,4 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,4 мл, 52 экв.) при 5 °C. Реакционную смесь перемешивали при 5 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли MeCN (3 мл) и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO3 до pH > 7. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза:

[вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 40%-70%, 5 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (32,5 мг, выход 50%); 1H ЯМР δ = 9,21-8,99 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 2,4, 15,6 Гц, 1H), 6,89-6,61 (м, 1H), 5,42-5,18 (м, 1H), 4,45-4,09 (м, 4H), 3,48-3,16 (м, 4H), 3,14-2,94 (м, 2H), 2,58-2,31 (м, 2H), 2,30-2,06 (м, 4H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,74-1,70 (м, 1H), 1,67-1,40 (м, 3H), 1,23 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 0,81-0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,2.

ПРИМЕР 5



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000416] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (20,0 г, 60,4 ммоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (10,6 г, 66,4 ммоль), 4Å молекулярных сит (5,00 г) в диоксане (80 мл) добавляли DIEA (23,4 г, 181 ммоль), а смесь перемешивали при 90 °C в течение 10 часов. После завершения реакции

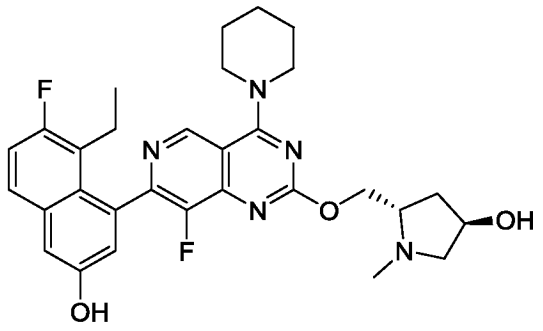
реакционную смесь фильтровали. Смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и водой (200 мл), а водный слой затем экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (19,5 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 454,2.

[0000417] Стадия B. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40,0 г, 88,1 ммоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (42,9 г, 119 ммоль), K3PO4 (1,5 M в воде, 117 мл) в ТГФ (200 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3cataCXium-A-Pd-G3 (6,42 г, 8,81 ммоль) в атмосфере N2. Смесь перемешивали при 65 °C в течение 8 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл) и сушили над безводным Na2SO4. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (37,4 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 652,3.

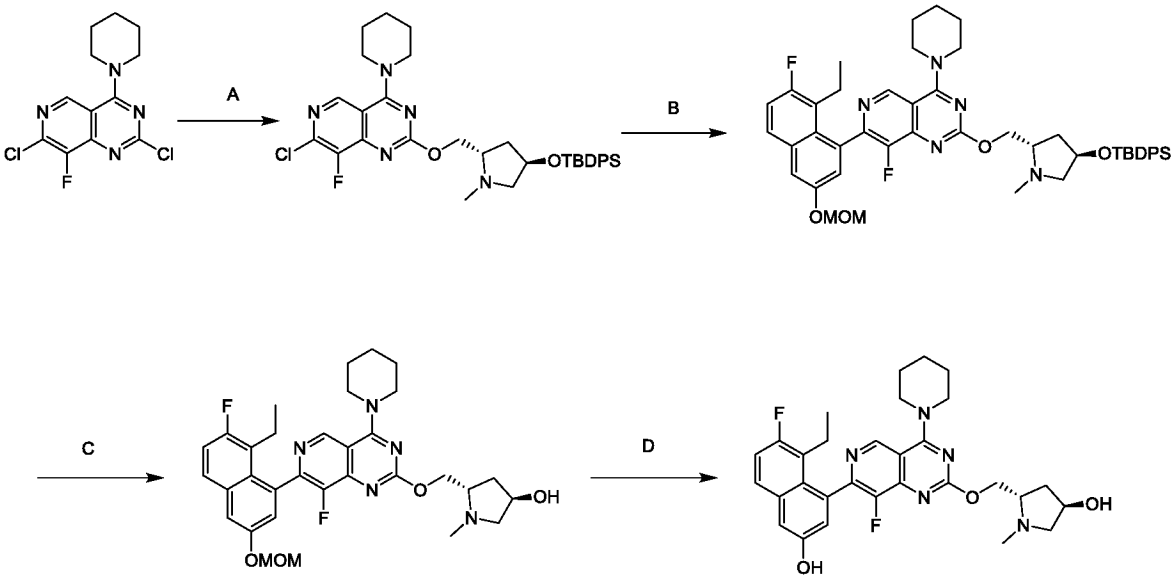
[0000418] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (38,0 г, 58,3 ммоль) в ACN (190 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 190 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли этилацетат (300 мл), а затем насыщ. NaHCO3 (чтобы довести pH до 8). Водный слой экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл) и сушили над Na2SO4. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная

кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, а значение pH доводили до 8 с помощью NaHCO3 (30 г). Смесь концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил, а затем экстрагировали дихлорметаном (2 × 800 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (600 мл) и сушили над безводным Na2SO4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (100 мл) и воде (200 мл), и лиофилизировали с получением (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (25,3 г, выход 71%). Желтое твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц,CDCl3) δ = 9,20 - 8,94 (м, 1H), 7,52 - 7,44 (м, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 1H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,49 - 5,15 (м, 1H), 4,46 - 3,94 (м, 5H), 3,49 - 2,90 (м, 7H), 2,00 (шир. с, 6H), 1,98 - 1,63 (м, 4H), 1,59 - 1,36 (м, 2H), 1,17 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 0,82 - 0,73 (м, 3H); 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,20 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,63 (м, 1H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,39 - 5,22 (м, 1H), 4,57 - 4,22 (м, 4H), 3,68 - 3,54 (м, 1H), 3,50 - 3,39 (м, 1H), 3,29 - 3,13 (м, 3H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,53 - 2,11 (м, 6H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 1,94 - 1,73 (м, 4H), 1,28 (д, J = 9,6 Гц, 3H), 0,84 - 0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,3.

ПРИМЕР 6



(3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ол



[0000419] Стадия A. 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: Раствор 2,7-дихлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (140 мг, 465 мкмоль) и ((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (189 мг, 511 мкмоль) в толуоле (3,00 мл) добавляли tBuONa (134 мг, 1,39 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали препаративной ТСХ (силикагель, PE:EA = 2:1) с получением 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, выход 68%) в виде желтого масла.

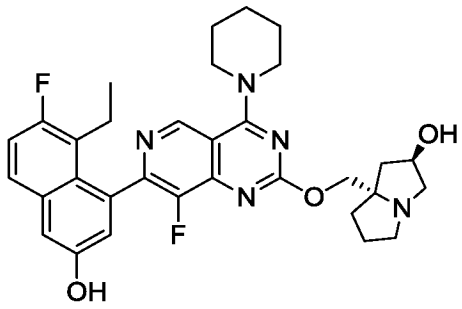
[0000420] Стадия B. 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (170 мг, 268 мкмоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (193 мг, 536 мкмоль), cataCXium-A-Pd-G3cataCXium-A-Pd-G3 (19,5 мг, 26,8 мкмоль) и K3PO4 (1,5 М в воде, 536 мкл) в диоксане (5,00 мл) дегазировали и продували N2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 1,5 часов в атмосфере N2. Смесь разбавляли водой (40,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20,0 мл). Органические слои сушили над Na2SO4, концентрировали в вакууме, и очищали на колонке (силикагель, PE:EA = от 1:0 до 0:1) с получением 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, выход 54%, чистота 60%) в виде желтого масла. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 832,4.

[0000421] Стадия C. (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ол: К раствору 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 144 мкмоль, чистота 60%) в ДМФА (6,0 мл) добавляли CsF (65,7 мг, 433 мкмоль, 15,9 мкл). После перемешивания при 40 °C в течение 4 часов, смесь разбавляли водой (40 мл), а слои разделяли Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ола (80 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 594,3.

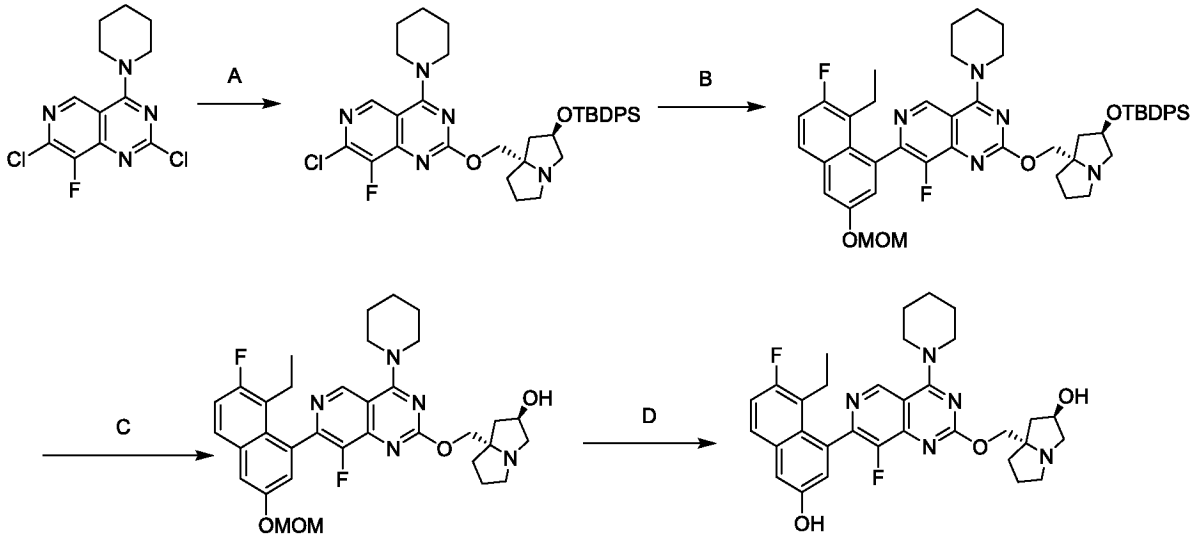
[0000422] Стадия D. (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ол:

Раствор (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ола (80,0 мг, 135 мкмоль) в HCl•EtOAc (4 M, 1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме. pH смеси доводили до 8 насыщ. NaHCO3 (5 мл). Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг, выход 37%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,03 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,43-4,34 (м, 1H), 4,28-4,12 (м, 2H), 3,94 (с, 4H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,34 (с, 4H), 2,19-2,06 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 8H), 0,73 (т, J = 7,3 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 550,3.

ПРИМЕР 7



(2R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол



[0000423] Стадия A. 2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: Раствор 2,7-дихлор-8-фтор-4-(1-пиперидил)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 664 мкмоль)

и ((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (315 мг, 797 мкмоль) в толуоле (3,00 мл) по каплям добавляли t-BuONa (191 мг, 1,99 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50,0 мл) при 0 °C, и экстрагировали ДХМ (30,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc/MeOH = 50/1) с получением 2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (300 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,69 (с, 1H), 7,70 - 7,62 (м, 4H), 7,45 - 7,31 (м, 6H), 4,55 - 4,44 (м, 1H), 4,17 - 4,08 (м, 1H), 4,04 - 3,96 (м, 1H), 3,87 - 3,80 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,19 - 2,99 (м, 3H), 2,83 - 2,73 (м, 1H), 2,20 - 1,82 (м, 7H), 1,75 - 1,70 (м, 2H), 1,52 - 1,31 (м, 1H), 1,06 (с, 9H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 660,4.

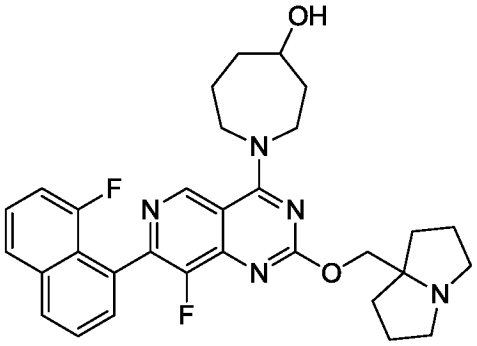
[0000424] Стадия B. 2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (240 мг, 363 мкмоль) и 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (393 мг, 1,09 ммоль) в диоксане (5,00 мл) добавляли K_3PO_4 (1,50 M, 727 мкл) и cataCXium-A-Pd-G3cataCXium-A-Pd-G3 (26,5 мг, 36,4 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили водой (60 мл) при 0 °C и экстрагировали EtOAc (30,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40,0 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, EtOAc/MeOH = 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 858,4.

[0000425] Стадия C. (2R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол: К раствору 2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (250 мг, 262 мкмоль, чистота 90%) в ДМФА (1,00 мл) добавляли CsF (398 мг, 2,62 ммоль, 96,7 мкл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили вода (40,0 мл) при 0 °C и экстрагировали EtOAc (30,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали

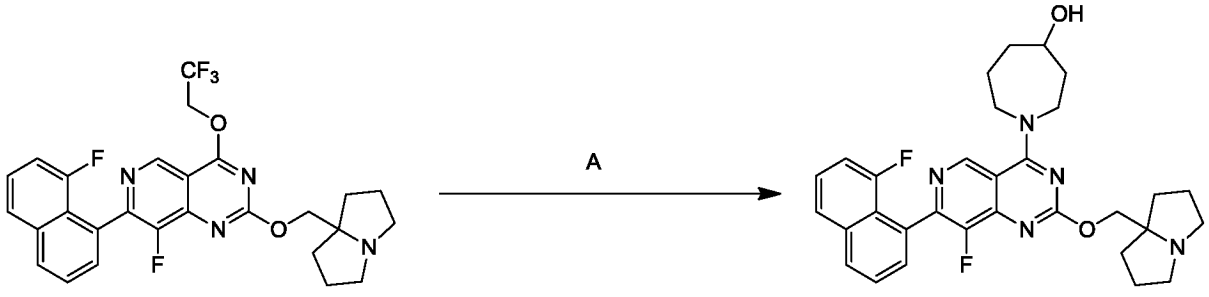
при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1] : m/z = 620,4.

[0000426] Стадия D. (2R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол: К раствору (2R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ола (100 мг, 129 мкмоль, чистота 80%) в EtOAc (1,00 мл) по каплям добавляли HCl/EtOAc (4 M, 1,00 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. $NaHCO_3$ (20,0 мл) при 0 °C, а затем экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-65%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,85 мг, выход 26%, чистота 99,0%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,93 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,81 - 7,73 (м, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 2H), 7,04 - 7,00 (м, 1H), 4,80 - 4,72 (м, 1H), 4,36 - 4,24 (м, 1H), 4,07 - 3,86 (м, 6H), 3,10 - 3,01 (м, 1H), 2,97 - 2,88 (м, 1H), 2,82 - 2,71 (м, 1H), 2,45 (шир. с, 1H), 2,41 - 2,29 (м, 1H), 2,15 - 2,08 (м, 2H), 1,93 - 1,68 (м, 10H), 1,64 - 1,54 (м, 1H), 0,76 - 0,68 (м, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 576,1

ПРИМЕР 8

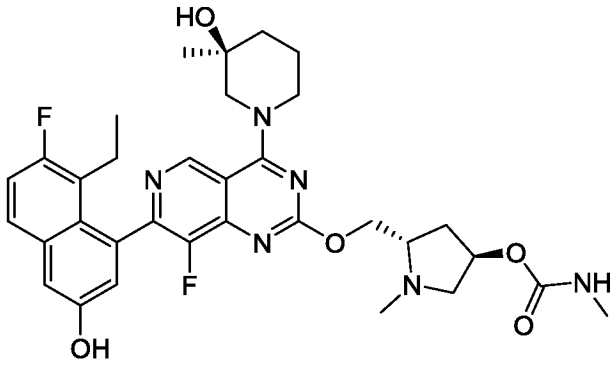


1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-ол

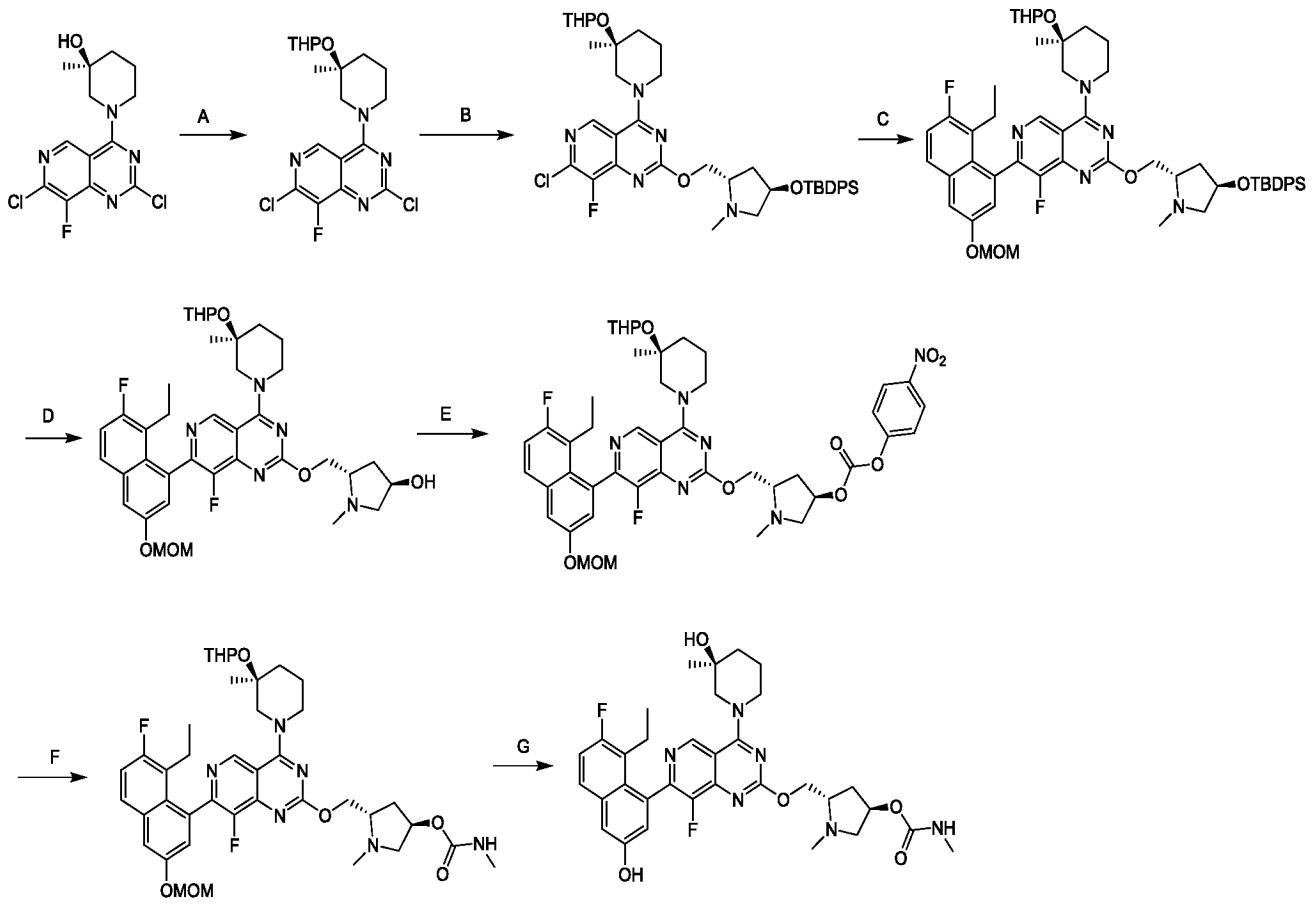


[0000427] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-ол: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 189 мкмоль) и гидрохлорида азепан-4-ола (42,9 мг, 283 мкмоль, HCl) в ДМФА (3,00 мл) добавляли DIEA (73,1 мг, 566 мкмоль, 98,5 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. После завершения реакции смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-60%, 10 мин) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-35%, 8 мин), получая 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-ол (23,8 мг, выход 37%, соль HCl) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,04 (шир. с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,68 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,34 (дд, *J* = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,15-4,03 (м, 3H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 2H), 2,24-1,92 (м, 11H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,68-1,57 (м, 1H); ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 9,35 (с, 1H), 8,28-8,19 (м, 1H), 7,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,41-4,15 (м, 4H), 4,12-3,97 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 3H), 2,32-2,21 (м, 5H), 2,20-2,09 (м, 3H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,95-1,78 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 546,2.

ПРИМЕР 9



[(3R,5S)-5-[[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-4-[(3S)-3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил] N-метилкарбамат



[0000428] Стадия A. 2,7-дихлор-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси (*S*)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,00 г, 6,04 ммоль), TsOH·ВОДА (115 мг, 605 мкмоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1,02 г, 12,1 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1,5 ч. После завершения смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл). Смесь промывали насыщ. $NaHCO_3$ (40 мл), а водный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (от 10% до 50% EA/PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,95 г, выход 65%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 415,4

[0000429] Стадия B. 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 2,7-дихлор-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,48 г, 3,57 ммоль) и ((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метанола (1,45 г, 3,92 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли DIEA (1,38 г, 10,7 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением

остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d): δ 9,07-8,95 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 4H), 7,44 - 7,34 (м, 6H), 4,88 - 4,66 (м, 1H), 4,52 - 4,44 (м, 2H), 4,42 - 4,29 (м, 2H), 4,26 - 4,19 (м, 1H), 3,90 - 3,58 (м, 1H), 3,51 - 2,95 (м, 5H), 2,47 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,43 - 2,36 (м, 1H), 2,19 - 2,06 (м, 2H), 2,05 - 1,84 (м, 2H), 1,73 - 1,65 (м, 1H), 1,55 - 1,33 (м, 5H), 1,31 - 1,23 (м, 5H), 1,06 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 748,3.

[0000430] Стадия C. 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-хлор-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (400 мг, 534 мкмоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (384 мг, 1,07 ммоль), K_3PO_4 (1,50 М, 1,07 мл) в толуоле (8 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); бис(1-адамантил)-бутилфосфан; метансульфонат (38,9 мг, 53,4 мкмоль). Смесь дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (15 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил, MeOH] с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 946,3.

[0000431] Стадия D. (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ол: К смеси 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (950 мг, 1,00 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли CsF (2,28 г, 15,0 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 83%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 708,4.

[0000432] Стадия E. (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил (4-нитрофенил)карбонат: К смеси

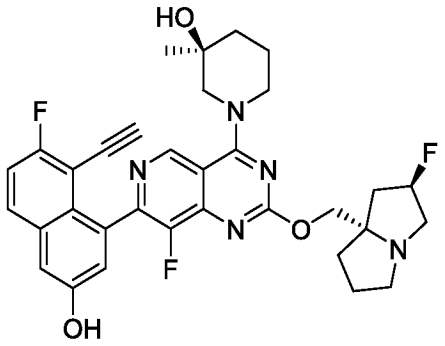
(3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ола (100 мг, 141 мкмоль) и (4-нитрофенил)карбонохлоридата (103 мг, 509 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли *t*-BuOK (1 М в ТГФ, 424 мкл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 84%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 873,3.

[0000433] Стадия F. [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3S)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил] N-метилкарбамат: Смесь (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3S)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил (4-нитрофенил)карбоната (52,0 мг, 59,6 мкмоль) и метанамина (2 М в ТГФ, 745 мкл) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (29,0 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 765,2.

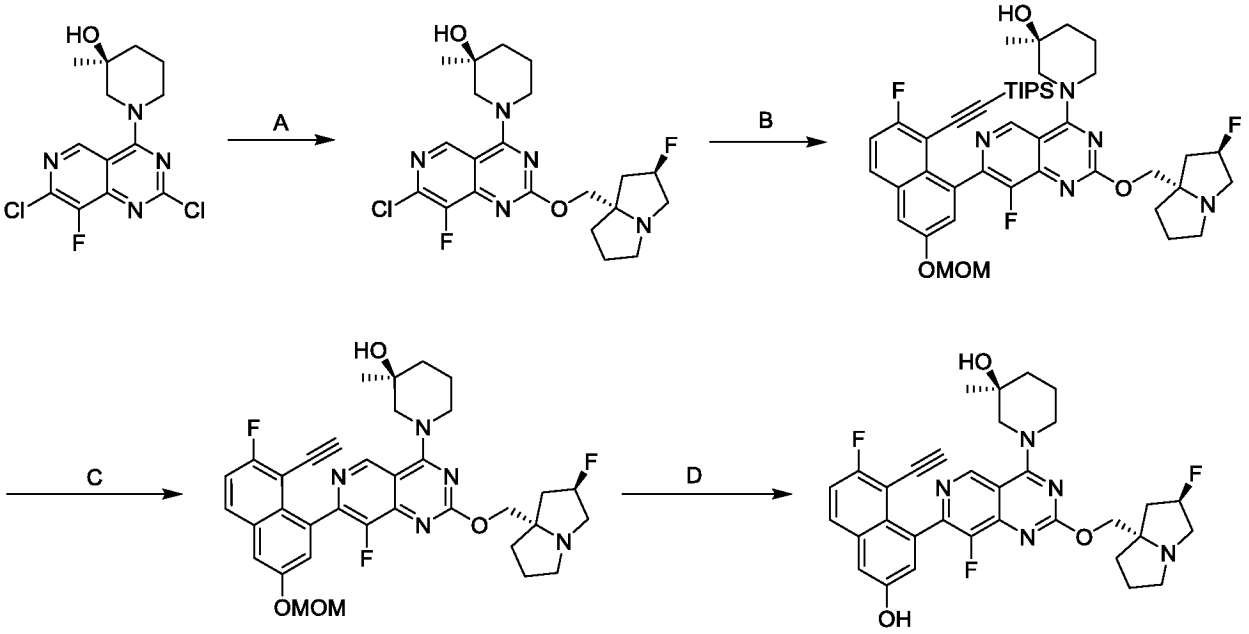
[0000434] Стадия G. [(3R,5S)-5-[[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-4-[(3S)-3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]N-метилкарбамат: К смеси [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3S)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил] N-метилкарбамата (41,0 мг, 53,6 мкмоль) в MeCN (0,7 мл) добавляли HCl•MeOH (4 М, 1,4 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Затем значение pH доводили до 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь растирали с метанолом (2 × 10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 23% - 53%, 11,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (18,6 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) : δ 9,21 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,10 - 5,04 (м, 1H), 4,57 - 4,47 (м, 3H), 4,29 (шир. т, *J* =

12,2 Гц, 1H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,53 - 3,42 (м, 2H), 3,09 - 3,00 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,50 - 2,41 (м, 2H), 2,22 - 2,08 (м, 4H), 1,92 - 1,75 (м, 3H), 1,28 (д, *J* = 10,0 Гц, 3H), 0,81 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -121,268, -139,169. ВЭЖХ: >99% ee, Chiralcel OD-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм A: 60% MeOH + 40% ACN (масс./ 0,05% DEA), B: CO_2, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 0,597 мин; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,0.

ПРИМЕР 10



(S)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000435] Стадия A. (S)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (S)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (300 мг, 906 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (150 мг, 942 мкмоль), DIPEA (311 мг, 2,41 ммоль) и 4Å молекулярных сит (150 мг) в диоксане (1,8 мл) перемешивали при 90 °C в течение 24 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали дихлорметаном (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали обращенно-

фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 4/1] с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены (247 мг, выход 57%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 454,2.

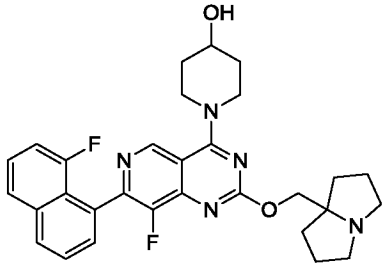
[0000436] Стадия B. (S)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (S)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (290 мг, 639 мкмоль), K_3PO_4 (1,5 M в воде, 1,3 мл) в ТГФ (5,2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (47 мг, 64,5 мкмоль) и ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилан (460 мг, 898 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2 мл × 4). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 9/11] с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены (410 мг, выход 77%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 804,1.

[0000437] Стадия C. (S)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (S)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (400 мг, 497 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли CsF (760 мг, 5,00 ммоль). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 3/2] с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (310 мг, выход 95%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 648,2.

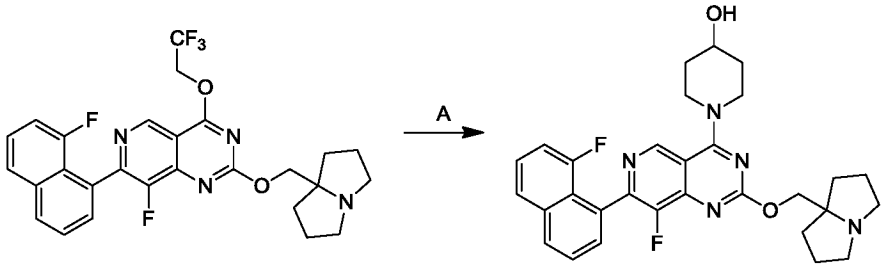
[0000438] Стадия D. (S)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (S)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 154 мкмоль) в MeCN (1,5 мл) по каплям добавляли HCl/диоксан (4 M, 1,5 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Смесь экстрагировали

этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (59,5 мг, выход 61%, 0,5МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,16 (д, *J* = 51,2, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 17,2 Гц, 1H), 5,43 (д, *J* = 51,8, 1H), 4,65-4,38 (м, 4H), 3,66-3,35 (м, 6H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,45-1,75 (м, 10H), 1,27 (д, *J* = 20,0, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ = -111,68, -140,68, -173,93. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 604,1.

ПРИМЕР 11



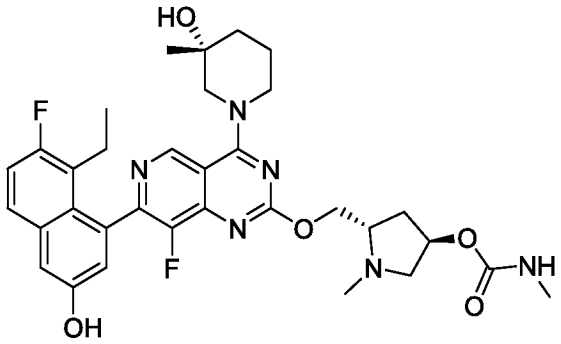
1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол



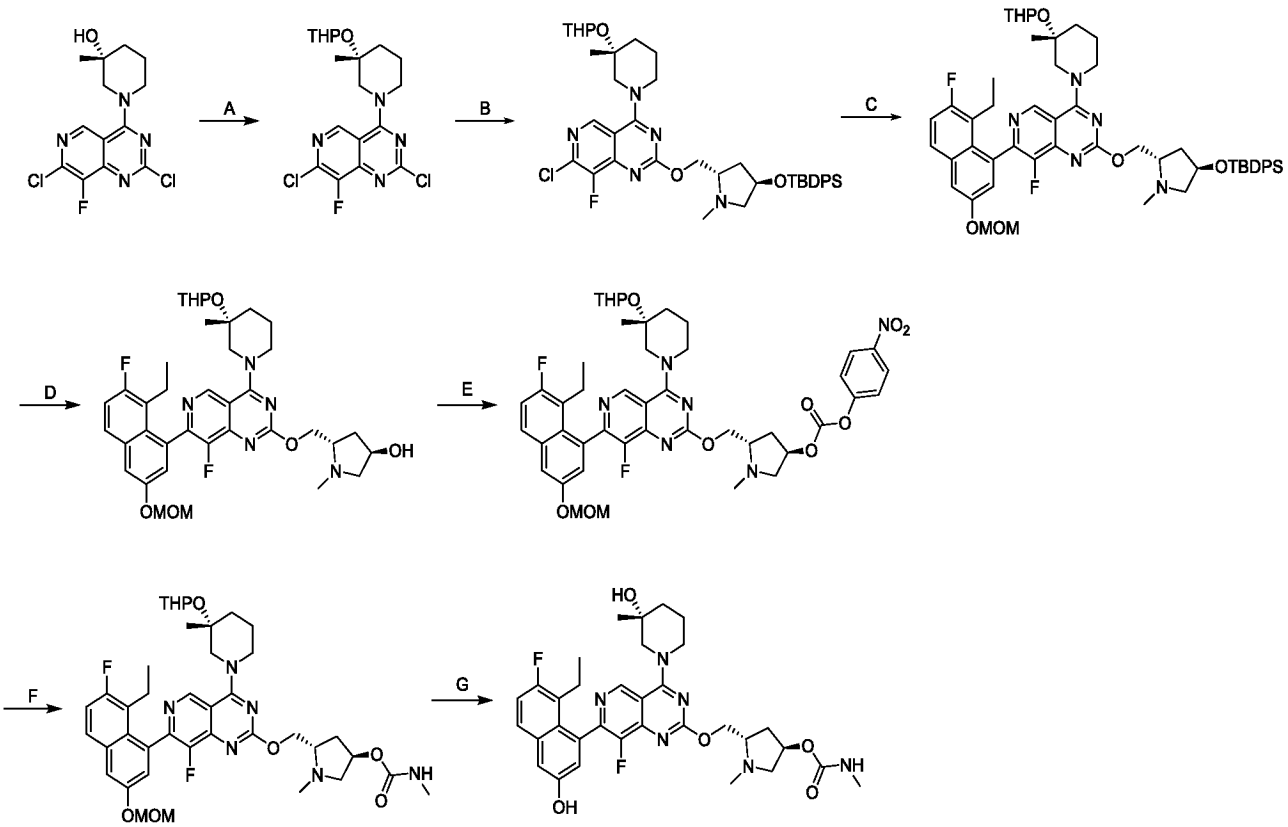
[0000439] Стадия A: 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a- yl)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (2,00 мл) добавляли пиперидин-4-ол (19,1 мг, 189 мкмоль) и DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,3 мкл). Реакционную смесь дегазировали и продували N_2 3 раза и перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-60%, 10 мин), получая указанное в заголовке соединение (24,1 мг, выход 48%, чистота 99,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 9,04 (с, 1H), 8,11 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,19 (дд, J = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,11-3,97 (м, 1H), 3,87-3,71 (м, 2H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,78-

2,63 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 4H), 1,97-1,82 (м, 4H), 1,80-1,69 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 532,1.

ПРИМЕР 12



(3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-илметилкарбамат



[0000440] Стадия A. 2,7-дихлор-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]: Смесь (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,00 г, 6,04 ммоль), TsOH•H2O (115 мг, 604 мкмоль) и DHP (1,02 г, 12,1 ммоль, 1,10 мл) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная

кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 77%). Желтое масло. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 415,0

[0000441] Стадия B. трет-бутил-[(3R,5S)-5-[[7-хлор-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]окси-дифенил-силан: Смесь 2,7-дихлор-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидина (2 г, 4,82 ммоль), [(2S,4R)-4-[трет-бутил(дифенил)силил]окси-1-метил-пирролидин-2-ил]метанола (3,56 г, 9,63 ммоль) и DIEA (1,87 г, 14,5 ммоль, 2,52 мл) в диоксане (20 мл) перемешивали при 90 °C в течение 12 ч. После завершения смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 38%). Желтое масло. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 748,2.

[0000442] Стадия C. 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси трет-бутил-[(3R,5S)-5-[[7-хлор-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]окси-дифенил-силана (1,20 г, 1,60 ммоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (869 мг, 2,41 ммоль), K_3PO_4 (1,5 M, 3,21 мл) в толуоле (10 мл) добавляли [cataCXium-A-Pd-G3 (117 мг, 160 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 1,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (768 мг, выход 50%). Черное масло; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 946,5.

[0000443] Стадия D. (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ол: К смеси 2-(((2S,4R)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (650 мг, 687 мкмоль) и ДМФА (7 мл)

добавляли CsF (1,56 г, 10,3 ммоль), а смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ола (230 мг, выход 47%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 708,5.

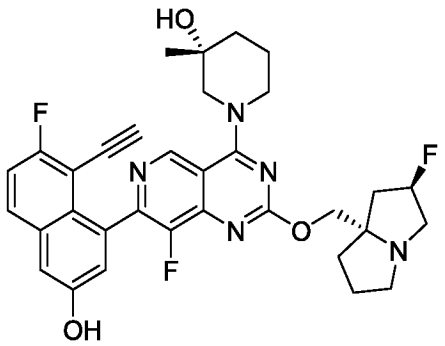
[0000444] Стадия E. [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил](4-нитрофенил)карбонат: К смеси (3R,5S)-5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((3R)-3-метил-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ола (40,0 мг, 56,5 мкмоль) и (4-нитрофенил) карбонохлоридата (41,0 мг, 203 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли t-BuOK (1 М в ТГФ, 170 мкл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (4 мл) и водой (3 мл), а затем отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (4 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил](4-нитрофенил)карбоната (49,0 мг, выход 73%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 873,4.

[0000445] Стадия F. [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил] N-метилкарбамат: Смесь [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил](4-нитрофенил)карбоната (49,0 мг, 56,1 мкмоль) и метанамина (2 М в ТГФ, 702 мкл) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции остаток непосредственно очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил] N-метилкарбамата (33,0 мг, выход 59%). Желтое масло. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 765,4.

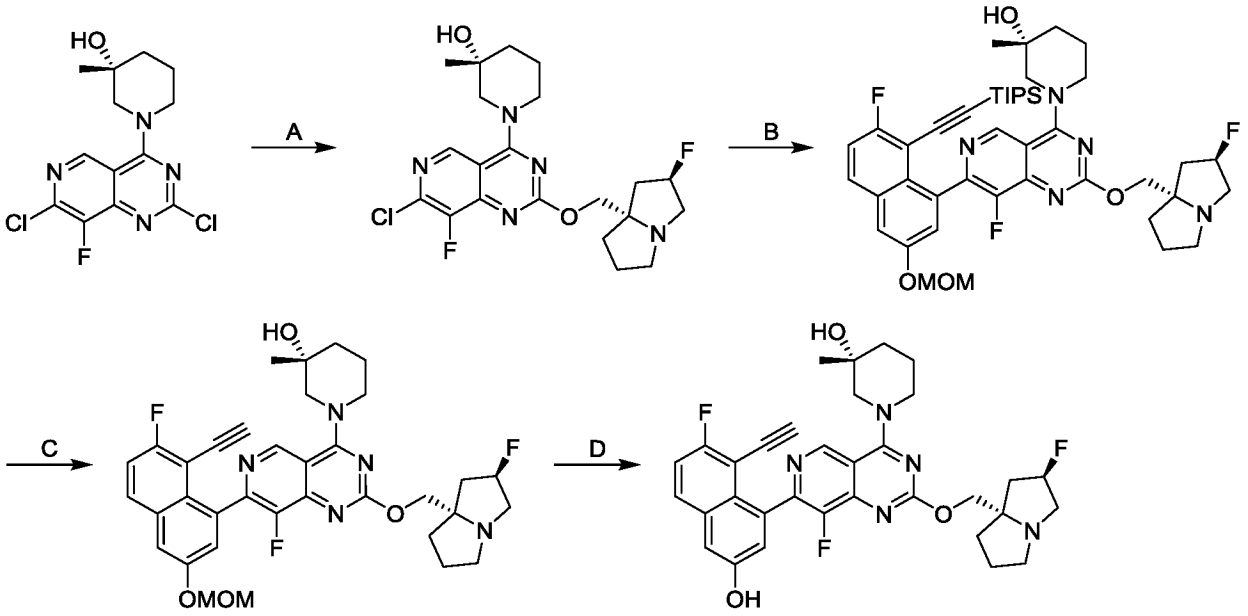
[0000446] Стадия G [(3R,5S)-5-[[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-4-[(3R)-3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил] N-метилкарбамат: К смеси [(3R,5S)-5-[[7-[8-этил-7-фтор-3-

(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-4-[(3R)-3-метил-3-тетрагидропиран-2-илокси-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (34,0 мг, 44,4 мкмоль) и MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 1 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Затем значение pH доводили до 9 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а смесь растирали с метанолом (2 × 8 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 20% - 40%, 10 мин) с получением [(3R,5S)-5-[[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-4-[(3R)-3-гидрокси-3-метил-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил]оксиметил]-1-метил-пирролидин-3-ил]N-метилкарбамата (8,34 мг, выход 28%, 0,6 соль муравьиной кислоты). ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 9,22 (шир. д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,68 (шир. дд, J = 5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,30 (шир. д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,25 (шир. т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (шир. с, 1H), 5,13 (шир. с, 1H), 4,62-4,53 (м, 3H), 4,31 (шир. т, J = 12,0 Гц, 1H), 3,67-3,56 (м, 2H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,67 (шир. д, J = 15,2 Гц, 8H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 4H), 1,89-1,75 (м, 3H), 1,29 (шир. д, J = 9,6 Гц, 3H), 0,81 (к, J = 7,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -121,123, -139,247. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 637,3.

ПРИМЕР 13



(R)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



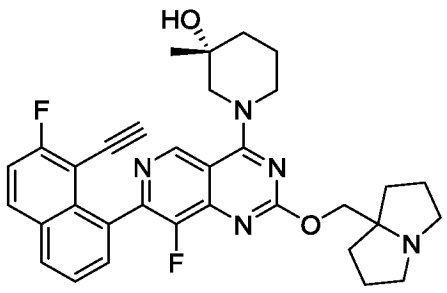
[0000447] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола ((300 мг, 906 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (150 мг, 942 мкмоль), DIPEA (334 мг, 2,58 ммоль) и 4Å молекулярных сит (150 мг) в диоксане (1,8 мл) перемешивали при 90 °C в течение 15 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали дихлорметаном (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 11/9] с получением продукта в виде светло-желтой смолы (260 мг, выход 61%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 454,1.

[0000448] Стадия B. (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (150 мг, 330 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 0,7 мл) в ТГФ (3,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (25 мг, 34,3мкмоль) с последующим добавлением ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (228 мг, 445 мкмоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 4). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 7/13] с получением продукта в виде желтой пены (219 мг, выход 79%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 804,4.

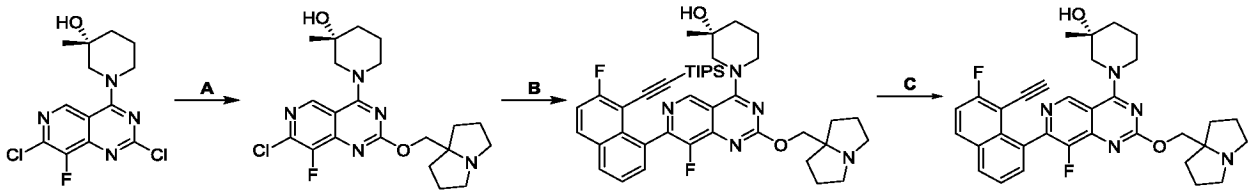
[0000449] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (375 мг, 466 мкмоль) в ДМФА (3,5 мл) добавляли CsF (709 мг, 4,67 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 11/9] с получением продукта в виде желтого твердого вещества (270 мг, выход 87%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 648,4.

[0000450] Стадия D. (R)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 154 мкмоль) в MeCN (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2 мл) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при комнатной температуре (без нагревания). Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 3/2] с получением продукта в виде желтого твердого вещества (63,2 мг, выход 63%, 0,4 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,15 (д, J = 51,6, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,23 (дд, J = 2,8, 18,4 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 53,2, 1H), 4,68-4,37 (м, 4H), 3,66-3,35 (м, 6H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,34-1,75 (м, 10H), 1,27 (д, J = 20,0, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ = -111,66, -140,59, -173,84. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 604,3.

ПРИМЕР 14



(R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



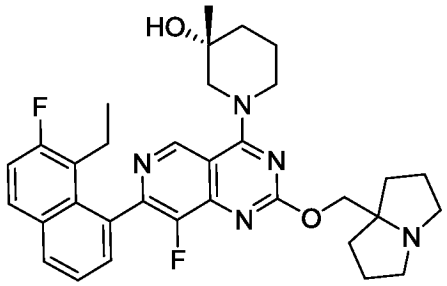
[0000451] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (400 мг, 1,21 ммоль), (гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (239 мг, 1,69 ммоль), 4Å молекулярных сит (40,0 мг) в диоксане (8 мл) добавляли DIEA (468 мг, 3,62 ммоль), смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (244 мг, выход 44%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 436,3.

[0000452] Стадия B. (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 459 мкмоль), ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (291 мг, 642 мкмоль), K_3PO_4 (1,5 M, 918 мкл) в ТГФ (3 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3cataCXium-A-Pd-G3 (33,4 мг, 45,9 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часов. После завершения реакционный раствор разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (5 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (291 мг, выход 87%). Белое твердое вещество с металлическим оттенком; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 726,5.

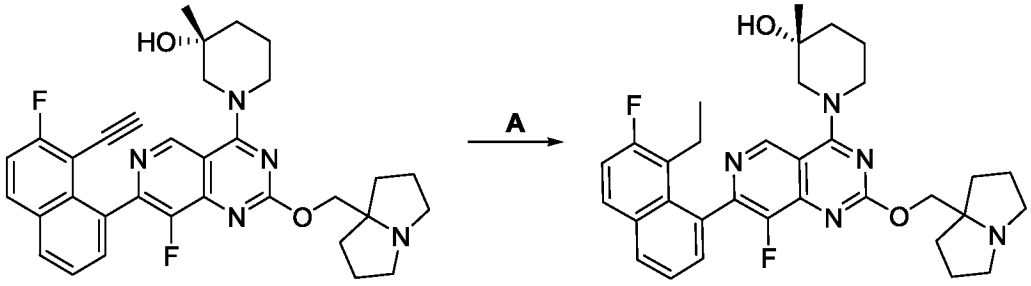
[0000453] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 138 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли CsF (209 мг, 1,38

ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции лиофилизировали с получением R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (51,72 мг, выход 60%, 0,77 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,31 - 9,07 (м, 1H), 8,18 - 8,05 (м, 2H), 7,73 - 7,61 (м, 2H), 7,50 - 7,39 (м, 1H), 4,74 - 4,24 (м, 4H), 3,72 - 3,38 (м, 5H), 3,18 - 3,01 (м, 2H), 2,34 - 2,21 (м, 2H), 2,19 - 1,92 (м, 7H), 1,86 - 1,66 (м, 3H), 1,36 - 1,17 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 570,4.

ПРИМЕР 15



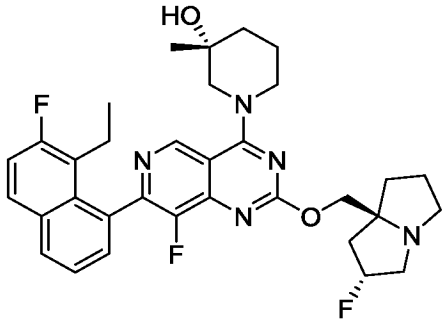
(R)-1-(6-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-5-фтор-3-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



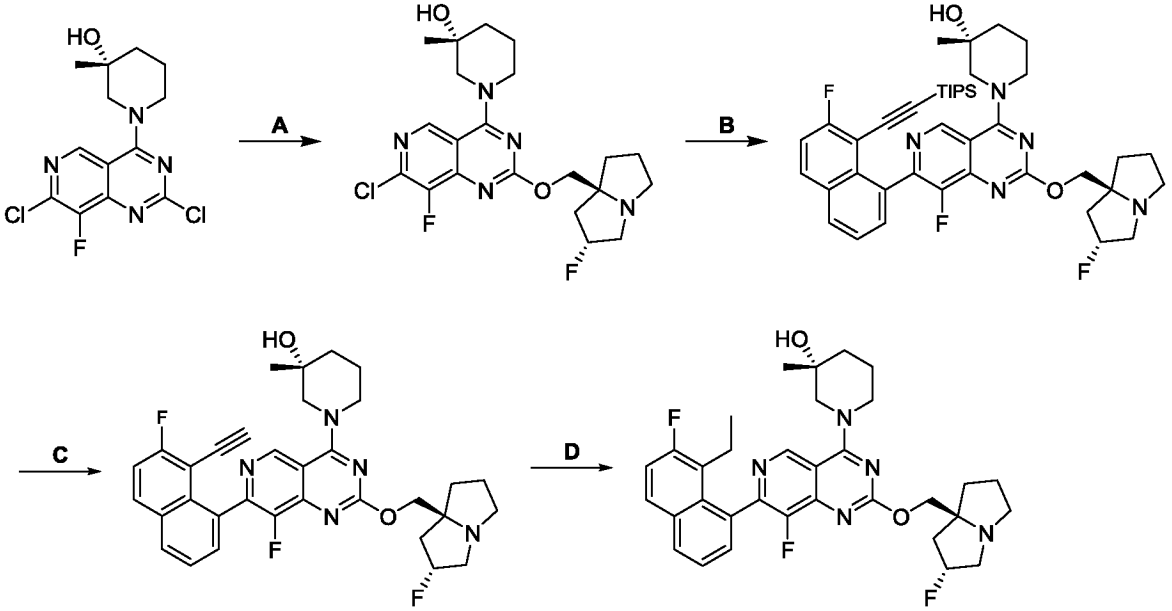
[0000454] Стадия A. (R)-1-(6-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-5-фтор-3-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 87,8 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (20 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 50% - 80%, 10 мин) с получением (R)-1-(6-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-5-фтор-3-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-1-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (16,83 мг, выход 33%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9,14 (д, *J* = 7,2 Гц,

1H), 7,97 - 7,92 (м, 1H), 7,83 - 7,75 (м, 1H), 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 4,50 - 4,37 (м, 2H), 4,32 - 4,20 (м, 2H), 3,52 - 3,41 (м, 1H), 3,38 - 3,27 (м, 1H), 3,17 - 3,08 (м, 2H), 3,04 - 2,88 (м, 1H), 2,70 - 2,52 (м, 3H), 2,32 - 2,21 (м, 1H), 2,13 - 2,02 (м, 3H), 1,93 - 1,83 (м, 5H), 1,79 - 1,68 (м, 4H), 1,35 (с, 3H), 0,90 - 0,83 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 574,4.

ПРИМЕР 16



(R)-1-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000455] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 604 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (145 мг, 911 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в диоксане (3 мл) добавляли DIEA (234 мг, 1,81 ммоль). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 14 часов. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная

кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (168 мг, выход 56%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 454,3.

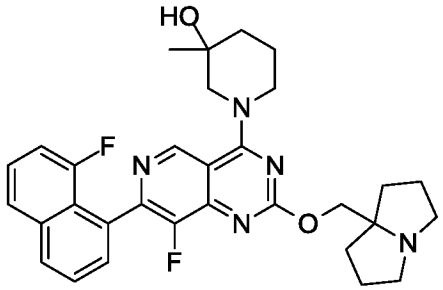
[0000456] Стадия B. (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (180 мг, 397 мкмоль), ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (234 мг, 517 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M, 793 мкл) в ТГФ (3 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3cataCXium-A-Pd-G3 (28,9 мг, 39,7 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (260 мг, выход 86%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1)): m/z 744,5.

[0000457] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (260 мг, 349 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли CsF (531 мг, 3,49 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (190 мг, выход 89%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1)): m/z 588,4.

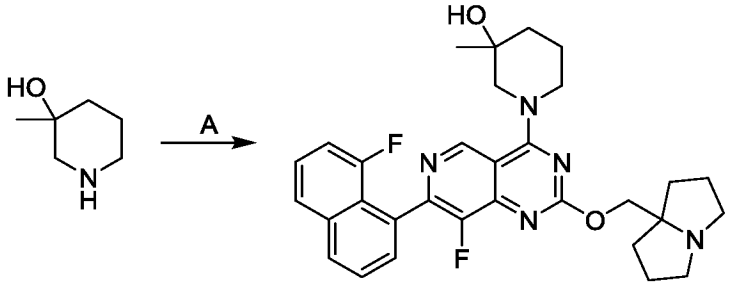
[0000458] Стадия D. (R)-1-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 85,1 мкмоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли Pd/C (20 мг,

чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 53% - 83%, 10 мин) с получением (R)-1-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (18,2 мг, выход 36%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9,15 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,01 - 7,89 (м, 1H), 7,85 - 7,75 (м, 1H), 7,55 - 7,40 (м, 2H), 7,30 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,40 - 5,16 (м, 1H), 4,50 - 4,37 (м, 2H), 4,35 - 4,29 (м, 1H), 4,26 - 4,18 (м, 1H), 3,54 - 3,41 (м, 1H), 3,38 - 3,09 (м, 4H), 3,06 - 2,85 (м, 2H), 2,64 - 2,47 (м, 1H), 2,31 - 2,05 (м, 5H), 2,01 - 1,86 (м, 4H), 1,80 - 1,67 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 0,94 - 0,79 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1)): m/z 592,4.

ПРИМЕР 17



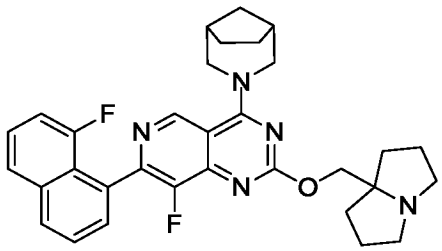
1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



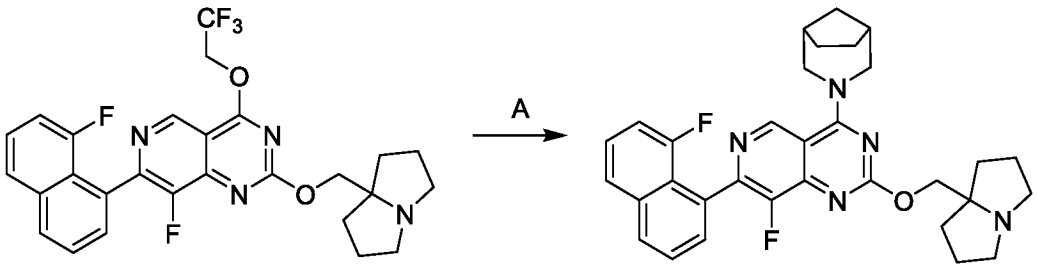
[0000459] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин- 7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 3-метилпиперидин-3-ола и DIEA (51,1 мг, 396 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в ДМФА (2 мл) добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин- 7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (69,9 мг, 132 мкмоль) одной порцией при 20 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s X-bridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 31%-61%,10 мин) с получением 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-

пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (24,34 мг, выход 33,5%); белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,20 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H) 8,10 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,58 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (тд, *J* = 5,2 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 5,2 Гц, 8,0 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,33-4,25 (м, 3H), 3,63 (дд, *J* = 2,8 Гц, 13,2 Гц, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 2H), 2,23-2,03 (м, 3H), 1,97-1,73 (м, 9H), 1,29 (д, *J* = 5,2Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 546,2.

ПРИМЕР 18

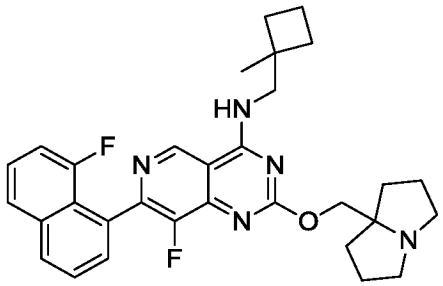


4-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

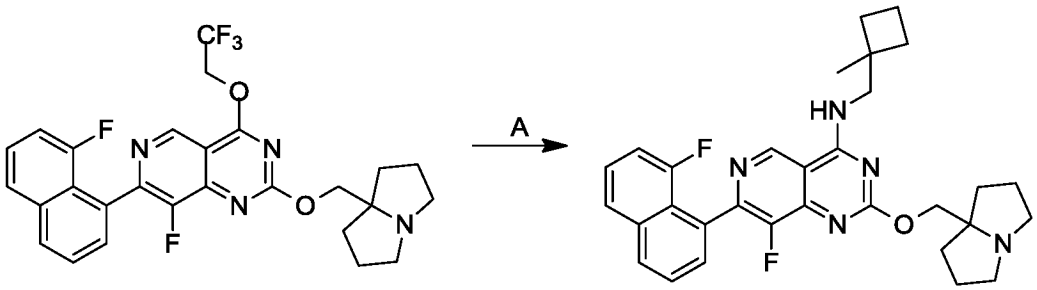


[0000460] Стадия A. 4-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,3 мкл) и (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан (31,4 мг, 283 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% соль муравьиной кислоты)-MeOH]; B%: 25%-60%, 9 мин), получая 4-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (22,7 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (с, 1H),7,99 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,70 (шир. д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,61 (шир. д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,59-3,43 (м, 4H), 2,82-2,72 (м, 2H), 2,43 (шир. с, 2H), 2,31-2,22 (м, 2H), 2,13-1,92 (м, 4H), 1,90-1,77 (м, 3H), 1,76-1,55 (м, 5H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 542,1.

ПРИМЕР 19

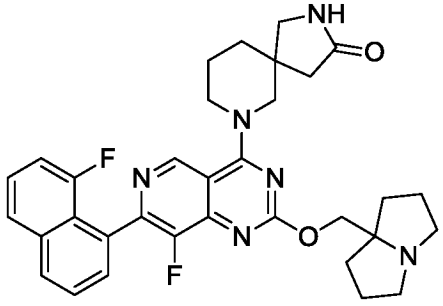


8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((1-метилциклобутил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

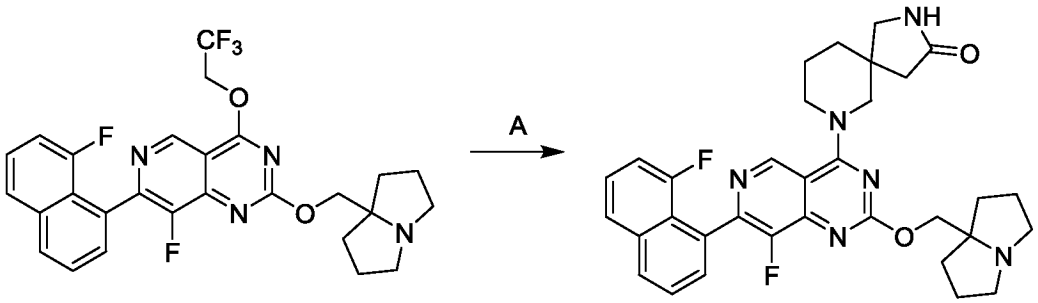


[0000461] Стадия A. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((1-метилциклобутил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (60,9 мг, 471 мкмоль, 82,1 мкл) и (1-метилциклобутил)метанамин (38,4 мг, 283 мкмоль, HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 × 40 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2%МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин), получая 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((1-метилциклобутил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин (10,4 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,94 (с, 1H),7,99 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,39 (шир. с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,81-3,66 (м, 2H), 3,49-3,38 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,28-2,14 (м, 2H), 2,07-1,89 (м, 8H), 1,87-1,71 (м, 4H), 1,32-1,20 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 530,1.

ПРИМЕР 20

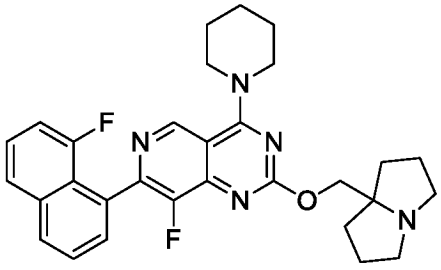


7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он

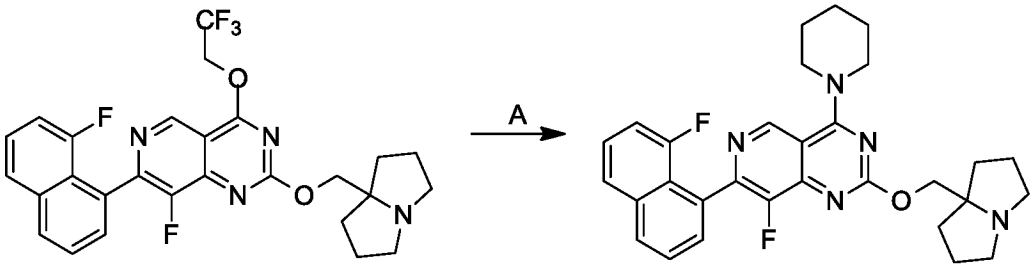


[0000462] Стадия A. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил) метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль), DIEA (60,9 мг, 471 мкмоль, 82,1 мкл) и 4Å молекулярных сит (5,0 мг) в ДМФА (2,0 мл) добавляли 2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (44,9 мг, 236 мкмоль, HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 17%-50% на протяжении 9 мин], а желаемые фракции лиофилизировали с получением 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (10,6 мг, выход 19%). В виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,99 (с, 1H), 8,00 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 1H), 6,03-5,87 (м, 1H), 4,31-4,16 (м, 2H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,80-3,68 (м, 1H), 3,61 (шир. дд, *J* = 8,0, 12,8 Гц, 1H), 3,43 (дд, *J* = 10,0, 12,8 Гц, 1H), 3,22 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,38-2,22 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 8H), 1,70-1,61 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 585,3.

ПРИМЕР 21

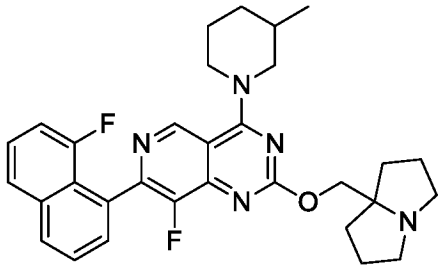


8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

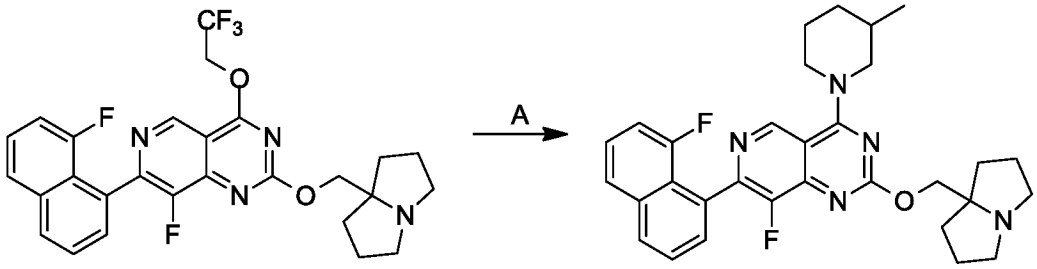


[0000463] Стадия A. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,3 мкл) и пиперидин (12,0 мг, 141 мкмоль, 14,0 мкл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-70%, 10 мин), получая 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (12,5 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (с, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,48-7,41 m, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 2H), 3,96 (шир. с, 4H), 3,16-3,07 (м, 2H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 4H), 1,82 (шир. с, 6H), 1,69-1,62 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 516,1.

ПРИМЕР 22



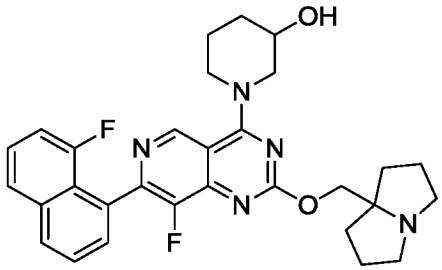
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



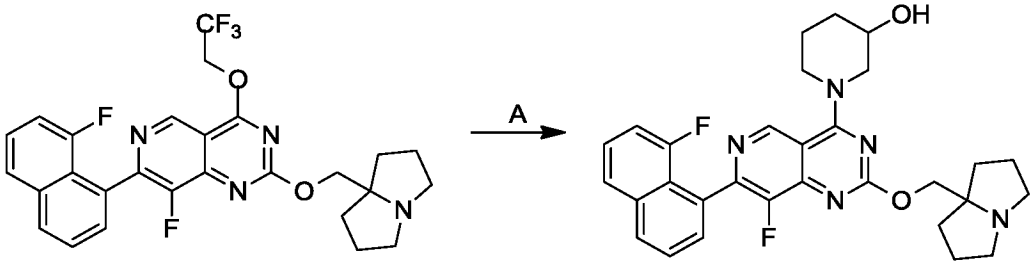
[0000464] Стадия A. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 8-фтор-7-

(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,3 мкл) и 3-метилпиперидин (28,0 мг, 283 мкмоль, 33,2 мкл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-80%, 10 мин), получая 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин (7,87 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (с, 1H), 7,99 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,61 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,49 (шир. д, *J* = 12 Гц, 1H), 4,29-4,16 (м, 2H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 2H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,15-2,06 (м, 2H), 2,04-1,74 (м, 8H), 1,69-1,59 (м, 2H), 1,39-1,25 (м, 1H), 1,02 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 530,1.

ПРИМЕР 23



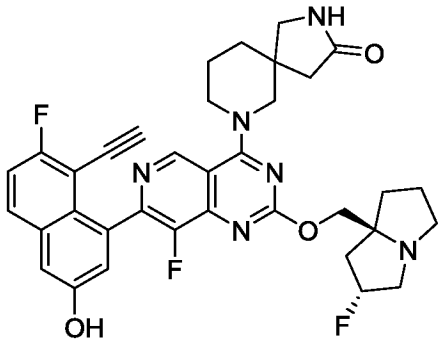
1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол



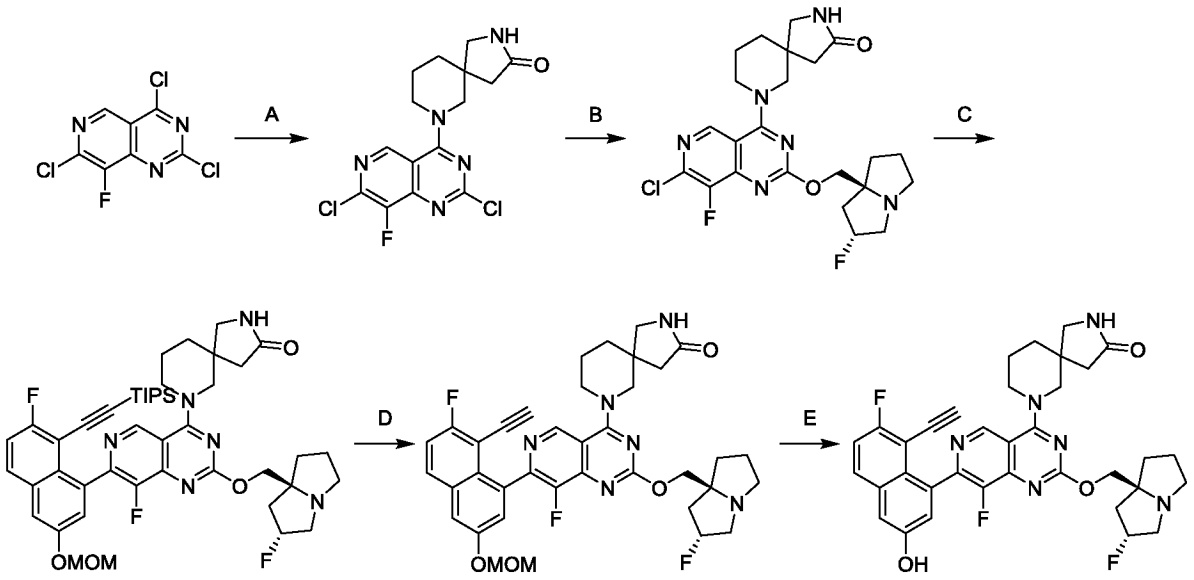
[0000465] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,3 мкл) и пиперидин-3-ол (28,6 мг, 283 мкмоль, 33,2 мкл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-60%, 10 мин), получая 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол (17,7 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,99 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 2H), 4,10 (шир. с, 1H), 4,06-3,88 (м, 4H), 3,24 (шир. с, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,14-1,93 (м, 5H), 1,93-1,76 (м, 5H), 1,67-1,60 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 532,1.

ПРИМЕР 24



7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



[0000466] Стадия A. 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (2,0 г, 6,85 ммоль, чистота 86%) в дихлорметане (20 мл) добавляли DIEA (3,54 г, 27,4 ммоль,4,77 мл) и 2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (1,44 г, 7,53 ммоль, HCl) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 ч. После завершения смесь добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-

диазаспиро[4.5]декан-3-он (1,60 г, выход 63%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 370,0.

[0000467] Стадия B. 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (300 мг, 810 мкмоль), DIEA (314 мг, 2,43 ммоль,423 мкл) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в диоксане (2,0 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин- 7a-ил)метанол (142 мг, 891 мкмоль). Смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая указанное в заголовке соединение (120 мг, выход 19%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 493,2.

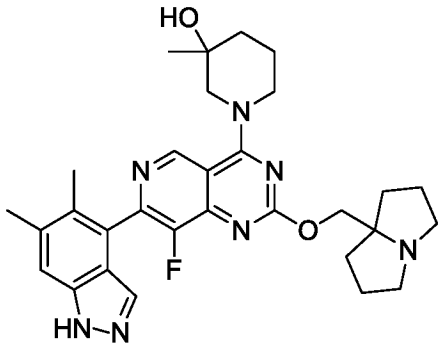
[0000468] Стадия C. 7-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил) нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (100 мг, 203 мкмоль), ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (208 мг, 406 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M, 406 мкл) в ТГФ (3,0 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (14,8 мг, 20,3 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая 7-(8-фтор-7-(7-фтор-3- (метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (80 мг, выход 45%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 843,5.

[0000469] Стадия D. 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2- (((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 7-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (75,0 мг, 89,0 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли CsF (40,5 мг, 267 мкмоль, 9,84 мкл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме.

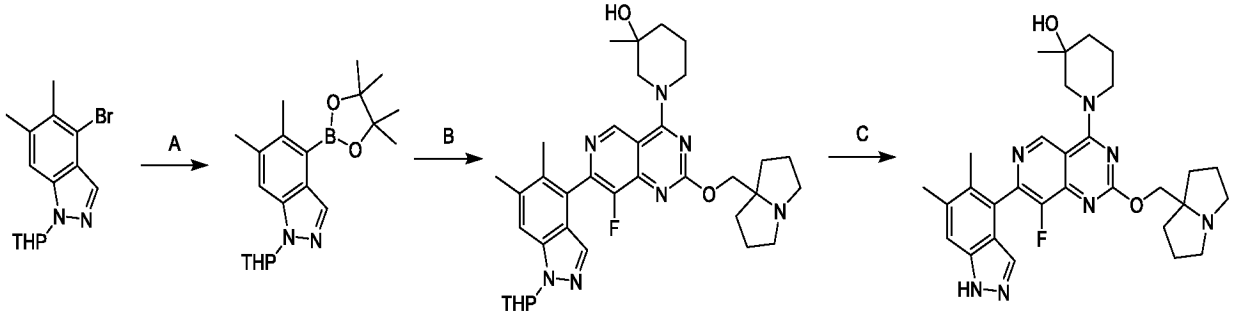
Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (60 мг, выход 98%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 687,3.

[0000470] Стадия E. 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (55,0 мг, 80,1 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали при 20 °C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN; B%: 33%-63% на протяжении 10 мин], а желаемые фракции лиофилизировали с получением 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (6,16 мг, выход 12%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,20 (с, 1H), 9,02 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,74-7,59 (м, 1H), 7,47 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,20 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,56-5,23 (м, 1H), 4,48-4,11 (м, 2H), 4,11-3,86 (м, 3H), 3,86-3,67 (м, 2H), 3,26-2,89 (м, 4H), 2,52 (шир. с, 2H), 2,34-2,09 (м, 4H), 2,07-1,71 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 643,3.

ПРИМЕР 25



1-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

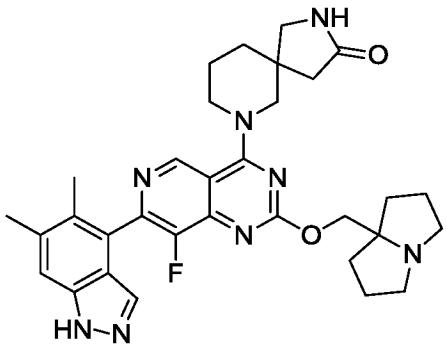


[0000471] Стадия A. 5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол: К раствору 4-бром-5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (2,00 г, 6,47 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,29 г, 12,9 ммоль) и KOAc (1,90 г, 19,4 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (473 мг, 647 мкмоль). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли воду (30 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 100:1-15:1), получая 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (1,60 г, выход 67%). Желтое масло; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 357,0.

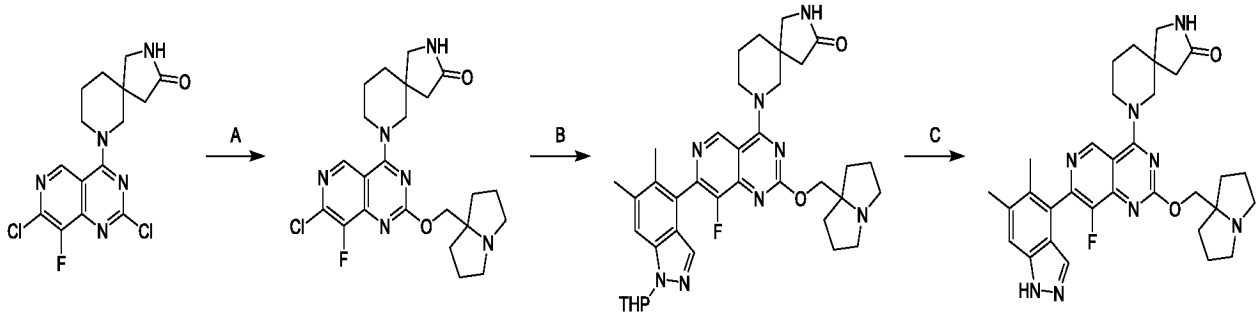
[0000472] Стадия B. 1-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (290 мг, 665 мкмоль) и 5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (355 мг, 998 мкмоль) в ТГФ (6 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 M, 1,33 мл) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Затем добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (96,90 мг, 133 мкмоль). Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 69%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 630,5.

[0000473] Стадия C. 1-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 1-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (290 мг, 460 мкмоль) и ACN (0,2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,98 мкл) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 минут. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (76,4 мг, выход 30%). ^{1}H ЯМР 400 МГц, (ДМСО-d6) δ 13,0 (шир. с, 1H), 9,30 (д, *J* = 9,8Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 4,20-4,15 (м, 1H), 4,17-4,02 (м, 3H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,13 (д, *J* = 4,4Гц, 3H), 2,04-1,27 (м, 12H), 1,18 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 546,1.

ПРИМЕР 26



7-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



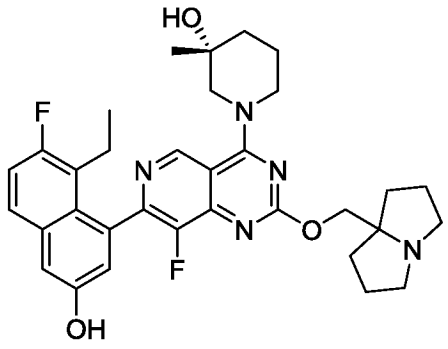
[0000474] Стадия A. 7-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (300 мг, 810 мкмоль), 4Å молекулярных сит (10 мг) и DIEA (314 мг, 2,43 ммоль, 423 мкл) в диоксане (2 мл) добавляли (гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (126 мг, 891 мкмоль). Смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением 7-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (130 мг, выход 33%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 475,3.

[0000475] Стадия B. 7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2- ((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (130 мг, 274 мкмоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (243,78 мг, 684,27 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M, 547 мкл) в ТГФ (3 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (39,9 мг, 54,7 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли

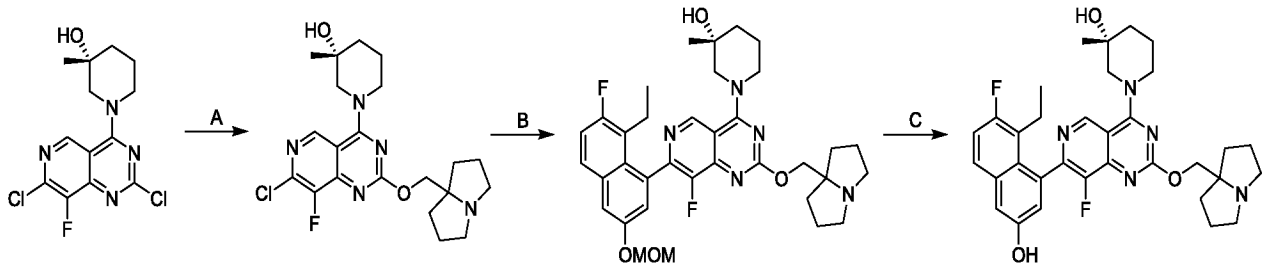
воду (5,0 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая 7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (120 мг, выход 65%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 669,3.

[0000476] Стадия C. 7-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (30 мг, 44,9 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали при 20 °C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 16%-46% на протяжении 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,08 мг, выход 26%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,87-10,17 (м, 1H), 8,98 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 7,31 (шир. д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,55-5,99 (м, 1H), 4,28-4,12 (м, 2H), 4,02 (шир. д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,66-3,52 (м, 1H), 3,42 (шир. д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,31 (шир. т, *J* = 10,0 Гц, 1H), 3,14-3,00 (м, 3H), 2,64-2,52 (м, 2H), 2,46-2,36 (м, 3H), 2,19 (с, 2H), 2,13 (шир. д, *J* = 5,2 Гц, 3H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 8H), 1,60-1,54 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 585,2.

ПРИМЕР 27



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



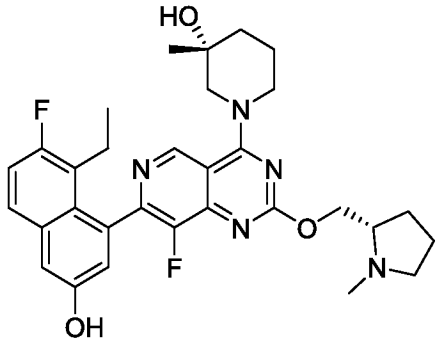
[0000477] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (125 мг, 377 мкмоль), (гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (56 мг, 396 мкмоль), DIPEA (133 мг, 1,03 ммоль) и 4Å молекулярных сит (56 мг) в диоксане (0,7 мл) перемешивали при 90 °C в течение 21 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали дихлорметаном (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил=7/3] с получением продукта в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 21%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 436,2.

[0000478] Стадия B. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40 мг, 91,8 мкмоль), K_3PO_4 (1,5 M в воде, 0,2 мл) в ТГФ (1 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (14 мг, 19,2 мкмоль) и с последующим добавлением 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50 мг, 139 мкмоль). Смесь перемешивали при 65 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавили водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл x 4). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил=13/7] с получением продукта в виде коричневой смолы (41 мг, выход 65%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 634,1.

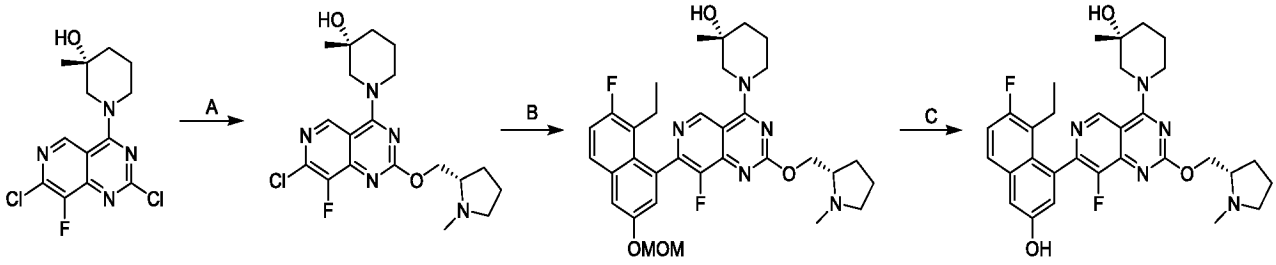
[0000479] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (41 мг, 64,7 мкмоль) в MeCN (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 1,5 мл) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при комнатной температуре. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и насыщенном

водном растворе $NaHCO_3$ (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 минут) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (9,02 мг, выход 22%, 0,7 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,26 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,62-3,55 (м, 3H), 4,34 (т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,55-3,40 (м, 3H), 3,14-3,11 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 10H), 2,02-1,73 (м, 3H), 1,30 (д, *J* = 9,2 Гц, 3H), 0,81 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ = -121,11, -139,56. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 590,4.

ПРИМЕР 28



(3R)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол



[0000480] Стадия A. (3R)-1-[7-хлор-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (150 мг, 453 мкмоль), [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (157 мг, 1,36 ммоль,161 мкл), DIEA (176 мг, 1,36 ммоль, 237 мкл) и 4Å молекулярных сит (15,0 мг, 453 мкмоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и воде (5 мл), а затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (8 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

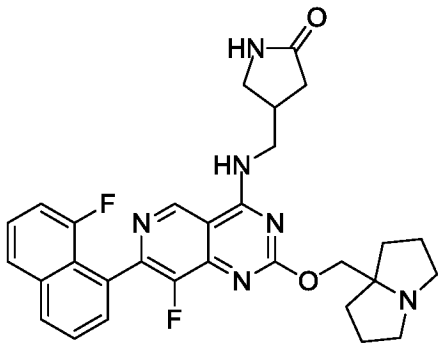
обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (3*R*)-1-[7-хлор-8-фтор-2-[[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (135 мг, выход 70%). Желтое масло. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 410,2.

[0000481] Стадия B. (3R)-1-[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: К смеси (3R)-1-[7-хлор-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (135 мг, 329 мкмоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (237 мг, 659 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 М, 659 мкл) в ТГФ (2,1 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+); бис(1-адамантил)-бутилфосфан; метансульфонат (24,0 мг, 32,9 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали, а затем нагревали до 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (2 мл) и воде (2 мл), а затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (3R)-1-[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (100 мг, выход 50%). Желтое масло; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 608,3.

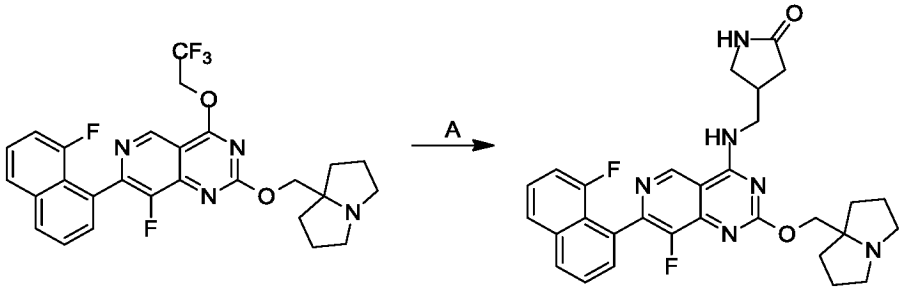
[0000482] Стадия C. (3R)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: К смеси (3R)-1-[7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (40,0 мг, 65,8 мкмоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 1 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Затем значение pH доводили до 9 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а смесь промывали метанолом (2 × 8 мл). Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 20% - 40%, 10 мин) с получением (3*R*)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (14,4 мг, выход 36%, 0,6 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 9,24 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (шир. с, 1H), 4,78 - 4,71 (м, 1H), 4,66 - 4,56 (м, 2H), 4,33 (шир. т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,66 - 3,59 (м, 1H), 3,54 - 3,41 (м, 3H), 3,00 - 2,93 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,51 - 2,41 (м, 1H), 2,35 - 2,27 (м, 1H), 2,23 - 2,13 (м, 2H), 2,09 - 1,96 (м, 3H), 1,89 -

1,76 (м, 3H), 1,29 (шир. д, *J* = 8,8 Гц, 3H), 0,81 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -121,070, -139,482. ВЭЖХ: >99% ee, Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм в. д., 3 мкм; подвижная фаза: Фаза A для CO_2, и фаза B для MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; температура колонки: 35C; обратное давление: 100 бар ". ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 564,3.

ПРИМЕР 29



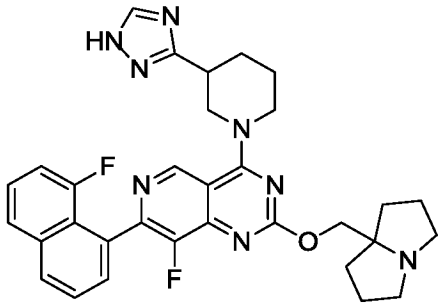
4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он



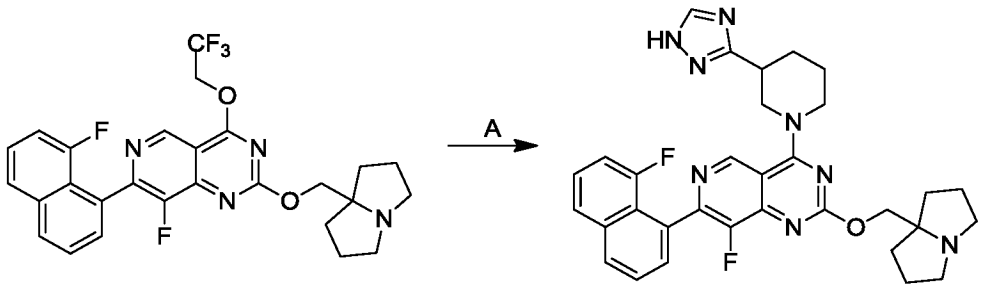
[0000483] Стадия A. 4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,3 мкл) и 4-(аминометил)пирролидин-2-он (42,6 мг, 283 мкмоль, HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 × 40 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин) с получением 4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (18,5 мг, выход 33%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 9,45-9,15 (м, 2H), 8,01-7,89 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,17-7,05 (м, 1H), 6,34 (шир. д, *J* = 72,0Гц, 1H), 4,55-4,34 (м, 2H), 3,79-3,64 (м, 2H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,48-3,33 (м, 2H), 3,20-3,03 (м, 1H), 2,96-2,71 (м, 3H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,35-2,17 (м, 2H), 2,16-2,03 (м, 3H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,89-1,75 (м, 2H); ^{1}H

ЯМР (400МГц, MeOD-d_4) δ 9,20 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,0, 8,0 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 2H), 3,97-3,84 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 3H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,22-3,10 (м, 2H), 3,08-2,92 (м, 1H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,35-2,24 (м, 3H), 2,24-2,09 (м, 4H), 2,09-1,96 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 545,1.

ПРИМЕР 30

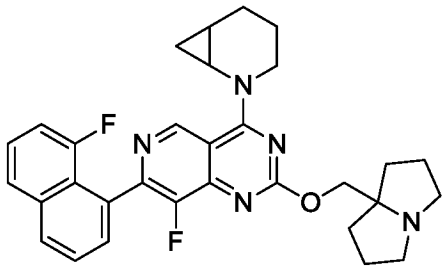


4-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

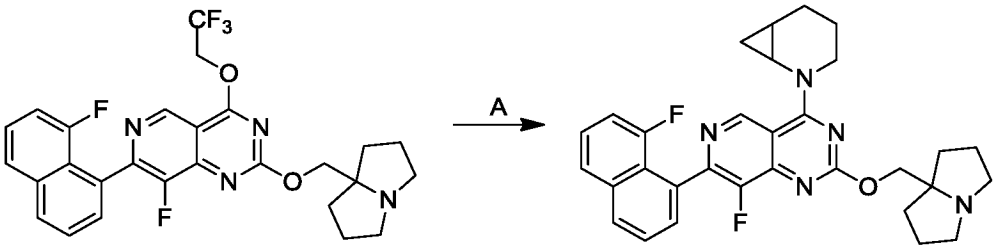


[0000484] Стадия A. 4-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,00 мл) добавляли DIEA (73,1 мг, 566 мкмоль) и 3-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин (35,6 мг, 189 мкмоль, HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 8 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 15%-45%, 8 мин) с получением 4-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (23,4 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 9,13 (с, 1H), 8,55 (с, 0,6H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 4,65-4,49 (м, 3H), 3,91-3,67 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,36 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,34 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 2,26-2,21 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 6H), 2,02-1,91 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 583,2.

ПРИМЕР 31

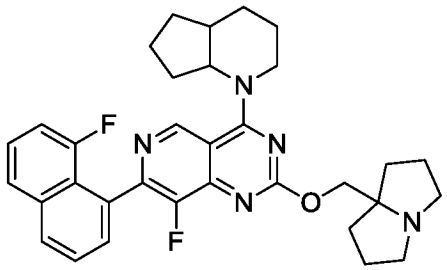


4-(2-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

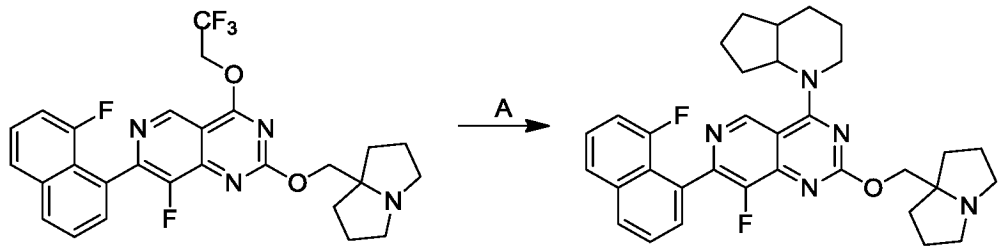


[0000485] Стадия A. 4-(2-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1,00 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль) и 2-азабицикло[4.1.0]гептан (25,2 мг, 189 мкмоль, HCl). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-65%, 12 мин) с получением 4-(2-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (12,1 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ 9,89 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 4,35-4,22 (м, 2H), 3,43-3,40 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 2H), 3,02-2,96 (т, *J* = 12,5 Гц, 1H), 2,76-2,69 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 4H), 1,97-1,83 (м, 5H), 1,80-1,69 (м, 3H), 1,59-1,54 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 1,29-1,24 (тд, *J* = 5,8, 9,6 Гц, 1H), 0,88-0,80 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 528,2.

ПРИМЕР 32

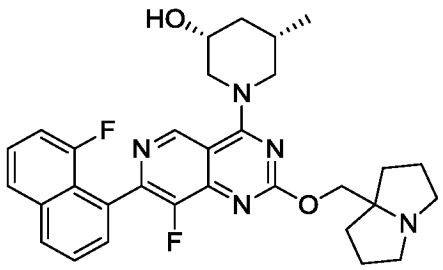


8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

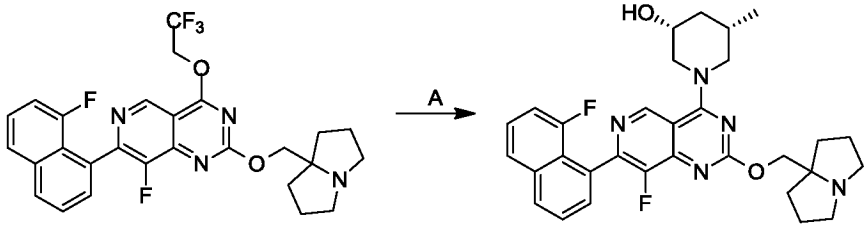


[0000486] Стадия A. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,3 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль) и октагидро-1H-циклопента[b]пиридин (30,5 мг, 243 мкмоль). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-80%, 12 мин) с получением 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (2,07 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,02 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 5,04-4,99 (м, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,58-3,43 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,22-2,05 (м, 5H), 2,00-1,84 (м, 7H), 1,83-1,74 (м, 5H), 1,67-1,52 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 556,2.

ПРИМЕР 33



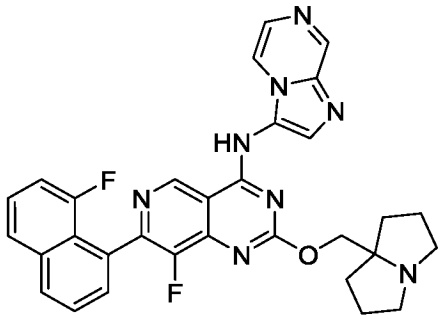
(3R,5S)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ол



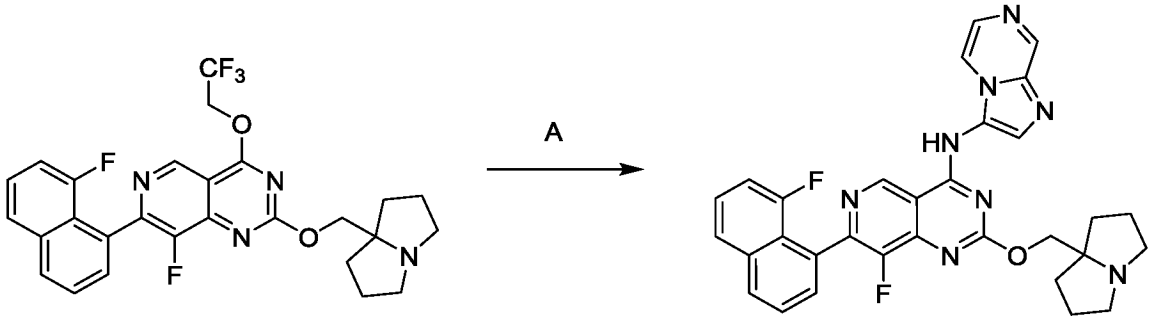
[0000487] Стадия A. (3R,5S)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ол: К

раствору (3R,5S)-5-метилпиперидин-3-ола (15 мг, 98,9 мкмоль, HCl) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (52,5 мг, 98,9 мкмоль) в ДМФА (0,1 мл) добавляли DIEA (63,9 мг, 495 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 20 °C, и экстрагировали EtOAc (4 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH3•H2O + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8,92 мг, выход 16%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,07 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,18 (шир. д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,70 (м,1H), 7,67 - 7,54 (м, 2H), 7,31 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,20 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,60 (шир. д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 4,42 (шир. д, *J* = 10,9 Гц, 1H), 4,11 - 4,00 (м, 2H), 3,75 (тд, *J* = 4,8, 9,8 Гц, 1H), 2,96 - 2,88 (м, 3H), 2,88 - 2,80 (м, 1H), 2,58 - 2,51 (м, 3H), 2,07 (шир. д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 1,93 - 1,84 (м, 3H), 1,84 - 1,69 (м, 4H), 1,62 - 1,51 (м, 2H), 1,16 (к, *J* = 11,7 Гц, 1H), 0,98 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 546,2.

ПРИМЕР 34



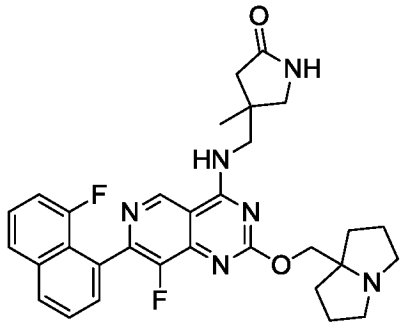
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



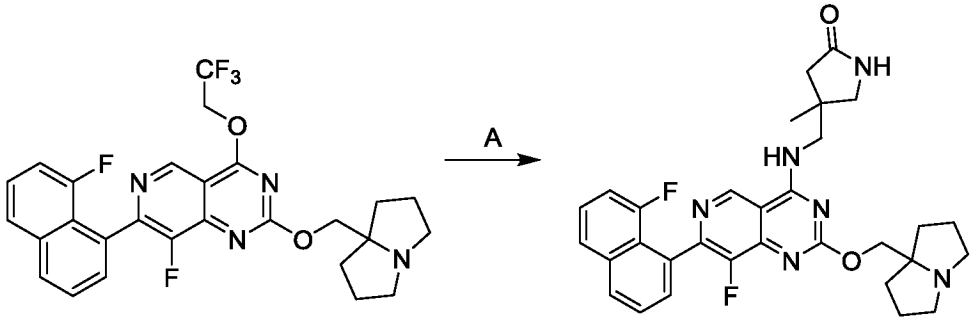
[0000488] Стадия A: 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору имидазо[1,2-a]пиразин-3-амина (3,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (20 мг), t-BuONa (2,00 экв.) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-

((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (0,09 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 565,3.

ПРИМЕР 35



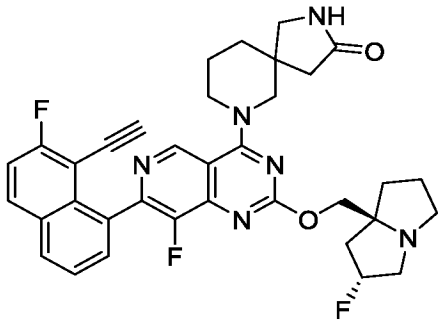
4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-метилпирролидин-2-он



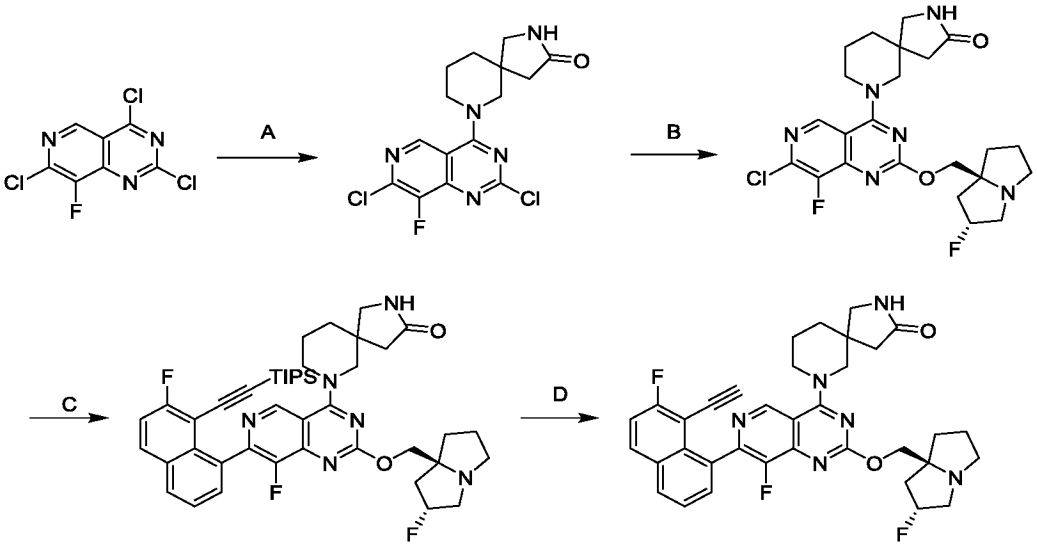
[0000489] Стадия A. 4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-метилпирролидин-2-он: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (20,0 мг, 37,7 мкмоль) и 4-(аминометил)-4-метилпирролидин-2-она (96,6 мг, 754 мкмоль) в ДМФА (2,00 мл) добавляли DIEA (24,4 мг, 189 мкмоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь погасили водой (10,0 мл) и экстрагировали этилацетат (3 × 10,0 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 20%-60%,

8 мин) с получением 4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-4-метилпирролидин-2-она (7,29 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,39 (д, *J* = 2,42 Гц, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 8,18 (д, *J* = 7,72 Гц, 1 H), 7,93 (д, *J* = 7,94 Гц, 1 H), 7,77-7,69 (м, 1 H), 7,65-7,48 (м, 3 H), 7,30 (дд, *J* = 12,58, 8,16 Гц, 1 H), 4,12 (с, 2 H), 3,69 (д, *J* = 5,07 Гц, 2 H), 3,00- 2,96 (м, 2 H), 2,61 (д, *J* = 6,84 Гц, 2 H), 2,39 (д, *J* = 18,08 Гц, 2 H), 2,00-1,52 (м, 8 H), 1,64-1,60 (м, 2H), 1,19 (с, 3 H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 559,1

ПРИМЕР 36



7-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



[0000490] Стадия A. 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (2,0 г, 6,85 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли DIEA (3,54 г, 27,4 ммоль) и 2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (1,44 г, 7,53 ммоль, HCl) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо [4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-

диазаспиро[4.5]декан-3-она (1,6 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 370,0

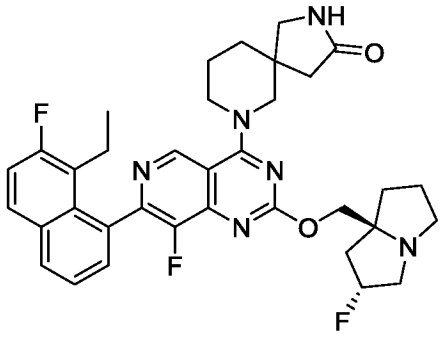
[0000491] Стадия B. 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил) метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (300 мг, 810 мкмоль), DIEA (314 мг, 2,43 ммоль) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в диоксане (2 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H- пирролизин-7a-ил)метанол (142 мг, 891 мкмоль). Смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H- пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (120 мг, выход 19%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 493,2

[0000492] Стадия C. 7-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2- (((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*a*S)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (300 мг, 608 мкмоль), ((2-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (413 мг, 913 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M, 1,22 мл) в ТГФ (6 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (66,5 мг, 91,3 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиная кислота в воде, 0-40% ACN) с получением 7-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (350 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 783,4

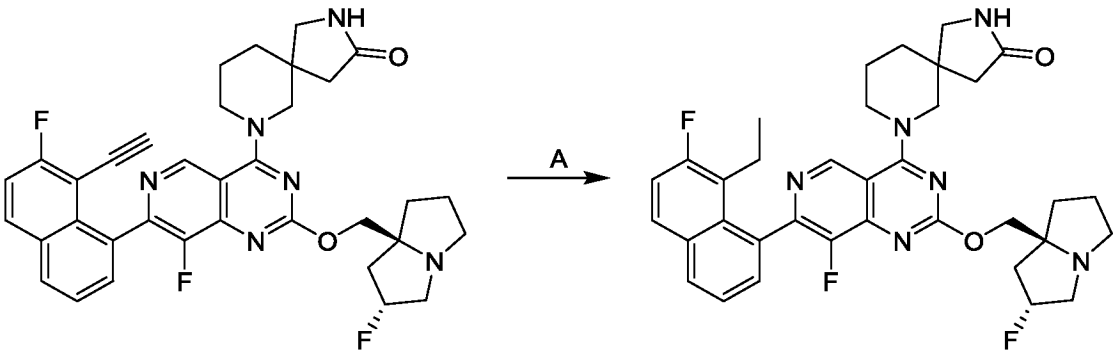
[0000493] Стадия D. 7-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 7-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил) этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (350 мг, 447 мкмоль) в ДМФА (4 мл) добавляли CsF (339 мг, 2,23 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия (100 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением неочищенного продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин) с получением 7-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (205 мг, 0,5FA, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4): δ 9,06 (дд, *J* = 1,2, 2,8 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,71-7,61 (м, 2H), 7,45 (дт, *J* = 0,8, 9,2 Гц, 1H), 5,56-5,31 (м, 1H), 4,53-4,14 (м, 4H), 4,13-3,79 (м, 2H), 3,73-3,43 (м, 4H), 3,29-3,16 (м, 2H), 2,56-2,23 (м, 5H), 2,20-2,01 (м, 3H), 1,99-1,80 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 627,3

ПРИМЕР 37



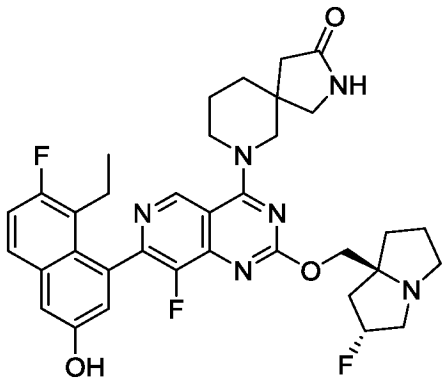
7-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



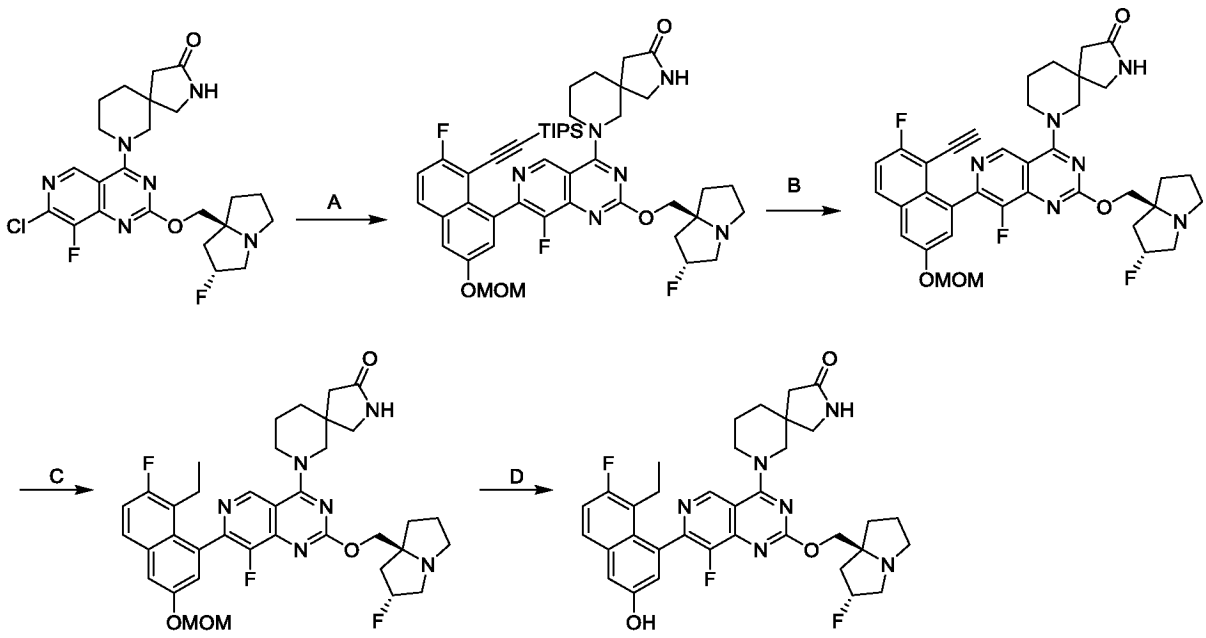
[0000494] Стадия A. 7-(7-(8-этил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 7-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (50,0 мг, 77,0 мкмоль, 0,5 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (5,0 мг, чистота 10%). Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 33%-63%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (17,0 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,98 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,30 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,84 (шир. д, J = 14,8 Гц, 1H), 5,41-5,19 (м, 1H), 4,34-4,17 (м, 2H), 4,11-3,96 (м, 2H), 3,90-3,63 (м, 2H), 3,40 (дд, *J* = 4,8, 9,6 Гц, 1H), 3,32-3,15 (м, 4H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,65-2,49 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 3H), 2,26-2,14 (м, 3H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 5H), 0,86 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 631,3

ПРИМЕР 38



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



[0000495] Стадия A. 7-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К

раствору 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (100 мг, 202,86 мкмоль) и ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (156 мг, 304 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 M, 406 мкл) и cataCXium-A-Pd-G3 (22,2 мг, 30,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиная кислота в воде, 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 843,4

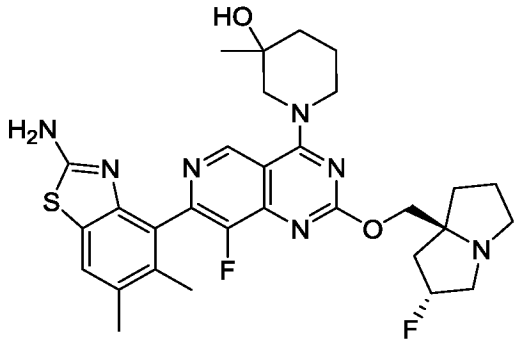
[0000496] Стадия B. 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (110 мг, 130 мкмоль) и ДМФА (2 мл) добавляли CsF (198 мг, 1,30 ммоль) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Остаток фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (75,0 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 687,4

[0000497] Стадия C. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (75,0 мг, 109 мкмоль) и MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (65,0 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 691,3

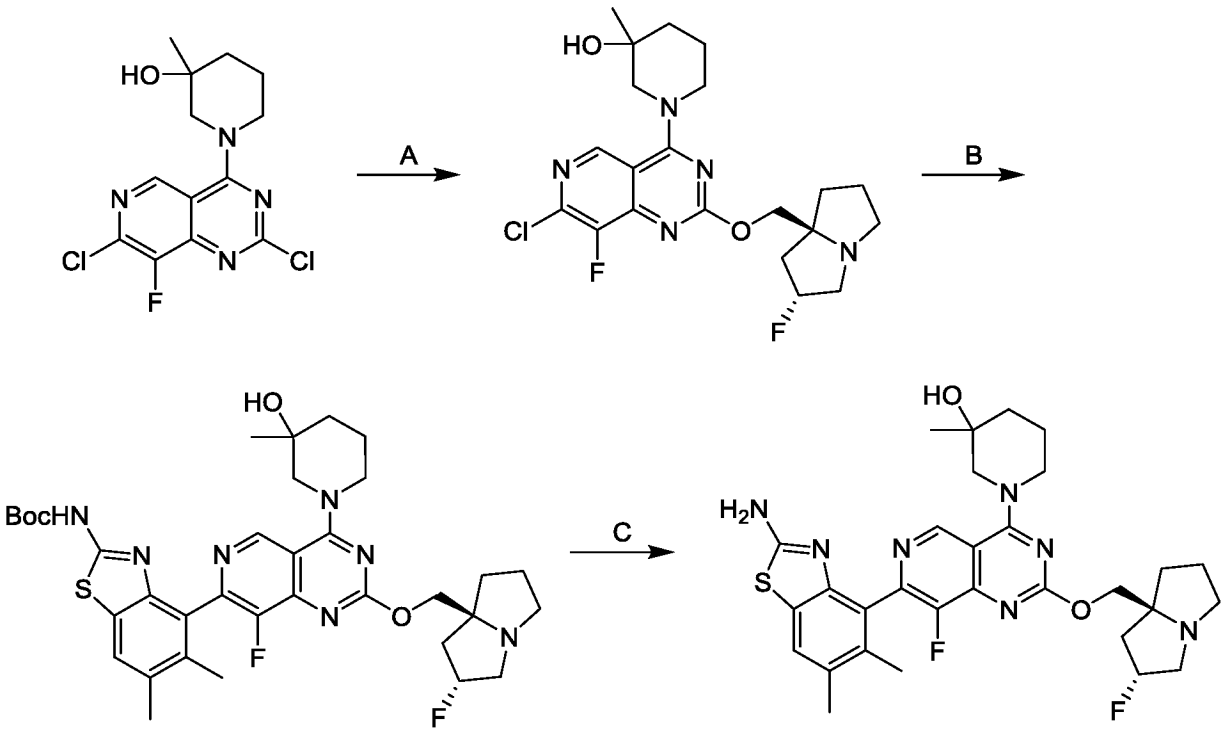
[0000498] Стадия D. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-

ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К смеси 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (65,0 мг, 94,1 мкмоль) и ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 862 мкл) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм ×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 7 мин) с получением 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (15,3 мг, выход 24%, 0,1 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4): δ 9,10 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 5,6 Гц, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,37 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,45-3,90 (м, 6H), 3,51-3,35 (м, 3H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,55-2,26 (м, 5H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,10-1,85 (м, 7H), 0,87-0,75(м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 647,4

ПРИМЕР 39



1-(7-(2-амино-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



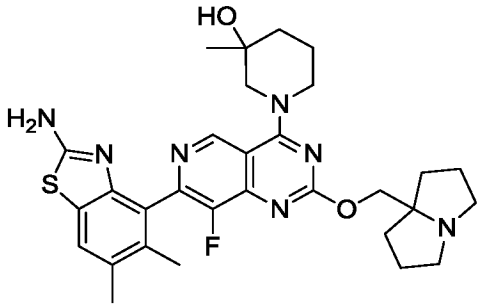
[0000499] Стадия A. 1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (0,200 г, 604 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (144 мг, 906 мкмоль), DIEA (234 мг, 1,81 ммоль, 315 мкл) и 4Å молекулярныех сит (20 мг) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 15 ч. После завершения смесь фильтровали. Затем смесь разбавляли этилацетатом (3 мл) и водой (3 мл), а затем разделяли Водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл). Затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном (4 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (184 мг, выход 62%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 454,2.

[0000500] Стадия B. трет-бутил-(4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат: К смеси 1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 110 мкмоль), [2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,6-диметил-1,3-бензотиазол-4-ил]бороновой кислоты (49,7 мг, 154 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 220 мкл) в ТГФ (1 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилокси-палладий; дициклогексил-[3,6-диметокси-2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (9,99 мг, 11,0 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали, а затем нагревали до 60 °C в

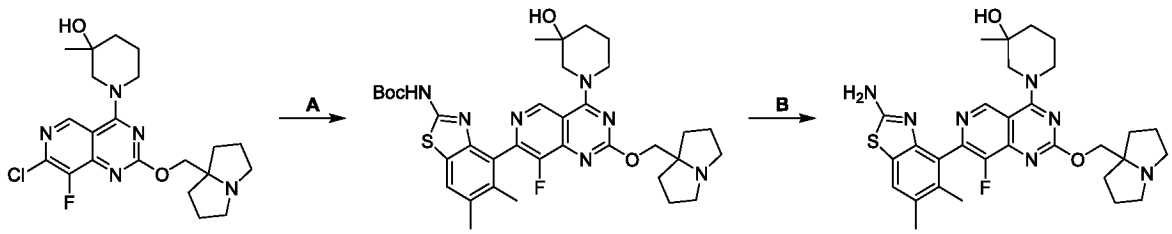
течение 20 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (2 мл) и воде (2 мл), а затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 52%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 696,2.

[0000501] Стадия C. 1-(7-(2-амино-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси трет-бутил-(4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (37,0 мг, 53,2 мкмоль) и дихлорметана (0,7 мл) добавляли ТФУ (2,16 г, 18,9 ммоль,1,4 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 - 28 °C в течение 1,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме, а значение pH доводили до 8 холодным насыщенным раствором $NaHCO_3$. Затем смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 4 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (6 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenexluna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (16,4 мг, выход 50%, 0,3 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 9,30 - 9,18 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,51 - 5,30 (м, 1H), 4,55 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,50 - 4,38 (м, 2H), 4,34 - 4,23 (м, 1H), 3,68 - 3,61 (м, 1H), 3,60 - 3,36 (м, 4H), 3,24 - 3,14 (м, 1H), 2,52 - 2,30 (м, 5H), 2,28 - 2,07 (м, 7H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 1,90 - 1,72 (м, 3H), 1,29 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 596,2.

ПРИМЕР 40



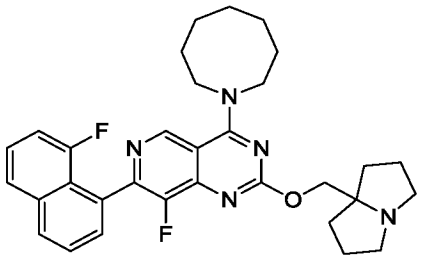
1-(7-(2-амино-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



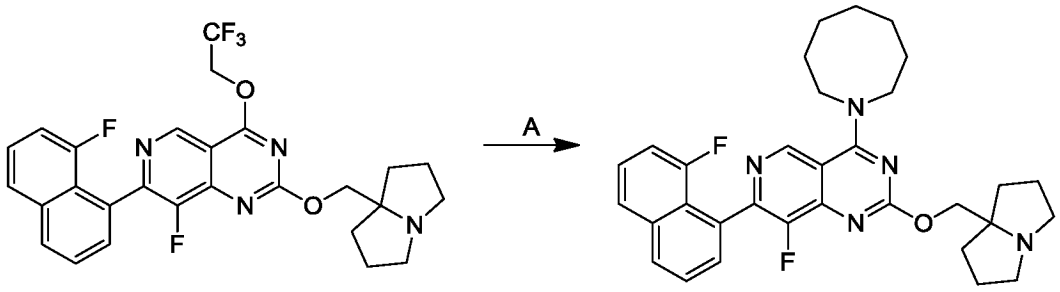
[0000502] Стадия A. трет-бутил-(4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамат: К смеси 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (150 мг, 344 мкмоль), (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (130 мг, 403 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 М, 688 мкл) в ТГФ (2 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (31,2 мг, 34,4 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и воде (3 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением трет-бутил-(4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (132 мг, выход 52%). Белое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 678,3.

[0000503] Стадия B. 1-(7-(2-амино-5,6-диметилбензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору трет-бутил-(4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-диметилбензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (60,0 мг, 88,5 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6,75 ммоль), а смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции к смеси добавляли насыщ. Na_2CO_3, чтобы довести pH до 7, а смесь экстрагировали дихлорметаном (5 мл). Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (32,46 мг, выход 61%, 0,4 соль муравьиной кислоты). Белое твердое вещество с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,33 - 9,18 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,58 (с, 3H), 4,32 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,52 (м, 3H), 3,50 - 3,39 (м, 1H), 3,23 - 3,10 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 2H), 2,21 - 1,96 (м, 10H), 1,92 - 1,71 (м, 3H), 1,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1: m/z 578,3.

ПРИМЕР 41

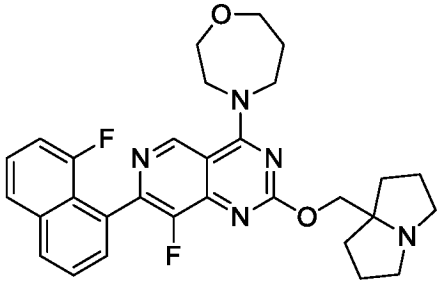


4-(азокан-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

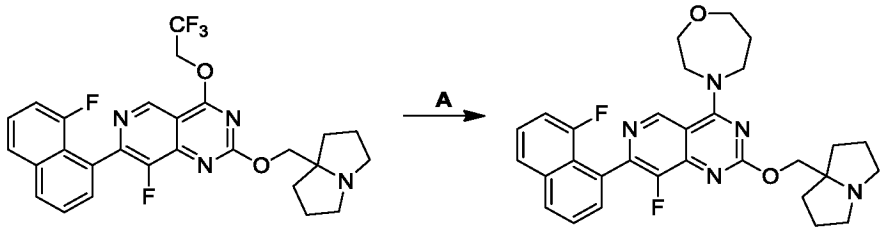


[0000504] Стадия A 4-(азокан-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H- пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,2 мкмоль) и азокана (21,3 мг, 188 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (48,7 мг, 377 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (30 мг) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 20%-50%, 7 мин) с получением 4-(азокан-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (9,4 мг, 16,8 мкмоль, выход 18%, чистота 99%, 0,24 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,13 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (м, 2H), 7,30 (дд, *J* = 7,6 Гц, 12,8 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,06-3,99 (м, 4H), 2,93-3,02 (м, 2H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,00-1,70 (м, 10H), 1,68-1,49 (м, 8H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 544,3.

ПРИМЕР 42

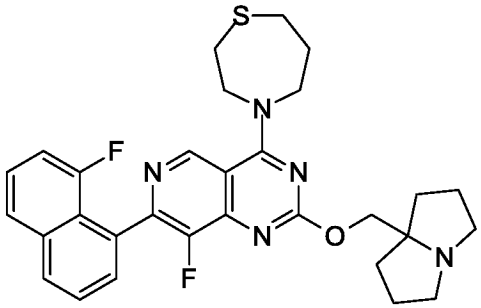


4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан

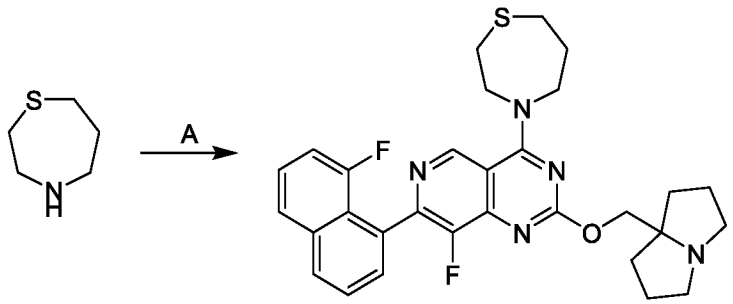


[0000505] Стадия A. 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (20,0 мг, 34,7 мкмоль, соль муравьиной кислоты), 1,4-оксазепана (5,73 мг, 41,6 мкмоль, HCl) и 4Å молекулярных сит (5 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (17,9 мг, 139 мкмоль), а смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. После завершения реакции смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 16% - 46%, 10 мин) с получением 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (2,05 мг, выход 10%, 0,51 соль муравьиной кислоты). Белая смола с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 9,12 (с, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,74 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,26-4,18 (м, 4H), 4,08-4,01 (м, 2H), 3,91-3,85 (м, 2H), 3,61-3,50 (м, 2H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,31-2,23 (м, 4H), 2,04-1,96 (м, 4H), 1,90-1,83 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 532,4.

ПРИМЕР 43

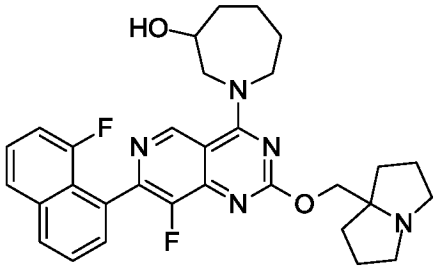


4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-тиазепан

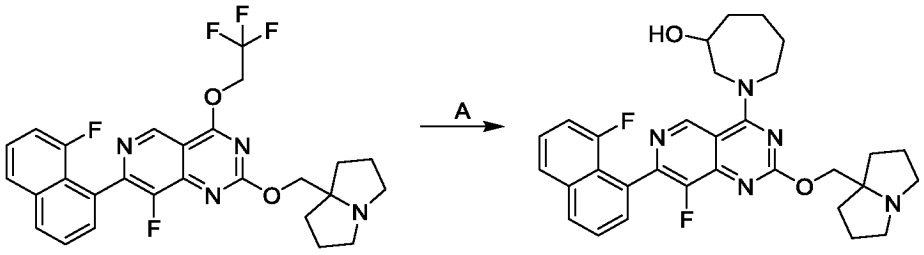


[0000506] Стадия A. 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-тиазепан: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50 мг, 94,2 мкмоль) и 1,4-тиазепана (33,1 мг, 283 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (48,7 мг, 377 мкмоль, 65,0 мкл) и 4Å молекулярные сита (30 мг) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. После завершения реакции остаток фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 20%-50%, 7 мин) с получением 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-тиазепана (5,63 мг, 9,88 мкмоль, выход 10%, чистота 99%, 0,37 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА); желтое твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,16 (с, 1H) 8,18 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,31 (дд, *J* = 13,2 Гц, 7,2 Гц, 1H), 4,30-4,23 (м, 2H), 4,19-4,13 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 2H), 3,00-2,90 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 2H), 2,60-2,54 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 2H), 1,95-1,70 (м, 6H), 1,65-1,55 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 548,3.

ПРИМЕР 44

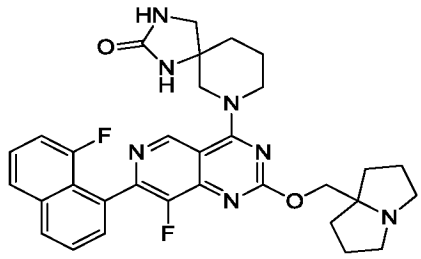


1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-3-ол

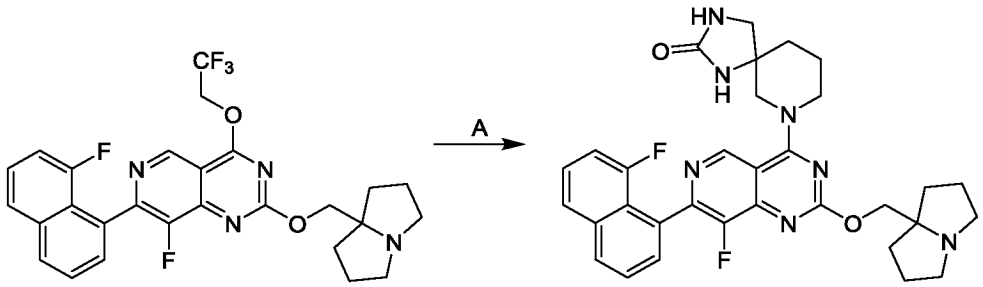


[0000507] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-3-ол: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (20,0 мг, 37,7 мкмоль) и DIEA (14,6 мг, 113 мкмоль, 19,7 мкл) в ДМФА (1,0 мл) добавляли азепан-3-ол (8,68 мг, 75,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 24 ч. После завершения смесь концентрировали при 20 °C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 18%-38% на протяжении 10 мин) с получением 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро- 1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-3-ола (6,83 мг, 11,9 мкмоль, выход 32%, чистота 95,5%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,30 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 4,44 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 3H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 2H), 2,22-2,07 (м, 6H), 2,06-1,99 (м, 5H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 546,3.

ПРИМЕР 45

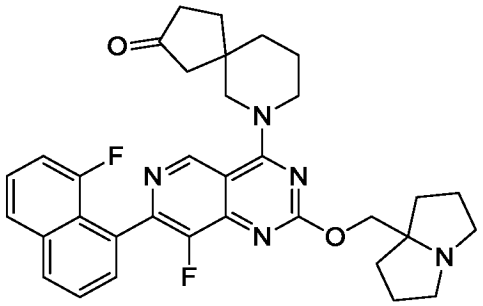


7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он.

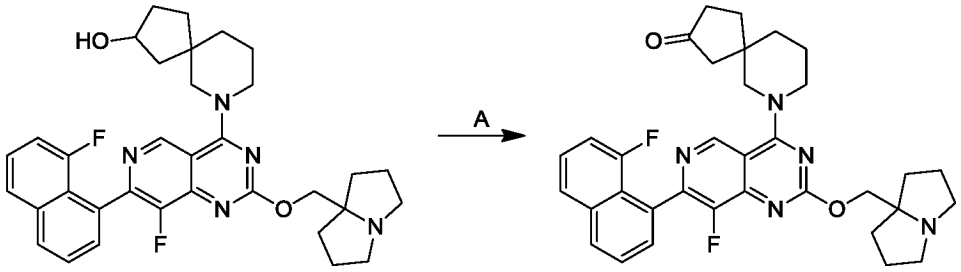


[0000508] Стадия A. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (20,0 мг, 37,7 мкмоль) и 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (8,78 мг, 56,6 мкмоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли DIEA (48,7 мг, 377 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили вода (10 мл) при 20 °C, а затем экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл × 2), и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 20%-40%, 10 мин), получая 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он (2,65 мг, выход 12%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 9,16 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,74 - 7,69 (м, 1H), 7,65 - 7,59 (м, 1H), 7,54 (д, *J* = 5,1, 7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 7,7, 13,2 Гц, 1H), 4,65 - 4,60 (м, 1H), 4,57 - 4,50 (м, 1H), 4,44 - 4,30 (м, 1H), 4,30 - 4,18 (м, 1H), 4,01 (д, *J* = 6,8, 13,9 Гц, 1H), 3,96 - 3,84 (м, 1H), 3,66 - 3,55 (м, 2H), 3,44 (д, *J* = 5,7, 9,3 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 3,24 - 3,14 (м, 2H), 2,33 - 2,24 (м, 2H), 2,15 (д, *J* = 6,7, 13,9 Гц, 4H), 2,09 - 1,95 (м, 5H), 1,88 (с, 1H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 586,1.

ПРИМЕР 46



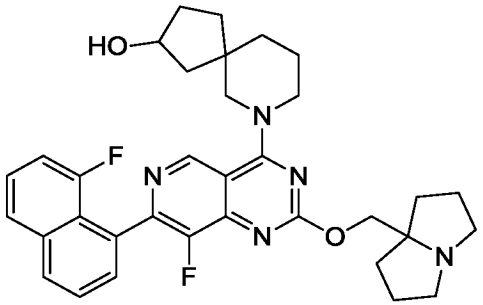
7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-он.



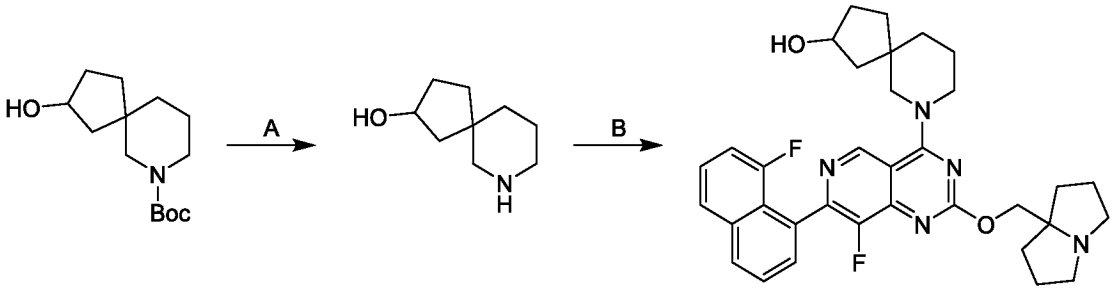
[0000509] Стадия A. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-он: К

раствору 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-ола (30,0 мг, 51,2 мкмоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (43,5 мг, 102 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 10 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили 10 мл насыщенного раствора Na_2SO_3 при 20 °C, а затем экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3 мл × 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл). Смесь сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 15%-45%, 8 мин), получая 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-он (6,51 мг, выход 22%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,10 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (м, 1H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,09 - 4,02 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,89 - 3,81 (м, 2H), 2,99 - 2,90 (м, 2H), 2,56 (д, *J* =7,0, 9,6 Гц, 2H), 2,34 - 2,20 (м, 3H), 2,17 - 2,10 (м, 1H), 1,94 - 1,83 (м, 4H), 1,83 - 1,69 (м, 8H), 1,59 - 1,54 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 584,1.

ПРИМЕР 47



7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-ол

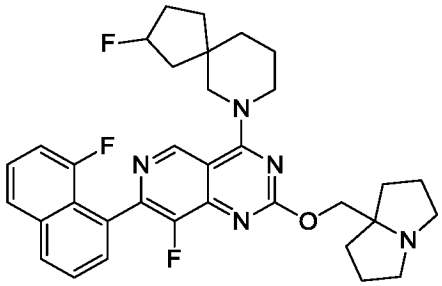


[0000510] Стадия A. 7-азаспиро[4.5]декан-2-олгидрохлорид: К раствору трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (70 мг, 274,13 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 1 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов.

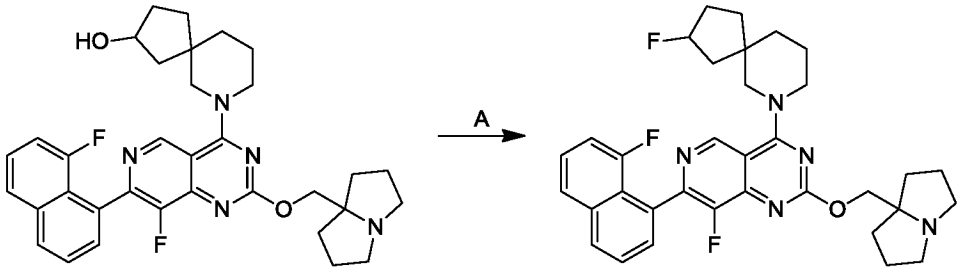
Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-азаспиро[4.5]декан-2-ола гидрохлорида (55 мг, соль HCl). Бесцветное масло; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 156,2.

[0000511] Стадия B. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-ол: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (10 мг, 18,9 мкмоль) и 7-азаспиро[4.5]декан-2-ола гидрохлорид (8,8 мг, 56,6 мкмоль) в ДМФА (0,2 мл) добавляли DIEA (24,4 мг, 188 мкмоль, 32,8 мкл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 10 мл водой при 20 °C, а затем экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл × 2), и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge BEH C18 100 × 30 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30% - 55%, 10 мин) с получением 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-ола (2,43 мг, выход 21,0%). Белое твердое вещество; ВЭЖХ: 95,3%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,11 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 - 7,68 (м, 1H), 7,60 (тд, *J* = 3,3, 6,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,53 (м, 1H), 7,28 (д, *J* = 7,6, 13,1 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,02 - 3,96 (м, 1H), 3,93 - 3,84 (м, 1H), 3,83 - 3,72 (м, 2H), 2,94 - 2,86 (м, 2H), 2,54 - 2,50 (м, 2H), 1,96 (с, 1H), 1,90 - 1,82 (м, 2H), 1,81 - 1,69 (м, 8H), 1,60 - 1,50 (м, 6H), 1,47 - 1,41 (м, 1H), 1,39 - 1,30 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 586,3.

ПРИМЕР 48

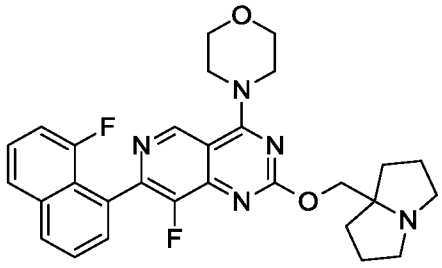


8-фтор-4-(2-фтор-7-азаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

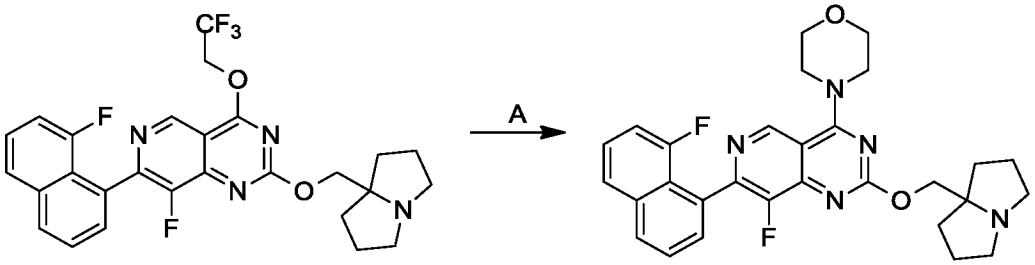


[0000512] Стадия А. 8-фтор-4-(2-фтор-7-азаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-ола (30,0 мг, 51,2 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (113 мг, 512 мкмоль, 112 мкл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили 10 мл воды при 20 °С, а затем экстрагировали EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3 мл × 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 мин), получая 8-фтор-4-(2-фтор-7-азаспиро[4.5]декан-7-ил)-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (5,11 мг, выход 16,9%). Белое твердое вещество; ^{1}Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,07 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,18 (д, *J* =8,4 Гц, 1Н), 7,93 (д, *J* = 7,9 Гц, 1Н), 7,79 - 7,70 (м, 1Н), 7,67 - 7,52 (м, 2Н), 7,31 (д, *J* = 7,5, 13,3 Гц, 1Н), 5,28 - 5,07 (м, 1Н), 4,10 - 3,96 (м, 3Н), 3,89 - 3,76 (м, 2Н), 3,63 (д, *J* = 13,0 Гц, 1Н), 2,98 - 2,87 (м, 2Н), 2,58 - 2,52 (м, 2Н), 1,98 - 1,64 (м, 15Н), 1,62 - 1,50 (м, 3Н). ^{1}Н ЯМР (400МГц, MeOD-d_4) δ = 9,04 (с, 1Н), 8,11 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,85 (д, *J* = 7,9 Гц, 1Н), 7,74 - 7,66 (м, 1Н), 7,61 (д, *J* = 1,0, 7,2 Гц, 1Н), 7,53 (д, *J* = 5,0, 8,0 Гц, 1Н), 7,19 (д, *J* = 7,7, 13,0 Гц, 1Н), 5,27 - 5,05 (м, 1Н), 4,28 (с, 2Н), 4,22 - 4,07 (м, 1Н), 4,02 - 3,87 (м, 2Н), 3,78 (д, *J* = 2,8, 12,9 Гц, 1Н), 3,18 - 3,08 (м, 2Н), 2,76 (д, *J* = 6,6, 10,5 Гц, 2Н), 2,13 - 1,82 (м, 14Н), 1,81 - 1,70 (м, 4Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z 588,2.

ПРИМЕР 49

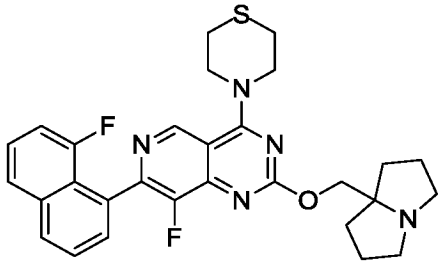


4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)морфолин

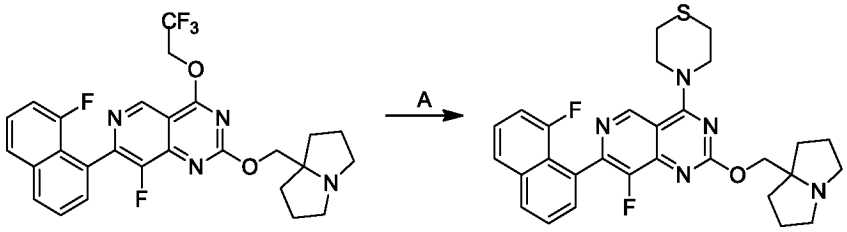


[0000513] Стадия A. 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)морфолин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 52,0 мкмоль, соль муравьиной кислоты), морфолина (9,07 мг, 104 мкмоль, 9,16 мкл), DIEA (26,9 мг, 208 мкмоль, 36,3 мкл) и 4Å молекулярных сит (5 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 1,5 ч. После завершения смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (7,45 мг, выход 27%, 0,4 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). Белое твердое вещество с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d): δ 9,04 (с, 1H), 7,99 (тд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (м, 2H), 7,45 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,12 - 4,01 (м, 4H), 3,94 - 3,89 (м, 4H), 3,65 - 3,59 (м, 2H), 2,84 (тд, *J* = 6,8, 10,8 Гц, 2H), 2,34 - 2,23 (м, 2H), 2,14 - 2,07 (м, 2H), 2,05 - 1,98 (м, 2H), 1,92 - 1,83 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = -112,256. -138,683. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 518,2.

ПРИМЕР 50



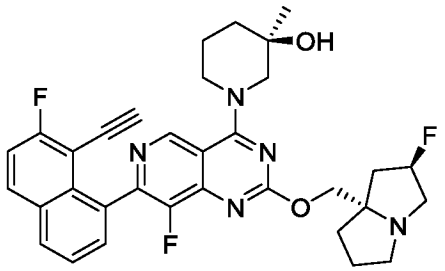
4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тиоморфолин



[0000514] Стадия A. 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тиоморфолин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30 мг, 56,6 мкмоль), тиоморфолина (18 мг, 174 мкмоль), DIPEA (30 мкл) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 19%-49%, 10 минут) с получением продукта в виде белого твердого вещества (14,5 мг, выход 45%, 0,3 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,05 (с, 1Н), 8,18 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,93 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,74 (шир. т, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,64-7,58 (м, 2Н), 7,31 (шир. дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1Н), 4,19 (шир. с, 4Н), 4,10 (с, 2Н), 2,98-2,91 (м, 6Н), 2,60-2,57 (м, 2Н), 1,92-1,78 (м, 6Н), 1,61-1,58 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z 534,2.

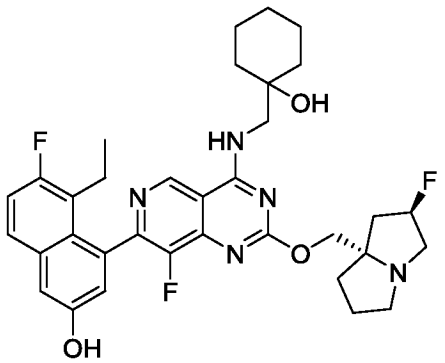
ПРИМЕР 51



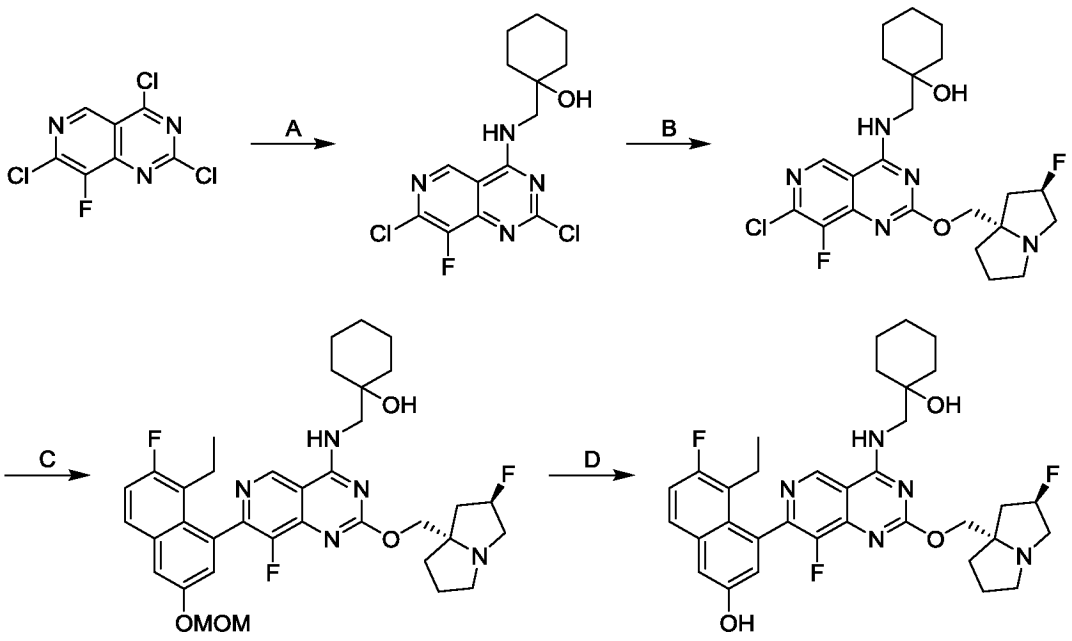
(R)-1-(7-(8-этинил-7-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[0000515] Синтезировали согласно примеру 16, стадии A-C. Желтое твердое вещество; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,24-9,03 (м, 1Н), 8,19-8,06 (м, 2Н), 7,74-7,58 (м, 2Н), 7,51-7,36 (м, 1Н), 5,47-5,21 (м, 1Н), 4,67-4,57 (м, 2Н), 4,41-4,23 (м, 3Н), 3,68-3,62 (м, 1Н), 3,52-3,34 (м, 2Н), 3,29-3,18 (м, 2Н), 3,10-2,98 (м, 1Н), 2,44-2,11 (м, 4Н), 2,08-1,97 (м, 2Н), 1,95-1,65 (м, 4Н), 1,27 (д, *J* = 19,6 Гц, 3Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z 588,3.

ПРИМЕР 52



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(((1-гидроксициклогексил)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0000516] Стадия A 1-(((2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил) циклогексанол: К смеси 1-(аминометил)циклогексанола (256 мг, 1,98 ммоль) и 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (500 мг, 1,98 ммоль) в DMA (6 мл) добавляли DIEA (768 мг, 5,94 ммоль) одной порцией при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая 1-(((2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанол (530 мг, выход 77%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,37 (шир. с, 1H), 9,31 (с, 1H), 4,53 (шир. с, 1H), 3,58 (с, 2H), 1,63-1,35 (м, 9H), 1,30-1,15 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 345,1.

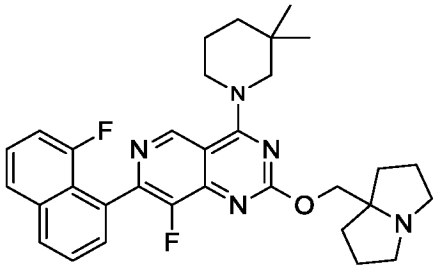
[0000517] Стадия B 1-(((7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанол: К смеси ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (346 мг, 2,17 ммоль) и 1-(((2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанола (500 мг, 1,45 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли DIEA (561 мг, 4,35 ммоль) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 95 °C и перемешивали в течение 12 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая 1-(((7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанол (630 мг, выход 91%). В виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 468,2.

[0000518] Стадия C 1-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2- (((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанол: К смеси 2-(8-этил-7-фтор-3- (метоксиметокси)нафталин-

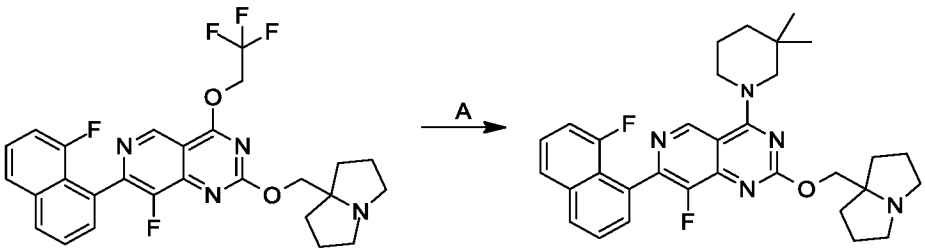
1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (200 мг, 427 мкмоль) и 1-(((7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанола (200 мг, 555 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 855 мкл) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Затем добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (46,7 мг, 64,1 мкмоль). Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая 1-(((7-(8-этил-7-фтор-3- (метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанол (110 мг, выход 36%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 666,2.

[0000519] Стадия D 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(((1-гидроксициклогексил)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: Смесь 1-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)циклогексанола (90 мг, 135 мкмоль) и HCl•диоксана (4 М, 4,50 мл) в ACN (0,5 мл) перемешивали при 20 °C в течение 10 мин. После завершения реакции остаток концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 18%-48%, 5 мин), получая 5-этил-6-фтор-4- (8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(((1-гидроксициклогексил)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (52,3 мг, выход 60%, 0,35 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,93 (шир. с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 6,0 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 8,99 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,56 (шир. с, 1H), 4,15 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4,08 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,20-1,95 (м, 4H), 1,89-1,72 (м, 3H), 1,65-1,35 (м, 10H), 1,28-1,18 (м, 1H), 0,72 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,3.

ПРИМЕР 53

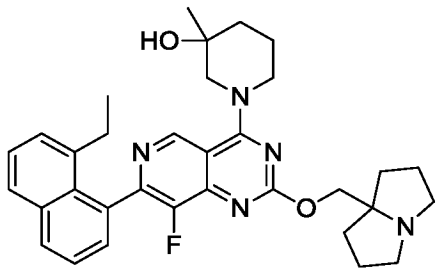


4-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

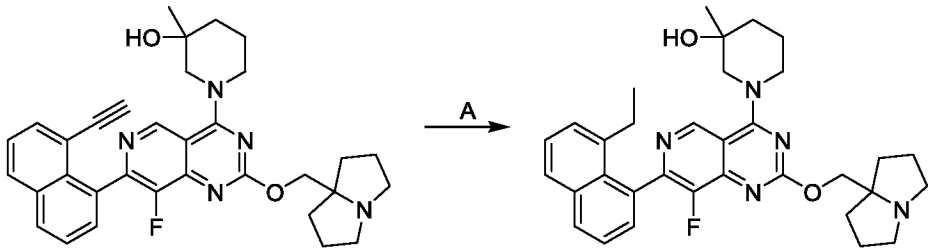


[0000520] Стадия А. 4-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 188 мкмоль) и DIEA (73,1 мг, 565 мкмоль, 98,5 мкл) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 3,3-диметилпиперидин (42,7 мг, 377 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали при 20 °C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 мин), получая 4-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (32,8 мг, выход 29%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,08-3,94 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 2H), 2,26-2,15 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 4H), 1,98-1,86 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 2H), 1,03 (шир. д, *J* = 4,0 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 544,3.

ПРИМЕР 54



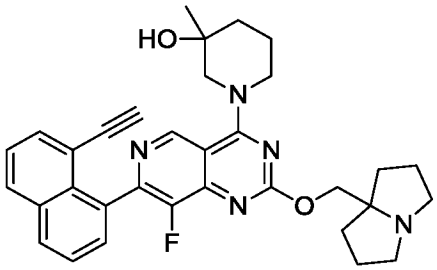
1-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



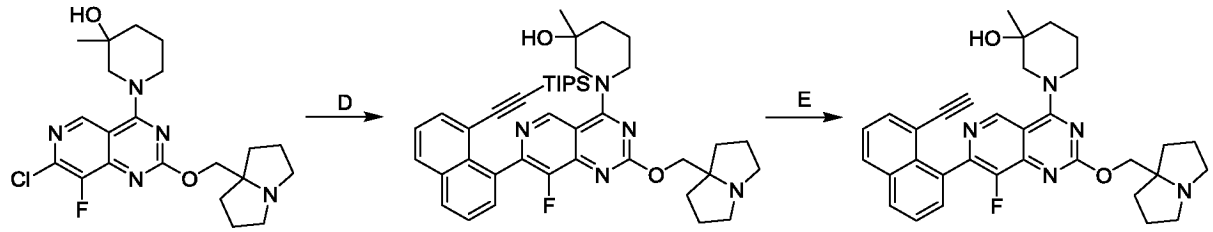
[0000521] Стадия А. 1-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К

раствору 1-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (65 мг, 118 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (10 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и продували H_2 3 раза и перемешивали при 25 °C в течение 18 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 минут) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (13,1 мг, выход 18%, 0,9 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО+D_2O) δ = 9,20 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 6,8, 12,8 Гц, 2H), 4,46-4,39 (м, 3H), 4,09 (шир. дд, *J* = 13,6, 19,2 Гц, 1H), 3,57 (дд, *J* = 13,2, 42,4 Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 3H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,32-2,22 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 12H), 1,15 (д, *J* = 11,6 Гц, 3H), 0,83-0,78 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 556,3.

ПРИМЕР 55



1-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

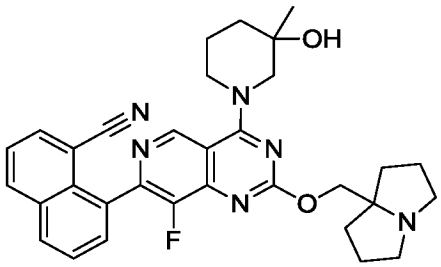


[0000522] Стадия A. 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (115 мг, 264 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 550 мкл) в ТГФ (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Добавляли триизопропил-[2-[8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтил]этинил]силан (130 мг, 299 мкмоль) с последующим добавлением cataCXium-A-Pd-G3 (20 мг, 27,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Объединенную реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл × 4). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4.

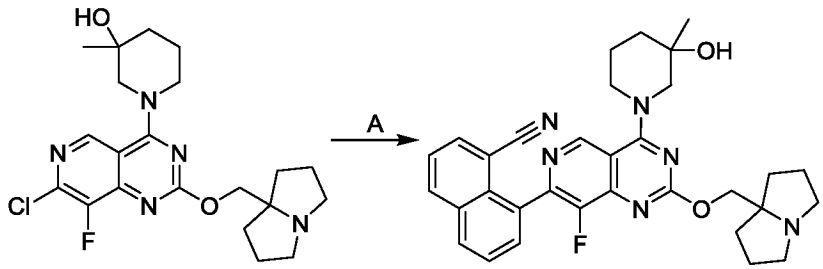
Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 1/1] с получением продукта в виде желтой смолы (131 мг, 65%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 708,4.

[0000523] Стадия B. 1-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (59 мг, 83,3 мкмоль) и CsF (127 мг, 833 мкмоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 29%-59%, 10 мин) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (19,6 мг, 42%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,14 (д, *J* = 60,4 Гц, 1H), 8,14 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,73-7,56 (м, 4H), 4,78-4,72 (м, 1H), 4,46-4,26 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 3H), 3,68 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 3,59 (т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,56-2,54 (м, 3H), 1,90-1,70 (м, 10H), 1,58-1,55 (м, 2H), 1,16 (д, *J* = 15,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 552,3.

ПРИМЕР 56



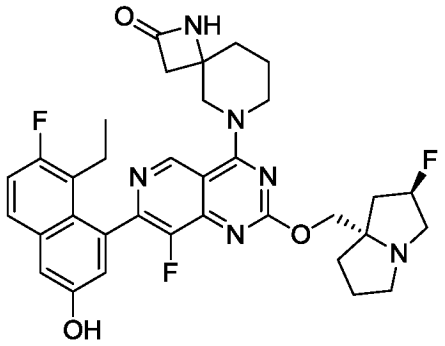
8-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрил



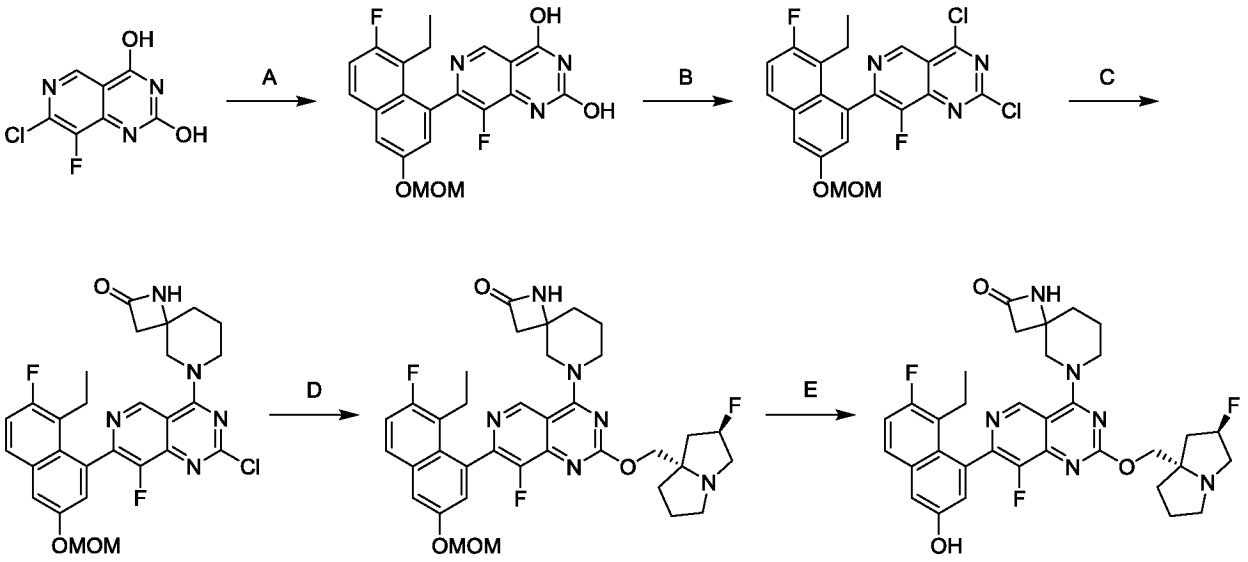
[0000524] Стадия A. 8-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрил: К раствору 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 115 мкмоль) и 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (48,0 мг, 172 мкмоль) в толуоле (2,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 M, 229 мкл) и cataCXium-A-Pd-G3 (12,53 мг, 17,20 мкмоль).

Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часа. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 мин) с получением 8-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрила (22,0 мг, выход 33%, 0,6 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА); Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (с, 1H), 8,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,14 (дд, J = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,77-7,70 (м, 1H), 4,33-4,25 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,03 (шир. д, J = 13,2 Гц, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,66-2,57 (м, 2H), 2,08-1,99 м, 1H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,88-1,76 (м, 4H), 1,75-1,58 (м, 5H), 1,17 (шир. с, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 553,3.

ПРИМЕР 57



6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он



[0000525] Стадия A. 7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол: К смеси 7-хлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола, 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (14,0 г, 39,0 ммоль) и K_3PO_4 (1,5 М, 46,4 мл) в EtOH (140 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (1,39 г, 1,90 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали, а затем нагревали до 78 °C в течение 9,5 ч в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Затем смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), затем фильтровали. добавляли 100 мл воду, а органический слой отделяли. Затем водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (120 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (2,34 г, выход 24%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 414,1.

[0000526] Стадия B. 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь $POCl_3$ (278 мг, 1,81 ммоль, 169мкл) в толуоле (3 мл) добавляли DIEA (141 мг, 1,09 ммоль,190 мкл) и 7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола (150 мг, 363 мкмоль), а смесь перемешивали при 110 °C в течение 25 мин. После завершения смесь концентрировали в вакууме, а значение pH доводили до 8 с помощью охлажденного раствора $NaHCO_3$. Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом (8 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (164 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Коричневое масло.

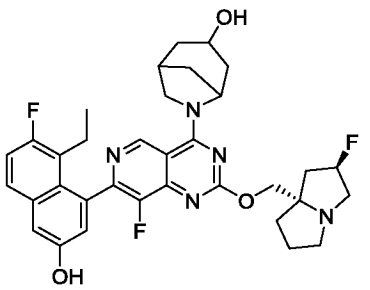
[0000527] Стадия C. 8-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-1,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-он. К смеси 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (147 мг, 326 мкмоль) и DIEA (127 мг, 979 мкмоль, 171 мкл) в дихлорметане (2 мл) добавляли 1,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (45,8 мг, 326 мкмоль) при - 40 °C, а смесь перемешивали при - 40 °C в течение 20 мин. После завершения смесь гасили водой (10 мл) и фильтровали. Затем фильтрат дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (6 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 8-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-

(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-1,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (54,0 мг, выход 27% за две стадии). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 554,2.

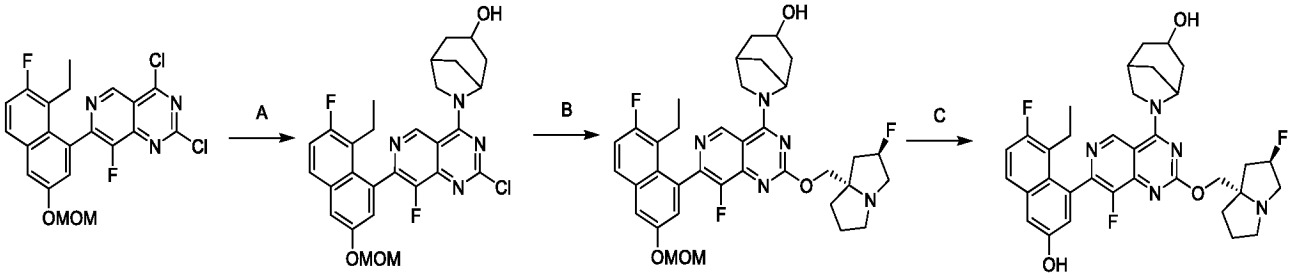
[0000528] Стадия D. 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он. Смесь 8-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-1,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (50,0 мг, 90,3 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (43,1 мг, 271 мкмоль), DIEA (35,0 мг, 271 мкмоль, 47,2 мкл) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 22 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (36,0 мг, выход 55%). Желтое твердое вещество. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 677,4.

[0000529] Стадия E. 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он. К смеси 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (37,0 мг, 54,7 мкмоль) и дихлорметана (0,5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Значение pH доводили до 9 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Water s Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35% - 65%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (14,3 мг, выход 41%). Желтое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 9,08 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,39 - 5,22 (м, 1H), 4,42 - 4,24 (м, 4H), 4,02 - 3,92 (м, 1H), 3,85 - 3,68 (м, 1H), 3,28 - 3,11 (м, 3H), 3,05 - 2,97 (м, 1H), 2,92 - 2,83 (м, 1H), 2,78 - 2,70 (м, 1H), 2,51 - 2,09 (м, 6H), 2,04 - 1,90 (м, 6H), 0,79 (тд, *J* = 2,4, 7,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -121,066, -138,847, - 173,641; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 633,3.

ПРИМЕР 58



6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7a*S*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол



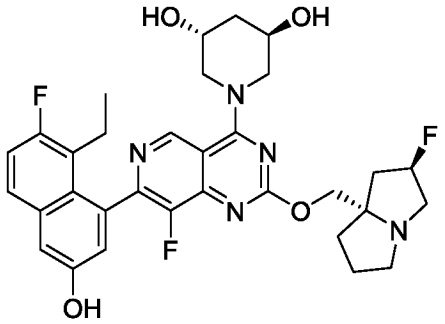
[0000530] Стадия A. 6-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо [4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол: К раствору 2,4-дихлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (163 мг, 362 мкмоль) и DIPEA (297 мг, 2,30 ммоль) в ДХМ (2 мл) медленно добавляли 6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (33 мг, 259 мкмоль) в ДХМ (1 мл) при **-40** °C. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли водой (5мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 4). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 2/3] с получением продукта в виде красного масла (88 мг, 39%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 541,2.

[0000531] Стадия B. 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол: Смесь 6-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (66 мг, 122 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (78 мг, 490 мкмоль), DIPEA (52 мг, 402 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (40 мг, 40,7 мкмоль) в диоксане (1 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 95 °C в течение 48 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали. Остаток промывали ДХМ (1 мл x 5). Объединенную ДХМ фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная

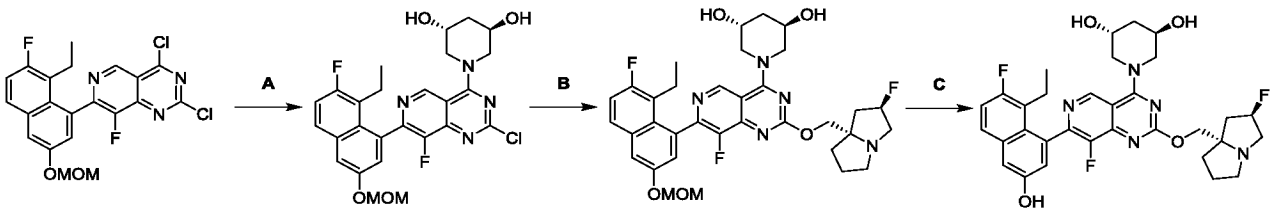
кислота)/ацетонитрил = 12/13] с получением продукта в виде желтого масла (48 мг, 59%). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 664,3.

[0000532] Стадия C. 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол: К раствору 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (58 мг, 87,4 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли по каплям ТФУ (2,5 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали между 0 и 15 °C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (4 мл), и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл) при 0 °C. Остаток промывали ДХМ (4 мл × 4), а объединенную ДХМ фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 42%-72%, 10 мин) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. (10 мг, 18%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,27 - 9,24 (м, 1H), 7,68 - 7,66 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 7,04 (шир. дд, *J* = 2,0, 12,4 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,34 - 4,22 (м, 4H), 4,13 (шир. с, 1H), 3,22 (шир. д, *J* = 14,0 Гц, 2H), 3,02 – 3,00 (м, 1H), 2,77 - 2,64 (м, 2H), 2,47 - 1,81 (м, 14H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). F ЯМР (376 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = -121, -138, -173. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 620,3.

ПРИМЕР 59



(3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диол



[0000533] Стадия A. (3R,5R)-1-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диол: К смеси 2,4-дихлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг,

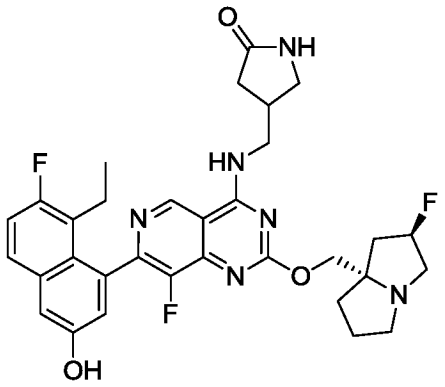
444 мкмоль) и DIEA (287 мг, 2,22 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли (3R,5R)-пиперидин-3,5-диол (47,8 мг, 311 мкмоль, HCl) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь распределяли между дихлорметаном (6 мл) и водой (5 мл), а водный слой экстрагировали дихлорметаном (5 мл) еще один раз. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (3R,5R)-1-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диола (85,0 мг, выход 34%). Желтое масло; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 531,2.

[0000534] Стадия B. (3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диол. К смеси (3R,5R)-1-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диола (75,0 мг, 141 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (45,0 мг, 282 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (30,0 мг) в диоксане (1,5 мл) добавляли DIEA (54,8 мг, 424 мкмоль), а смесь перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением (3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диола (45,0 мг, выход 45%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 654,1.

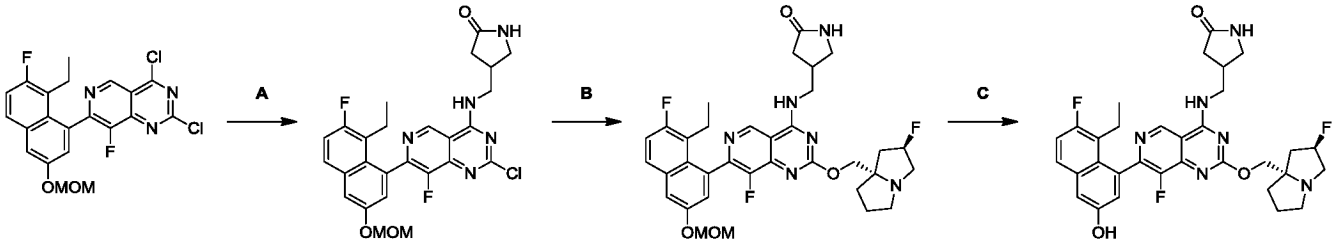
[0000535] Стадия C. (3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диол. К раствору (3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диола (42,0 мг, 64,3 мкмоль) в дихлорметане (0,8 мл) добавляли ТФУ (1,47 г, 12,9 ммоль), а смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь концентрировали, а pH доводили до 8 насыщ. $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали этилацетатом (8 мл × 2), а объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%:

29% - 59%, 10 мин) с получением (3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диола (15,71 мг, выход 40%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,26 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 - 7,02 (м, 1H), 5,46 - 5,31 (м, 1H), 4,51 - 4,34 (м, 2H), 4,30 - 4,21 (м, 4H), 3,86 - 3,76 (м, 2H), 3,55 - 3,47 (м, 1H), 3,56 - 3,35 (м, 2H), 3,20 - 3,10 (м, 1H), 2,52 - 2,05 (м, 7H), 2,04 - 1,93 (м, 3H), 0,84 - 0,75 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 610,2.

ПРИМЕР 60



4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он

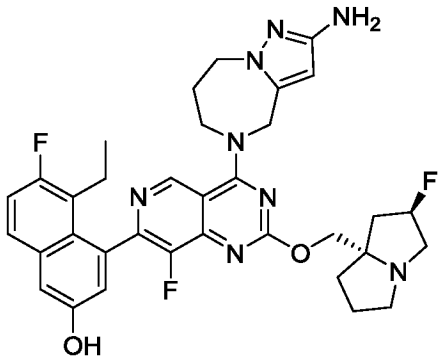


[0000536] Стадия A. 4-(((2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он: К смеси 2,4-дихлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (170 мг, 378 мкмоль) и DIEA (244 мг, 1,89 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 4-(аминометил)пирролидин-2-он (34,5 мг, 302 мкмоль) при -40 °C, а смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 59%). Белое твердое вещество с металлическим оттенком; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 528,2.

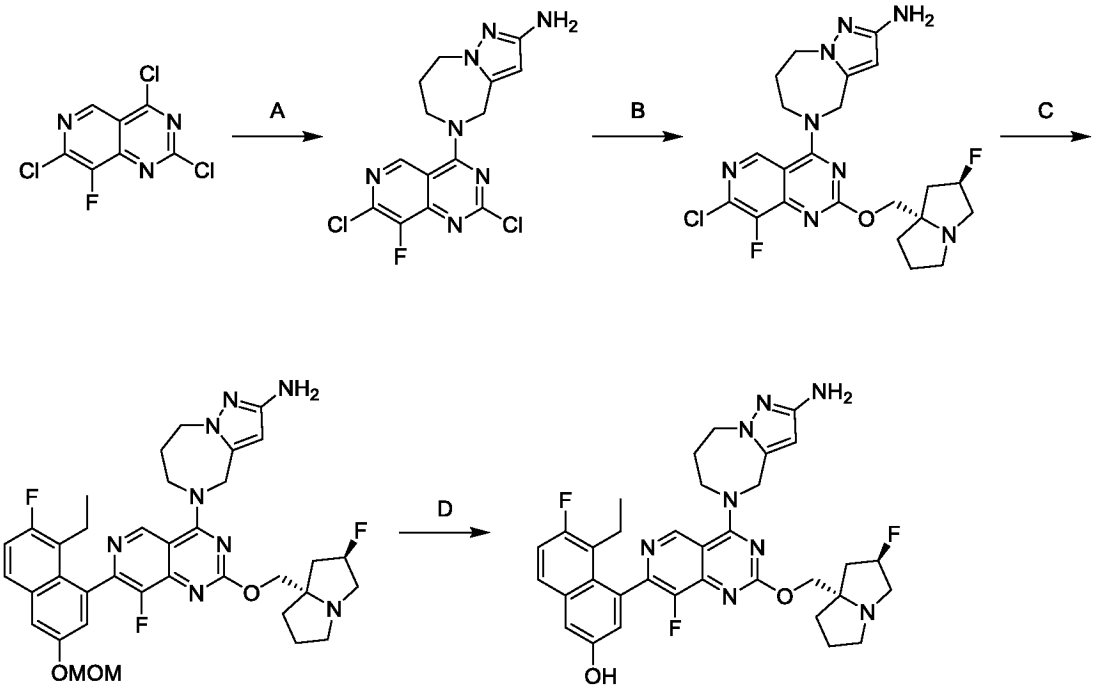
[0000537] Стадия B. 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он: К смеси 4-(((2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (110 мг, 208 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (66,3 мг, 417 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (5,0 мг) в диоксане (1,5 мл) добавляли DIEA (80,8 мг, 625 мкмоль), а смесь перемешивали при 90 °C в течение 15 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (83,0 мг, выход 59%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 651,2.

[0000538] Стадия C. 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он: К раствору 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (78,0 мг, 120 мкмоль) в дихлорметане (0,8 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль), а смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь концентрировали, а pH доводили с помощью насыщ. $NaHCO_3$ до 8. Смесь экстрагировали этилацетатом (8 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 29% - 59%, 10 мин) с получением 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (25,04 мг, выход 34%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,18 (с, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,46 - 5,28 (м, 1H), 4,46 - 4,31 (м, 2H), 3,89 - 3,76 (м, 2H), 3,67 - 3,58 (м, 1H), 3,51 - 3,34 (м, 3H), 3,30 (шир. с, 1H), 3,17 - 3,00 (м, 2H), 2,62 - 2,15 (м, 7H), 2,11 - 1,94 (м, 3H), 0,81 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 607,2.

ПРИМЕР 61



4-(4-(2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



[0000539] Стадия A. 5-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (280 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (717 мг, 5,5 ммоль, 966 мкл) в дихлорметане (1 мл) добавляли 5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин (118 мг, 776 мкмоль) при -40 °C, а смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. После завершения смесь гасили водой (3 мл) и фильтровали. Затем смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (474 мг, неочищенный). Коричневое масло; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 368,0.

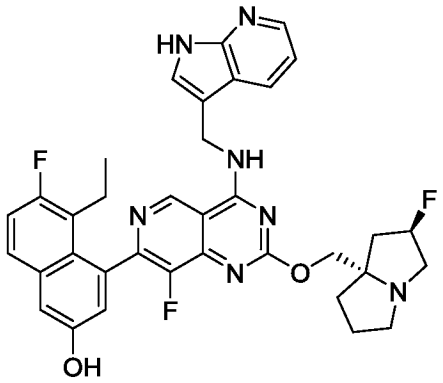
[0000540] Стадия B. 5-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: Смесь 5-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (454 мг, 1,2 ммоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (589 мг, 3,7 ммоль), DIEA (478 мг, 3,7 ммоль,644 мкл) и 4Å молекулярных сит (400 мг) в диоксане (1 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 5-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (80 мг, выход 9% за две стадии). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 491,2.

[0000541] Стадия C. 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К смеси 5-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (70 мг, 143 мкмоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (67 мг, 185 мкмоль), K_3PO_4 (1,5 M, 285 мкл) в ТГФ (1 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (10 мг, 14 мкмоль) в атмосфере N2, а смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 часов. После завершения смесь гасили водой (2 мл). Затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (53 мг, выход 43%). Желтое твердое вещество; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 689,4.

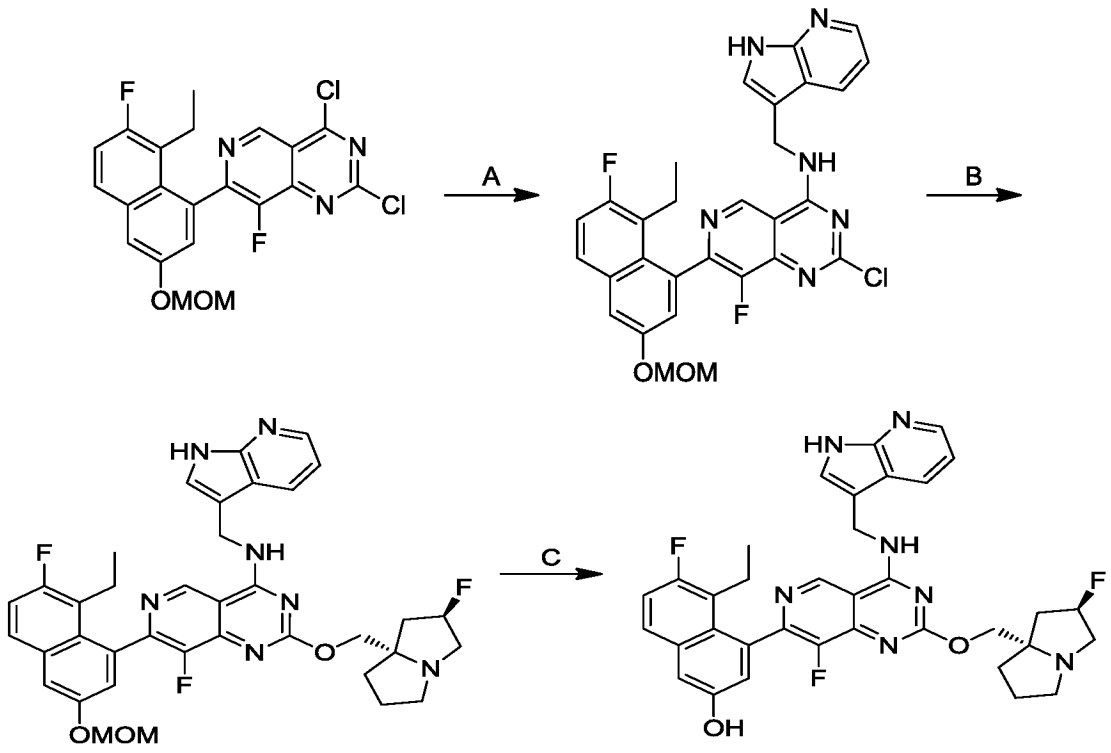
[0000542] Стадия D. 4-(4-(2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол. 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин (14 мг, 20 мкмоль) добавляли к HCl•MeOH (4,0 ммоль,1 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Значение pH доводили до 9,0 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4.

Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 мин) с получением 4-(4-(2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (4,58 мг, выход 34%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,19 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,39 - 5,22 (м, 1H), 5,18 - 5,07 (м, 2H), 4,40 - 4,21 (м, 6H), 3,24 - 3,11 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 2,43 - 2,30 (м, 4H), 2,27 - 2,07 (м, 4H), 2,05 - 1,86 (м, 3H), 0,83 - 0,75 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z 645,3.

ПРИМЕР 62



4-(4-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



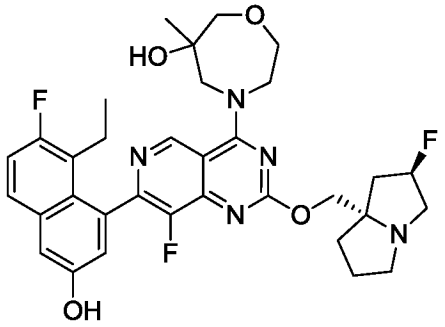
[0000543] Стадия A. N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 2,4-дихлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (163 мг, 362 мкмоль) и DIPEA (148 мг, 1,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанамин (44 мг, 200 мкмоль, 2HCl) и DIPEA (74,2 мг, 574 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) по каплям при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 2/3] с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг, выход 57%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 561,1.

[0000544] Стадия B. N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: Смесь N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (150 мг, 267 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (128 мг, 804 мкмоль), DIPEA (104 мг, 804 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (60 мг) в диоксане (2,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 95 °C в течение 48 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite. Фильтр-прессную лепешку промывали ДХМ (10 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 1/1] с получением продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 54%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 684,3.

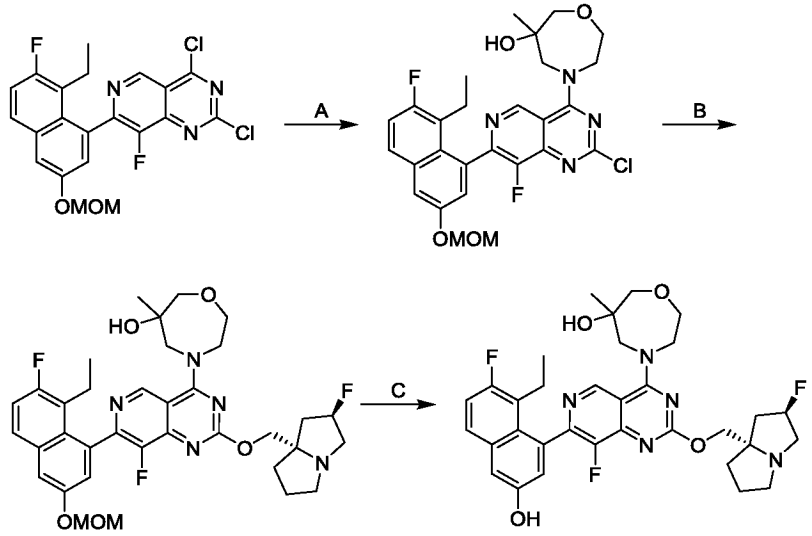
[0000545] Стадия C. 4-(4-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К раствору N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 146 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (2,5 мл) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали между 0 и 15 °C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка при комнатной температуре. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и воде (5 мл). pH смеси доводили до 9 с помощью твердого $NaHCO_3$ ниже 5 °C. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; A:

[вода (10 мМ NH_4HCO_3)]; B: CAN, B%: 40%-70% на протяжении 10 минут) с получением продукта в виде белого твердого вещества (53,4 мг, выход 55%). ВЭЖХ: >99% ее, Chiralcel OJ-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: CO_2, B: MeOH (масс./ 0,05% DEA), от 5% до 40%, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 2,009 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,59 (с, 1H), 9,91 (шир. с, 1H), 9,39 - 9,29 (м, 2H), 8,23 - 8,14 (м, 2H), 7,55 - 7,54 (м, 1H), 7,77 - 7,73 (м, 1H), 7,39 - 7,24 (м, 2H), 7,11 - 6,98 (м, 2H), 5,29 (д, *J* = 53,6 Гц, 1H), 4,94 - 4,90 (м, 2H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 3,10 - 3,08 (м, 2H), 3,08 – 3,07 (м, 1H), 3,07 – 3,01 (м, 1H), 2,10 - 1,78 (м, 8H), 0,73 - 0,64 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6): δ -119, -139, -172; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 640,3.

ПРИМЕР 63



4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



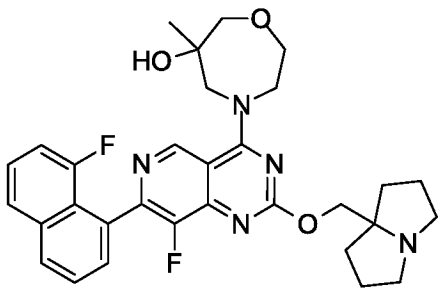
[0000546] Стадия A. 4-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (189 мг, 420 мкмоль) и DIEA (217 мг, 1,68 ммоль, 292 мкл) в дихлорметане (2 мл) добавляли 6-метил-1,4-оксазепан-6-ол (49,5 мг, 378 мкмоль) при - 40 °C, а смесь перемешивали при - 40 °C в течение 20 мин. После завершения смесь гасили водой (8 мл) и фильтровали. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (8 мл X 2). Объединенный органический слой

сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 4-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (103 мг, выход 44%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 545,2.

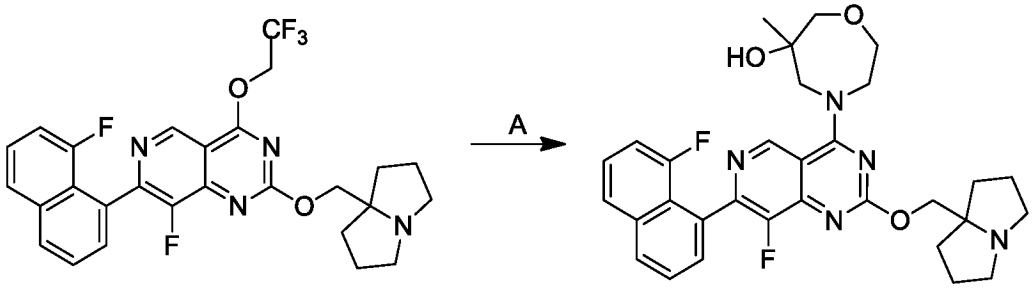
[0000547] Стадия B. 4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь 4-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (103 мг, 189 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (90,3 мг, 567 мкмоль), DIEA (73,3 мг, 567 мкмоль, 98,8 мкл) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в диоксане (1 мл) перемешивали при 90 °C в течение 21 ч. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] к указанному в заголовке соединению (92,0 мг, выход 73%). Желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 668,3.

[0000548] Стадия C. 4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси 4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (84,0 мг, 125,8 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл) при 0 °C, а смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Значение pH доводили до 9 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Остаток концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Shim-pack C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 19% - 39%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (26,9 мг, выход 33%, 0,2 соль муравьиной кислоты). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ 9,61 - 9,56 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 13,6 Гц, 1H), 5,54 - 5,37 (м, 1H), 4,63 - 4,44 (м, 5H), 4,25 - 4,14 (м, 1H), 4,07 - 3,85 (м, 3H), 3,74 - 3,66 (м, 2H), 3,65 - 3,56 (м, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 2,60 - 2,37 (м, 3H), 2,33 - 2,03 (м, 5H), 1,28 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 0,84 - 0,76 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 624,3.

ПРИМЕР 64

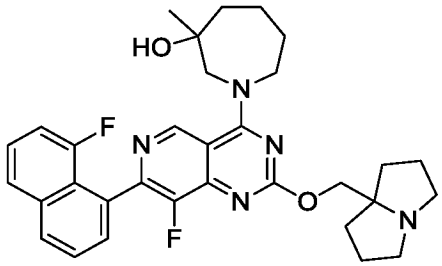


4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

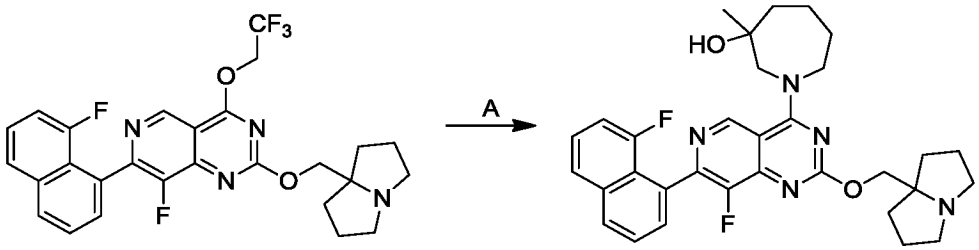


[0000549] Стадия A. 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30 мг, 56 мкмоль), 6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (15 мг, 113 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (5,0 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (22 мг, 169 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин) и (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 25% - 55%, 8 мин) с получением 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (3,93 мг, выход 12%). Желтое твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,04 - 8,00 (м, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,44 (м, 3H), 7,14 (шир. дд, J = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 5,64 - 5,21 (м, 1H), 4,73 - 4,61 (м, 1H), 4,56 - 4,43 (м, 1H), 4,39 - 4,22 (м, 2H), 4,05 - 3,80 (м, 3H), 3,76 - 3,52 (м, 3H), 3,26 - 3,08 (м, 2H), 2,79 - 2,57 (м, 2H), 2,14 - 2,01 (м, 2H), 1,93 - 1,84 (м, 4H), 1,81 - 1,74 (м, 2H), 1,42 - 1,34 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 562,2.

ПРИМЕР 65

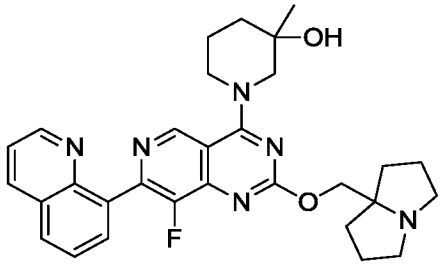


1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилазепан-3-ол

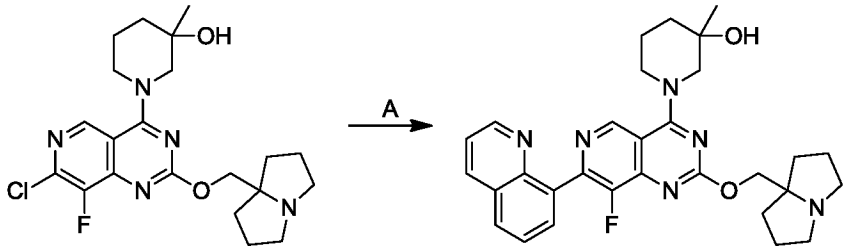


[0000550] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилазепан-3-ол: 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (50,0 мг, 94,3 мкмоль, 1,0 экв.), DIEA (60,9 мг, 471 мкмоль, 82,1 мкл, 5,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (5,00 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли к 3-метилазепан-3-олу (24,4 мг, 189 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота муравьиная кислота), B: ACN, B%: 19%-49% на протяжении 10 мин] с получением 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилазепан-3-ола (12,6 мг, выход 15%). В виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,45 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 4,57-4,51 (м, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,37-4,24 (м, 1H), 3,98-3,81 (м, 2H), 3,50-3,38 (м, 2H), 3,11-2,97 (м, 2H), 2,29-2,13 (м, 3H), 2,13-1,98 (м, 5H), 1,98-1,88 (м, 3H), 1,87-1,67 (м, 3H), 1,42-1,31 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 560,2.

ПРИМЕР 66

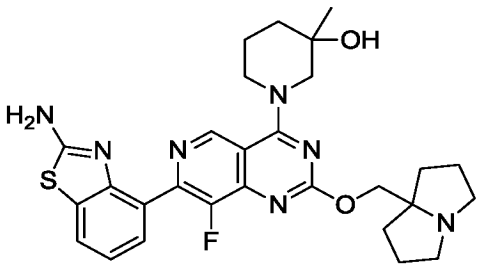


1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(хинолин-8-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

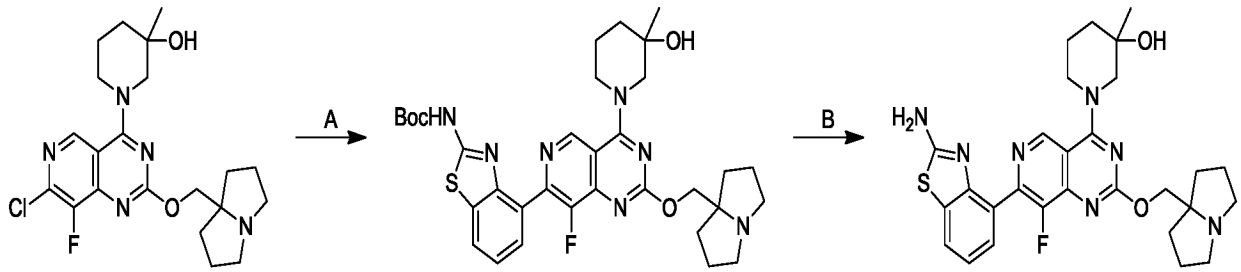


[0000551] Стадия A. 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(хинолин-8-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 229 мкмоль), хинолин-8-илбороновой кислоты (79,4 мг, 459 мкмоль, 79,4 мкл), Na_2CO_3 (72,9 мг, 688 мкмоль) и бромида тетрабутиламмония (74,0 мг, 229 мкмоль) в 1,2-диметоксиэтане (3,0 мл), EtOH (3,0 мл) и воде (1,0 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (53,0 мг, 45,9 мкмоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота муравьиная кислота), B: ACN, B%: 8%-38% на протяжении 7 мин] с получением 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(хинолин-8-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (7,25 мг, выход 5,8%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,29 (с, 1H), 8,85-8,79 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,50-8,45 (м, 1H), 8,15 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98-7,71 (м, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 4,59 (шир. д, *J* = 12,8 Гц, 3H), 4,34 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 3H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,27-2,19 (м, 2H), 2,16-1,91 (м, 7H), 1,89-1,75 (м, 3H), 1,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 529,3.

ПРИМЕР 67



1-(7-(2-аминобензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

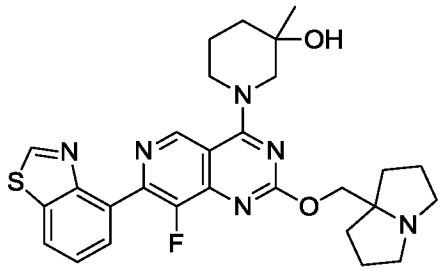


[0000552] Стадия A. трет-бутил-(4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамат: К смеси 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (150 мг, 344 мкмоль), (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензо[d]тиазол-4-ил)бороновой кислоты (202 мг, 688 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 М, 688 мкл) в ТГФ (2,0 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (31,2 мг, 34,4 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (10 мл), а смесь экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая трет-бутил-(4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамат (190 мг, выход 79%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 650,3.

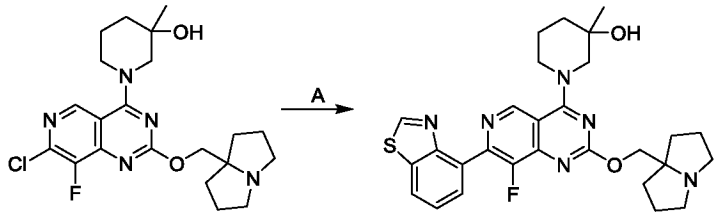
[0000553] Стадия B. 1-(7-(2-аминобензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору трет-бутил-(4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)карбамата (90,0 мг, 139 мкмоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции pH смеси доводили до ~ 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 9%-39% на протяжении 10 мин] с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ [Water s Xbridge 150 × 5 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 20%-50% на протяжении 10 мин] с получением 1-(7-(2-аминобензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (9,54 мг, выход 12%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,26 (с, 1H), 7,77 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,66-4,56 (м, 3H), 4,33 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,76-3,60 (м, 3H), 3,49-

3,39 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,39-2,28 (м, 2H), 2,27-2,07 (м, 7H), 1,92-1,73 (м, 3H), 1,29 (с, 3H); LCMS (ESI, M+1): m/z 550,1.

ПРИМЕР 68

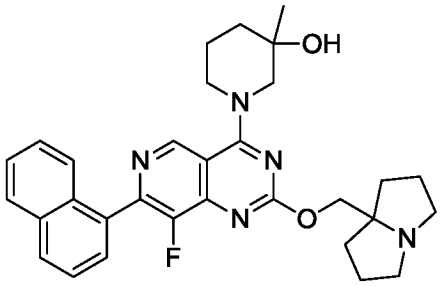


1-(7-(бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

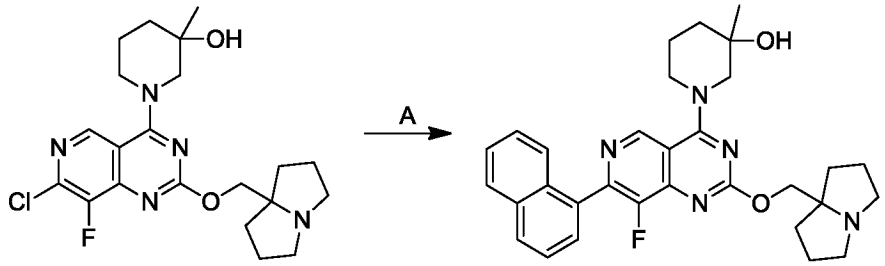


[0000554] Стадия A. 1-(7-(бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 229 мкмоль), бензо[d]тиазол-4-илбороновой кислоты (53,4 мг, 298 мкмоль), K_3PO_4 (1,5 M, 0,5 мл) и [2-(2-аминофенил)фенил]палладия(1+); бис (1-адамантил)-бутил-фосфана; метансульфоната (25,1 мг, 34,4 мкмоль) в ТГФ (2,00 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота муравьиная кислота)-ACN]; B%: 11%-41%, 10 мин) с получением 1-(7-(бензо[d]тиазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (52,32 мг, выход 42%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,36-9,25 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,27 (дд, *J* = 0,8 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 0,8 Гц, 7,2 Гц, 1H), 7,69 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,67-4,59 (м, 3H), 4,40-4,30 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 3H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,36-2,28 (м, 2H), 2,27-2,05 (м, 7H), 1,90-1,74 (м, 3H), 1,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 535,3.

ПРИМЕР 69

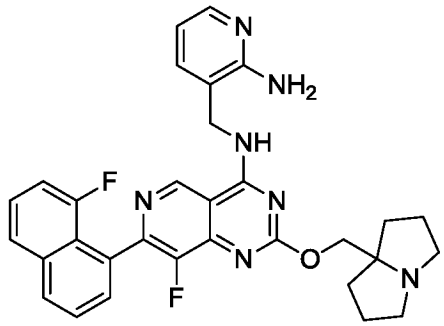


1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

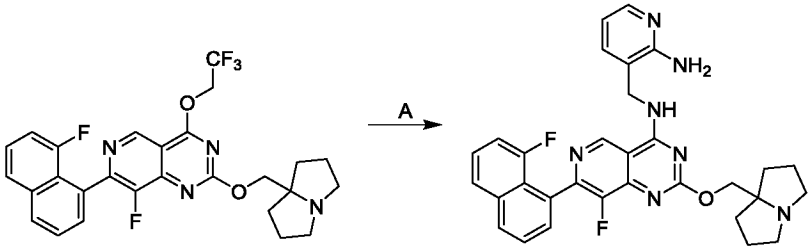


[0000555] Стадия A. 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-олу (50,0 мг, 115 мкмо), нафталин-1-илбороновой кислоты (39,5 мг, 229 мкмоль) и K_3PO_4 (1,50 М в воде, 229 мкл) в ТГФ (1,0 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (8,35 мг, 11,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавили водой (2,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота муравьиная кислота), B: ACN, B%: 17%-47% на протяжении 10 мин] с получением 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (14,9 мг, выход 24%). Желтое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ 9,34 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,09-8,04 (м, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (шир. д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 4,61-4,55 (м, 4H), 4,40-4,34 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 3H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,28-3,22 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,27-2,04 (м, 7H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,30 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 528,3.

ПРИМЕР 70

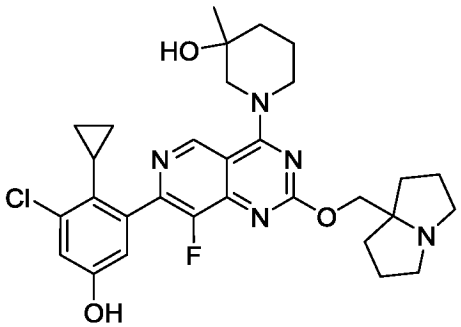


N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

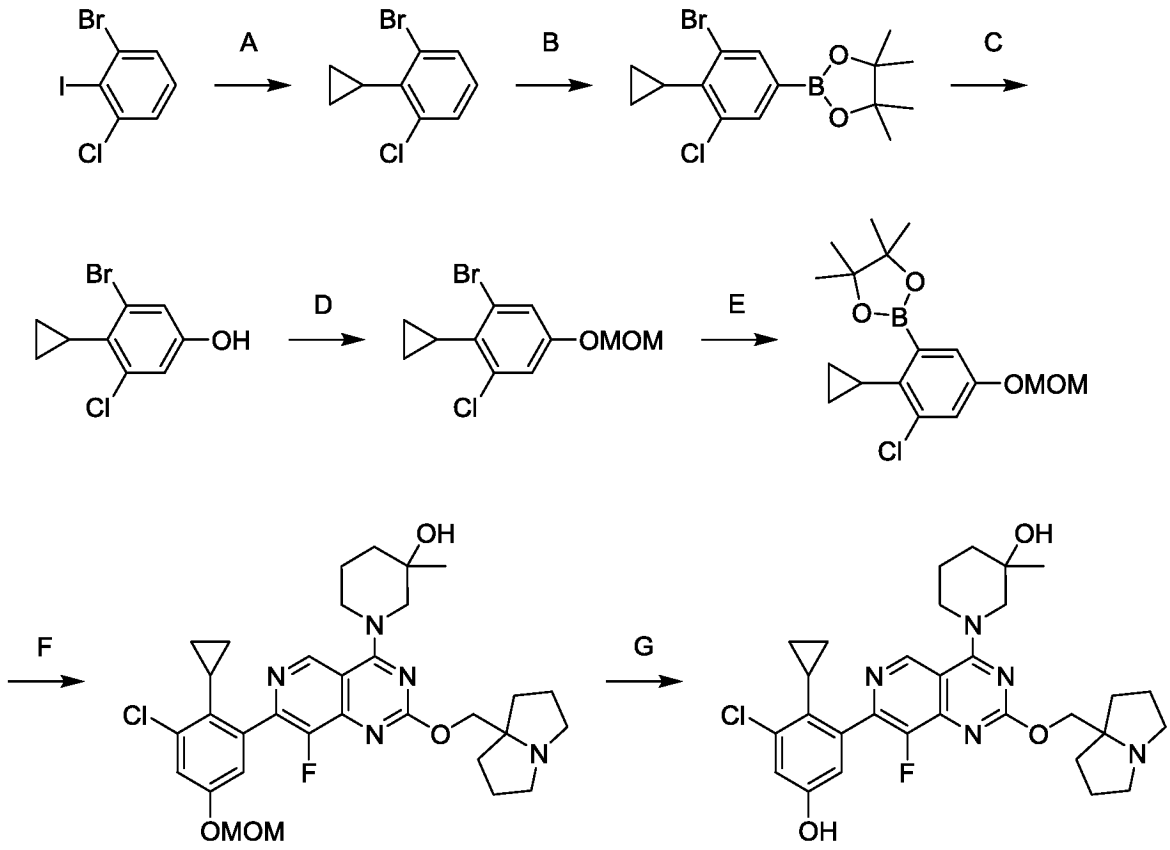


[0000556] Стадия A. N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30 мг, 56,55 мкмоль) и 3-(аминометил)пиридин-2-амина (34,8 мг, 283 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (21,9 мг, 170 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (50 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN];B%: 15%-35%, 10 мин) с получением N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (11,1 мг, выход 35%, 2 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,57-9,26 (м, 2H), 8,30 (шир. с, 2H), 8,19 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,98-7,85 (м, 2H), 7,80-7,69 (м, 1H), 7,65-7,52 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 1H), 7,35-7,22 (м, 1H), 6,56 (дд, J = 5,0, 7,2 Гц, 1H), 6,06-5,88 (м, 2H), 4,65-4,55 (м, 2H), 4,16-4,02 (м, 3H), 3,02-2,87 (м, 3H), 1,97-1,66 (м, 7H), 1,64-1,49 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 554,2.

ПРИМЕР 71



1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000557] Стадия A. 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-бензол: Смесь циклопропилбороновой кислоты (1,62 г, 18,91 ммоль), 1-бром-3- хлор-2-иод-бензола (2 г, 6,30 ммоль), K_3PO_4 (4,82 г, 22,7 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (461 мг, 630 мкмоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 7 часов в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 15 мл и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1/0) с получением 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-бензола в виде бесцветной жидкости (1,6 г, выход 88%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,31 (тт, *J* = 5,4, 8,5 Гц, 1H), 1,69 (тт, *J* = 5,8, 8,4 Гц, 1H), 1,29-1,16 (м, 1H), 1,15-1,06 (м, 3H), 0,84-0,74 (м, 2H), 0,74-0,66 (м, 3H).

[0000558] Стадия B. 2-(3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: Смесь 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (995 мг, 7,77 ммоль,1,13 мл), 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-бензола (600 мг, 2,59 ммоль), [Ir(OMe)(COD)]2 (172 мг, 259 мкмоль) и 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (83,5 мг, 311 мкмоль) в гексане (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Реакционную смесь перемешивали

при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением 2-(3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (782 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,79 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 1,71 (тт, *J* = 5,8, 8,5 Гц, 1H), 1,26 (с, 12H), 1,15-1,09 (м, 2H), 0,72-0,68 (м, 2H).

[0000559] Стадия C. 3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенол: К раствору 2-(3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,12 г, 3,13 ммоль) в воде (4 мл) и ТГФ (8 мл) добавляли AcOH (12,1 г, 200 ммоль, 11,5 мл) и воду $_2$ (2,05 г, 18,1 ммоль, 1,74 мл, чистота 30%). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили $Na_2S_2O_3$ (10% водн., 40 мл) при 0 °C. Смесь экстрагировали этилацетатом 60 мл (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 100 мл и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенола в виде бесцветного масла (700 мг, выход 90%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6,93 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,73-5,49 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,08-1,00 (м, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H).

[0000560] Стадия D. 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)бензол: К раствору хлор(метокси)метана (1,62 г, 20,12 ммоль,1,53 мл), 3-бром-5-хлор-4-циклопропил-фенола (1,2 г, 4,85 ммоль) и DIEA (1,88 г, 14,5 ммоль, 2,53 мл) в ДХМ (15 мл) добавляли хлор(метокси)метан (1,62 г, 20,1 ммоль, 1,53 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 0 °C. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с получением 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)бензола в виде бесцветного масла (923 мг, выход 65%); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,20 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,70 (тт, *J* = 5,7, 8,4 Гц, 1H), 1,17-1,11 (м, 2H), 0,76-0,69 (м, 2H).

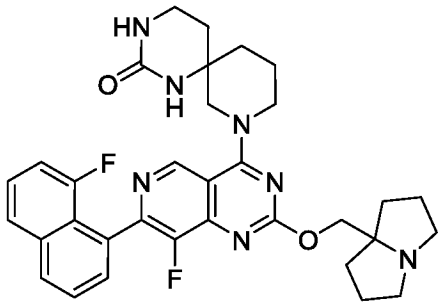
[0000561] Стадия E. 2-[3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: К смеси 1-бром-3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)бензола (300 мг, 1,03ммоль), KOAc (303 мг, 3,09 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,5,5- триметил-4-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (521 мг, 2,06 ммоль) в диоксане (4,5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (75,37 мг, 103 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После завершения реакции к

реакционной смеси добавляли воду (5 мл), а смесь экстрагировали этилацетатом 15 мл (3 × 5 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 15:1) с получением 2-[3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде бесцветного масла (135 мг, выход 39%); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,11-7,08 (м, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 3,46 (с, 3Н), 1,98 (тт, J = 5,6, 8,5 Гц, 1Н), 1,38 (с, 12Н), 1,01-0,95 (м, 2Н), 0,55-0,50 (м, 2Н).

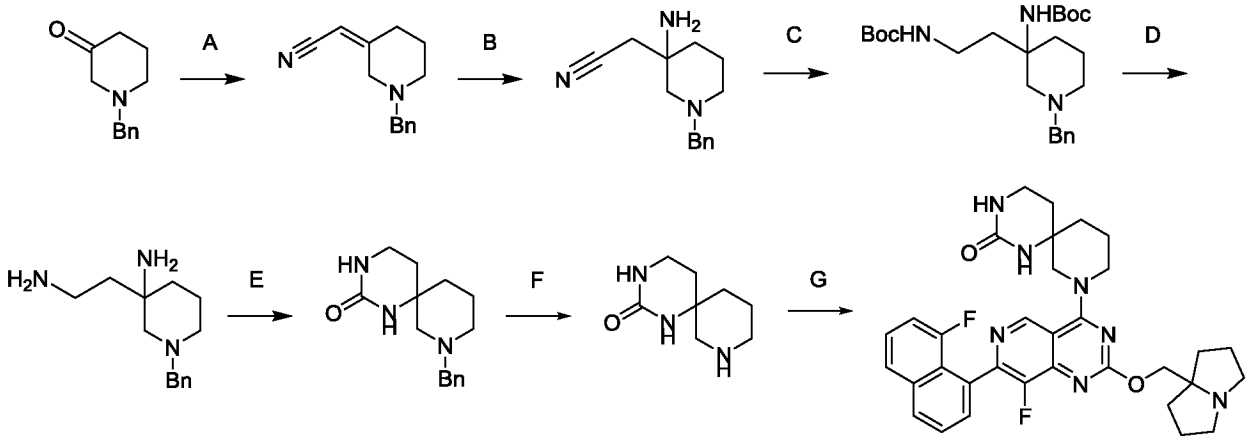
[0000562] Стадия F. 1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 2-[3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил- 1,3,2-диоксаборолана (77,7 мг, 229 мкмоль), 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50 мг, 115 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 229,40 мкл) в ТГФ (0,5 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (8,35 мг, 11,5 мкмоль). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), а смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ: MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (43 мг, выход 61%); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,15 - 9,13 (м, 1Н), 7,20 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 7,08 - 7,06 (м, 1Н), 5,19 - 5,16 (м, 2Н), 4,46 - 4,39 (м, 2Н), 4,39 - 4,34 (м, 3Н), 3,55 - 3,50 (м, 1Н), 3,49 (с, 2Н), 3,47 (с, 3Н), 3,40 (д, J = 13,5 Гц, 1Н), 3,30 (шир. д, J = 6,6 Гц, 2Н), 2,72 (тд, J = 6,8, 10,4 Гц, 2Н), 2,21-2,11 (м, 3Н), 1,97-1,91 (м, 6Н), 1,79-1,71 (м, 4Н), 1,70-1,64 (м, 1Н), 0,67 (шир. с, 2Н), 0,19-0,06 (м, 2Н).

[0000563] Стадия G. 1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40 мг, 65,3 мкмоль) в MeCN (0,8 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 М, 1,8 мл). Перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,5 часа. После завершения смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (**условия FA,** колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 16%-46%,11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19,68 мг, выход 48%, соль FA); ^{1}Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,26 (с, 1Н), 8,53 (шир. с, 1Н), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 2,6 Гц, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 4,58 (шир. с, 1Н), 4,33 (шир. д, J = 13,5 Гц, 1Н), 3,68-3,59 (м, 3Н), 3,43 (шир. т, J = 11,0 Гц, 1Н), 3,27-3,20 (м, 2Н), 2,35-2,26 (м, 2Н), 2,25-2,02 (м, 8Н), 1,91-1,75 (м, 4Н), 1,32-1,28 (м, 3Н), 0,71-0,56 (м, 2Н), 0,15-0,00 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z 568,4.

ПРИМЕР 72



8-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-он



[0000564] Стадия A. 2-(1-бензилпиперидин-3-илиден)ацетонитрил: Смесь 2-диэтоксифосфорилацетонитрила (9,27 г, 52,3 ммоль,8,42 мл), K_2CO_3 (8,89 г, 64,3 ммоль) в ТГФ (25 мл) перемешивали в течение 10 мин при 25 °C и 20 мин при 70 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C. Смесь 1-бензилпиперидин-3-она (10 г, 52,84 ммоль) и K_2CO_3 (7,30 г, 52,84 ммоль) в ТГФ (25мл) добавляли к данной смеси, а реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение еще 18 часов. Смесь разбавляли водой (350 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4/1) с получением 2-(1-бензил-3-пиперидилиден)ацетонитрила (7,8 г, неочищенный) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,27 (шир. с, 5H), 5,17-5,01 (м, 1H), 4,09 (дк, *J* = 1,5, 7,1 Гц, 1H), 3,65-3,47 (м, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,64-2,39 (м, 4H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,84-1,58 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 213,2.

[0000565] Стадия B. 2-(3-амино-1-бензил-3-пиперидил)ацетонитрил: К смеси 2-(1-бензил-3-пиперидилиден)ацетонитрила (4 г, 18,8 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли гидроксид аммония (39,6 г, 339 ммоль, 43,5 мл, чистота 30%). Смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 18 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-амино-1-бензил-3-пиперидил)ацетонитрила (3,5 г, неочищенное) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ = 7,31-7,09 (м, 5H), 3,50-3,33 (м, 2H), 2,58-2,11 (м, 8H), 1,76-1,29 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 230,1.

[0000566] Стадия C. трет-бутил-N-[1-бензил-3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-3-пиперидил]карбамат: К смеси 2-(3-амино-1-бензил-3-пиперидил)ацетонитрила (4,0 г, 17,4 ммоль), трет-бутоксикарбонилтрет-бутил-карбоната (15,2 г, 69,8 ммоль, 16,0 мл) и $NiCl_2$•6ВОДА (2,07 г, 8,72 ммоль) в MeOH (40 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (3,35 г, 88,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 27 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl при 25 °C и разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 0 до 20/1) с получением трет-бутил-N-[1-бензил-3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-3-пиперидил]карбамата (2,2 г, выход 25%) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,34-7,12 (м, 5H), 5,12-4,99 (м, 1H), 4,78-4,66 (м, 1H), 4,63-4,42 (м, 3H), 3,45-3,31 (м, 2H), 3,18-3,01 (м, 1H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 2H), 2,26-2,02 (м, 2H), 1,94-1,73 (м, 2H), 1,68-1,47 (м, 2H), 1,40 - 1,36 (м, 23H), 1,36-1,33 (м, 8H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 434,5.

[0000567] Стадия D. 3-(2-аминоэтил)-1-бензил-пиперидин-3-амин: Смесь трет-бутил-N-[1-бензил-3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этил]-3-пиперидил]карбамата (500 мг, 1,15 ммоль) и HCl/EtOAc (4 M, 7,21 мл) перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-аминоэтил)-1-бензил-пиперидин-3-амина (250 мг, неочищенное, HCl) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 7,79-7,63 (м, 2H), 7,56-7,29 (м, 3H), 4,57-4,35 (м, 2H), 3,69-3,42 (м, 3H), 3,25-2,99 (м, 4H), 3,24-2,95 (м, 3H), 2,22-2,03 (м, 4H), 2,00-1,94 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 234,0.

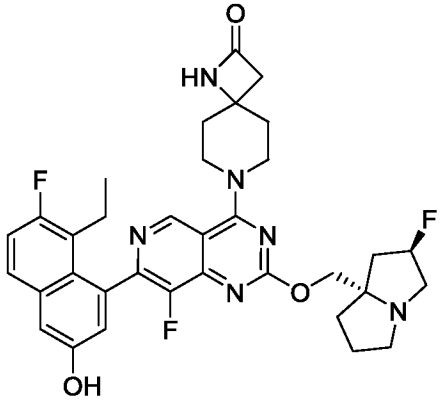
[0000568] Стадия E. 8-бензил-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-он: К смеси 3-(2-аминоэтил)-1-бензил-пиперидин-3-амина (250 мг, 926 мкмоль, HCl) в толуоле (25 мл) добавляли TEA (281 мг, 2,78 ммоль,387 мкл) и ди(имидазол-1-ил)метанон (300 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления толуола. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия **5** мл и экстрагировали EtOAc (5 мл × **3**). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN];B%: 2%-32%, 10 мин) с получением 8-бензил-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-она (70 мг, 269,91 мкмоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 7,62-7,46 (м, 5H), 7,44-7,27 (м, 1H), 4,48-

4,28 (м, 2H), 3,59-3,38 (м, 2H), 3,28-3,12 (м, 2H), 3,09-2,72 (м, 3H), 2,27-2,19 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 1H), 2,14-1,57 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 260,2.

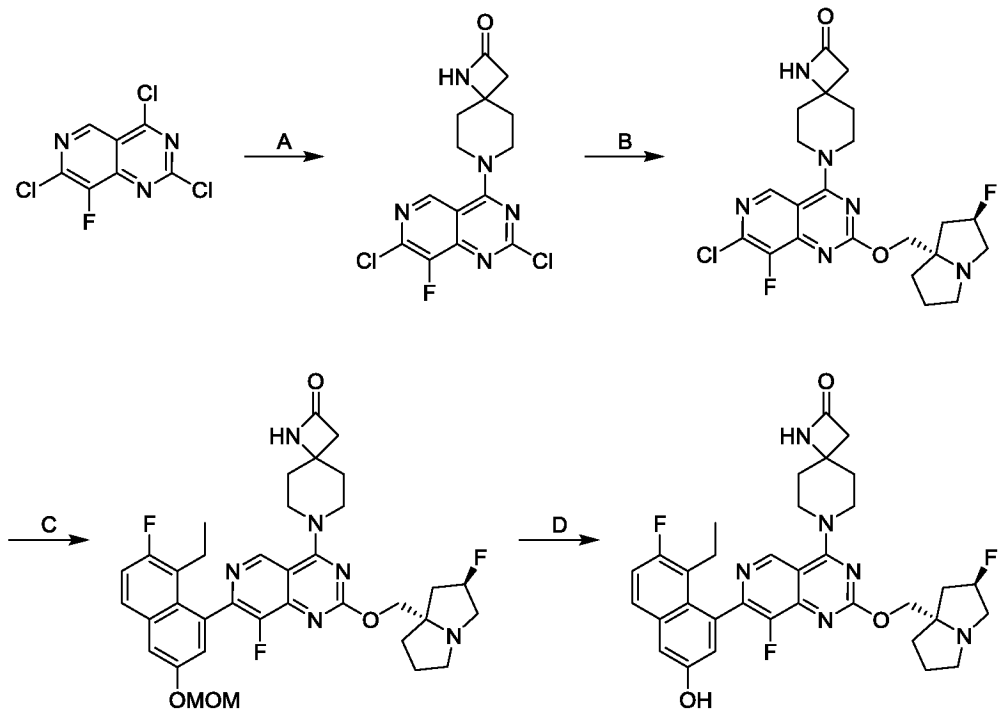
[0000569] Стадия F. 1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-он: К смеси 8-бензил-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-она (70 мг, 270 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (34,5 мг, 32,4 мкмоль, чистота 10%). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-она (45 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 3,29-3,22 (м, 3H), 3,21-3,03 (м, 4H), 2,92-2,84 (м, 1H), 2,92-2,78 (м, 1H), 2,06-1,83 (м, 5H), 1,82-1,67 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 170,1.

[0000570] Стадия G. 8-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-он: К смеси 1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2-она (45 мг, 266 мкмоль) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (155 мг, 292 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (103 мг, 798 мкмоль, 139 мкл) и 4Å молекулярные сита (100 мг) одной порцией при 25 °C. Смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN];B%: 12%-42%,11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (9,06 мг, выход 5,63%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,13 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 - 8,14 (м, 1H), 7,92 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, *J* = 7,2, 8,2 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 2H), 7,30 (дд, *J* = 7,4, 13,6 Гц, 1H), 4,32-4,19 (м, 2H), 4,05-3,80 (м, 3H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,24-3,05 (м, 4H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,04-1,69 (м, 14H), 1,65-1,52 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 600,2.

ПРИМЕР 73



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он



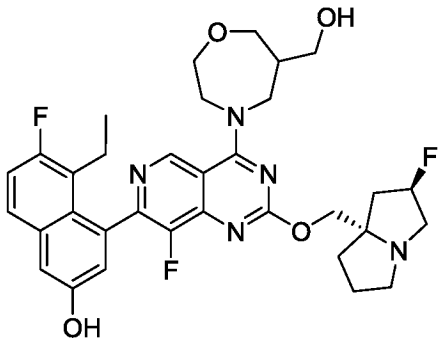
[0000571] Стадия A. 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (400 мг, 1,58 ммоль), DIEA (614 мг, 4,75 ммоль) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДХМ (8,0 мл) добавляли 1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (244 мг, 1,74 ммоль) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. Смесь гасили вода (10 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)- 1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (350 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. (M+1). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 356,1.

[0000572] Стадия B. 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (300 мг, 842 мкмоль), 4Å молекулярных сит (50 мг) и DIEA (326 мг, 2,53 ммоль) в диоксане (6,0 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (161 мг, 1,01 ммоль). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов. Смесь погасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), получая 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (150 мг, 311 мкмоль, выход 37% за две стадии, чистота 99,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 479,2.

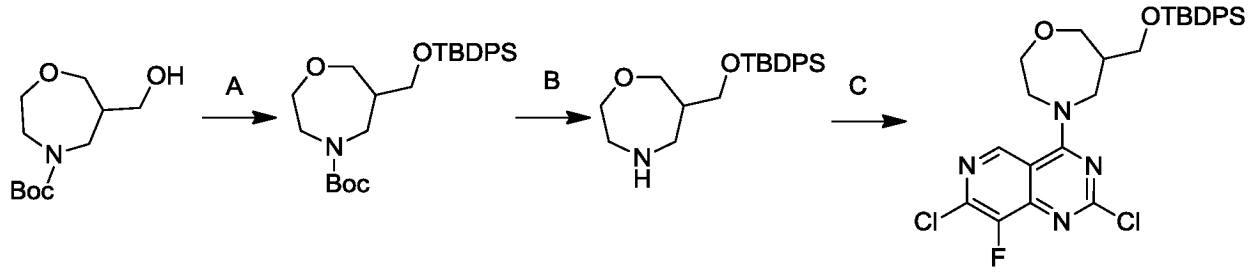
[0000573] Стадия C. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К смеси 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (90,0 мг, 188 мкмоль), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (135 мг, 376 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1,5 М, 376 мкл) в метоксициклопентане (2,0 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (27,4 мг, 37,6 мкмоль). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 3 часа. Смесь погасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN), получая 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (100 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 677,3.

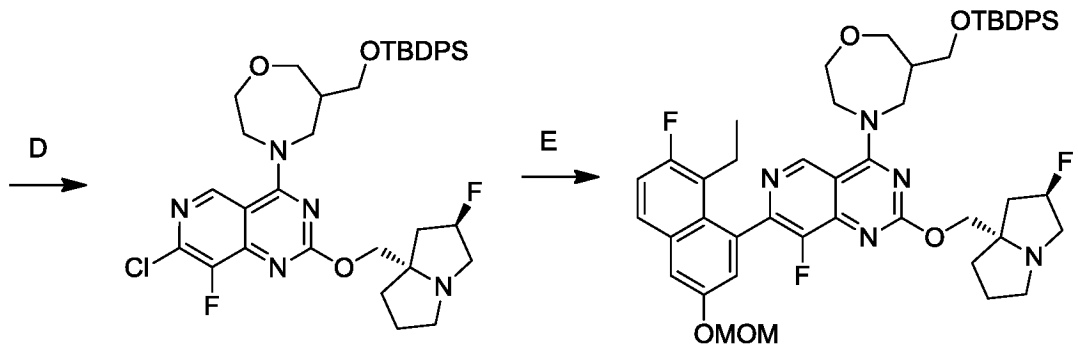
[0000574] Стадия D. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (90 мг, 133 мкмоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (2,31 г, 20,3 ммоль,1,50 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 30%-60% на протяжении 10 мин) с получением 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (16,7 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 9,06 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,39-5,23 (м, 1H), 4,79-4,65 (м, 1H), 4,37-4,23 (м, 2H), 4,22-4,13 (м, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 4,22-3,97 (м, 1H), 3,29-3,16 (м, 1H), 3,29-3,15 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,57-2,42 (м, 1H), 2,41-2,28 (м, 1H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,19-2,04 (м, 5H), 2,03-1,83 (м, 4H), 0,80 (шир. т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 633,3.

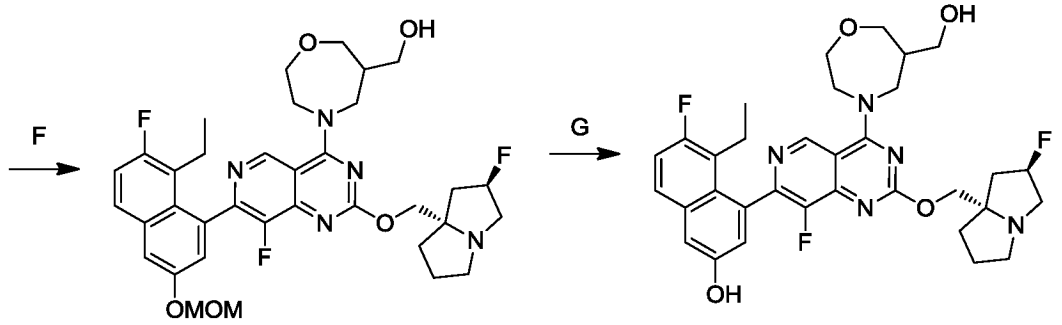
ПРИМЕР 74



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол







[0000575] Стадия A. трет-бутил-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат: К раствору трет-бутил-6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (750 мг, 3,24 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли имидазол (662 мг, 9,73 ммоль) и TBDPSCl (1,34 г, 4,86 ммоль, 1,25 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-

фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением трет-бутил-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (1,10 г, выход 71%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,74-7,60 (м, 4H), 7,50-7,32 (м, 6H), 3,85-3,56 (м, 8H), 3,41-3,21 (м, 1H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,41-2,20 (м, 1H), 1,52-1,39 (м, 9H), 1,06 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, M-55): m/z 414,2.

[0000576] Стадия B. 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепан: К раствору трет-бутил-6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (900 мг, 1,92 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (13,9 г, 121 ммоль,9,00 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой 10 мл, а pH доводили до 8 с помощью $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали с получением 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепана (700 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 370,3.

[0000577] Стадия C. 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (500 мг, 1,98 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (768 мг, 5,94 ммоль, 1,03 мл) и 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепана (439 мг, 1,19 ммоль) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (700 мг, выход 60%); желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 585,2.

[0000578] Стадия D. 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан: К раствору 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (680 мг, 1,16 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли DIEA (450 мг, 3,48 ммоль), 4Å молекулярных сит (300 мг) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (370 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с ДМФА (10 мл) при 20 °C в течение 1 часа с получением 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-

оксазепана (550 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 708,4.

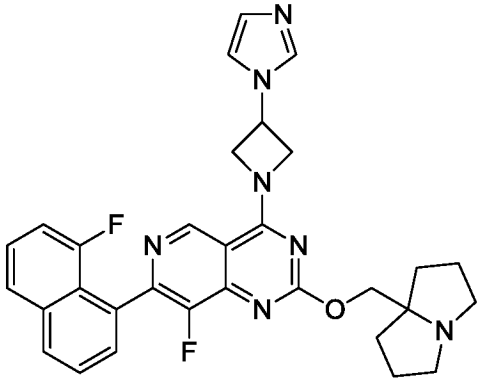
[0000579] Стадия E. 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан: К раствору 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (500 мг, 706 мкмоль) и 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (381 мг, 1,06 ммоль) в метоксициклопентане (8 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 M, 1,41 мл) и cataCXium-A-Pd-G3 (77,1 мг, 106 мкмоль). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (500 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 906,5.

[0000580] Стадия F. (4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанол: К раствору 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (300 мг, 285 мкмоль, чистота 86%) в ДМФА (5 мл) добавляли CsF (432 мг, 2,85 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, 0,1% муравьиная кислота в воде, 0-60% ACN) с получением (4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанола (180 мг, выход 91%); желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 668,3.

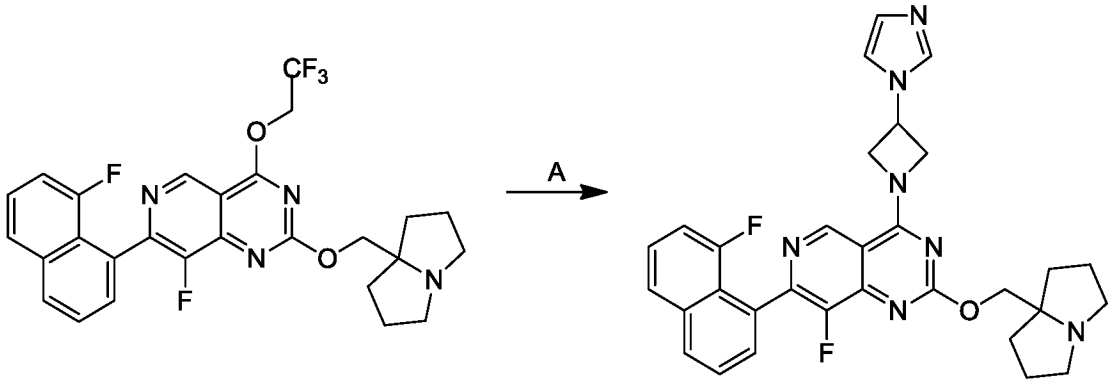
[0000581] Стадия G. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору (4-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанола (100 мг, 150 мкмоль) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 M, 2 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s

Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 32%-62%, 10 мин) с получением 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (58,0 мг, выход 62%); белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 9,19 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 10,0 Гц, 1H), 5,41-5,19 (м, 1H), 4,59 (шир. с, 1H), 4,46-4,22 (м, 3H), 4,16-3,91 (м, 4H), 3,89-3,74 (м, 1H), 3,70-3,55 (м, 3H), 3,36-3,12 (м, 3H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,56-2,42 (м, 2H), 2,40-2,07 (м, 4H), 2,04-1,85 (м, 3H), 0,86-0,73 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 624,4.

ПРИМЕР 75

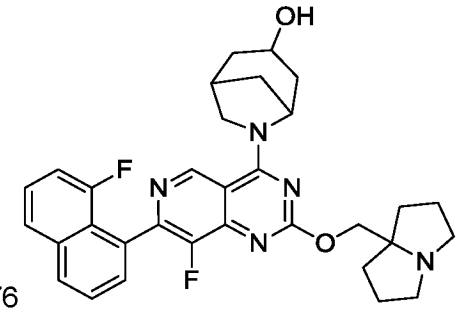


4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин



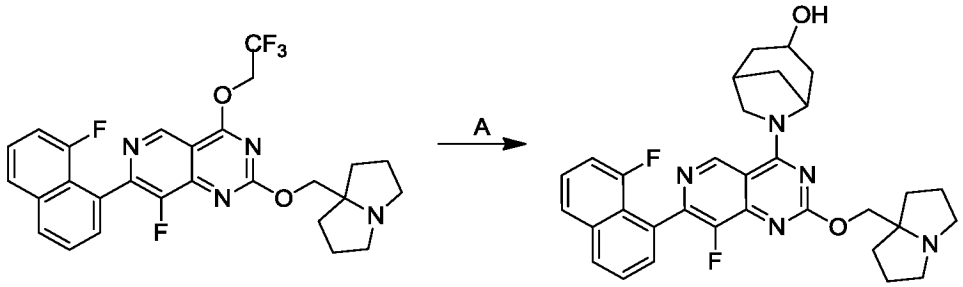
[0000582] Стадия A. 4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 94,0 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (50,0 мг, 94,0 мкмоль), DIEA (48,7 мг, 377 мкмоль), 1-(азетидин-3-ил)имидазола (15,0 мг, 94,0 мкмоль, соль HCl) и перемешивали при 40 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь растворов фильтровали и очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (от 15% до 25% вода /ACN с 0,225% муравьиной кислотой на протяжении 7 минут) с получением 4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-

пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (10,81 мг, выход 20%). ^{1}H ЯМР (400 МГц $CDCl_3$): δ 8,94 (с, 1H), 8,04 - 7,99 (м, 1H), 7,79 - 7,72 (м, 2H), 7,68 - 7,62 (м, 1H), 7,61 - 7,57 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,29 (шир. с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 (дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 5,37 - 5,27 (м, 1H), 5,19 (м, 2H), 4,82 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,61 - 3,42 (м, 2H), 2,88 - 2,73 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,08 - 2,01 (м, 4H), 1,87 - 1,82 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 554,3



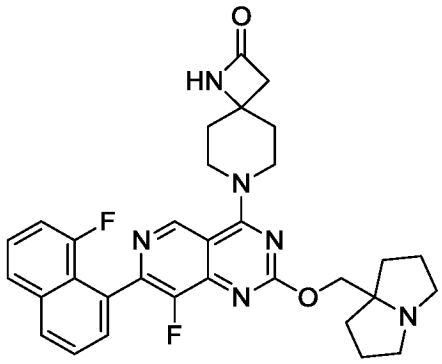
ПРИМЕР 76

6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

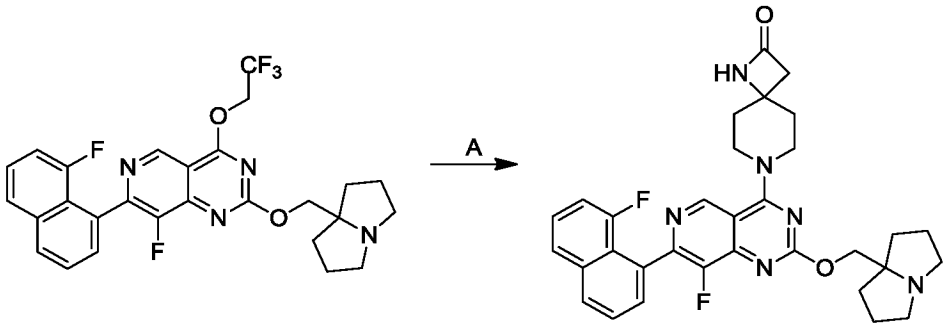


[0000583] Стадия A. <u>6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол</u>: К 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидину (100 мг, 189 мкмоль), DIEA (122 мг, 943 мкмоль) и 4Å молекулярным ситам (10,0 мг) в ДМФА (5,0 мл) добавляли 6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (48,0 мг, 377 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавили водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 12%-42%] с получением 6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (3,89 мг, выход 4%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 9,43-9,24 (м, 1H), 8,61-8,44 (м, 1H), 8,17-8,03 (м, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,63-7,48 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 5,07-4,97 (м, 1H), 4,64-4,59 (м, 2H), 4,55 (шир. с, 1H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,3 -4,22 (м, 1H), 4,15 (шир. д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 2H), 2,81 (шир. с, 1H), 2,75-2,57 (м, 1H), 2,38-1,97 (м, 11H), 1,90-1,81 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 558,2

ПРИМЕР 77

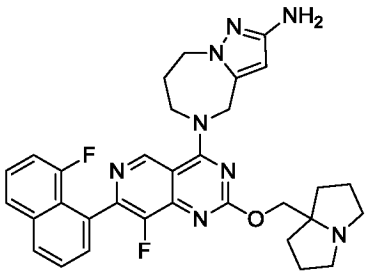


7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

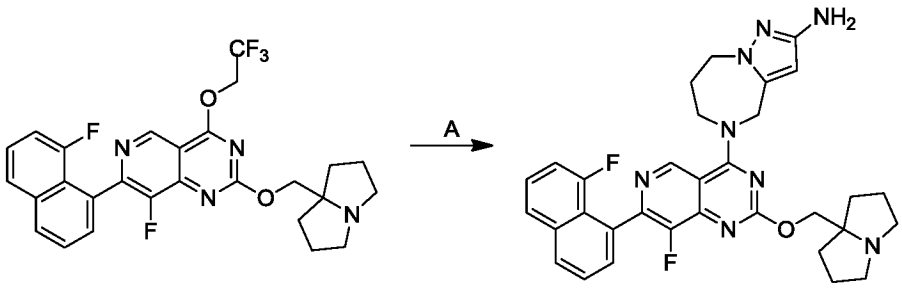


[0000584] Стадия A. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидину (100 мг, 189 мкмоль), DIEA (122 мг, 943 мкмоль) и 4Å молекулярным ситам (10 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли 1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (50,0 мг, 357 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавили водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 11%-41%] с получением 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (16,0 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 9,10 (с, 1H), 8,52 (шир. с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,62 (дд, *J* = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,29-4,14 (м, 2H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,72-3,57 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,36-2,26 (м, 2H), 2,24-2,12 (м, 4H), 2,11-2,01 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 571,3

ПРИМЕР 78

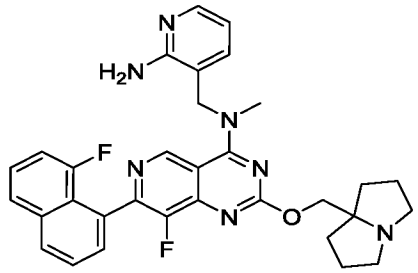


5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин

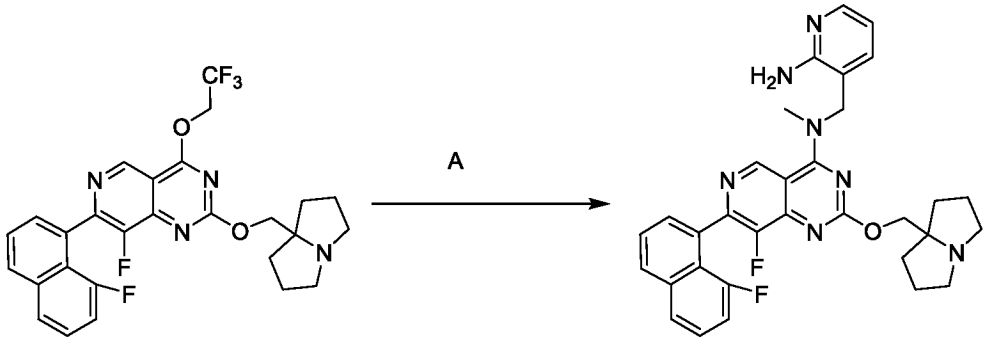


[0000585] Стадия A. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (42 мг, 79 мкмоль), 5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (18 мг, 119 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (40 мг, 79 мкмоль) в ДМФА (0,6 мл) добавляли DIEA (31 мг, 237 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 10 % - 40 %, 10 мин) с получением 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (5,57 мг, выход 11%, 0,422FA) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 9,23 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,13 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,17 - 5,06 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,38 (шир. т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,28 - 4,19 (м, 2H), 3,48 - 3,39 (м, 2H), 3,10 - 2,96 (м, 2H), 2,43 - 2,32 (м, 2H), 2,25 - 2,16 (м, 2H), 2,15 - 2,02 (м, 4H), 2,00 - 1,89 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 583,2

ПРИМЕР 79

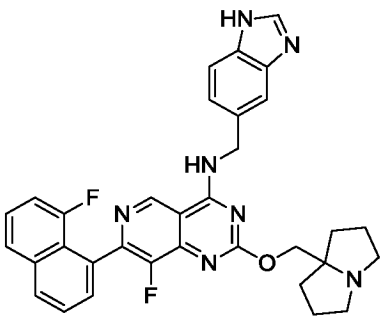


N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-метил-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

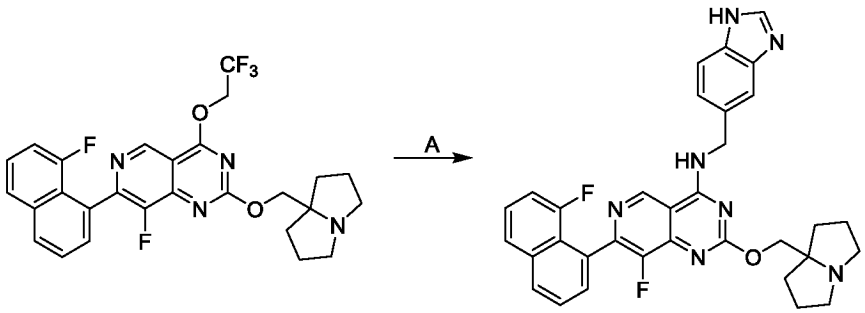


[0000586] Стадия A: N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-метил-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 189 мкмоль, 1,0 экв.), DIEA (122 мг, 943 мкмоль, 164 мкл, 5,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли 3-((метиламино)метил)пиридин-2-амин (51,7 мг, 377 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 8%-38% на протяжении 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (6,38 мг, выход 6%, чистота 99%). Белое твердое вещество; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,48 (шир. д, *J* = 0,4 Гц, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,24-7,13 (м, 1H), 6,79-6,67 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,71-3,61 (м, 5H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,31-2,17 (м, 4H), 2,16-2,01 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 568,4.

ПРИМЕР 80

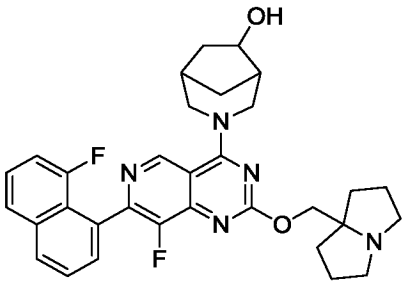


N-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

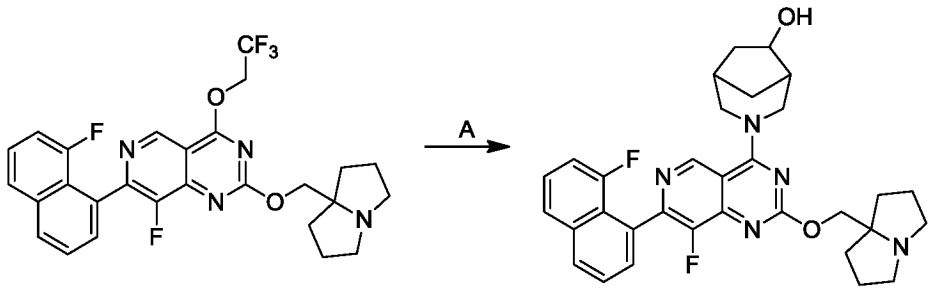


[0000587] Стадия A. N-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (100 мг, 189 мкмоль), DIEA (122 мг, 943 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (10 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли к (1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метанамину (55,5 мг, 377 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 8%-38% на протяжении 7 мин] с получением N-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (41,0 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 9,27 (с, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 2H), 2,26-2,18 (м, 2H), 2,17-2,11 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H), 2,01-1,93 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 578,2

ПРИМЕР 81

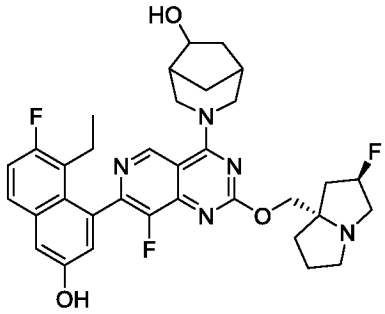


3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

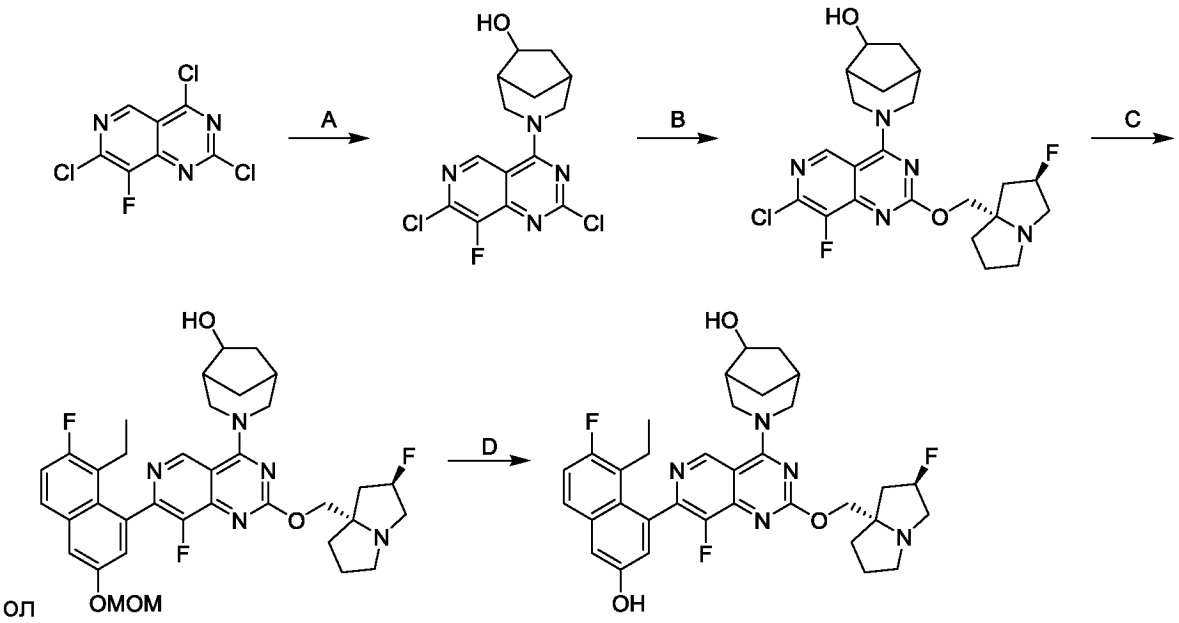


[0000588] Стадия A. 3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50 мг, 94 мкмоль), 3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (26 мг, 207 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (40 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (49 мг, 377 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 мин) с получением 3-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (12,5 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,32 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 8,17 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (дт, *J* = 3,2, 7,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,52 (м, 2H), 7,35 - 7,24 (м, 1H), 4,84 - 4,66 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,16 (шир. д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,08 - 3,96 (м, 2H), 3,72 (шир. т, *J* = 12,4 Гц, 1H), 2,95 - 2,88 (м, 2H), 2,56 - 2,53 (м, 2H), 2,33 (шир. с, 1H), 2,17 - 2,04 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,83 - 1,70 (м, 5H), 1,69 - 1,61 (м, 1H), 1,61 - 1,49 (м, 2H), 1,26 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 558,3

ПРИМЕР 82



3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-



[0000589] Стадия A. 3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (150 мг, 594 мкмоль), DIPEA (231 мг, 1,79 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли 3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (54,0 мг, 330 мкмоль, HCl). DIPEA (231 мг, 1,79 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) по каплям добавляли при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1,5/1). TLC (PE/EA=1/1, Rf = 0,41) с получением 3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (90 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 343,0.

[0000590] Стадия B. 3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: Смесь 3-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (90 мг, 262 мкмоль), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (50 мг, 314 мкмоль,), 4Å молекулярных сит (20 мг), DIPEA (102 мг, 792 мкмоль) в диоксане (1,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 3/1] с получением 3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-

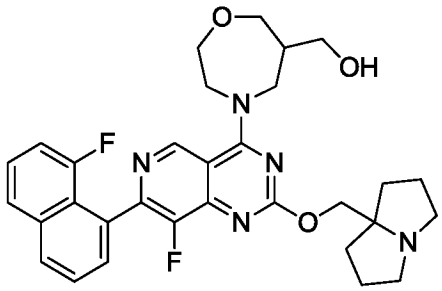
ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (96 мг, выход 71%) в виде желтой смолы; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 466,1.

[0000591] Стадия C. 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: Смесь 3-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (96 мг, 206 мкмоль) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 412 мкл) в ТГФ (2,0 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Добавляли 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (112 мг, 311 мкмоль). Затем CataCXium A Pd G3 (15 мг, 20,6 мкмоль) добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали при 65 °C в течение 4 ч в атмосфере N_2. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (1,0 мл × 4). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил = 13/7] с получением 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (104 мг, выход 75%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 664,3.

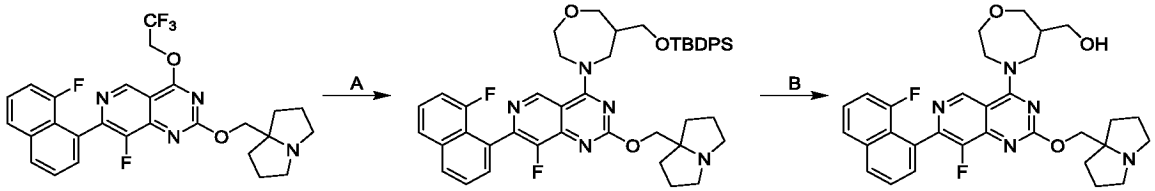
[0000592] Стадия D. 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (99 мг, 149 мкмоль) в MeCN (4,0 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2,0 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали между 0 °C и 10 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 4). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 41%-71% на протяжении 10 мин] с получением 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (33,5 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 9,25-9,01 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 5,41-5,19 (м, 1H), 5,04-4,97 (м, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,38-4,16 (м, 3H), 3,97-3,68 (м, 1H), 3,54-3,39 (м, 1H), 3,29-3,07 (м, 3H), 3,04-2,81 (м, 1H), 2,58-2,28 (м, 3H), 2,28-2,11 (м, 5H), 2,03-1,85 (м, 4H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,40 (шир. д, *J* =

13,6 Гц, 1H), 0,83-0,75 (м, 3H). F ЯМР (376 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -121, -139, -173. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 620,3.

ПРИМЕР 83



(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанол

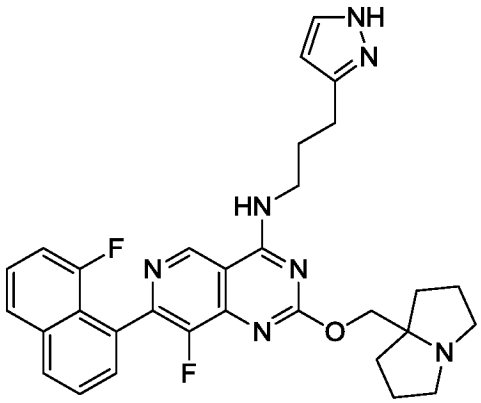


[0000593] Стадия A. 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан: 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (100 мг, 189 мкмоль), 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1,4-оксазепан (153 мг, 377 мкмоль, HCl) и 4Å молекулярные сита (10,0 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (73,1 мг, 566 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5,0 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепана (46,0 мг, выход 29,8%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 800,4.

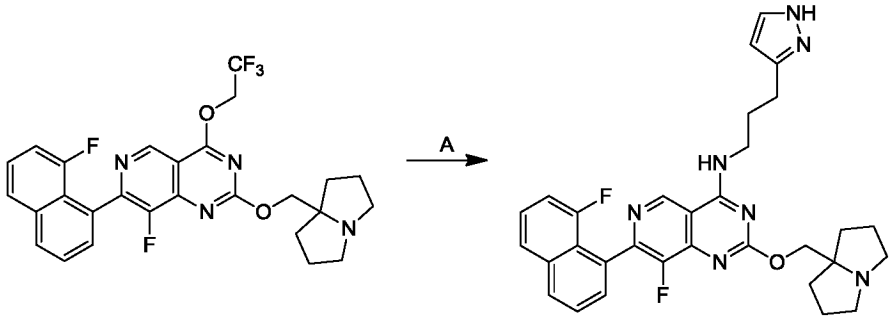
[0000594] Стадия B. (4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанол: 6-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан (45,0 мг, 56,3 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли CsF (85,4 мг, 562 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN; B%: 12%-42% на протяжении 7 мин] с получением

(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанола (9,78 мг, выход 30,7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ 9,24 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 4,66 (шир. д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,55-4,55 (м, 1H), 4,55-4,39 (м, 2H), 4,19-3,92 (м, 4H), 3,84 (дд, *J* = 10,0, 14,0 Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 3H), 3,52-3,40 (м, 2H), 3,12-2,99 (м, 2H), 2,59-2,44 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 2H), 2,16-2,02 (м, 4H), 2,00-1,92 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 562,3.

ПРИМЕР 84



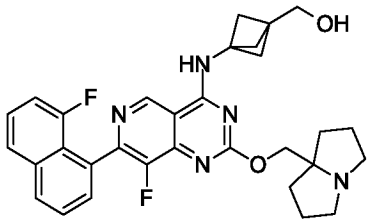
N-(3-(1H-пиразол-3-ил) пропил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



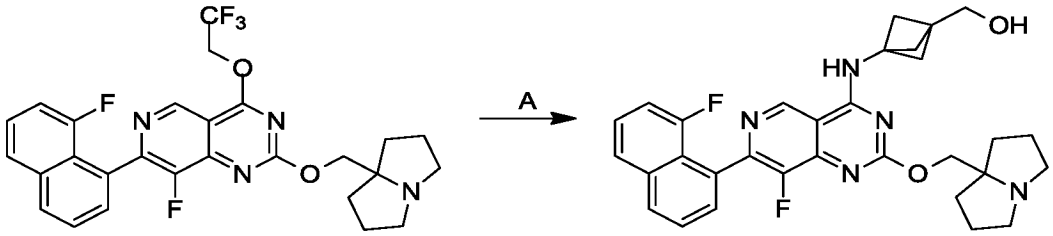
[0000595] Стадия A. N-(3-(1H-пиразол-3-ил)пропил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50 мг, 94,2 мкмоль), 3-(1H-пиразол-3-ил)пропан-1-амина (18,7 мг, 94,2 мкмоль, соль 2 HCl) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (60,9 мг, 471 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат выливали в 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ (от 20% до 40% воды /ACN с 0,225% муравьиной кислотой на протяжении 10 минут) с получением N-(3-(1H-пиразол-3-ил)пропил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-

ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (2,08 мг, выход 3,67%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 556,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ: 9,17 (с, 1H), 8,63-8,47 (м, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,67 (м, 1H), 7,59 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 1H), 6,21 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,58 (шир. с, 2H), 3,76 (м, 2H), 3,67-3,57 (м, 2H), 3,27-3,16 (м, 2H), 2,84 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,66 (с, 1H), 2,35-2,03 (м, 10H).

ПРИМЕР 85

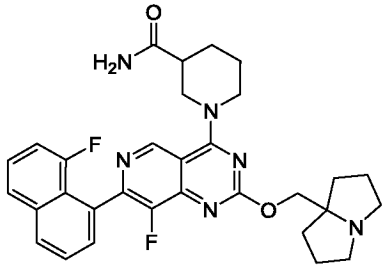


(3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол

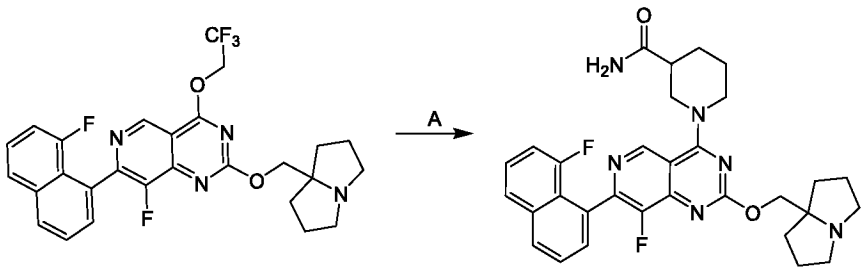


[0000596] Стадия A. (3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол: К раствору (3-амино-1-бицикло[1.1.1]пентанил)метанола (9,60 мг, 84,8 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,2 мкл) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (30 мг, 56,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 32%-62%,10 мин) с получением (3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанола (9,82 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 544,2.

ПРИМЕР 86

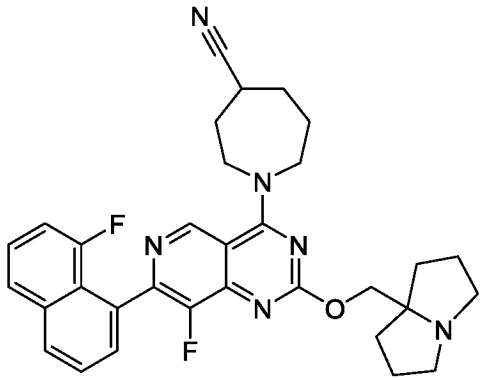


1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин -3-карбоксамид

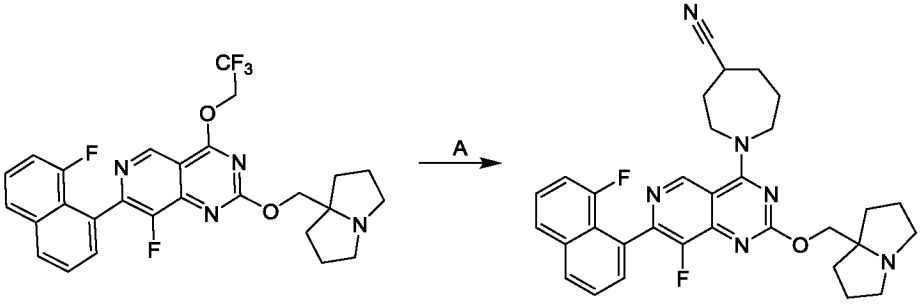


[0000597] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a- yl)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30 мг, 56,6 мкмоль), DIEA (21,9 мг, 169 мкмоль, 29,6 мкл) и 4Å молекулярных сит (1,0 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли (3R)-пиперидин-3-карбоксамид (14,5 мг, 113 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали при 20 °C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Shim-pack C18 Ultra 150 × 25 мм × 10 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота), B: ACN, B%: 17%-37% на протяжении 10 мин) с получением 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида (8,41 мг, выход 26%, чистота 98,2%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 559,3.

ПРИМЕР 87

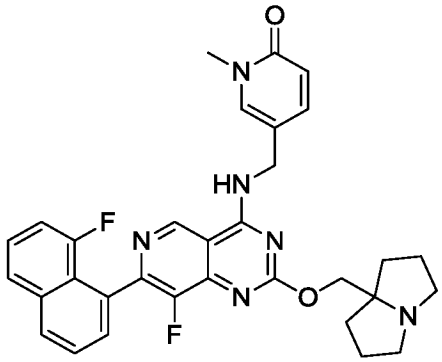


1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-карбонитрил

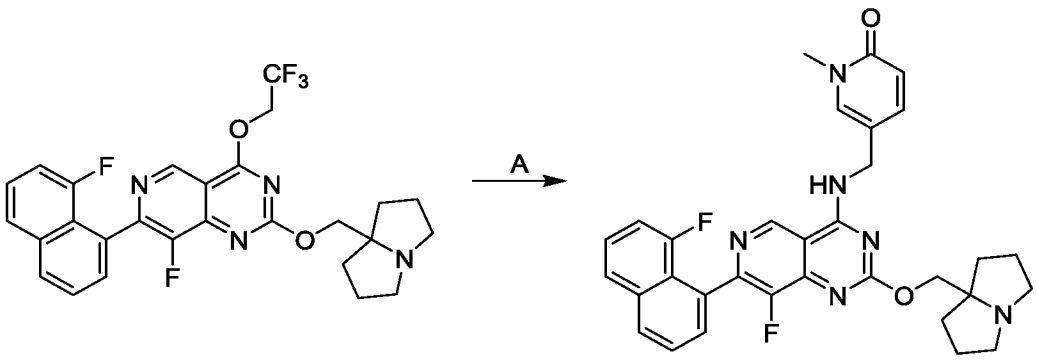


[0000598] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-карбонитрил: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 56,6 мкмоль), DIEA (21,9 мг, 169 мкмоль, 29,5 мкл) и 4Å молекулярных сит (1,0 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли (4R)-азепан-4-карбонитрил (14,1 мг, 113 мкмоль HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения смесь концентрировали при 20 °C. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: water s Xbridge C18 150 × 25 мм × 5 мкм; A: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 30%-60% на протяжении 9 мин] с получением 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-карбонитрила (3,64 мг, выход 12%, чистота 100%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 555,2.

ПРИМЕР 88



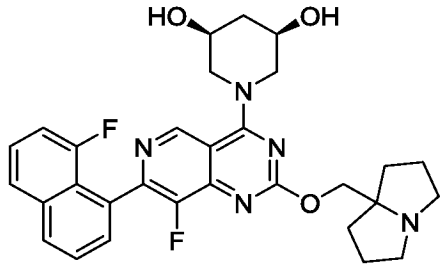
5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



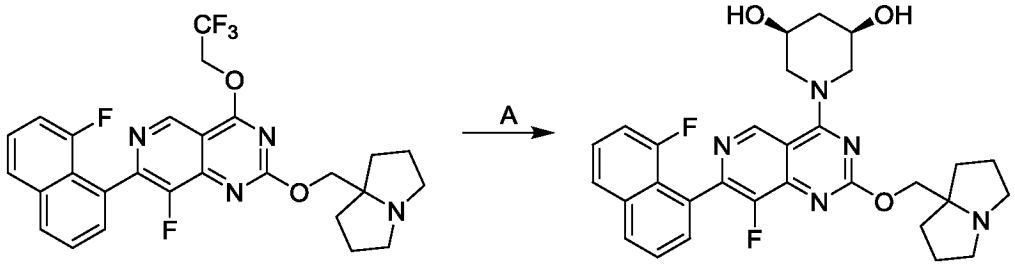
[0000599] Стадия A. 5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-он: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 56,5 мкмоль) и 5-(аминометил)-1-метил-пиридин-2-она (19,7 мг, 113 мкмоль, HCl) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (29,2 мг, 226 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (30 мг) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX

C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 7 мин) с получением 5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (12,3 мг, выход 22%); в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 569,3.

ПРИМЕР 89

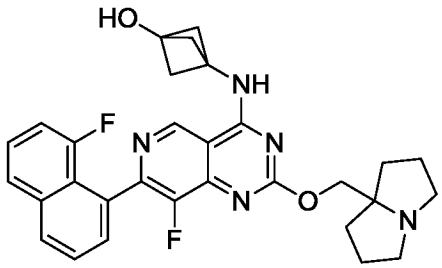


(3S,5R)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диол

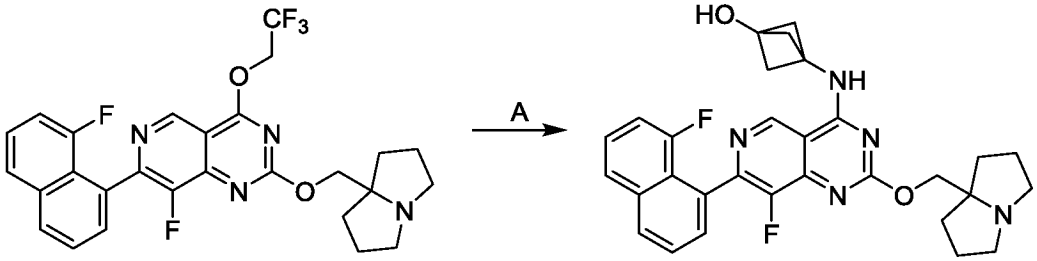


[0000600] Стадия A. (3S,5R)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диол: К раствору (3S,5R)-пиперидин-3,5-диола (9,94 мг, 84,8 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,2 мкл) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (30 мг, 56,5 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением (3S,5R)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3,5-диола (13,03 мг, выход 42%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 548,2.

ПРИМЕР 90

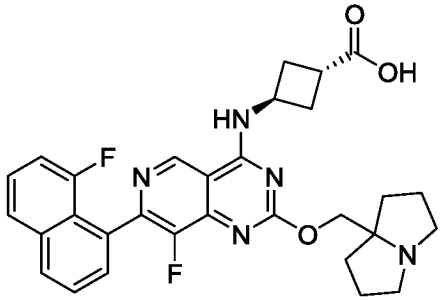


3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ол

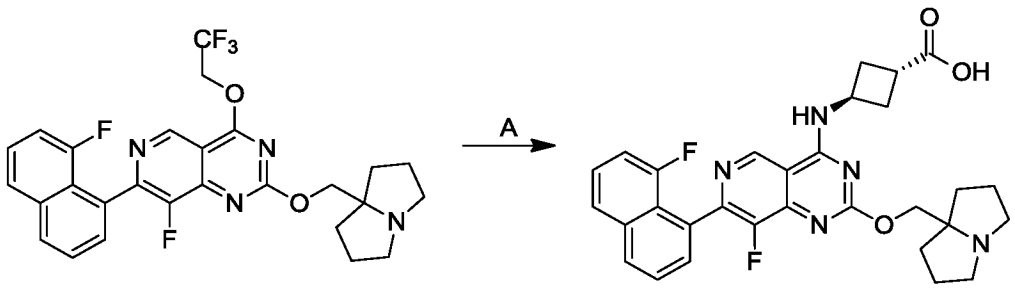


[0000601] Стадия A. 3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил) метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ол: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 56,5 мкмоль) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (29,2 мг, 226 мкмоль, 39,4 мкл), 4Å молекулярные сита (10 мг) и 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ол (11,2 мг, 113 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин) с получением 3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ола (6,53 мг, 12,3 мкмоль, чистота 100%); белое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 530,3.

ПРИМЕР 91

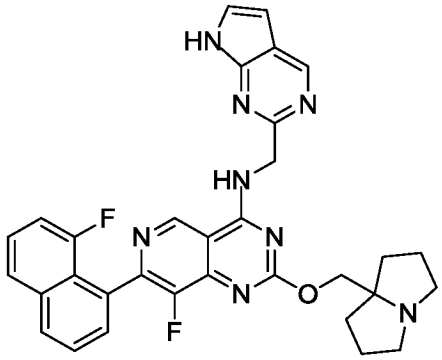


транс-3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)циклобутан-1-карбоновая кислота

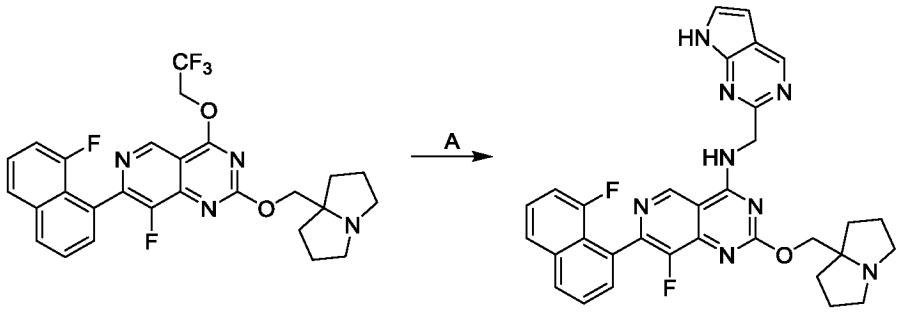


[0000602] Стадия A. транс-3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)циклобутанкарбоновая кислота: К смеси транс-3-аминоциклобутанкарбоновая кислота (9 мг, 59,4 мкмоль, HCl), DIPEA (49,0 мг, 379 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМСО (0,8 мл) добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (20 мг, 37,7 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 39 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 14%-44%, 10 минут) с получением продукта в виде белого твердого вещества (7,35 мг, выход 35%). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 546,3.

ПРИМЕР 92



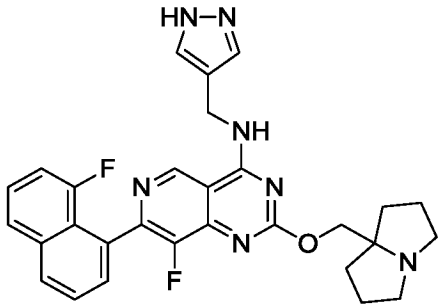
N-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



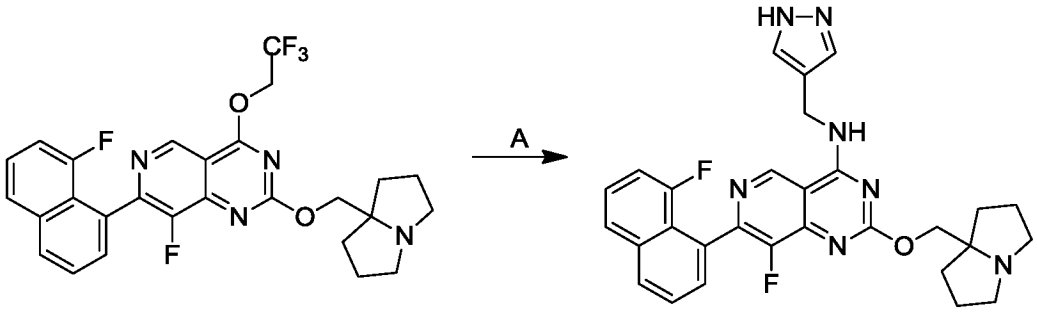
[0000603] Стадия A. N-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-илметанамина (12,6 мг, 84,8 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 283 мкмоль, 49,25 мкл) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-

7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 мин) с получением N-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (13,53 мг, выход 41,3%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,31 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,12 (шир. д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 7,54 (дт, J = 5,0, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 7,8, 13,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 5,19-5,08 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,97-2,84 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 4H), 1,90-1,72 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 579,3.

ПРИМЕР 93



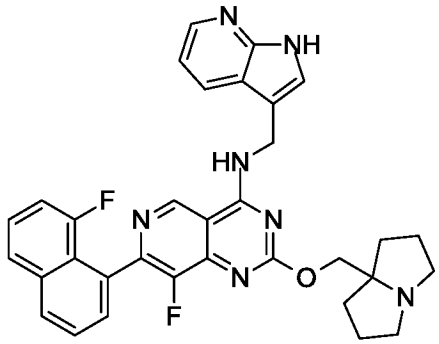
N-((1H-пиразол-4-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



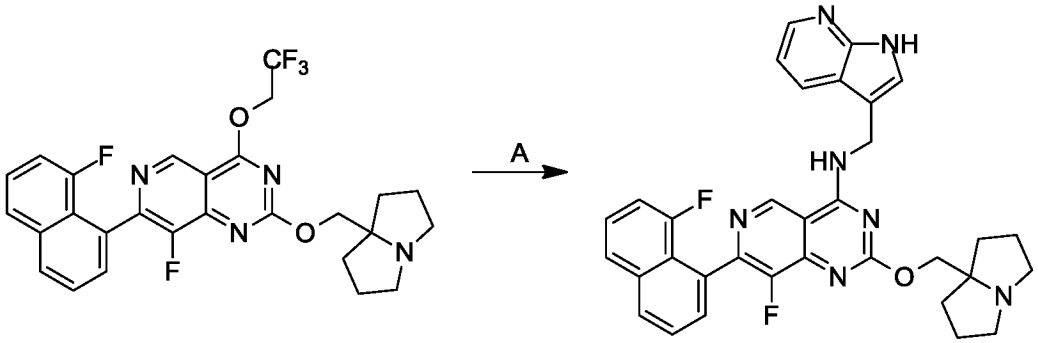
[0000604] Стадия A. N-((1H-пиразол-4-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро- 1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 56,5 мкмоль) и 1H-пиразол-4-илметанамина (19,2 мг, 113 мкмоль, 2 HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (29,2 мг, 226 мкмоль) и 4Å молекулярные сита (30 мг) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат очищали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 15%-45%, 7 мин) с получением N-((1H-пиразол-4-ил)метил)-8- фтор-7-(8-

фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (2,14 мг, выход 6,6%); желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 528,3.

ПРИМЕР 94

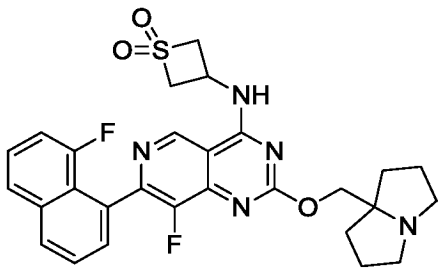


N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

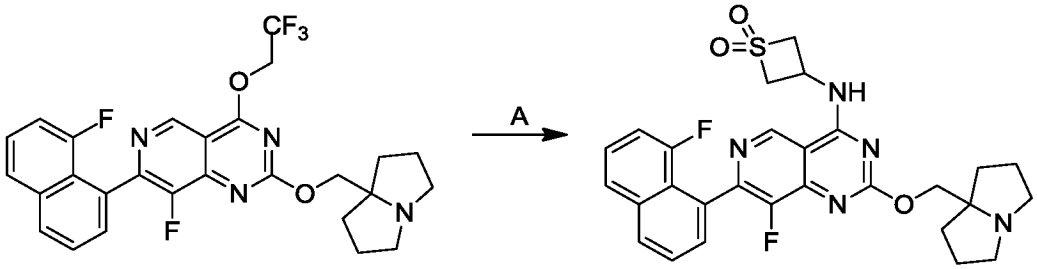


[0000605] Стадия A. N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 86,6 мкмоль, соль муравьиной кислоты), 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметанамина (28,6 мг, 130 мкмоль, 2 HCl), DIEA (78,3 мг, 606 мкмоль, 105 мкл) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. После завершения смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 33% - 63%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения, выход 18%). Белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d): δ 9,33 - 9,22 (м, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,33 (шир. дд, *J* = 4,0, Гц, 1H), 8,00 (шир. дд, *J* = 8,0, 18,8 Гц, 2H), 7,72 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 2H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 6,54 - 6,37 (м, 1H), 5,09 - 5,01 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,19 - 3,09 (м, 2H), 2,71 - 2,61 (м, 2H), 2,18 - 2,09 (м, 2H), 1,93 - 1,86 (м, 4H), 1,73 - 1,69 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 578,3.

ПРИМЕР 95

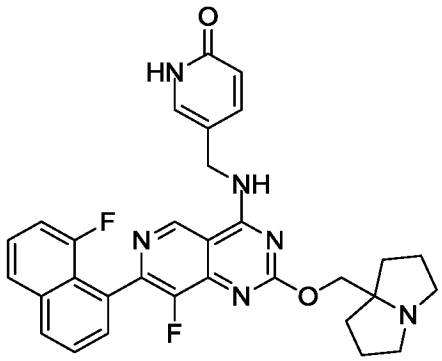


3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)тиетан-1,1-диоксид

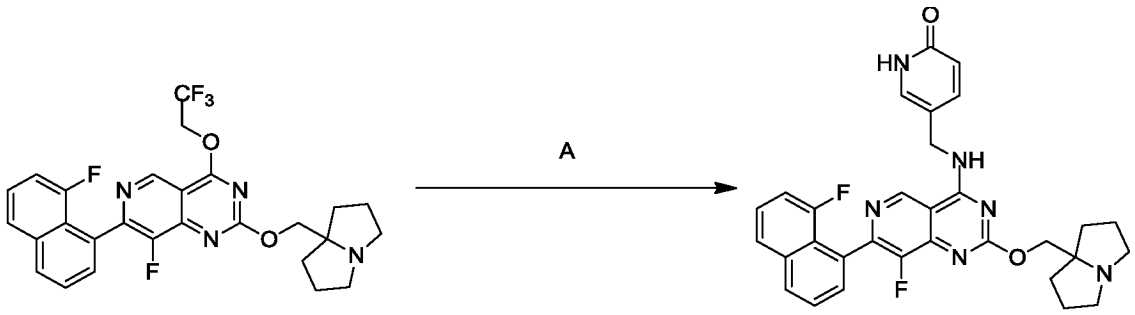


[0000606] Стадия A. 3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)тиетан-1,1-диоксид: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 56,5 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (29,2 мг, 226 мкмоль, 39,4 мкл), 4Å молекулярных сит (10 мг), 1,1-диоксотиетан-3-амин (13,7 мг, 113 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 11%-47%, 11 мин) с получением 3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)тиетан-1,1-диоксида (3,25 мг, 5,89 мкмоль, выход 10%, чистота 100%); белое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 552,2.

ПРИМЕР 96

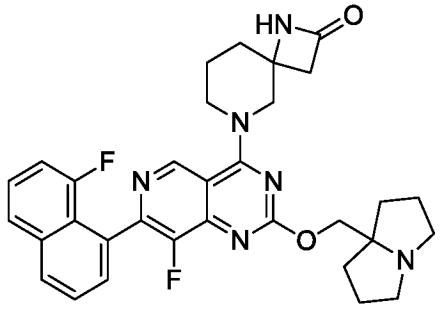


5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пиридин-2(1H)-он

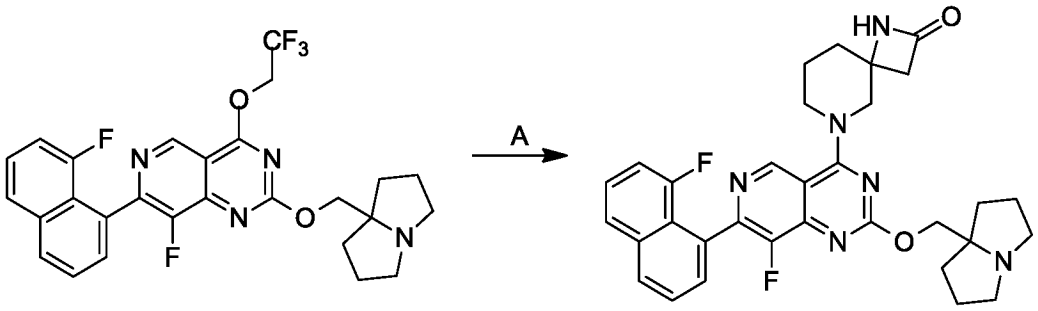


[0000607] Стадия A. 5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пиридин-2(1H)-он: К смеси 5-(аминометил)-1H-пиридин-2-она (10,53 мг, 84,83 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (36,54 мг, 282,75 мкмоль, 49,25 мкл) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (30 мг, 56,55 мкмоль). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 23%-53%, 10 мин) с получением 5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пиридин-2(1H)-она (8,11 мг, выход 26%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 2,5, 9,4 Гц, 1H), 7,69 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,64-7,49 (м, 3H), 7,18 (дд, *J* = 7,6, 13,0 Гц, 1H), 6,57 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,72 (тд, *J* = 6,5, 10,4 Гц, 2H), 2,06 (тд, *J* = 6,1, 12,1 Гц, 2H), 1,97-1,82 (м, 4H), 1,80-1,71 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 555,3.

ПРИМЕР 97

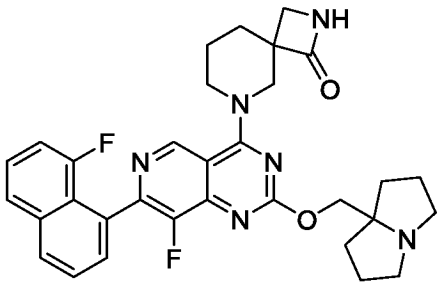


6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

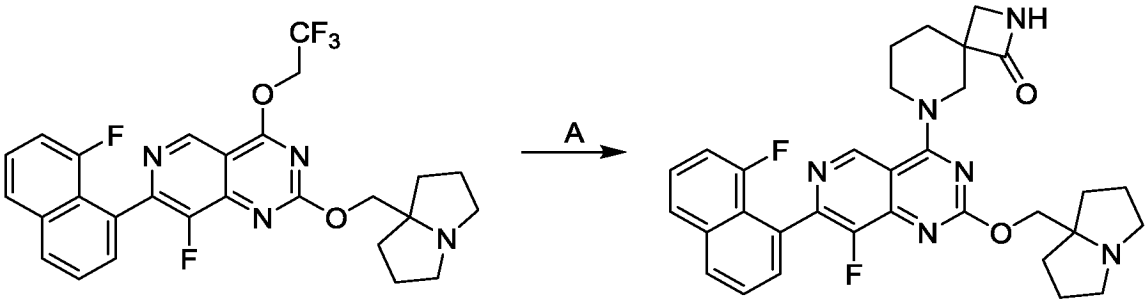


[0000608] Стадия A. 6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Раствор 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30 мг, 56,55 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (29,3 мг, 226 мкмоль, 39,4 мкл), 4Å молекулярные сита (10 мг) и 1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (15,8 мг, 113 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 15% - 45%, 10 мин) с получением 6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H- пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (9,11 мг, выход 28%); белое твердое вещество. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 9,14 (с, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 4,60-7,57 (м, 2H), 4,48-4,27 (м, 2H), 4,03 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,95-3,80 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,25-3,10 (м, 2H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 5H), 2,09-1,96 (м, 5H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 571,2.

ПРИМЕР 98

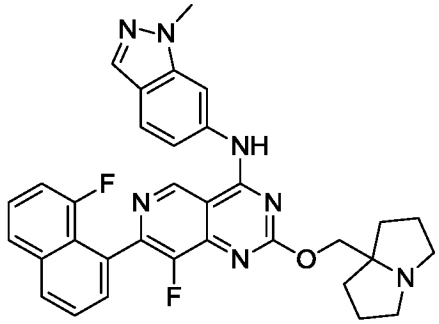


6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-он

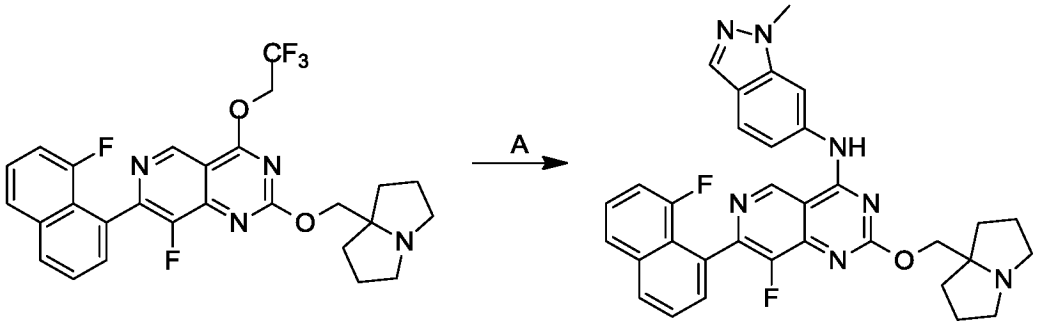


[0000609] Стадия A. (*S*)-6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-он: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30,0 мг, 56,5 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (29,2 мг, 226 мкмоль, 39,4 мкл), 4Å молекулярные сита (10 мг) и (4*R*)-2,8-диазаспиро[3.5]нонан-3-он (15,8 мг, 113 мкмоль, 2,0 экв.*)*. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 32%-62%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,18 мг, 8,91 мкмоль, выход 16%, чистота 98,1%); белое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 571,3.

ПРИМЕР 99



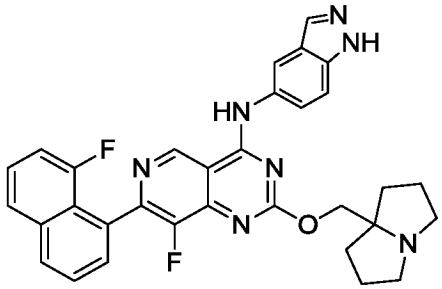
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



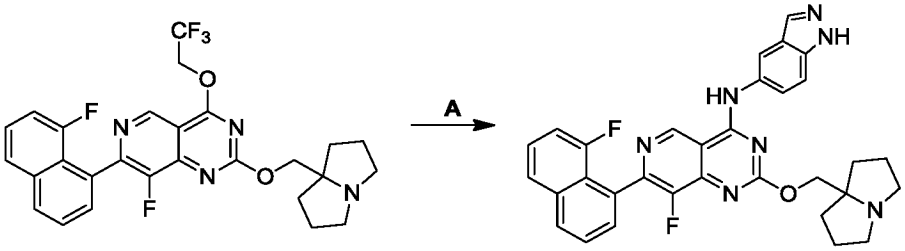
[0000610] Стадия A. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К смеси 1-метилиндазол-6-амина (11,1 мг, 75,4 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли NaH (4,52 мг, 113 мкмоль, чистота 60%) одной порцией при 0 °C в атмосфере N_2 в течение 15 минут. Затем

добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (20,0 мг, 37,7 мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 минут. Остаток гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (0,1 мл) по каплям, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 18%-48%, 7 мин) с получением 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1-метил-1H-индазол-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (5,29 мг, выход 22%); в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 578,4.

ПРИМЕР 100



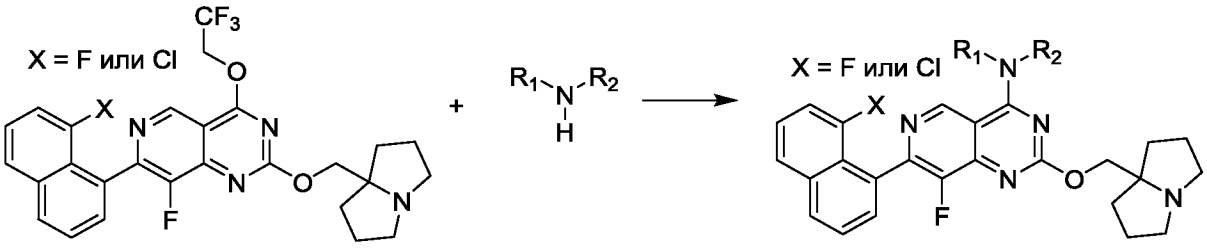
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



[0000611] Стадия A. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К смеси 1H-индазол-5-амина (6,93 мг, 52,0 мкмоль), 4Å MS (5 мг) в ТГФ (0,5 мл) добавляли LiHMDS (1 M, 105 мкл) при 0 °C. Через 0,5 часа к смеси добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (20,0 мг, 34,7 мкмоль, соль муравьиной кислоты). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 14 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщ. NH_4Cl (3 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini - NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 40% - 70%, 8 мин) с получением 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-

ил)метокси)-N-(1H-индазол-5-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (3,98 мг, выход 20%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 564,4.

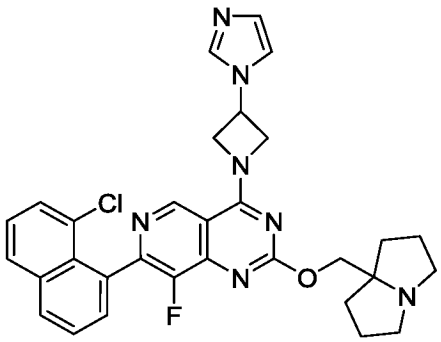
[0000612] Синтез ПРИМЕРА 101-131: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина или 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,04 ммоль,1 экв.), амина (HNR_1R_2, 2 экв.) и DIEA (3 экв. или 5/7 экв. для гидро/дигидрохлоридов амина) в ДМСО (1 мл) нагревали при перемешивании при 40 °C в течение 16 часов. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и подвергали очистке ВЭЖХ (деионизированная вода/ацетонитрил или метанол марки ВЭЖХ, аммиак) с получением продукта.



1. Таблица 1. Данные масс-спектров примера 103-131

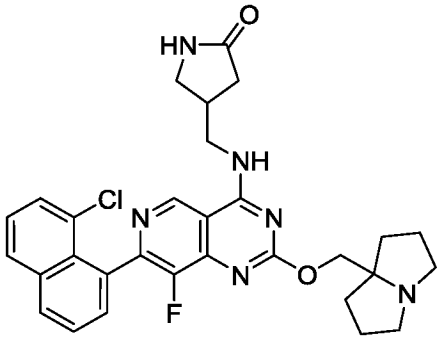
Пример №	Набл. M+1	Пример №	Набл. M+1
101	570	117	562,2
102	561,2	118	557,4
103	589	119	558,2
104	584,1	120	566,2
105	575,1	121	580,2
106	574,2	122	580,2
107	562,2	123	514,2
108	599,2	124	567,2
109	598,1	125	580,2
110	547	126	569,2
111	548,4	127	566
112	546,4	128	581,2
. 113	. 546,4	. 129	. 546,2
. 114	. 542,2	. 130	. 560,2
. 115	. 543,2	. 131	. 582,2
. 116	. 560,2	.	.

ПРИМЕР 101



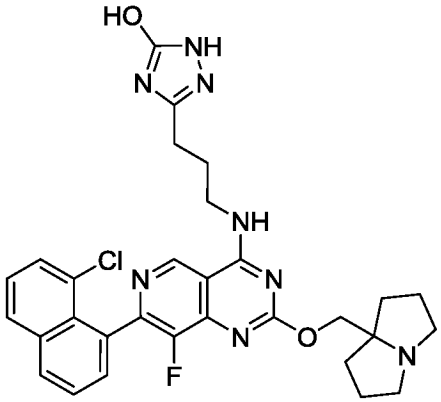
4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 102



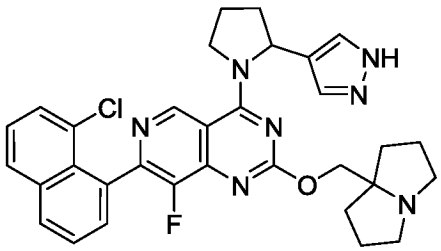
4-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он

ПРИМЕР 103



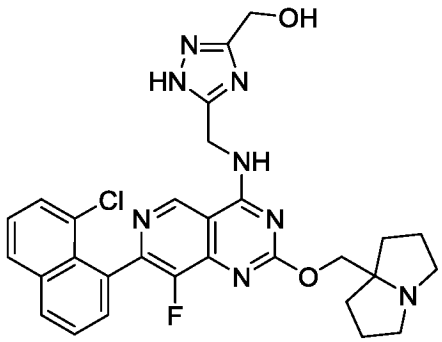
3-(3-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1H-1,2,4-триазол-5-ол

ПРИМЕР 104



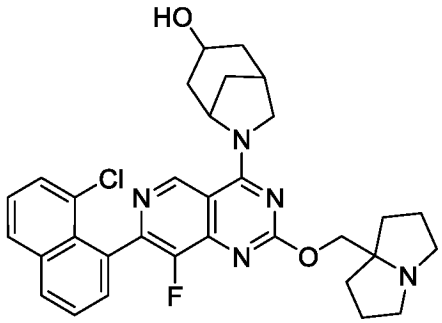
4-(2-(1H-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 105



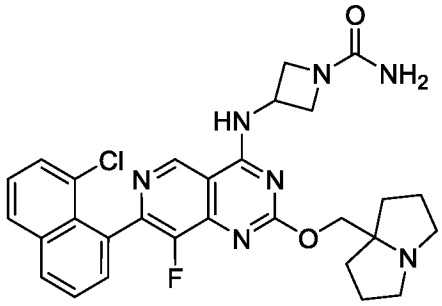
(5-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанол

ПРИМЕР 106



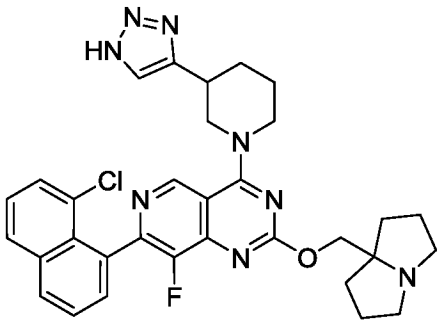
6-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

ПРИМЕР 107



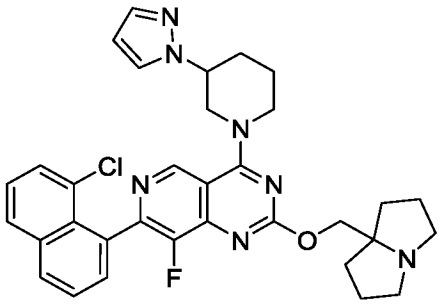
3-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксамид

ПРИМЕР 108



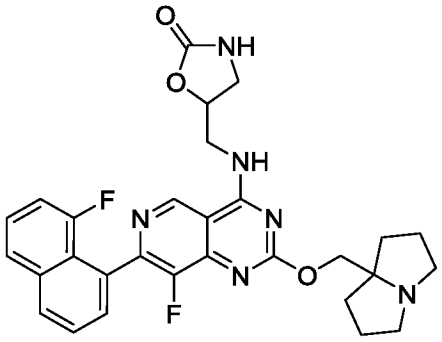
4-(3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 109



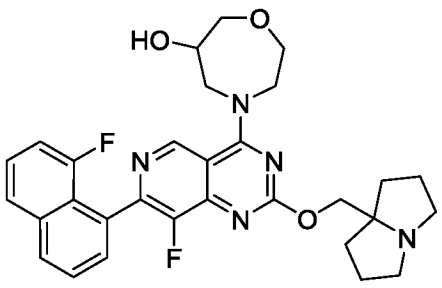
4-(3-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 110



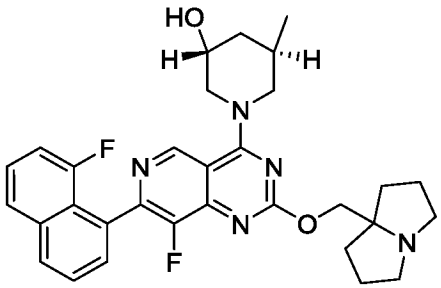
5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)оксазолидин-2-он

ПРИМЕР 111



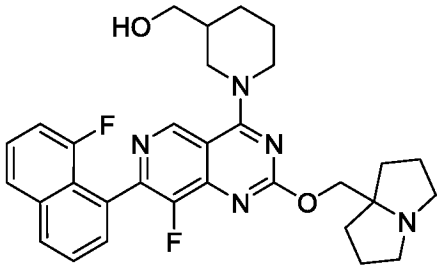
4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ол

ПРИМЕР 112



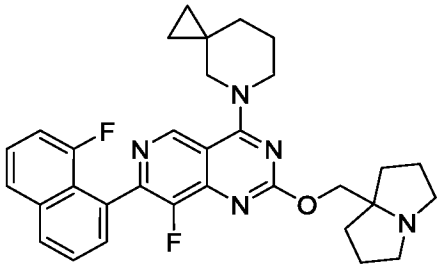
(3R,5R)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ол

ПРИМЕР 113



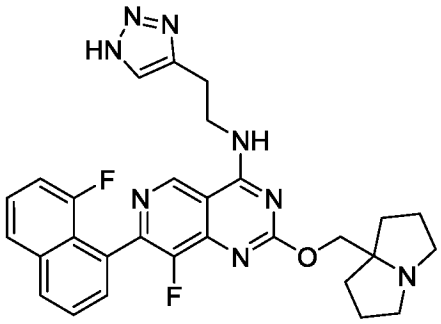
(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол

ПРИМЕР 114



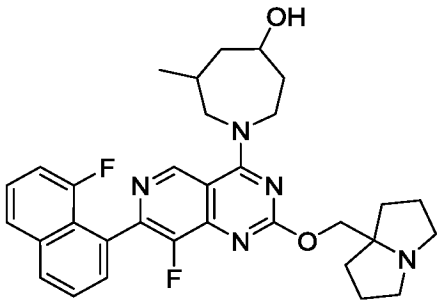
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 115



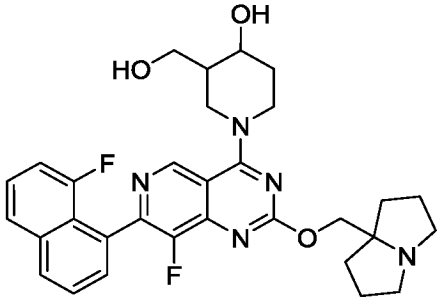
N-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 116



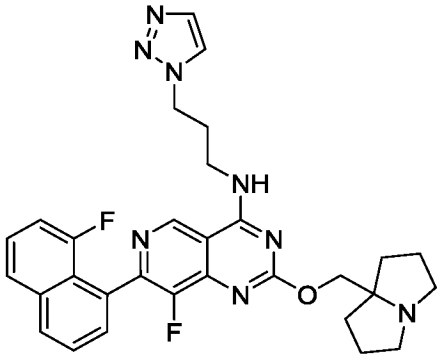
1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилазепан-4-ол

ПРИМЕР 117



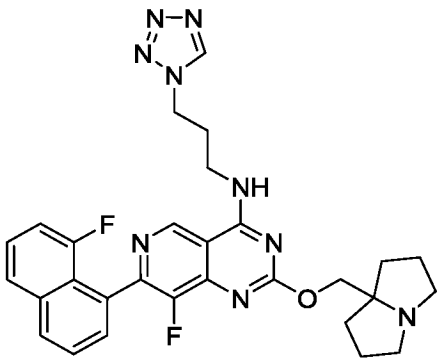
1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперидин-4-ол

ПРИМЕР 118



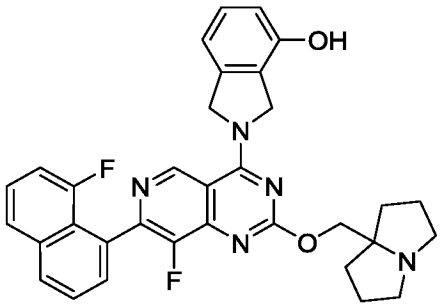
N-(3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 119



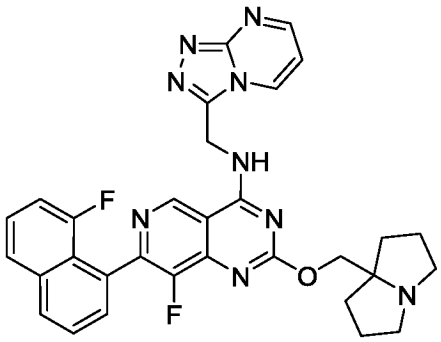
N-(3-(1H-тетразол-1-ил)пропил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 120



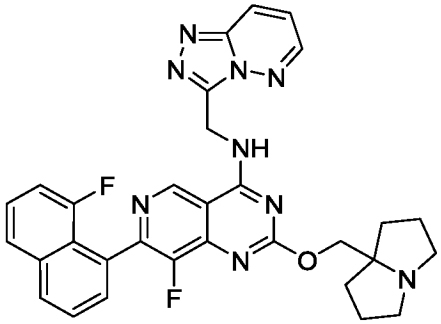
2-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-4-ол

ПРИМЕР 121



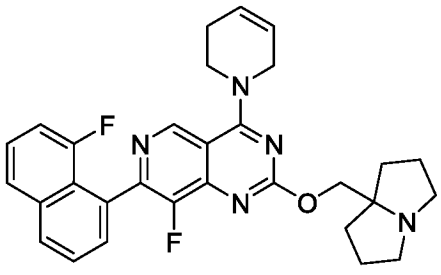
N-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидин-3-илметил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 122



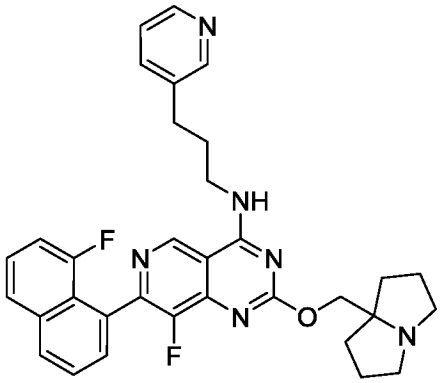
N-([1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-илметил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 123



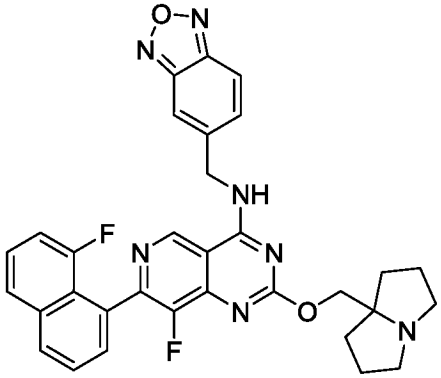
4-(3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 124



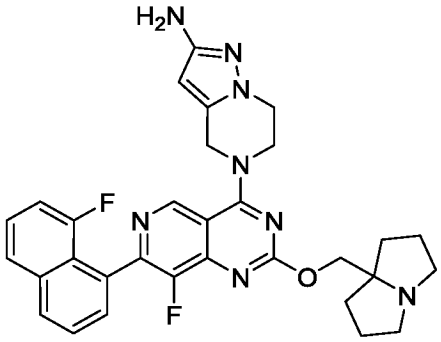
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(3-(пиридин-3-ил)пропил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 125



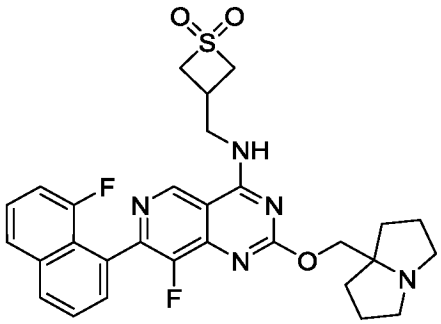
N-(бензо[c][1,2,5]оксадиазол-5-илметил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 126



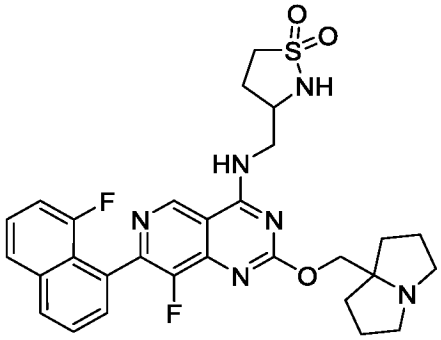
5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-амин

ПРИМЕР 127



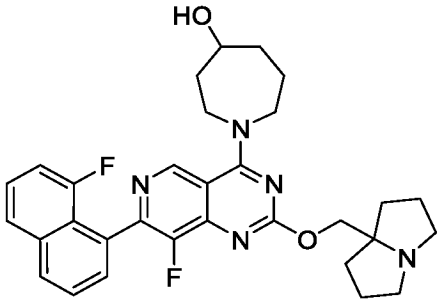
3-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксид

ПРИМЕР 128



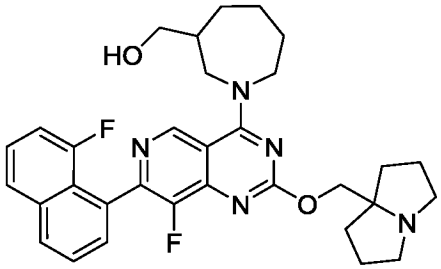
(R)-3-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)изотиазолидин-1,1-диоксид

ПРИМЕР 129



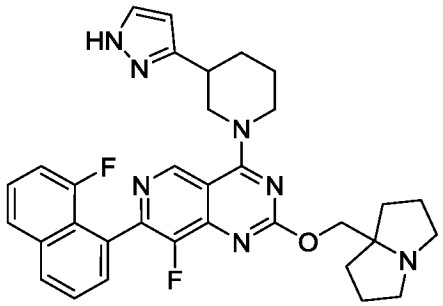
1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-ол

ПРИМЕР 130



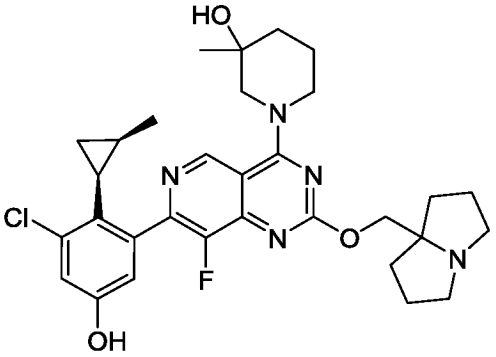
(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-3-ил)метанол

ПРИМЕР 131

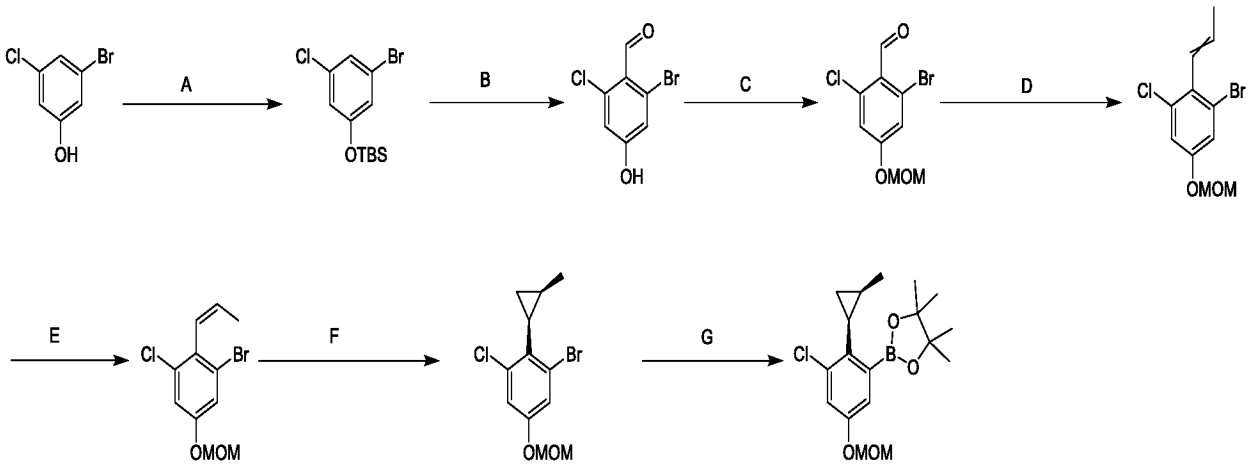


4-(3-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 132



1-(7-(3-хлор-5-гидрокси-2-((1S,2R)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



промежуточный продукт 13

[0000613] Стадия A. (3-бром-5-хлор-фенокси)-трет-бутил-диметил-силан: К смеси 3-бром-5-хлорфенола (50 г, 1,0 экв.) и имидазола (36,1 г, 2,2 экв.) в ДМФА (250 мл)

добавляли TBSCl (40 г, 1,1 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до 25 °C в течение 15 часов. Смесь разбавляли водой (3 л) и экстрагировали этилацетатом (400 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (89,5 г, неочищенное) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,31 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,03 (т, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 0,94 (с, 9H), 0,21 (с, 6H).

[0000614] Стадия B. 2-бром-6-хлор-4-гидрокси-бензальдегид: К раствору (3-бром-5-хлор-фенокси)-трет-бутил-диметил-силана (84,5 г, неочищенное) в ТГФ (850 мл) добавляли ЛДА (2 М в гексане, 184 мл) по каплям при -65 °C. Реакционную смесь перемешивали при -65 °C в течение 2 часов. ДМФА (40,5 мл) добавляли по каплям при -65 °C, а реакционную смесь перемешивали при -65 °C в течение 0,1 часа. Смесь гасили 1,5 N водным раствором HCl при температуре от -65 °C до 0 °C до тех пор, пока pH не станет равным 2 ~ 3, а затем экстрагировали этилацетатом (300 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток диспергировали в петролейном эфире/этилацетате 20:1 (210 мл), перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали петролейный эфир (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (42,7 г, выход 86% за две стадии) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,38 (шир. с, 1H), 10,13 (с, 1H), 7,11 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 236,9.

[0000615] Стадия C. 2-бром-6-хлор-4-(метоксиметокси)бензальдегид: К раствору 2-бром-6-хлор-4-гидрокси-бензальдегида (49 г, 1 экв.) и DIEA (54,2 г, 2,0 экв.) в ДХМ (500 мл) добавляли MOMCl (21,8 г, 1,3 экв.) по каплям при 0 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали между 0 °C и 15 °C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и водой (100 мл), поддерживая температуру ниже 10 °C. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (200 мл × 5) и водой (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат от 5:1 до 9:2) с получением указанного в заголовке соединения (56 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,18 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

[0000616] Стадия D. 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(проп-1-ен-1-ил)бензол: К смеси этил(трифенил)фосфония бромид (59,8 г, 1,5 экв.) в ТГФ (350 мл) добавляли *t*-BuOK (1 М в ТГФ, 140 мл, 1,3 экв.) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали между 0 и 10 °C в течение 1 часа. Раствор 2-бром-6-хлор-4-(метоксиметокси)бензальдегида (30 г, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже 10 °C. Смесь

перемешивали между 0 и 10 °C в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (200 мл), поддерживая температуру ниже 10 °C. Смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (30 г, выход 95%) в виде светло-желтой жидкости.

[0000617] Стадия E. 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-[(Z)-проп-1-енил]бензол: 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(проп-1-ен-1-ил)бензол (30 г, 1 экв.) очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 (250 × 70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN] B%: 80%-100%, 13 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г, выход 38%) в виде светло-желтой жидкости; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,24 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,20-6,18 (м, 1H), 5,94 (кд, *J* = 6,8, 11,2 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 1,58-1,56 (м, 3H).

[0000618] Стадия F. цис-1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)бензол: К раствору $ZnEt_2$ (1 М в н-гексане, 175 мл, 6 экв.) в ДХМ (180 мл) добавляли ТФУ (20,0 г, 6 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 30 минут. Раствор CH_2I_2 (46,9 г, 6 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям при -40 °C, а реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 30 минут. 1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-[(Z)-проп-1-енил]бензол (8,5 г, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям при -40 °C, а реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до 25 °C в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, поддерживая температуру ниже 10 °C до pH 7 ~ 8. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтр-прессную лепешку промывали ДХМ (100 мл × 2). Слои фильтрата разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN 1:9]) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 16%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 1,82 (дт, *J* = 6,8, 8,4 Гц, 1H), 1,58-1,56 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 1H), 0,85 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H).

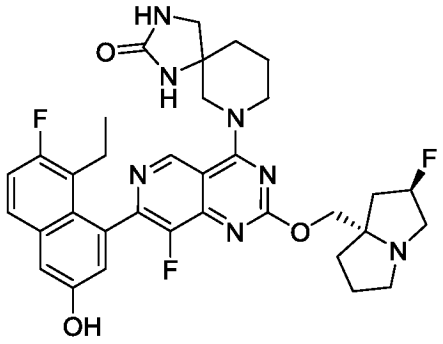
[0000619] Стадия G. цис-2-[3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: К смеси цис-1-бром-3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)бензола (1,4 г, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,33 г, 2,0 экв.) и KOAc (1,57 г, 3,5 экв.) в диоксане (22 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (336 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали 80 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и

очищали колоночной хроматографией на силикагеле [петролейный эфир / этилацетат от 30:1 до 10:1]. Неочищенный продукт снова очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)]) с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, неочищенное) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,13-7,10 (м, 2H), 5,16-5,15 (м, 2H), 3,48-3,46 (м, 3H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,53-1,51 (м, 1H), 1,39-1,36 (м, 12H), 1,28-1,25 (м, 2H), 0,72 (д, *J* = 6,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 353,2.

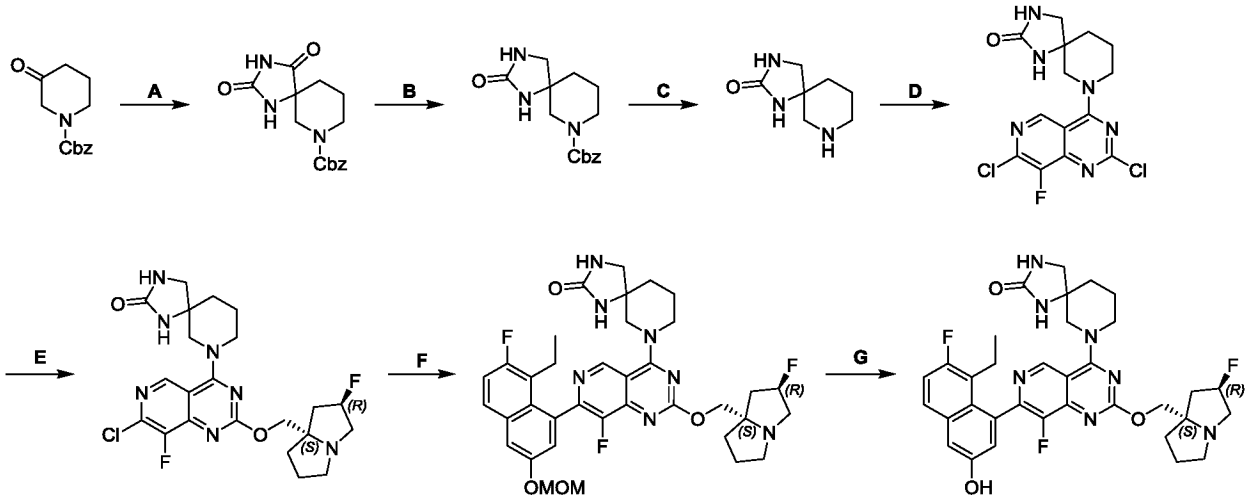
[0000620] Стадия H. цис-1-[7-[3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил]-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: Смесь 1-[7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола, промежуточного продукта 13 (65 мг, 1,0 экв.), цис-2-[3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (95 мг, crude), cataCXium A Pd G3 (17 мг, 0,15 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 300 мкл, 3 экв.) в метоксициклопентане (1,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 1 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 4). Объединенные органические слои концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота) / ацетонитрил 1:1] с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, выход 70%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 626,4.

[0000621] Стадия I. 1-(7-(3-хлор-5-гидрокси-2-((1S,2R)-2-метилциклопропил)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору цис-1-[7-[3-хлор-5-(метоксиметокси)-2-(2-метилциклопропил)фенил]-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (69 мг, 1,0 экв.) в MeCN (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 1,5 мл) по каплям при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при комнатной температуре. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и воде (5 мл). pH смеси доводили до 8 с помощью твердого $NaHCO_3$, поддерживая температуру ниже 5 °C. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) / CAN], B%: 29%-59%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (24,9 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,21-9,17 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,81-6,76 (м, 1H), 4,51 (д, *J* = 12 Гц, 1H), 4,28-4,25 (м, 3H), 3,66-3,59 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 1H), 3,11-3,09 (м, 2H), 2,73 (тд, *J* = 6,4, 10,4 Гц, 2H), 2,09-2,06 (м, 3H), 1,94-1,87 (м, 6H), 1,79-1,74 (м, 4H), 1,28-1,27 (м, 3H), 1,21-1,04 (м, 1H), 0,82 (шир. с, 1H), 0,65 (шир. д, *J* = 5,6 Гц, 3H), 0,52-0,15 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 582,4.

ил)-8- ПРИМЕР 133



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он



[0000622] Стадия A. бензил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат: К смеси бензил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (7,00 г, 1,0 экв.), $(NH_4)_2CO_3$ (8,65 г, 3,0 экв.) в EtOH (35 мл) и воде (35 мл) добавляли KCN (2,93 г, 1,5 экв.), реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C и концентрировали. Остаток разбавляли водой (300 мл), экстрагировали этилацетатом (300 мл× 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,70 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,42 - 7,19 (м, 5H), 5,19 - 4,97 (м, 2H), 3,84 (шир. с, 2H), 3,54 - 3,34 (м, 1H), 3,26 - 3,06 (м, 1H), 2,10 - 1,94 (м, 1H), 1,91 - 1,50 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+Na): m/z = 326,1.

[0000623] Стадия B. Бензил-2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат: К раствору бензил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (1,00 г, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли BH_3•ТГФ (1 М в ТГФ, 19,8 мл, 6,0 экв.) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Смесь гасили медленным добавлением MeOH (20 мл) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 0,5

часа, а затем концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 290,1.

[0000624] Стадия C. 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору бензил-2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (480 мг, 1,0 экв.) в *t*-BuOH (8 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (70 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2 несколько раз. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (255 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

[0000625] Стадия D. 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (500 мг, 1,0 экв.), DIEA (768 мг, 3,0 экв.) в дихлорметане (8 мл) добавляли 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он (250 мг, 0,8 экв.) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и водой (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (8 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

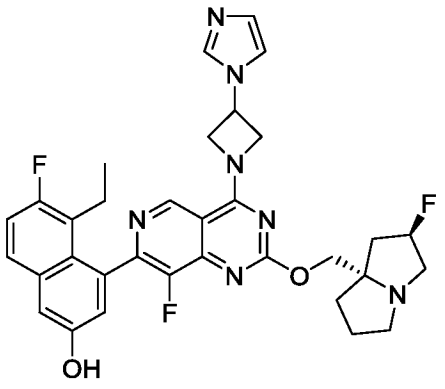
[0000626] Стадия E. 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К смеси 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (650 мг, неочищенный), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (502 мг), 4Å молекулярных сит (300 мг) в диоксане (7 мл) добавляли DIEA (679 мг). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (405 мг, выход 38% за три стадии) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 - 8,40 (м, 1H), 5,47 - 5,21 (м, 1H), 4,61 - 4,12 (м, 4H), 3,97 - 2,74 (м, 8H), 2,51 - 2,05 (м, 4H), 2,01 - 1,56 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 494,2.

[0000627] Стадия F. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К смеси 7-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-

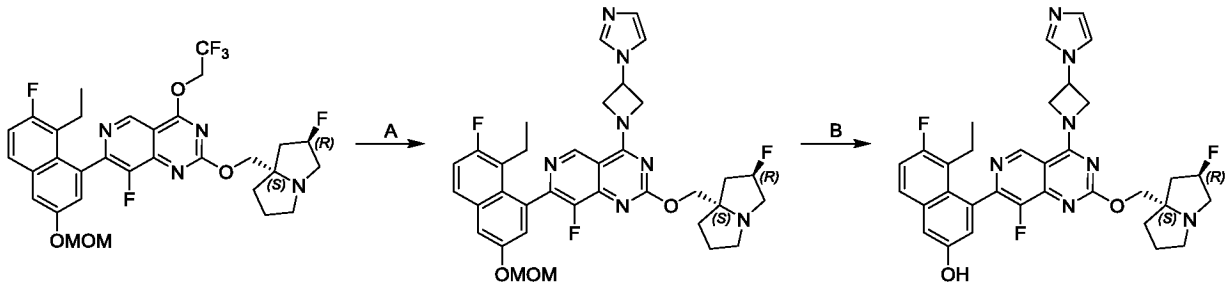
триазаспиро[4.5]декан-2-она (210 мг, 1,0 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (184 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в воде, 3,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (31,0 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 28 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) и препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)/ACN], B%: 28% - 58%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (9,00 мг, выход 3%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 692,4.

[0000628] Стадия G. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (8,00 мг, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 2 мл) при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали, pH доводили до 7 с помощью $NaHCO_3$ и добавляли MeOH (1 мл). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN], B%: 15% - 45%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (6,07 мг, выход 78%, 0,50 муравьиная кислота) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,75 - 7,61 (м, 1H), 7,36 - 7,19 (м, 2H), 7,05 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,56 - 5,34 (м, 1H), 4,59 - 4,45 (м, 2H), 4,43 - 4,14 (м, 2H), 4,07 - 3,86 (м, 2H), 3,74 - 3,49 (м, 3H), 3,46 - 3,34 (м, 2H), 3,27 - 3,21 (м, 1H), 2,63 - 2,35 (м, 3H), 2,32 - 2,11 (м, 4H), 2,10 - 1,79 (м, 5H), 0,90 - 0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 648,3.

ПРИМЕР 134



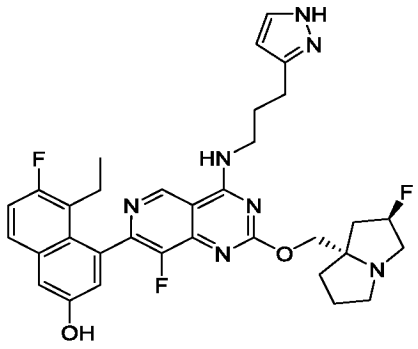
4-(4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



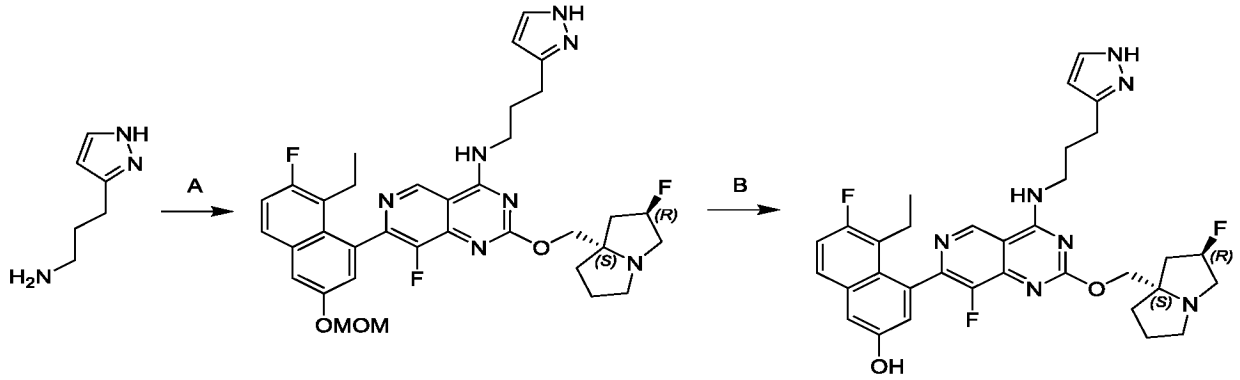
[0000629] Стадия A. 4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (60,0 мг, 1,0 экв.) и DIEA (60,9 мг, 5,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли 1-(азетидин-3-ил)имидазол (18,1 мг, 1,20 экв., соль HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь обрабатывали водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, неочищенное) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 660,3.

[0000630] Стадия B. 4-(4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К раствору 4-(3-(1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (7,70 г, 891 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 34%-64%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (9,23 мг, выход 19% за две стадии) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,96 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,55-5,45 (м, 1H), 5,41-4,90 (м, 5H), 4,38-4,23 (м, 2H), 3,29-3,13 (м, 3H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,56-2,43 (м, 1H), 2,39-2,19 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,05-1,83 (м, 3H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,4.

ПРИМЕР 135



4-(4-((3-(1H-пиразол-3-ил)пропил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

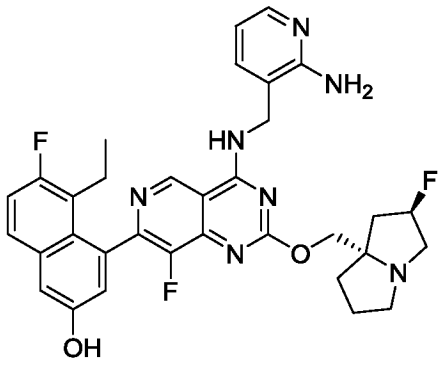


[0000631] Стадия A. N-(3-(1H-пиразол-3-ил)пропил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50 мг, 1,0 экв.) и 3-(1H-пиразол-3-ил)пропан-1-амина (14,7 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (50,8 мг, 5 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 662,4.

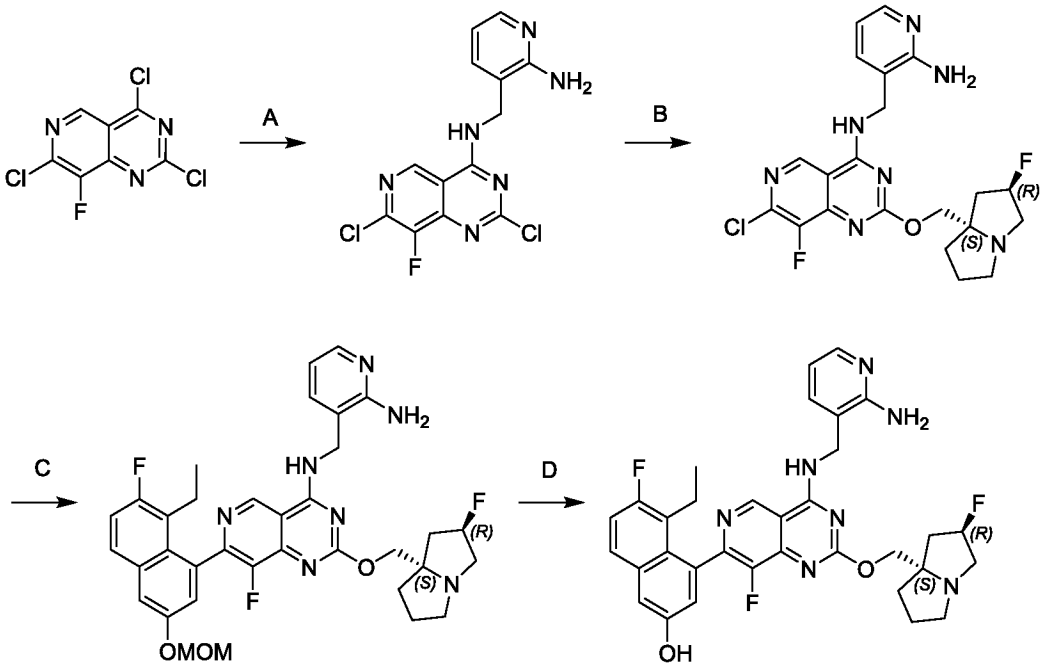
[0000632] Стадия B. 4-(4-((3-(1H-пиразол-3-ил)пропил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К раствору N-(3-(1H-пиразол-3-ил)пропил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (40 мг, 1,0 экв.) в ACN (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,36 мл, 90 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-65%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (13,7 мг, выход 34%) в

виде белого твердого вещества; ^{1}НЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,12 (с, 1Н), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1Н), 7,50 (шир. с, 1Н), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1Н), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1Н), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1Н), 6,20 (д, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 5,43 - 5,24 (м, 1Н), 4,38 - 4,24 (м, 2Н), 3,75 (т, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 3,25 (шир. с, 1Н), 3,11 - 3,00 (м, 1Н), 2,83 (т, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 2,54 - 1,86 (м, 12Н), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3Н). ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 618,3.

ПРИМЕР 136



4-(4-(((2-аминопиридин-3-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



[0000633] Стадия А. N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (300 мг, 1,0 экв.), DIEA (461 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДХМ (5 мл) добавляли 3-(аминометил)пиридин-2-амин (205 мг, 1,4 экв.) при -40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (10 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 339,1.

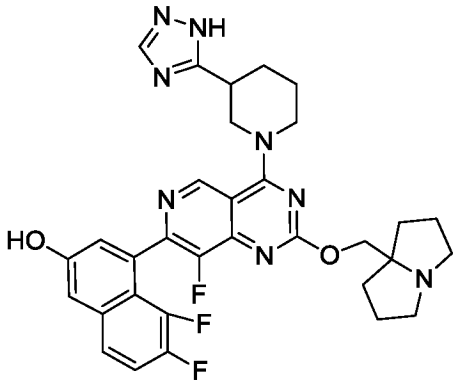
[0000634] Стадия B. N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К смеси N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (150 мг, 1,0 экв.), 4Å молекулярных сита (15 мг) и DIEA (172 мг, 3,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (84,5 мг, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. Смесь вылили в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 462,2.

[0000635] Стадия C. N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К смеси N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 1,0 экв.), 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (78,0 мг, 2,0 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M в воде, 216 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (2,0 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (15,8 мг, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Смесь вылили в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной колоночной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 660,3.

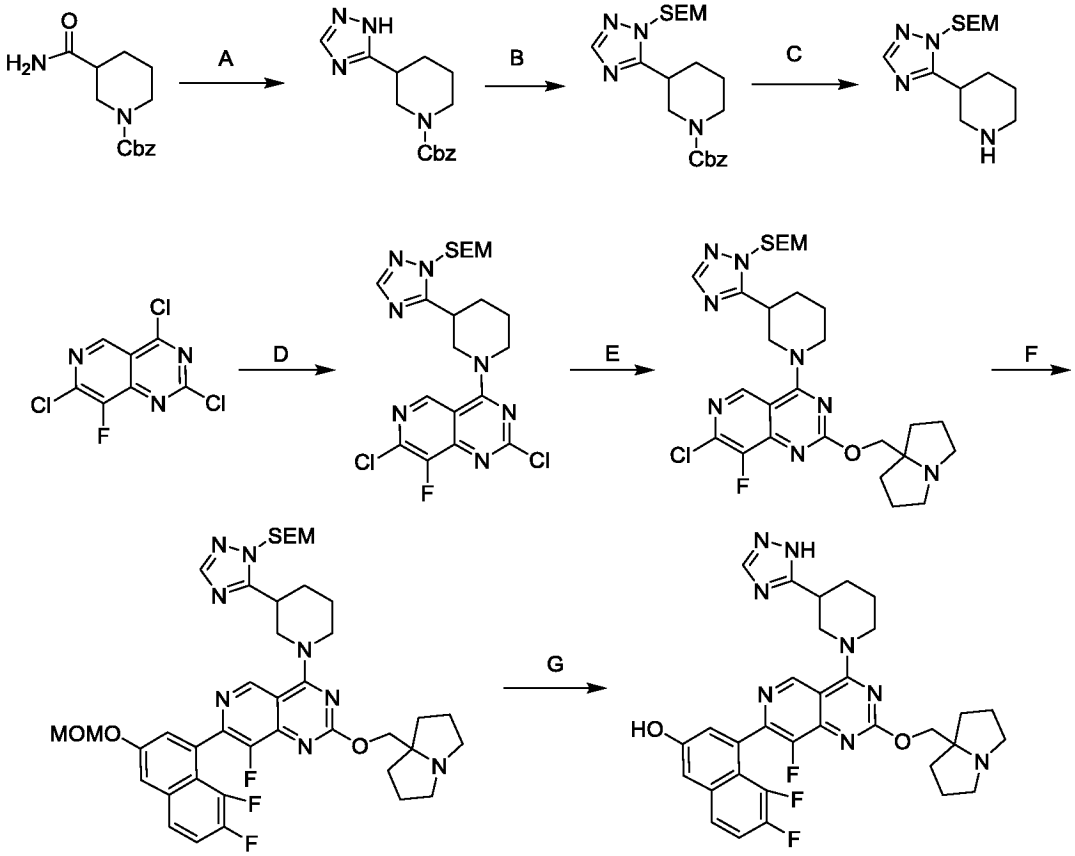
[0000636] Стадия D. 4-(4-(((2-аминопиридин-3-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К смеси N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (25,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 356 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN], B%: 8%-38%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (7,44 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,55-8,38 (м, 1H), 7,92 (шир. д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,71 (дд,

J = 5,2, 7,2 Гц, 1H), 5,57-5,32 (м, 1H), 4,76 (шир. с, 2H), 4,56-4,45 (м, 2H), 3,74-3,58 (м, 3H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,60-2,38 (м, 3H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 3H), 2,10-1,96 (м, 1H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,4.

ПРИМЕР 137



4-(4-(3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол



[0000637] Стадия A. бензил-3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат: Смесь бензил-3-карбамоилпиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 1,0 экв.) в ДМФА-ДМА (45,4 г, 20,0 экв.) нагревали до 110 °C в течение 2 часов. После удаления летучих веществ остаток повторно растворяли в AcOH (30 мл) и обрабатывали N_2H_4•ВОДА (1,17 г, 1,20 экв.). Реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления AcOH. Остаток разбавляли водой (50 мл) и

экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-100%]) с получением указанного в заголовке соединения (5,30 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 287,2.

[0000638] Стадия B. бензил-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат: К раствору бензил-3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин -1-карбоксилата (4,40 г, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (1,23 г, чистота 60%, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа перед тем, как добавляли SEM-Cl (3,84 г, 1,50 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) при 0 °C, и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-100%]) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г, выход 49%) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 417,3.

[0000639] Стадия C. 3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин : К раствору бензил-3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг, чистота 10%). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, неочищенное) в виде бесцветной жидкости.

[0000640] Стадия D. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидина (1,51 г, 0,90 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (2,30 г, 3,0 экв.) и 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (1,50 г, 1,0 экв.) при -60 °C. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-100%]) с получением указанного в заголовке соединения (2,30 г, выход 81% за две стадии) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 498,2.

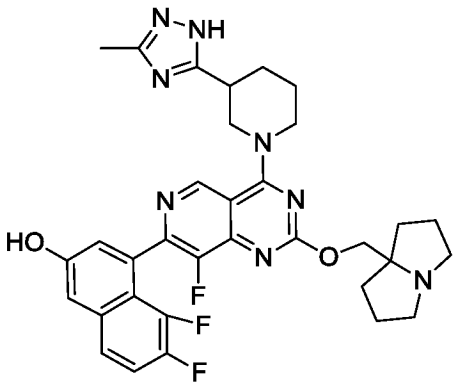
[0000641] Стадия E. 7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (2,00 г, 1,0 экв.) в диоксане

(8 мл) добавляли DIEA (1,56 г, 3,0 экв.), 4Å молекулярные сита (500 мг) и (гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (1,13 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-100%]) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 603,3.

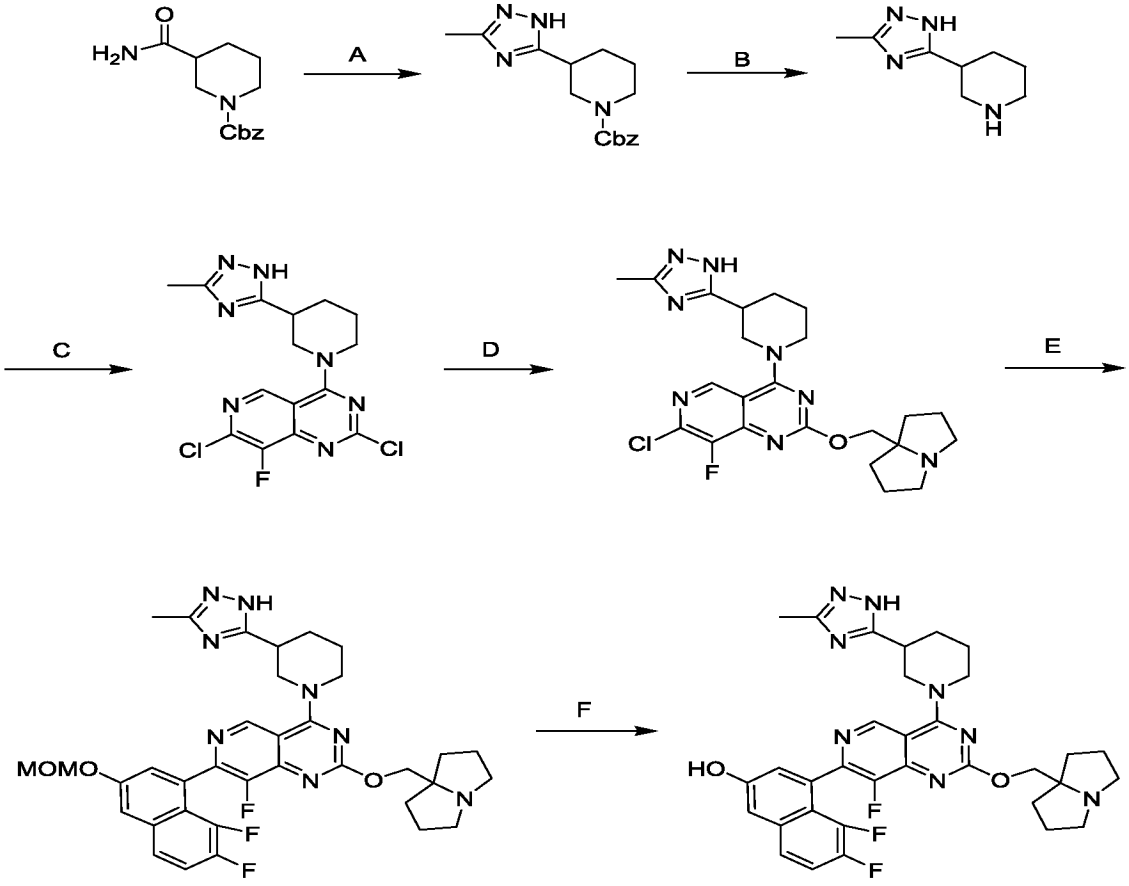
[0000642] Стадия F. 7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (500 мг, 1,0 экв.) и 2-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (580 мг, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 M, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (90,5 мг, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-100%]) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 791,4.

[0000643] Стадия G. 4-(4-(3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол: К раствору 7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли TEA (1,45 г, 56,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (10 мл), а pH доводили до 8 водным раствором Na_2CO_3. Смесь экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/CAN]; B%: 20%-30%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (46,8 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,12 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 4,77-4,63 (м, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,39-4,26 (м, 2H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,30-3,17 (м, 3H), 2,94-2,81 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,08-1,72 (м, 12H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 617,3.

ПРИМЕР 138



5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0000644] Стадия A. <u>бензил-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат</u>: Смесь бензил-3-карбамоилпиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 1,0 экв.) в 1,1-диметокси-N,N-диметил-этанамине (15,2 г, 20,0 экв.) нагревали при 110 °C в течение 2 часов. После удаления летучих остаток повторно растворяли в AcOH (3 мл), добавляли гидразин-гидрат (438 мг, 1,50 экв.), а реакционную смесь нагревали до 90 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления AcOH. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 1:1) с

получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 87%) в виде желтой жидкости; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,28 (м, 5H), 5,21-5,07 (м, 2H), 4,40-4,18 (м, 1H), 4,11-3,88 (м, 1H), 3,34-2,82 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,93-1,49 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 301,2.

[0000645] Стадия B. 3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин : К раствору бензил-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин -1-карбоксилата (1,50 г, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, неочищенное) в виде желтоватой жидкости.

[0000646] Стадия C. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидина (592 мг, 1,50 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли DIEA (921 мг, 3,0 экв.) и 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (600 мг, 1,0 экв.) при -60 °C. Смесь перемешивали при -60 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-100%]) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 66%) в виде желтой жидкости; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (с, 1H), 4,65 (шир. дд, *J* = 3,2, 13,2 Гц, 1H), 4,50-4,39 (м, 1H), 3,94 (дд, *J* = 9,2, 13,2 Гц, 1H), 3,74-3,62 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 382,1.

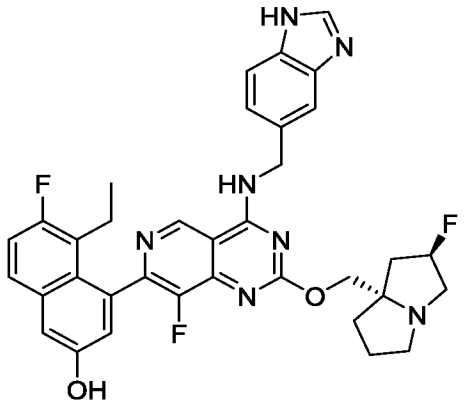
[0000647] Стадия D. 7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (600 мг, 1,0 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли DIEA (609 мг, 3,0 экв.) и (гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (665 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-20%]) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 487,3.

[0000648] Стадия E. 7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-

пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(3-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) и 2-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (288 мг, 2,0 экв.) в метоксициклопентане (6,0 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (44,9 мг, 0,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (С18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, 0-20%]) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 675,4.

[0000649] Стадия F. 5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(3-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору 5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(3-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (80,0 мг, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4,0 М, 72,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN; B%: 12%-42%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (29,5 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,66-7,59 (м, 1Н), 7,45-7,37 (м, 1Н), 7,36-7,31 (м, 1Н), 7,29-7,22 (м, 1Н), 4,62-4,51 (м, 3Н), 3,79-3,66 (м, 2Н), 3,65-3,56 (м, 2Н), 3,28-3,15 (м, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 2,34-2,25 (м, 3Н), 2,24-2,00 (м, 9Н), 1,97-1,86 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 631,3.

ПРИМЕР 139

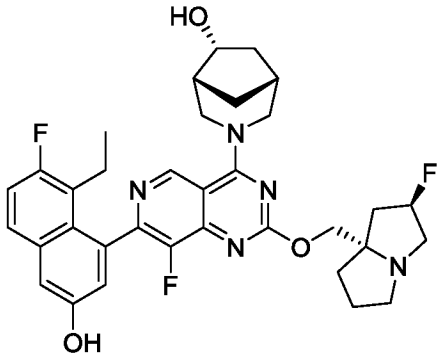


4-(4-(((1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

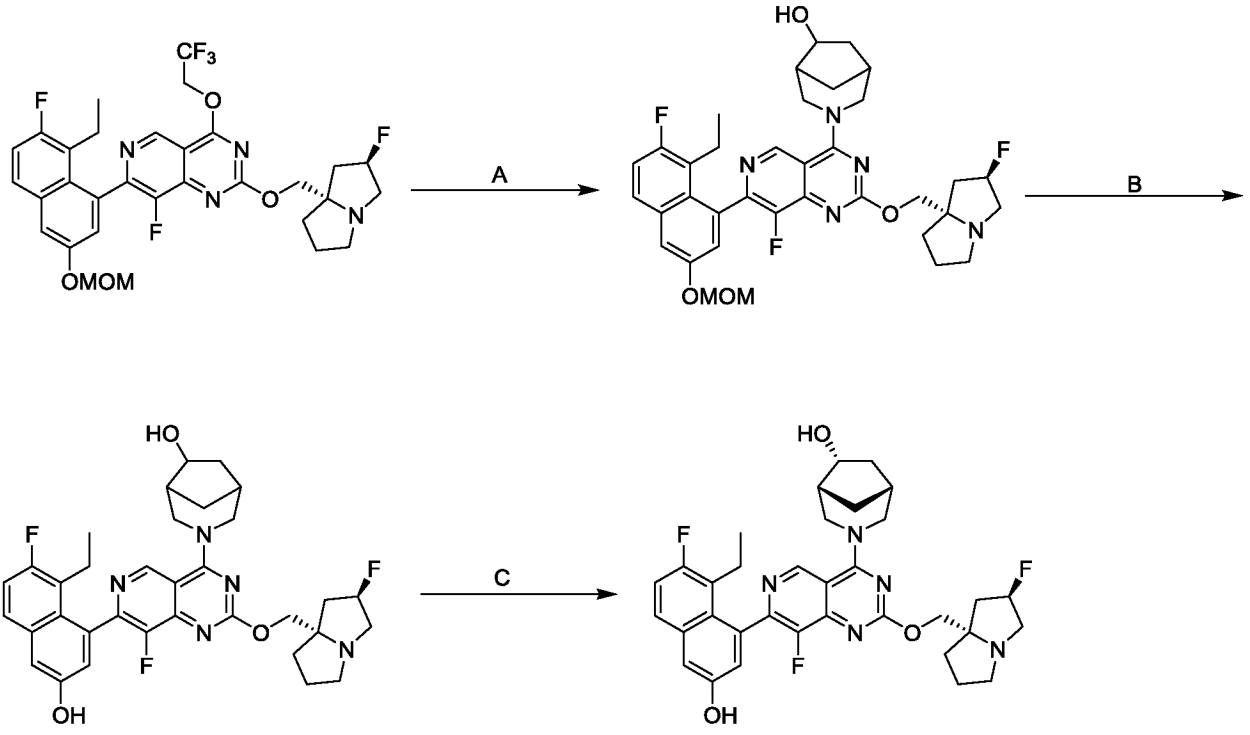
[0000650] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,23 (с, 1Н),

8,52 (шир. д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,41 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,04 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,40-5,22 (м, 1H), 5,03 (шир. д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 4,42-4,28 (м, 2H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,18-2,99 (м, 1H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 4H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 1H), 0,79 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 640,3.

ПРИМЕР 140



3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



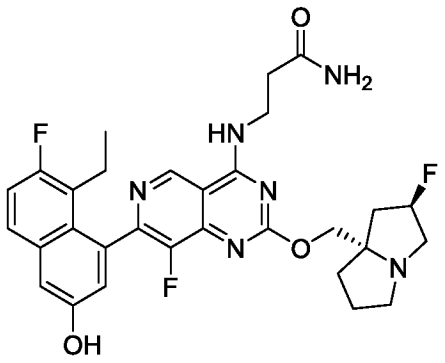
[0000651] Стадия A. 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: Смесь 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (130 мг, 1,0 экв., 1,7 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА), 3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (60 мг, 2,0 экв., HCl), DIPEA (200 мкл, 6,3 экв.), 4Å молекулярных сит (30 мг) в ДМФА (1,0 мл) дегазировали и перемешивали при 40 °C в

течение 15 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией(подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 11:9]) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 89%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 664,3.

[0000652] Стадия B. 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (142 мг, 1,0 экв.) в MeCN (3,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 4). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 41%-71%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (49,1 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества.

[0000653] Стадия C 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: 3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол (72 мг, 1 экв.) очищали СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [ИПС-ACN]; B%: 35%-35%, 30 минут) с получением неочищенного продукта в виде второго элюируемого пика. Неочищенный продукт дополнительно повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 43%-73%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (13,6 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; СФХ: >99% ee, Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: ИПС+ACN (0,05% DEA), B: CO2, 3 мл/мин, tR: 0,900 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,24 (д, J = 19,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 2,8 Гц, 1H), 7,31-7,30 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 5,39 (д, J = 53,2 Гц, 1H), 5,00-4,78 (м, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 3H), 3,80 (шир. дд, J = 12,8, 18,8 Гц, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,49-3,34 (м, 3H), 3,22-3,09 (м, 1H), 2,51-2,36 (м, 3H), 2,34-2,18 (м, 4H), 2,16-1,88 (м, 5H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,45-1,26 (м, 1H), 0,83-0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

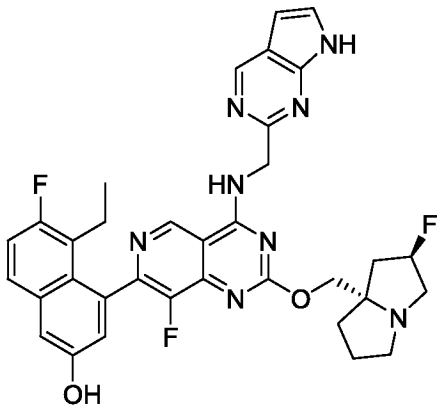
ПРИМЕР 141



3-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пропенамид

[0000654] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,42-5,22 (м, 1H), 4,41-4,24 (м, 2H), 4,02-3,90 (м, 2H), 3,27-3,13 (м, 3H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,71 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,50 (шир. с, 1H), 2,39-2,19 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,04-1,90 (м, 3H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 581,3.

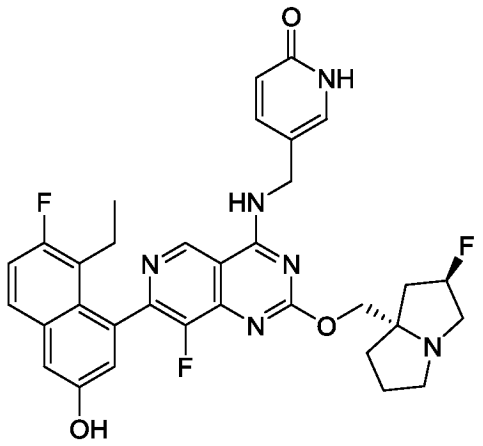
ПРИМЕР 142



4-(4-(((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000655] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 61. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4): δ = 9,31 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,65 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,35 - 5,19 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,16 - 4,08 (м, 1H), 4,24 - 4,06 (м, 1H), 3,49 - 3,34 (м, 2H), 3,14 - 3,00 (м, 1H), 2,57 - 2,44 (м, 1H), 2,07 - 1,91 (м, 4H), 2,35 - 1,89 (м, 3H), 1,86 - 1,73 (м, 1H), 0,82 (шир. т, *J* = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 641,3.

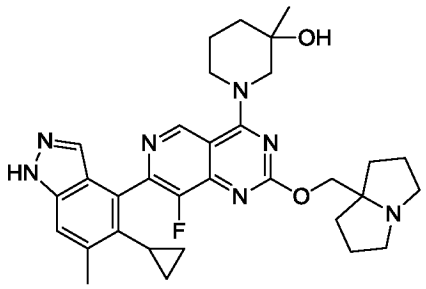
ПРИМЕР 143



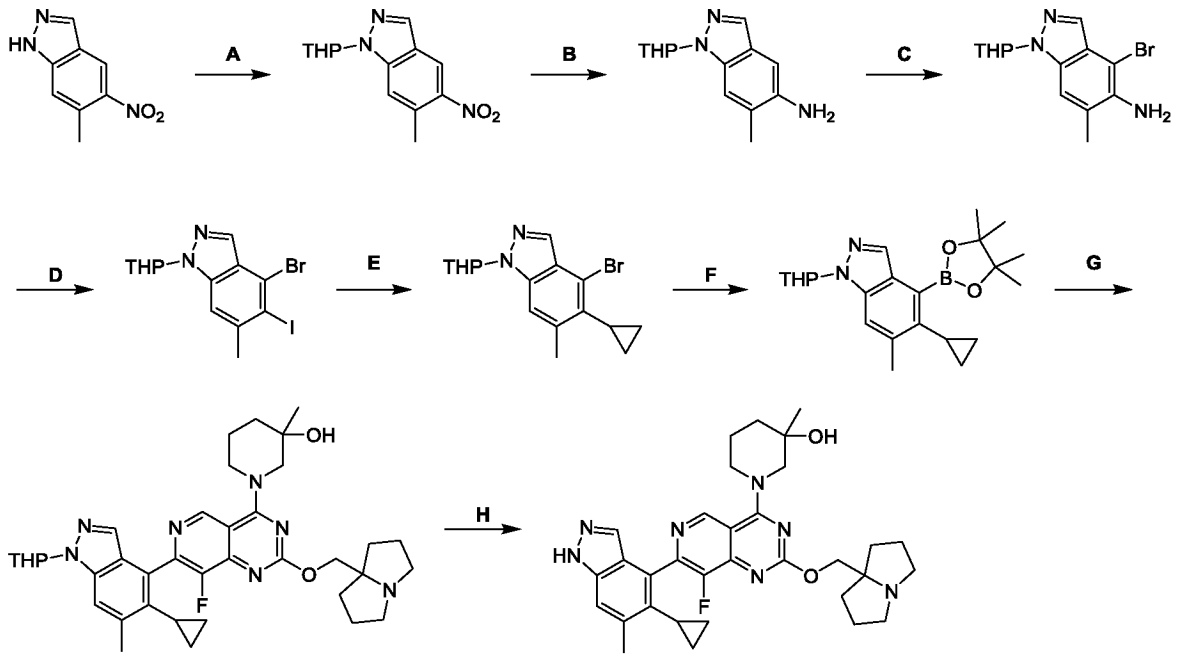
5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пиридин-2(1H)-он

[0000656] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}НЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,23 (с, 1H), 7,77 (дд, *J* = 2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,58 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,70 - 5,49 (м, 1H), 4,78 - 4,65 (м, 4H), 4,12 - 3,84 (м, 3H), 3,53 - 3,43 (м, 1H), 2,80 - 2,53 (м, 2H), 2,51 - 2,30 (м, 4H), 2,24 - 2,07 (м, 2H), 0,78 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 617,3.

ПРИМЕР 144



1-(7-(5-циклопропил-6-метил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000657] Стадия A. 6-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: К раствору 6-метил-5-нитро-1*H*-индазол (8,60 г, 1 экв.) в ДХМ (86 мл) добавляли THP (12,5 г, 3 экв.), TsOH (834 мг, 0,1 экв.), а полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 20%) с получением указанного в заголовке соединения (12 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 5,73 (дд, *J* = 2,7, 9,2 Гц, 1H), 4,08 - 3,95 (м, 1H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,59 - 2,46 (м, 1H), 2,21 - 2,06 (м, 2H), 1,85 - 1,69 (м, 3H).

[0000658] Стадия B. 6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин: К смеси 6-метил-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (6,00 г, 1 экв.) и NH_4Cl (4,91 г, 91,9 ммоль, 4 экв.) в EtOH (50 мл) и воде (10 мл) добавляли порошок железа (6,41 г, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Смесь отфильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и фильтровали. Затем фильтр-прессную лепешку растирали с петролейным эфиром/этилацетатом 50:1 (20 мл) при 25 °C в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, выход 70%) в виде светло-красного твердого вещества; ^{1}НЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,81 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,64 (дд, J = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,10 - 3,97 (м, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,69 - 3,45 (м, 2H), 2,64 - 2,47 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,22 - 2,01 (м, 2H), 1,83 - 1,72 (м, 2H), 1,70 - 1,61 (м, 1H).

[0000659] Стадия C. 4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин: К раствору 6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (4,50 г, 1 экв.) в ТГФ (130 мл)

добавляли NBS (3,81 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1 × 150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, выход 57%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,63 (дд, *J* = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,07 -3,90 (м, 3H), 3,82 - 3,67 (м, 1H), 2,60 - 2,47 (м, 1H), 2,38 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H), 2,20 - 2,02 (м, 2H), 1,83 - 1,63 (м, 3H).

[0000660] Стадия D. 4-бром-5-иод-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: К раствору 4-бром-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (1,80 г, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли CuI (1,33 г, 1,2 экв.), CH_2I_2 (77,7 г, 50 экв.) и изопентилнитрит (2,04 г, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ (5 г), концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила, и экстрагировали дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 53%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 421,0.

[0000661] Стадия E. 4-бром-5-циклопропил-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: Смесь 4-бром-5-иод-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (500 мг, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (112 мг, 1,1 экв.), K_2CO_3 (492 мг, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (86,9 мг, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 90 °C в течение 24 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) дважды с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 80%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 337,0.

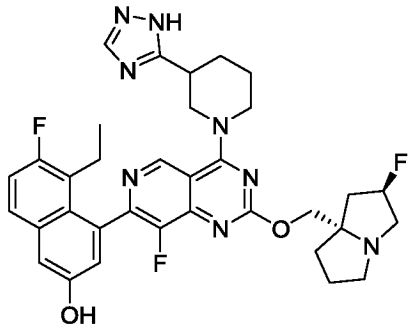
[0000662] Стадия F. 5-циклопропил-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- диоксаборолан-2-ил)индазол: Смесь 4-бром-5-циклопропил-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (140 мг, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (107 мг, 2 экв.), PCy3 Pd G2 (24,7 мг, 0,1 экв.), TEA (169 мг, 4 экв.) в диоксане (1 мл)

перемешивали при 70 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 19%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 383,3.

[0000663] Стадия G. 1-[7-(5-циклопропил-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-8-фтор-2- ((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: Смесь 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40 мг, 1 экв.), 5-циклопропил-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (28,1 мг, 0,8 экв.), CataCXium A Pd G3 (6,68 мг, 0,1 экв.), K_3PO_4 (1,5 M в воде, 3 экв.) в ТГФ (1 мл) перемешивали при 60 °C в течение 8 часов. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 23%) в виде желтого масла.

[0000664] Стадия H. 1-(7-(5-циклопропил-6-метил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-[7-(5-циклопропил-6-метил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-8-фтор -2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (14 мг, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 131 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (0,5 мл), очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]), а затем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN] B%: 9% - 39%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,89 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 9,36 (шир. д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 7,74 (шир. с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,69 - 4,54 (м, 3H), 4,38 (шир. дд, *J* = 4,4, 12,8 Гц, 1H), 3,72 - 3,61 (м, 1H), 3,58 - 3,45 (м, 3H), 3,13 (шир. дд, *J* = 4,0, 4,8 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,27 (шир. дд, *J* = 6,0, 12,0 Гц, 2H), 2,22 - 1,97 (м, 8H), 1,94 - 1,77 (м, 3H), 1,33 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 3H), 0,92 - 0,53 (м, 2H), 0,25 - -0,02 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 572,4.

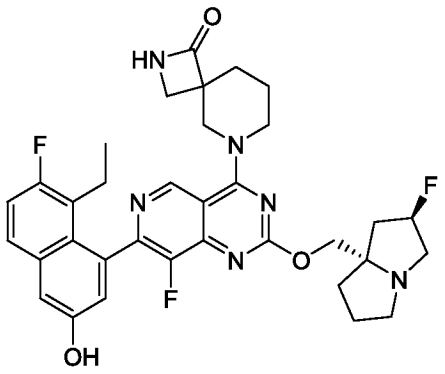
ПРИМЕР 145



4-(4-(3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол.

[0000665] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 13,99 - 13,61 (м, 1H), 10,16 - 9,75 (м, 1H), 9,16 - 9,02 (м, 1H), 7,83 - 7,69 (м, 1H), 7,41 - 7,26 (м, 2H), 7,09 - 6,96 (м, 1H), 5,38 - 5,16 (м, 1H), 4,82 - 4,61 (м, 1H), 4,53 - 4,34 (м, 1H), 4,23 - 4,00 (м, 2H), 3,78 - 3,53 (м, 2H), 3,13 - 2,99 (м, 3H), 2,88 - 2,79 (м, 1H), 2,45 - 2,29 (м, 2H), 2,27 - 1,69 (м, 12H), 0,81 - 0,66 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 645,3.

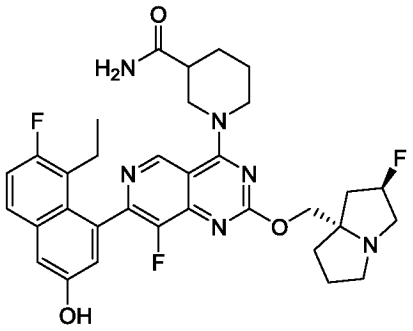
ПРИМЕР 146



6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-он

[0000666] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,07 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,40 - 5,23 (м, 1H), 4,41 - 4,32 (м, 2H), 4,31 - 4,18 (м, 2H), 4,16 - 3,96 (м, 2H), 3,38 - 3,33 (м, 1H), 3,29 - 3,25 (м, 2H), 3,24 - 3,18 (м, 2H), 3,08 - 3,00 (м, 1H), 2,52 - 2,41 (м, 1H), 2,40 - 2,27 (м, 1H), 2,25 - 1,99 (м, 8H), 1,95 - 1,86 (м, 2H), 0,80 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*4) δ -121,158, -138,976, -173,778; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,4.

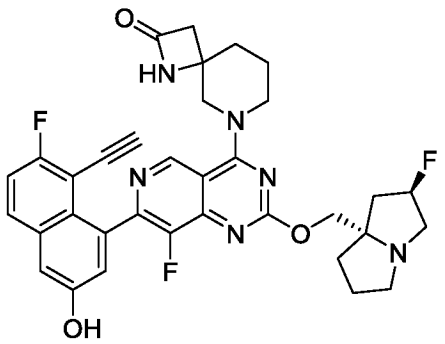
ПРИМЕР 147



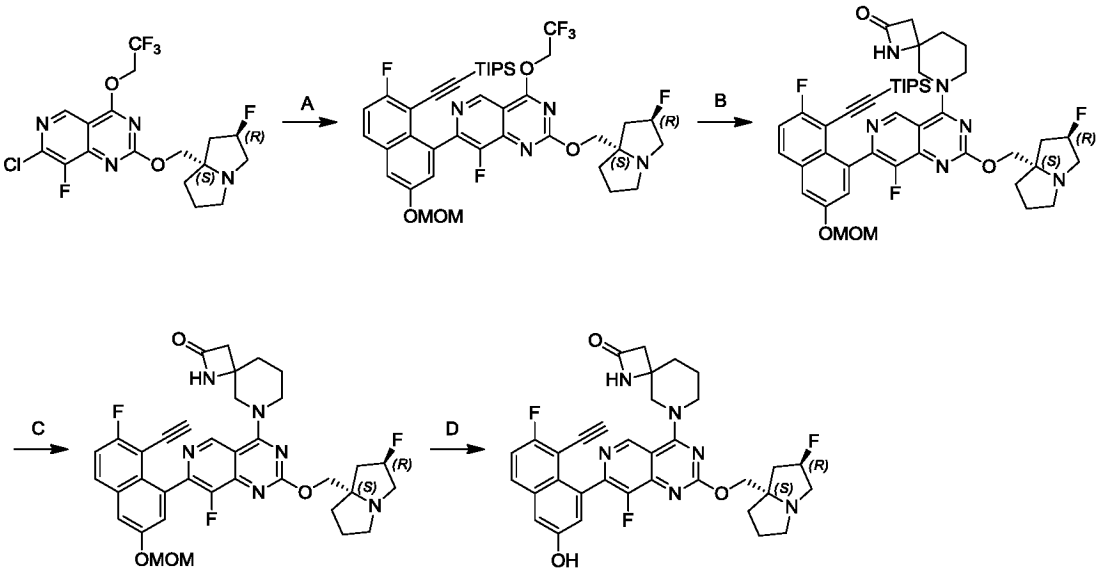
1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид

[0000667] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,93 (шир. с, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,45 (шир. д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,03 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,97 (шир. с, 1H), 5,40-5,15 (м, 1H), 4,55-4,42 (м, 1H), 4,41-4,31 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 3,17-3,04 (м, 1H), 3,16-3,03 (м, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 2H), 2,22-2,09 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 3H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,81-1,66 (м, 4H), 0,72 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 621,3.

ПРИМЕР 148



6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он



[0000668] Стадия A: 8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо [4,3-d]пиримидин: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (410 мг, 1,0 экв., соль муравьиной кислоты), ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (563 мг, 1,3 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 М в воде, 1,69 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (5,1 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (61,6 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали, а затем нагревали до 100 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл). Затем смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), а слои разделяли Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (547 мг, выход 76%, соль муравьиной кислоты) в виде коричневого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ = 9,31 - 9,27 (м, 1H), 7,81 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,28 (м, 2H), 5,69 - 5,43 (м, 1H), 5,36 - 5,23 (м, 3H), 5,01 - 4,79 (м, 2H), 4,30 - 4,17 (м, 1H), 3,70 - 3,56 (м, 1H), 3,54 - 3,50 (м, 3H), 3,32 (шир. с, 1H), 2,92 - 2,72 (м, 2H), 2,68 - 2,55 (м, 2H), 2,42 - 2,29 (м, 4H), 0,95 - 0,80 (м, 18H), 0,70 - 0,44 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 789,3.

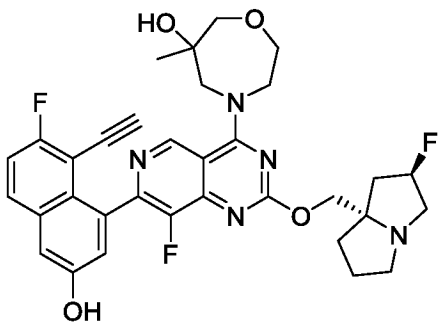
[0000669] Стадия B: 6-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,1 г, 1,0 экв., соль муравьиной кислоты), 1,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (58,8 мг, 3,5 экв.), DIEA (46,4 мг, 3,0 экв.) и 4Å

молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 40 - 60 °C в течение 105 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 829,5.

[0000670] Стадия C: 6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Смесь 6-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (27,0 мг, 1,0 экв.) и CsF (74,2 мг, 15 экв.) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 673,3.

[0000671] Стадия D: 6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Смесь 6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (15,0 мг, 1,0 экв.) и ТФУ (462 мг, 182 экв.) в дихлорметане (0,3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, а значение pH доводили до около 8 с охлажденным льдом раствором Na_2CO_3. Смесь разбавляли этилацетатом/метанолом 7:1 (8 мл), а слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (6 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (8 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN]; B%: 29% - 59%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (4,50 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,03 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,22 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,41 - 5,25 (м, 1H), 4,46 - 4,23 (м, 4H), 4,05 - 3,96 (м, 1H), 3,88 - 3,64 (м, 1H), 3,41 - 3,32 (м, 3H), 3,26 - 3,02 (м, 2H), 2,92 - 2,73 (м, 2H), 2,41 - 2,23 (м, 2H), 2,19 - 2,09 (м, 2H), 2,04 - 1,92 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ = -111,662, -139,984, -173,693; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 629,3.

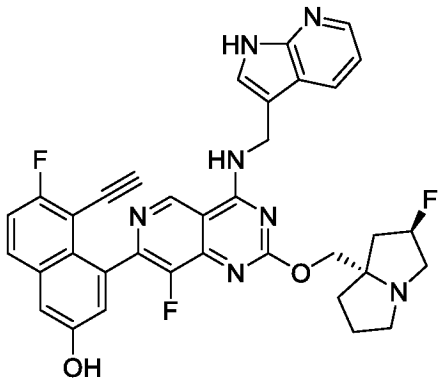
ПРИМЕР 149



4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

[0000672] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,49 - 9,36 (м, 1H), 7,88 - 7,83 (м, 1H), 7,36 - 7,29 (м, 2H), 7,22 (дд, *J* = 2,4, 10,0 Гц, 1H), 5,39 - 5,22 (м, 1H), 4,64 - 4,45 (м, 2H), 4,35 - 4,16 (м, 3H), 4,05 - 3,84 (м, 3H), 3,74 - 3,61 (м, 2H), 3,47 - 3,41 (м, 1H), 3,29 - 3,11 (м, 3H), 3,06 - 2,98 (м, 1H), 2,40 - 2,18 (м, 2H), 2,17 - 2,09 (м, 1H), 2,05 - 1,95 (м, 2H), 1,94 - 1,85 (м, 1H), 1,27 (д, *J* = 13,6 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ = -111,763, -139,876, -173,658; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

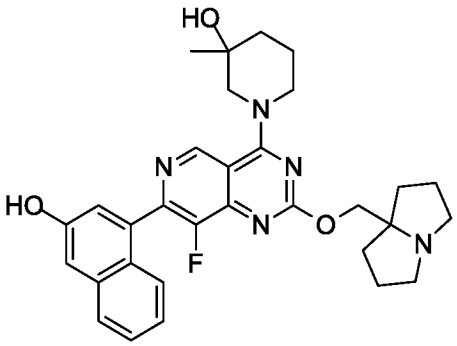
ПРИМЕР 150



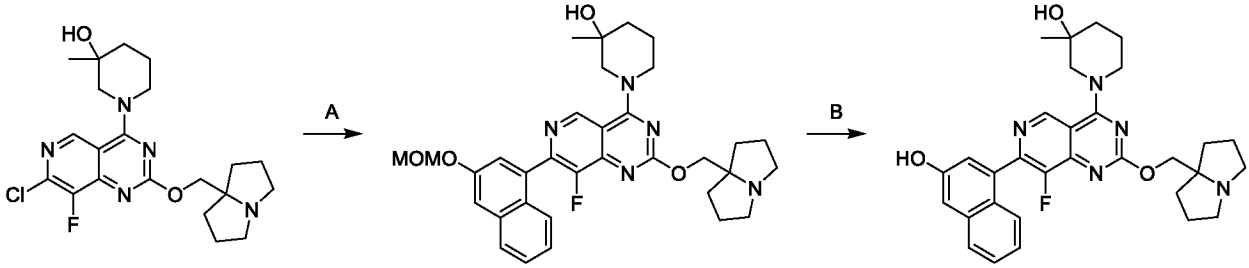
4-(4-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол

[0000673] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 24. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,12 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21–8,19 (м, 1H), 7,87–8,82 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,35–7,28 (м, 2H), 7,21–7,09 (м, 2H), 5,39–5,20 (д, *J* = 56,4 Гц,1H), 5,12–5,00 (м, 2H), 4,38–4,26 (м, 2H), 3,30–3,11 (м, 4H), 3,09–2,92 (м, 1H), 2,39–2,25 (м, 1H), 2,24–2,18 (м, 1H), 2,17–2,08 (м, 1H), 2,04–1,93 (м, 2H), 1,93–1,82 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,4.

ПРИМЕР 151



1-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

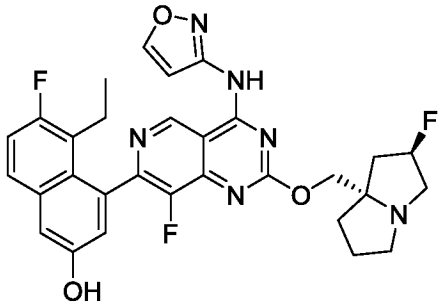


[0000674] Стадия A. 1-[8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-[4-(метоксиметокси)-2-нафтил]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: К раствору 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50 мг, 1,0 экв.), 2-[3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (72,1 мг, 2,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 3,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (8,35 мг, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 20 мл, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат, а затем NH_4OH / MeOH 1:1000) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости (45 мг, выход 67%); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 588,3.

[0000675] Стадия B. 1-(8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-[8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-[4-(метоксиметокси)-2-нафтил]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (45 мг, 76,57 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 0,5 мл, 26,12 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная

кислота)/ACN]; B%: 7%-37%, 11,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (26,86 мг, выход 59%, соль муравьиной кислоты); ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,33 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,79 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (дт, *J* = 1,0, 7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 2H), 4,66 (с, 3H), 4,38 (шир. д, *J* = 13,5 Гц, 1H), 3,72 - 3,62 (м, 3H), 3,53 - 3,40 (м, 1H), 3,28 - 3,21 (м, 2H), 2,33 (ддд, *J* = 3,2, 6,7, 12,4 Гц, 2H), 2,25 - 2,07 (м, 7H), 1,89 - 1,76 (м, 3H), 1,34 - 1,28 (м, 3H), 1,31 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -140,42; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 544,5.

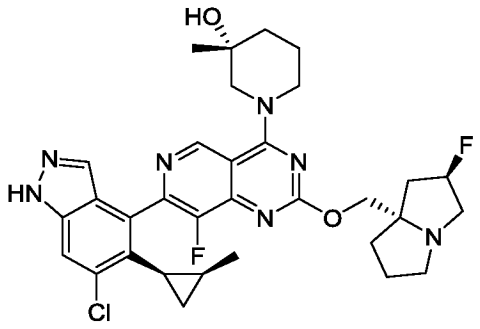
ПРИМЕР 152



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(изоксазол-3-иламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

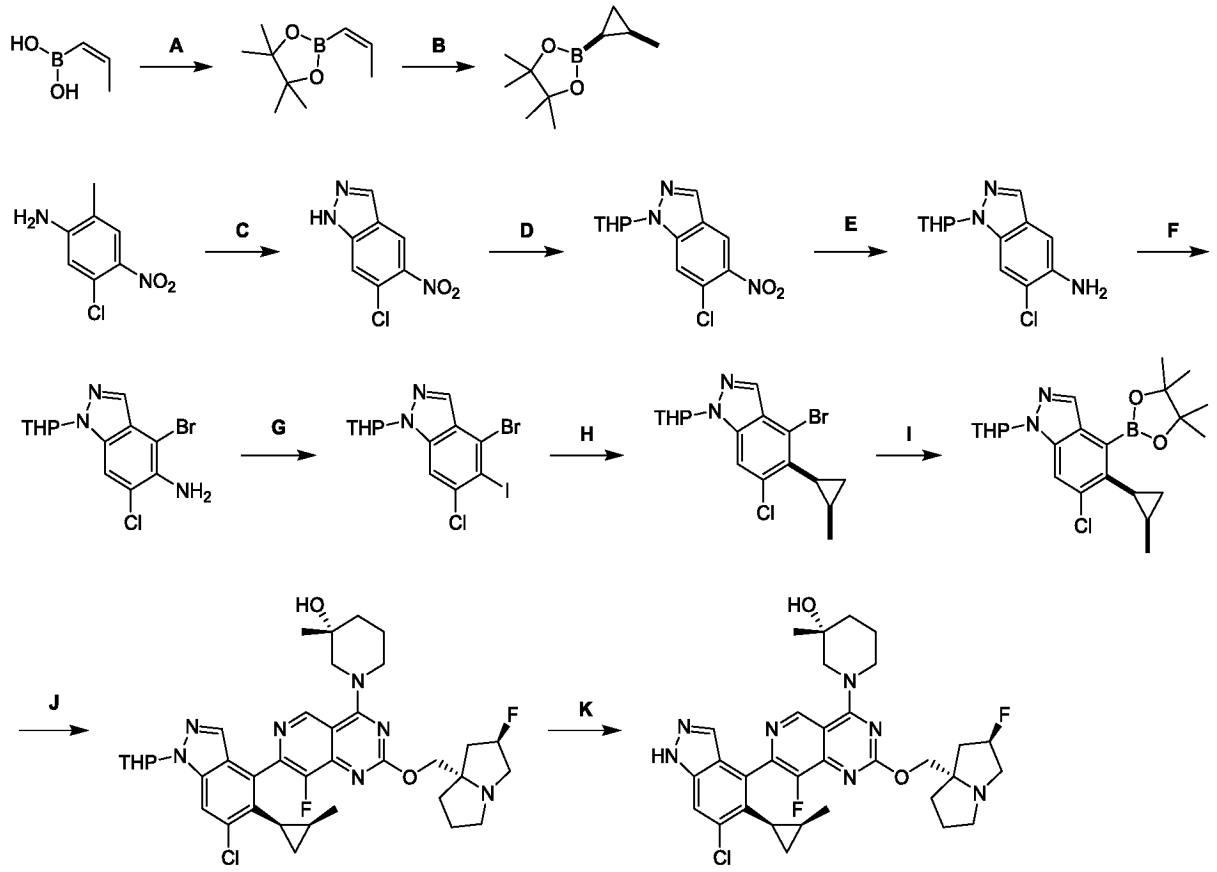
[0000676] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,50 (с, 1H), 8,70 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,47 (шир. с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,56-5,31 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 2H), 3,67-3,47 (м, 3H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,60-2,37 (м, 3H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 3H), 2,09-1,96 (м, 1H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 577,2.

ПРИМЕР 153



(3R)-1-(7-(6-хлор-5-(2-метилциклопропил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-

метилпиперидин-3-ол



[0000677] Стадия A. 4,4,5,5-тетраметил-2-[(Z)-проп-1-енил]-1,3,2-диоксаборолан: Смесь [(Z)-проп-1-енил]бороновой кислоты (3,00 г, 1 экв.), пинакола (4,13 г, 1 экв.) и $MgSO_4$ (12,6 г, 3 экв.) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 85%) в виде желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 6,59 - 6,39 (м, 1H), 5,39 - 5,27 (м, 1H), 1,97 (дд, *J* = 1,6, 6,8 Гц, 3H), 1,32 - 1,25 (м, 12H).

[0000678] Стадия B. *рац*-4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метилциклопропил]-1,3,2-диоксаборолан: К раствору $ZnEt_2$ (2 М в гексане, 3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4,07 г, 3 экв.) при -40 °C. После перемешивания при -40 °C в течение 10 мин CH_2I_2 (9,56 г, 3 экв.) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 10 мин, к смеси добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-[(*Z*)-проп-1-енил]-1,3,2-диоксаборолан (2,00 г, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. После завершения реакции смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, выход 92%) в виде желтого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$-d) δ 1,23 (д, *J* = 7,6 Гц, 12H), 1,15 - 1,11 (м, 3H), 1,10 - 1,03 (м, 1H), 0,80 - 0,71 (м, 1H), 0,40 - 0,30 (м, 1H), -0,10 (дт, *J* = 6,8, 9,2 Гц, 1H).

[0000679] Стадия C. 6-хлор-5-нитро-1*H*-индазол: К раствору 5-хлор-2-метил-4-нитроанилина (10,0 г, 1 экв.) в AcOH (300 мл) добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (4,07 г, 1,1 экв.) в воде (40 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения смесь выливали в 1000 мл воды и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали 1000 мл воды, затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,71 (с, 1H).

[0000680] Стадия D. 6-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: К раствору 6-хлор-5-нитро-1*H*-индазола (6,6 г, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли $TsOH•H_2O$ (635 мг, 0,1 экв.), затем медленно добавляли 3,4-дигидро-2*H*-пиран (8,43 г, 3 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа перед тем, как концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (7,20 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,73 (дд, *J* = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 4,06 - 3,97 (м, 1H), 3,82 - 3,71 (м, 1H), 2,55 - 2,41 (м, 1H), 2,22 - 2,08 (м, 2H), 1,90 - 1,64 (м, 4H).

[0000681] Стадия E. 6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин: К раствору 6-хлор-5-нитро-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (7,2 г, 1 экв.) в EtOH (80 мл) и воде (16 мл) добавляли NH_4Cl (5,74 г, 4,2 экв.) и порошок железа (5,99 г, 4,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. После завершения смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (6 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,80 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,59 (дд, *J* = 2,4, 9,3 Гц, 1H), 4,06 - 3,92 (м, 3H), 3,80 - 3,69 (м, 1H), 2,58 - 2,44 (м, 1H), 2,18 - 2,05 (м, 2H), 1,81 - 1,57 (м, 4H).

[0000682] Стадия F. 4-бром-6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амин: К раствору 6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (6,10 г, 1 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляли NBS (5,18 г, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 0-30%) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,83 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,60 (дд, *J* = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 4,37 (шир. с,2H), 4,04 - 3,96 (м, 1H), 3,80 - 3,66 (м, 1H), 2,52 - 2,41 (м, 1H), 2,22 - 2,09 (м, 2H), 1,84 - 1,66 (м, 4H).

[0000683] Стадия G. 4-бром-6-хлор-5-иод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: Реакционную смесь 4-бром-6-хлор-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-5-амина (2,40 г, 1

экв.), CuI (1,80 г, 1,3 экв.), изопентилнитрита (2,55 г, 3 экв.) и CH_2I_2 (97,2 г, 50 экв.) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. После завершения смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ (5 г), концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил, и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 30%) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M-84): m/z = 358,8.

[0000684] Стадия H. 4-бром-6-хлор-5-[2-метилциклопропил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол: К раствору 4-бром-6-хлор-5-иод-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (500 мг, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-[2-метилциклопропил]-1,3,2-диоксаборолана (309 мг, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (3 мл) добавляли K_2CO_3 (469 мг, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (82,9 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 21%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M-84): m/z = 286,9.

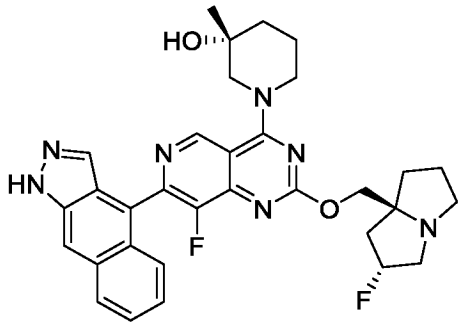
[0000685] Стадия I. 6-хлор-5-[2-метилциклопропил]-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол: Реакционную смесь 4-бром-6-хлор-5-[2-метилциклопропил]-1-тетрагидропиран-2-ил-индазола (80 мг, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (83,1 мг, 3 экв.), TEA (131 мг, 6 экв.), $Pd(OAc)_2$ (4,86 мг, 0,1 экв.) в диоксане (2 мл) перемешивали при 70 °C в течение 5 часов. После завершения смесь концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 78%) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 417,1.

[0000686] Стадия J. (3R)-1-(7-(6-хлор-5-(2-метилциклопропил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Реакционную смесь (*R*)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (40 мг, 1 экв.), 6-хлор-

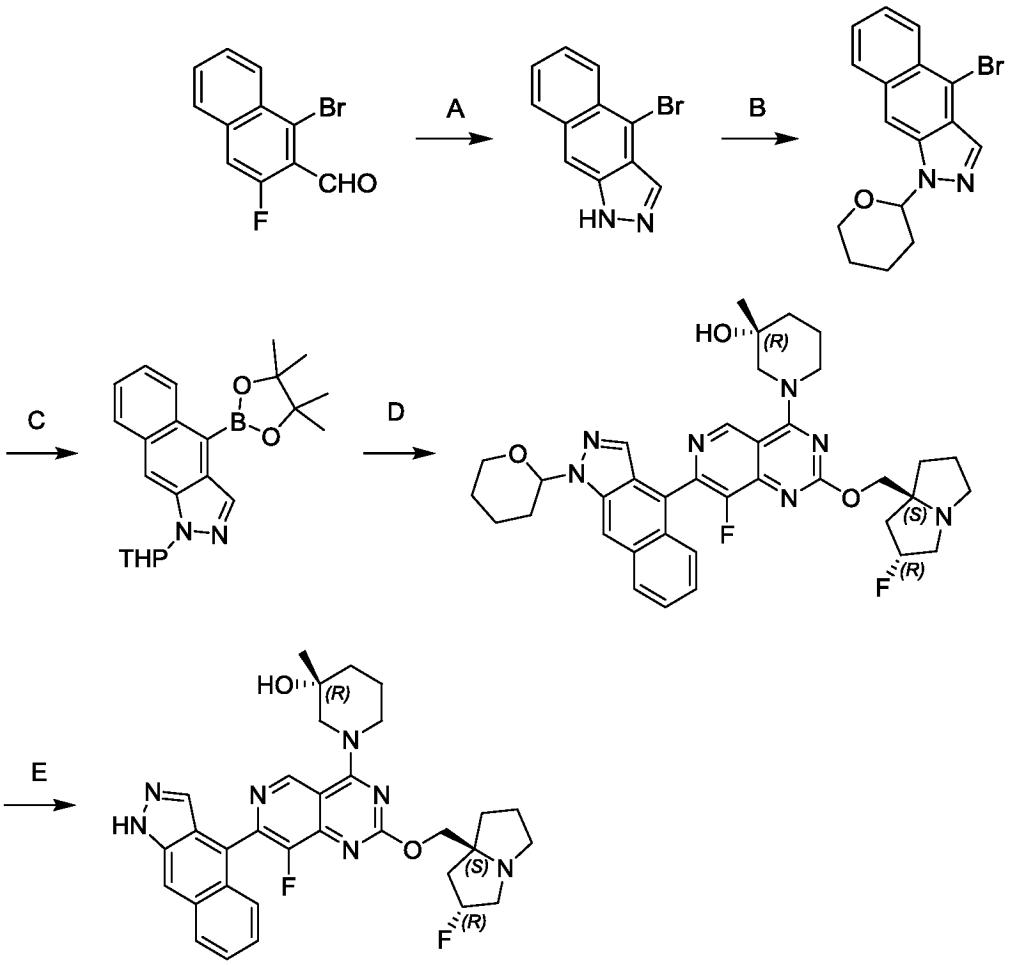
5-[2-метилциклопропил]-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (36,7 мг, 1 экв.), CataCXium A Pd G3 (6,42 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 3 экв.) в ТГФ (1 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (С18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 708,3.

[0000687] Стадия К. (3R)-1-(7-(6-хлор-5-(2-метилциклопропил)-1Н-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Реакционную смесь (3*R*)-1-(7-(6-хлор-5-(2-метилциклопропил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7а(5*H*)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (7 мг, 1 экв.) в HCl/диоксане (4 М, 142 экв.) и MeCN (0,1 мл) перемешивали при 15 °С в течение 10 мин. После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (С18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]), а затем повторно очищали препаративной ВЭЖХ: [колонка: Phenomenex luna C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/CAN]; B%: 18%-48%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (1,75 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 9,36 - 9,25 (м, 1Н), 8,57 - 8,46 (м, 1Н), 8,17 - 7,68 (м, 2Н), 5,46 - 5,28 (м, 1Н), 4,91 (шир. д, *J* = 1,2 Гц, 1Н), 4,64 - 4,52 (м, 1Н), 4,46 - 4,23 (м, 3Н), 3,70 - 3,63 (м, 1Н), 3,63 - 3,57 (м, 1Н), 3,55 - 3,34 (м, 4Н), 3,17 - 3,09 (м, 1Н), 2,49 - 2,27 (м, 2Н), 2,26 - 2,03 (м, 5Н), 2,02 - 1,75 (м, 5Н), 1,36 - 1,22 (м, 4Н), 1,18 (т, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 0,71 - 0,64 (м, 3Н). ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 624,3.

ПРИМЕР 154



(3R)-1-(7-(1Н-бензо[f]индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000688] Стадия A. 4-бром-1H-бензо[f]индазол: К смеси 1-бром-3-фтор-2-нафтальдегида (500 мг, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (5,00 мл) добавляли гидразин-гидрат (0,60 г, 582 мкл, чистота 98,0%, 5,9 экв.) и диизопропилэтиламин (2,04 г, 2,75 мл, 8,00 экв.) одной порцией в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 130 °C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 44%-74%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 8,32 - 8,25 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,00 - 7,93 (м, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 247,1.

[0000689] Стадия B. 4-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол: К раствору 4-бром-1H-бензо[f]индазола (150 мг, 1,0 экв.) и 3,4-дигидро-2H-пирана (153 мг, 167 мкл, 3,0 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (5,23 мг, 0,05 экв.) одной порцией при 25 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир / этилацетат 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 543

мкмоль, выход 89,5%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 330,9.

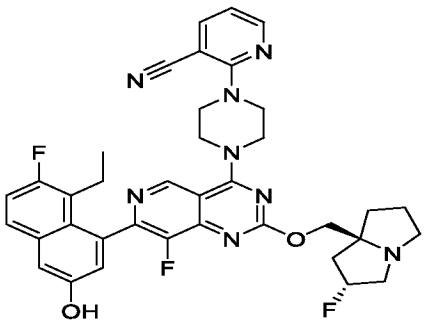
[0000690] Стадия C. 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[f]индазол: К раствору 4-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазола (180 мг, 1,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (166 мг, 1,2 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли ацетат калия (160 мг, 3,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (39,8 мг, 0,1 экв.), затем смесь дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир / этилацетат 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 379,3.

[0000691] Стадия D. (3R)-1-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[f]индазола (150 мг, 1,0 экв.) и (*R*)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (180 мг, 1,0 экв.) в толуоле (3,00 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (43,3 мг, 0,15 экв.), фосфат калия (1,5 M, 793 мкл, 3,0 экв.), реакционную смесь дегазировали и продували азотом 3 раза, затем перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир / этилацетат 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,5.

[0000692] Стадия E. (3R)-1-(7-(1H-бензо[f]индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (3R)-1-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, чистота 47,5%, 1,0 экв.) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,16 г, 4,00 мл, экв.) одной порцией при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 8%-38%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (27,9 мг, выход 32%, соль муравьиной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,41 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,11 - 8,00 (м, 2H), 7,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,46 (м, 1H), 7,41 - 7,32 (м, 1H), 5,67 - 5,33 (м, 1H), 4,72 - 4,62 (м, 1H), 4,62 - 4,48 (м, 2H), 4,39 (д, J =

13,6 Гц, 1H), 3,84 - 3,54 (м, 4H), 3,52 - 3,39 (м, 1H), 3,29 - 3,25 (м, 1H), 2,68 - 2,38 (м, 2H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,28 - 2,13 (м, 3H), 2,12 - 1,98 (м, 1H), 1,94 - 1,72 (м, 3H), 1,31 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ = -139,13, δ = -173,98; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 586,3.

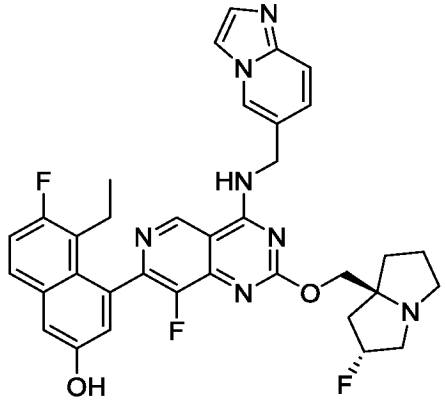
ПРИМЕР 155



2-(4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил

[0000693] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,17 (с, 1H), 8,40 (дд, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,18 (м, 2H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J* = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 5,41 - 5,18 (м, 1H), 4,40 - 4,20 (м, 6H), 4,08 - 3,95 (м, 4H), 3,29 - 3,11 (м, 3H), 3,05 - 2,91 (м, 1H), 2,55 - 2,43 (м, 1H), 2,40 - 2,28 (м, 1H), 2,27 - 2,11 (м, 4H), 2,05 - 1,96 (м, 2H), 0,80 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 681,4.

ПРИМЕР 156

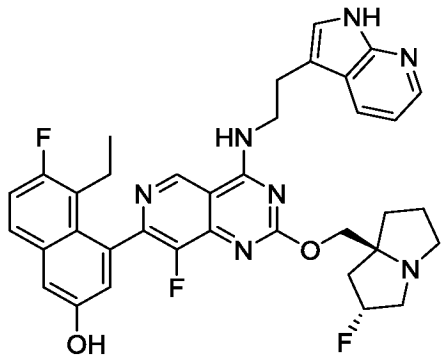


5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((имидазо[1,2-a]пиридин-6-илметил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000694] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,20 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 2H), 7,45 (дд, *J* = 1,6, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,34 - 5,16 (м, 1H), 4,92 (шир. д, *J* = 4,4 Гц, 3H), 4,59 (шир. с, 2H), 4,32 - 4,19 (м,

2H), 3,26 - 3,12 (м, 3H), 2,98 (дт, *J* = 6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,54 - 2,42 (м, 1H), 2,34 - 1,89 (м, 7H), 1,87 - 1,73 (м, 1H), 0,79 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 640,3.

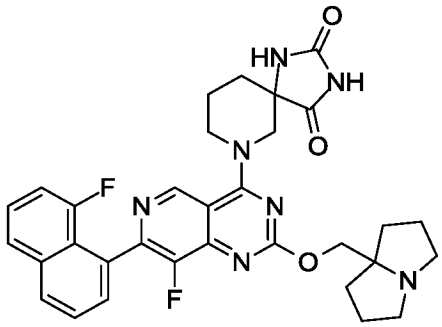
ПРИМЕР 157



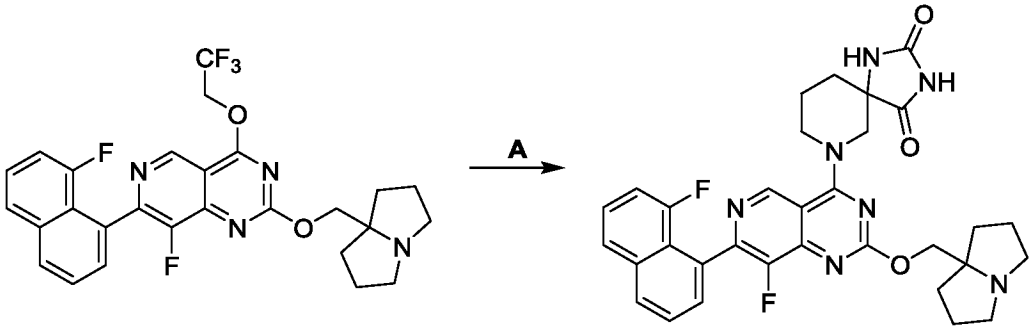
4-(4-((2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000695] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,07 (с, 1H), 8,20–8,16 (дд, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,13–8,07 (дд, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,71–7,66 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,33–7,29 (м, 2H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,10–7,01 (м, 2H), 5,43–5,20 (м, 1H), 4,31–4,18 (м, 2H), 4,09–3,94 (м, 2H), 3,29–3,12 (м, 5H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,54–2,41 (м, 1H), 2,38–2,25 (м, 1H), 2,25–2,19 (м, 1H), 2,18–2,08 (м, 2H), 2,05–1,95 (м, 2H), 1,95–1,84 (м, 1H), 0,84–0,76 (дт, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 654,3.

ПРИМЕР 158

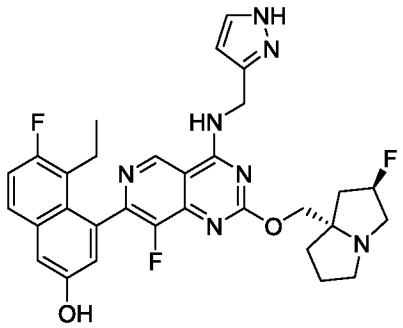


7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



[0000696] Стадия A. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (150 мг, 1,0 экв.), 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (76,5 мг, 1,6 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (183 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 10 часов. Смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20% - 50%, 8 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (75,13 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 4,62 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,53 - 4,41 (м, 1H), 4,35 - 4,20 (м, 2H), 3,85 - 3,62 (м, 2H), 3,18 - 3,05 (м, 2H), 2,78 - 2,66 (м, 2H), 2,31 - 2,17 (м, 1H), 2,13 - 1,99 (м, 4H), 1,98 - 1,83 (м, 5H), 1,80 - 1,67 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 600,3.

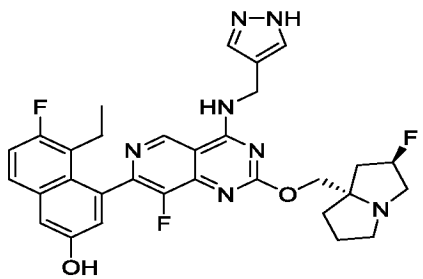
ПРИМЕР 159



4-(4-(((1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000697] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,18 (с, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,39 (шир. с, 1H), 5,37-5,21 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,29 (к, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,25-3,12 (м, 3H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 2H), 2,03-1,83 (м, 4H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 590,3.

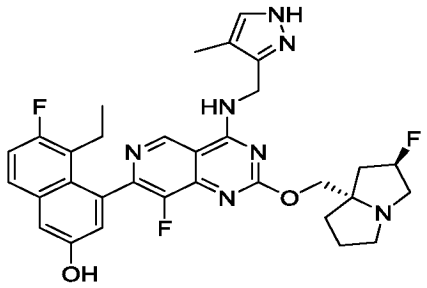
ПРИМЕР 160



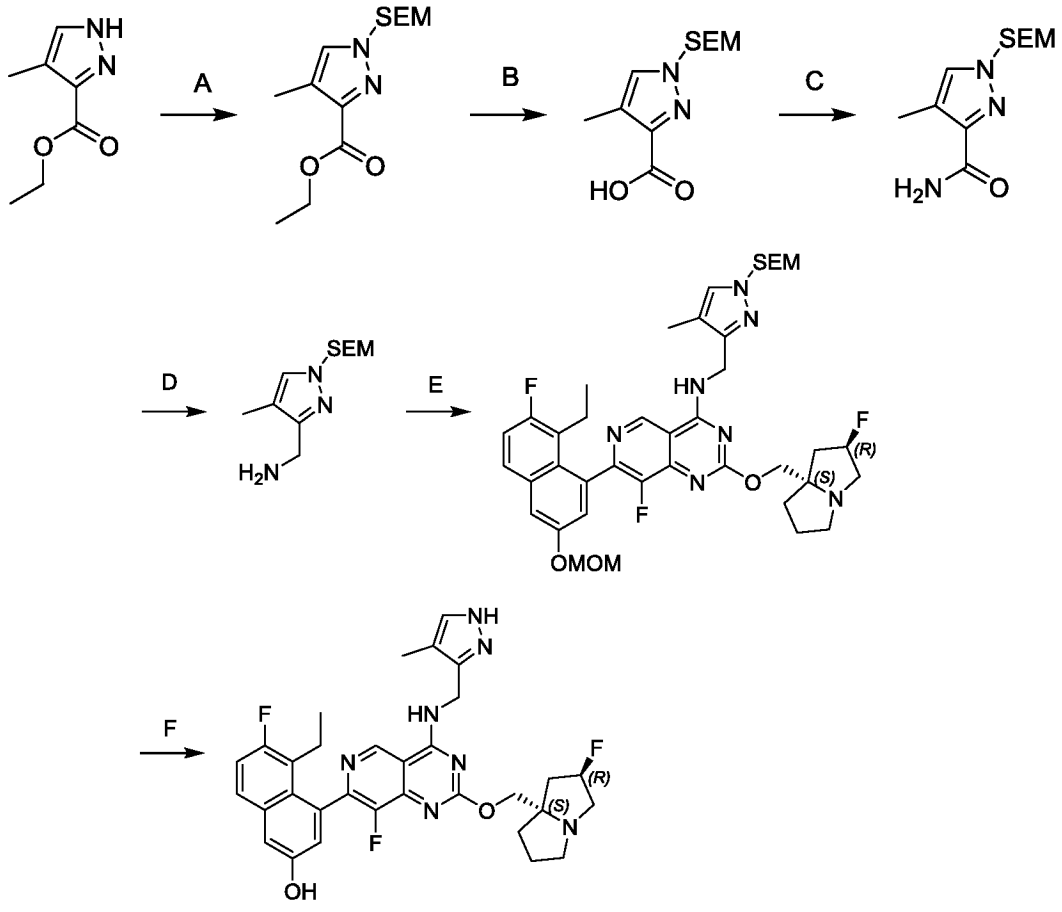
4-(4-(((1H-пиразол-4-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000698] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,73 (шир. с, 2H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,46-5,16 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,44-4,22 (м, 2H), 3,29-3,13 (м, 3H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,53-2,40 (м, 1H), 2,39-2,19 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 2H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 1H), 0,78 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 590,3.

ПРИМЕР 161



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



[0000699] Стадия A. этил-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат: К раствору этил-4-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (1,50 г, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли NaH (428 мг, 60% чистота, 1,1 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем SEMCl (1,92 г, 1,2 экв.) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь гасили добавлением воды (20 мл) при 0 °C, затем экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,15 г, выход 65%) в виде желтой жидкости; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,44–7,39 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,46–4,32 (дд, *J* = 7,2, 14,0 Гц, 2H), 3,58–3,48 (м, 2H), 2,31–2,27 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H), 1,42–1,35 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,93–0,85 (м, 2H), -0,02—0,08 (м, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 285,2.

[0000700] Стадия B. 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота: К раствору этил-4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (2,0 г, 1,0 экв.) в EtOH (18,0 мл) добавляли LiOH гидрат (885 мг, 3,0 экв.) и воде (6,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Остаток разбавляли HCl (30 мл, 1 M) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,44 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,62–3,51 (м, 2H), 2,38–2,27 (м, 3H), 0,97–0,83 (м, 2H), 0,04—0,09 (м, 9H).

[0000701] Стадия C. 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси) метил)-1H-пиразол-3-карбоксамид: К раствору 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,50 г, 1,0 экв.) и NH_4Cl (1,5 г, 5,0 экв.) в ДМФА (20,0 мл) добавляли HATU (4,50 г, 2,0 экв.) и DIEA (6,12 г, 8,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, выход 81%) в виде желтой жидкости; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D_6): δ 7,71 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,35–7,06 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,56–3,47 (м, 2H), 2,22–2,14 (д, *J* = 0,4 Гц, 3H), 0,88–0,75 (м, 2H), -0,02—0,11 (м, 9H).

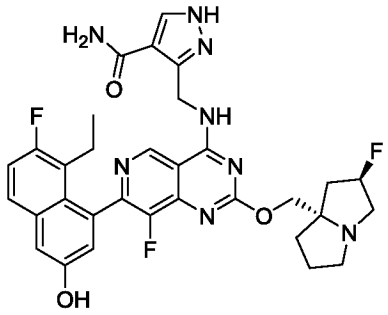
[0000702] Стадия D. (4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метанамин: Смесь 4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (1,30 г, 1,0 экв.) и ТГФ (15 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут в атмосфере N_2. Затем добавляли $LiAlH_4$ (386 мг, 2,0 экв.) в смесь порциями в течение периода 10 минут. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь гасили добавлением насыщенного раствора сульфата натрия (386 мкл) при 0 °C, фильтровали, а фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,47 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,56–3,50 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 0,89–0,84 (м, 2H), -0,01—0,07 (м, 9H).

[0000703] Стадия E. 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору (4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил) метанамина (150 мг, 1,0 экв.) и 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (395 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (401 мг, 541 мкл, 5,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил)] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 20,2%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 778,5.

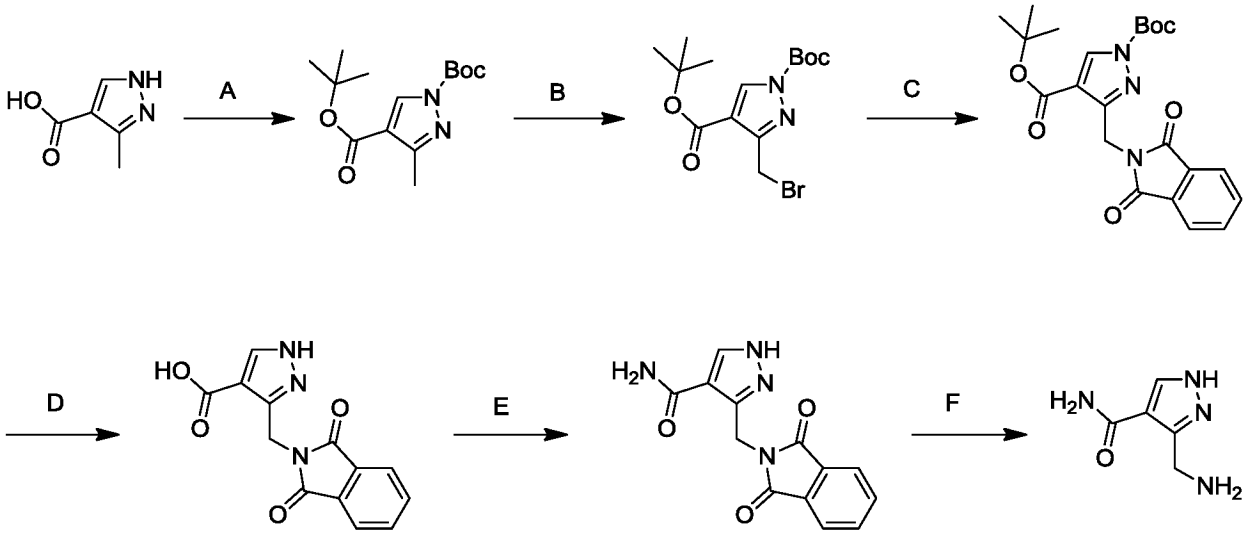
[0000704] Стадия F. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(((4-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((4-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (90,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (769 мг, 499 мкд, 58 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ, остаток разбавляли водой (10 мл), а pH доводили до 9 твердым Na_2CO_3. Затем

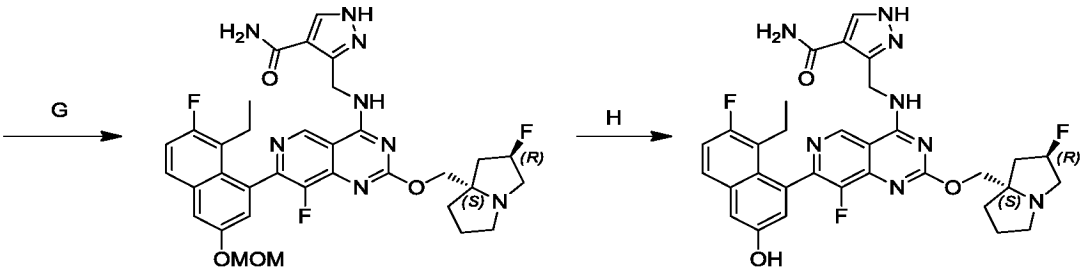
смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3), а объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 42% - 72%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 52,6%, 98,2% чистота) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,22–9,15 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,71–7,64 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,31–7,26 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26–7,20 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06–7,03 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,38–5,17 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,34–4,23 (м, 2H), 3,29–3,11 (м, 3H), 3,04–2,94 (м, 1H), 2,53–2,39 (м, 1H), 2,37–2,06 (м, 7H), 2,02–1,83 (м, 3H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 604,4.

ПРИМЕР 162



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид





[0000705] Стадия A. ди-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат: К раствору 3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (4,50 г, 1,0 экв.) в 2-метилпропан-2-оле (34,9 г, 13,2 экв.) добавляли DMAP (872 мг, 0,2 экв.) и Boc_2O (31,1 г, 4,0 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], 0-70% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 8,44 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,65 (с, 9H), 1,57 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, M-55): m/z = 227,2.

[0000706] Стадия B. ди-трет-бутил-3-метил-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат: К раствору дитрет-бутил-3-метилпиразол-1,4-дикарбоксилата (3,0 г, 1,0 экв.) в CCl_4 (20 мл) добавляли NBS (2,27 г, 1,20 экв.) и AIBN (523 мг, 0,3 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 65% чистота, выход 51%) в виде бесцветной жидкости; ЖХМС (ИЭР, M-99): m/z = 261,0.

[0000707] Стадия C. ди-трет-бутил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1,4-дикарбоксилат: К раствору *ди-трет*-бутил-3-(бромметил)пиразол-1,4-дикарбоксилата (2,80 г, чистота 65%, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (1,87 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 55%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M-155): m/z = 272,1.

[0000708] Стадия D. 3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота: К раствору *ди-трет*-бутил-3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]пиразол-1,4-дикарбоксилата (1,10 г, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (15,4 г, 52,5 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,9 г, неочищенное, соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 272,1.

[0000709] Стадия E. 3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид: К раствору 3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (476 мг, 10,0 экв.), HATU (420 мг, 3,0 экв.) и NH_4Cl (98,6 мг, 5,0 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], 0-40% ACN) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 30%) в виде красного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 271,1.

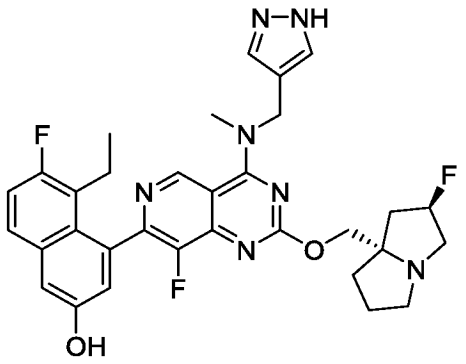
[0000710] Стадия F. 3-(аминометил)-1H-пиразол-4-карбоксамид: К раствору 3-[(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил]-1H-пиразол-4-карбоксамида (20,0 мг, 1,0 экв.) в EtOH (0,5 мл) добавляли гидразин-гидрат (37,8 мг, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+23): m/z = 163,1.

[0000711] Стадия G. 3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (60,0 мг, 1,0 экв., 0,5 соль муравьиной кислоты) и DIEA (35,3 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 4Å MS (20,0 мг) и 3-(аминометил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (12,7 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ТСХ [силикагель, ДХМ/MeOH 10:1] с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 677,1.

[0000712] Стадия H. 3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид: К раствору 3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (40,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl в MeOH (4 M, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 12%-42%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (8,14 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,20 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 8,16 (шир. с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0,

9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,50 - 5,33 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,54 - 4,35 (м, 2H), 3,69 - 3,43 (м, 3H), 3,21 (шир. д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 2,57 - 2,32 (м, 3H), 2,30 - 2,10 (м, 4H), 2,05 - 1,94 (м, 1H), 0,78 (дт, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,3.

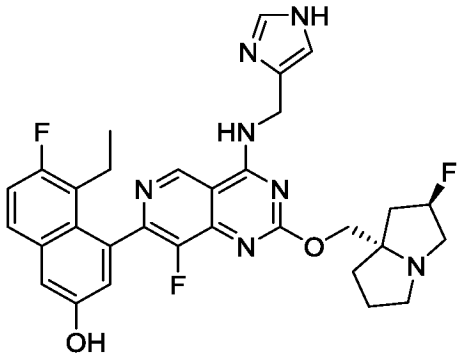
ПРИМЕР 163



4-(4-(((1H-пиразол-4-ил)метил)(метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000713] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,77 (шир. д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,39-5,21 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,39-4,23 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,27-3,12 (м, 3H), 3,06-2,93 (м, 1H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,38-2,20 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 2H), 2,03-1,85 (м, 3H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =604,3.

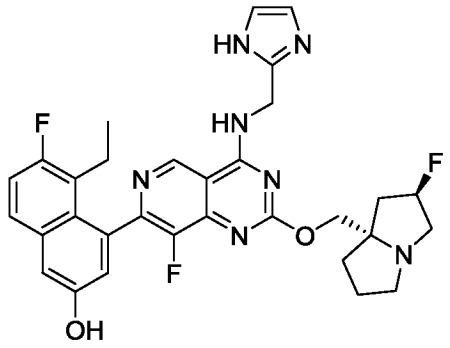
ПРИМЕР 164



4-(4-(((1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000714] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,18 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,38-5,21 (м, 1H), 4,77-4,45 (м, 2H), 4,36-4,26 (м, 2H), 3,28-3,13 (м, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,51-2,41 (м, 1H), 2,38-2,19 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,03-1,86 (м, 3H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 590,2.

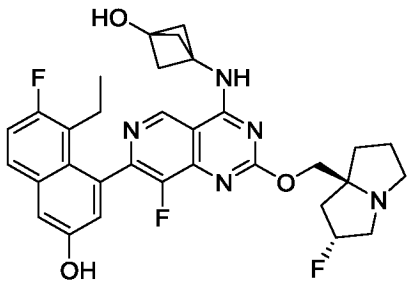
ПРИМЕР 165



4-(4-(((1H-имидазол-2-ил)метил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000715] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,20 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,09 - 6,97 (м, 3H), 5,38 - 5,19 (м, 1H), 4,94 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 4,28 - 4,15 (м, 2H), 3,29 - 3,12 (м, 3H), 3,06 - 2,95 (м, 1H), 2,54 - 2,41 (м, 1H), 2,35 - 2,06 (м, 4H), 2,03 - 1,83 (м, 3H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 590,3.

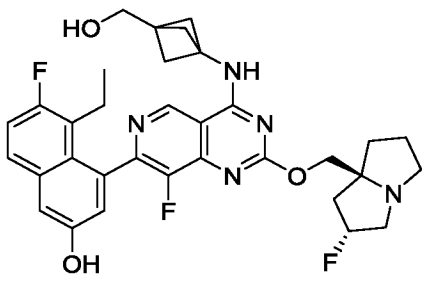
ПРИМЕР 166



3-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ол

[0000716] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 9,24 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,67 - 5,51 (м, 1H), 4,71 (кд, *J* = 4,4, 12,0 Гц, 2H), 4,10 - 3,85 (м, 3H), 3,54 - 3,44 (м, 1H), 2,80 - 2,56 (м, 2H), 2,45 (с, 6H), 2,43 - 2,31 (м, 4H), 2,28 - 2,07 (м, 2H), 0,77 (шир. т, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 592,3.

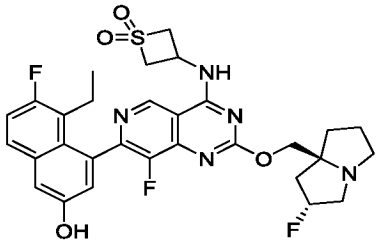
ПРИМЕР 167



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000717] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,24 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,66 - 5,51 (м, 1H), 4,76 - 4,62 (м, 2H), 4,11 - 3,86 (м, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,54 - 3,43 (м, 1H), 2,79 - 2,59 (м, 2H), 2,49 - 2,30 (м, 5H), 2,28 (с, 5H), 2,21 - 2,07 (м, 2H), 0,78 (шир. т, *J* = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 606,3.

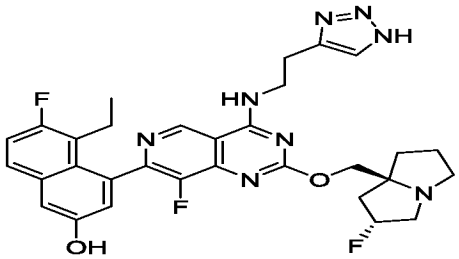
ПРИМЕР 168



3-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)тиетан-1,1-диоксид

[0000718] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,43 - 5,18 (м, 1H), 4,98 - 4,91 (м, 1H), 4,79 - 4,67 (м, 2H), 4,53 - 4,40 (м, 2H), 4,38 - 4,22 (м, 2H), 3,29 - 3,19 (м, 3H), 3,03 (дт, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,50 - 2,39 (м, 1H), 2,38 - 2,20 (м, 2H), 2,19 - 2,09 (м, 2H), 2,06 - 1,87 (м, 3H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 614,3.

ПРИМЕР 169

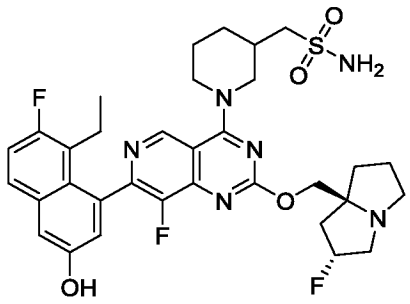


4-(4-((2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000719] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,10 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,68 - 7,63 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,22 (м, 1H), 4,34 - 4,23 (м, 2H), 4,05 - 3,95 (м, 2H), 3,28 - 3,10 (м, 5H),

3,07 - 2,95 (м, 1H), 2,49 - 2,12 (м, 5H), 2,03 - 1,88 (м, 3H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 605,2.

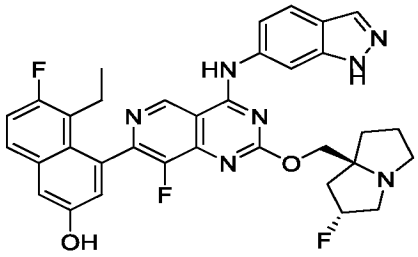
ПРИМЕР 170



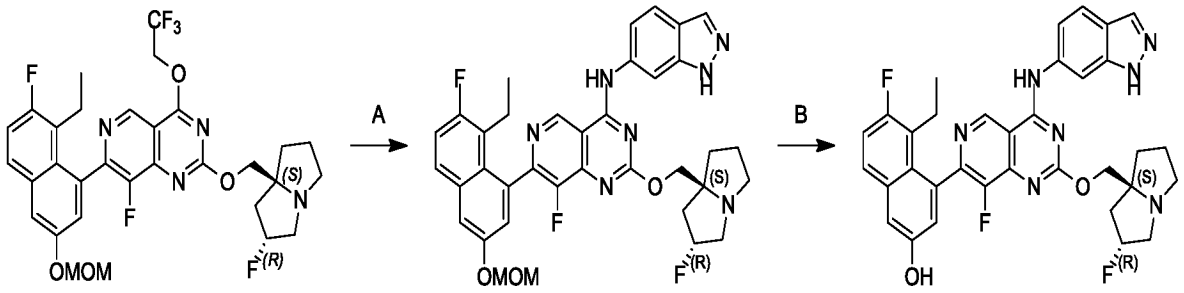
1-(1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

[0000720] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,08 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 2,4, 6,0 Гц, 1H), 5,40 - 5,23 (м, 1H), 5,03 - 4,93 (м, 1H), 4,60 - 4,50 (м, 1H), 4,41 - 4,26 (м, 2H), 3,68 - 3,55 (м, 1H), 3,43 - 3,34 (м, 1H), 3,30 - 3,07 (м, 5H), 3,06 - 2,97 (м, 1H), 2,56- 2,43 (м, 2H), 2,41 - 2,08 (м, 5H), 2,04 - 1,89 (м, 4H), 1,86 - 1,74 (м, 1H), 1,68 - 1,55 (м, 1H), 0,80 (к, *J* = 6,8 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*4) δ = -121,192, -138,964, -173,392; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 671,3.

ПРИМЕР 171



4-(4-((1H-индазол-6-ил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

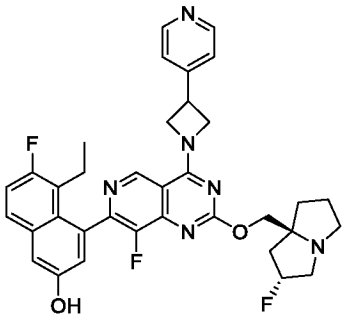


[0000721] Стадия A. 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1H-индазол-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-

(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) и 1*H*-индазол-6-амина (41,8 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 4Å MS (50 мг) и t-BuONa (60,4 мг, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN]) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,3.

[0000722] Стадия B. 4-(4-((1H-индазол-6-ил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1H-индазол-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (90 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1,15 г, 750 мкл, 90 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФУ. Остаток растворяли в воде (5 мл), нейтрализовали твердым Na_2CO_3, затем экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 39 %-69 %, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,65 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,91–7,87 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,82–7,76 (дд, *J* = 6,0, 10,2 Гц, 1H), 7,64–7,57 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,43–7,31 (м, 2H), 7,16–7,13 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,49–5,20 (м, 1H), 4,41–4,22 (м, 3H), 3,27–3,15 (м, 3H), 3,06–2,93 (м, 1H), 2,55–2,45 (м, 1H), 2,35–2,11 (м, 4H), 2,03–1,82 (м, 3H), 0,86 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 626,3.

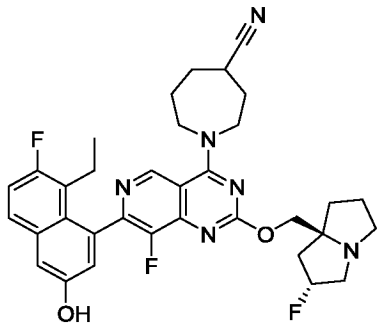
ПРИМЕР 172



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(пиридин-4-ил)азетидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000723] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,94 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,58 (шир. д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 7,77 (дд, *J* = 6,4, 8,6 Гц, 1H), 7,55 (шир. д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 7,39 - 7,30 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 5,40 - 5,15 (м, 2H), 5,03 - 4,72 (м, 2H), 4,47 - 4,27 (м, 1H), 4,24 - 4,11 (м, 2H), 4,09 - 4,00 (м, 1H), 3,08 (шир. д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,01 (шир. с, 1H), 2,87 - 2,76 (м, 1H), 2,41 - 2,31 (м, 1H), 2,15 - 2,07 (м, 2H), 2,06 - 1,95 (м, 2H), 1,87 - 1,73 (м, 3H), 0,73 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 627,4

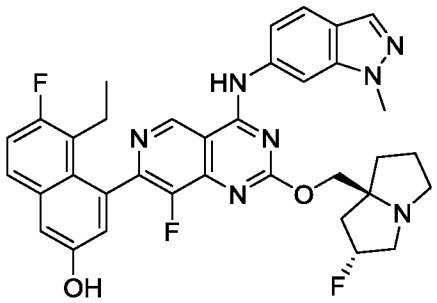
ПРИМЕР 173



1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-карбонитрил

[0000724] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,8, 5,2 Гц, 1H), 5,40-5,22 (м, 1H), 4,40-3,95 (м, 6H), 3,29-3,12 (м, 4H), 3,10-2,95 (м, 1H), 2,55-2,44 (м, 1H), 2,41-2,20 (м, 5H), 2,19-2,06 (м, 3H), 2,05-1,86 (м, 5H), 0,87-0,71 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 617,3.

ПРИМЕР 174

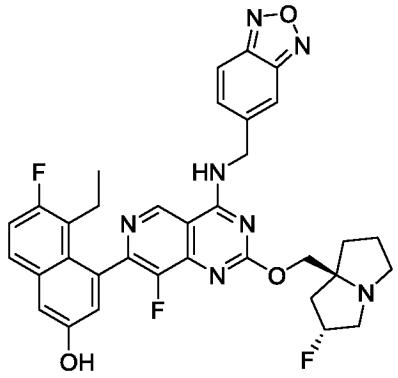


5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((1-метил-1H-индазол-6-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000725] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 171. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,49 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H),

7,51 (дд, *J* = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,37-5,18 (м, 1H), 4,41-4,24 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,26-3,14 (м, 3H), 2,99 (дт, *J* = 5,6, 9,6 Гц, 1H), 2,58-2,44 (м, 1H), 2,37-2,20 (м, 2H), 2,18-2,03 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 3H), 0,82 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 640,2.

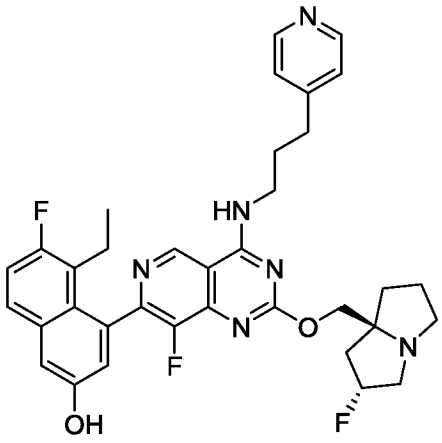
ПРИМЕР 175



4-(4-((бензо[c][1,2,5]оксадиазол-5-илметил)амино)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000726] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,23 (с, 1H), 7,97 - 7,88 (м, 2H), 7,71 - 7,61 (м, 2H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,34 - 5,13 (м, 1H), 5,04 - 4,94 (м, 2H), 4,27 - 4,14 (м, 2H), 3,25 - 3,08 (м, 3H), 3,01 - 2,90 (м, 1H), 2,55 - 2,40 (м, 1H), 2,30 - 2,11 (м, 3H), 2,10 - 1,89 (м, 3H), 1,84 - 1,70 (м, 1H), 0,80 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 642,3.

ПРИМЕР 176

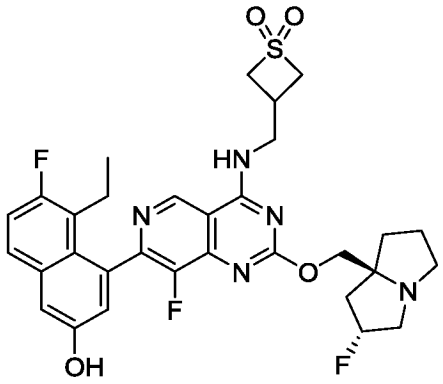


5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((3-(пиридин-4-ил)пропил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000727] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (с, 1H), 8,41 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,39-5,22 (м, 1H), 4,32-4,21 (м, 2H),

3,80-3,72 (м, 2H), 3,27-3,13 (м, 3H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,86 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,38-2,20 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 4H), 2,03-1,85 (м, 3H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 629,3.

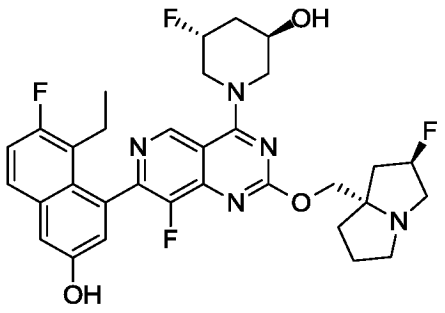
ПРИМЕР 177



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксид

[0000728] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9,27 (с, 1H), 9,23 - 9,11 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,28 (м, 2H), 6,99 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,38 - 5,19 (м, 1H), 4,35 (шир. т, *J* = 11,2 Гц, 2H), 4,19 - 4,03 (м, 4H), 3,94 - 3,76 (м, 2H), 3,15 - 3,08 (м, 2H), 3,05 - 2,95 (м, 2H), 2,89 - 2,79 (м, 1H), 2,28 - 1,96 (м, 5H), 1,90 - 1,70 (м, 3H), 0,81 - 0,64 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 628.

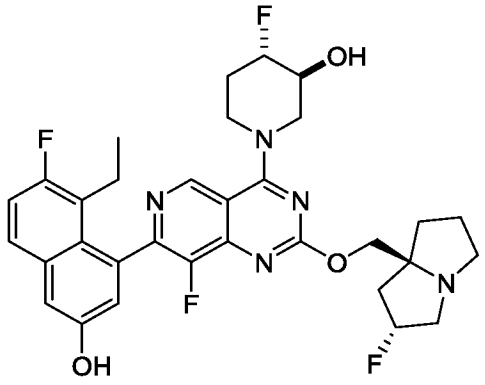
ПРИМЕР 178



(3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-ол

[0000729] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,14–9,12 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,71–7,63 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,32–7,29 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,28–7,21 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08–7,01 (м, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,46–4,15 (м, 5H), 3,82–3,76 (дд, *J* = 2,0, 11,6 Гц, 1H), 3,29–3,10 (м, 3H), 3,08–2,96 (м, 1H), 2,56–2,40 (м, 3H), 2,40–2,10 (м, 4H), 2,05–1,85 (м, 3H), 0,86–0,74 (тд, *J* = 7,4, 19,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 612,3.

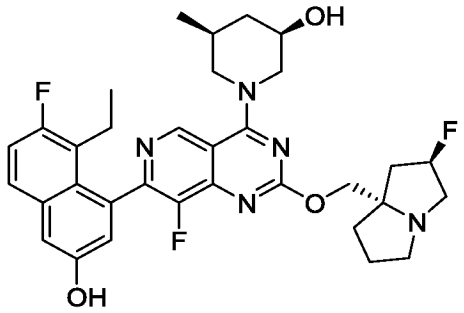
ПРИМЕР 179



(3S,4S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-4-фторпиперидин-3-ол

[0000730] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135, кроме того, что HCl•MeOH (4 M, 49,2 экв.) использовали на стадии снятия защиты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,24 (дд, *J* = 1,2, 6,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,55-5,28 (м, 1H), 4,79-4,60 (м, 1H), 4,55-4,38 (м, 2H), 4,32-4,12 (м, 2H), 4,11-3,88 (м, 3H), 3,69-3,41 (м, 3H), 3,21 (дт, *J* = 5,6, 9,6 Гц, 1H), 2,56-2,23 (м, 5H), 2,22-2,08 (м, 3H), 2,07-1,92 (м, 2H), 0,80 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 612,2.

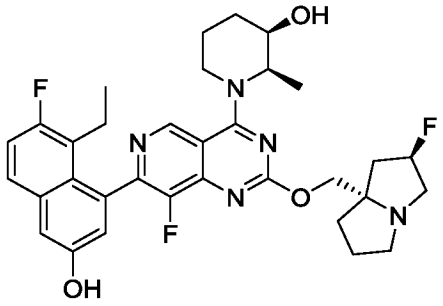
ПРИМЕР 180



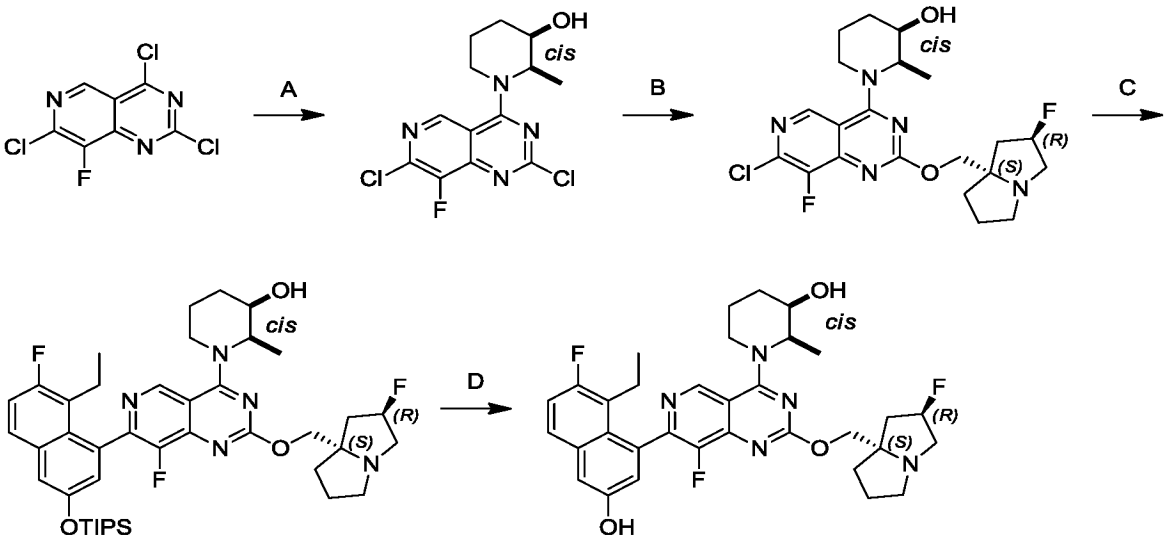
(3*R*,5*S*)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ол

[0000731] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135, кроме того, что HCl/EtOAc (4 M, 1,0 мл, 27 экв.) использовали на стадии снятия защиты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,15 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,44 - 5,15 (м, 1H), 4,81 - 4,72 (м, 1H), 4,55 (шир. д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,18 (м, 2H), 3,88 (шир. дд, J = 4,4, 10,4 Гц, 1H), 3,29 - 3,12 (м, 3H), 3,09 - 2,90 (м, 3H), 2,54 - 2,10 (м, 6H), 2,06 - 1,86 (м, 4H), 1,35 - 1,21 (м, 1H), 1,06 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,80 (шир. т, J = 7,3 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,4.

ПРИМЕР 181



(2R,3R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ол



[0000732] Стадия A. (2R,3R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ол: К смеси 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (450 мг, 1,0 экв.), DIEA (2,30 г, 10 экв.) и 4Å молекулярных сит (45 мг) в DMAc (4 мл) добавляли (2*R*,3*R*)-2-метилпиперидин-3-ол (135 мг, 0,5 экв., HCl) при 15 °C. Реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл) сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (265 мг, выход 44%) в виде красного твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 8,90 (с, 1H), 5,12 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,92 (шир. с, 1H), 4,25 (шир. д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (м, 1H), 3,46 (шир. с, 1H), 1,82 - 1,58 (м, 4H), 1,31 (шир. д, *J* = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 331,0.

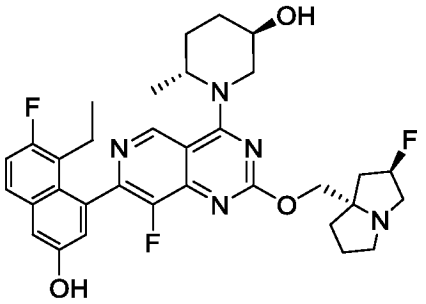
[0000733] Стадия B. (2R,3R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ол: Смесь (2R,3R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ола (257 мг, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (371 мг, 3,0 экв.), DIEA (501 мг, 5,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (30 мг) в диоксане (3 мл) перемешивали при 90 °C в течение 14 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали, очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (296 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 454,1.

[0000734] Стадия C. (2R,3R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ол: К смеси (2R,3R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.), ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (156 мг, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (144 мг, 2,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (25,5 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 8 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил, и экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (53,0 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 764,3.

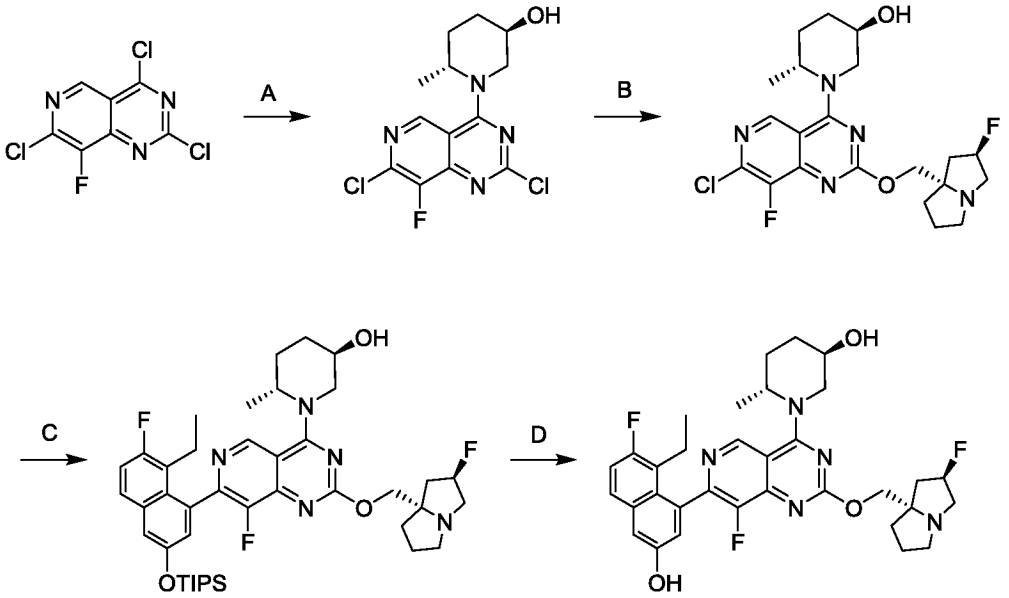
[0000735] Стадия D. (2R,3R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ол: Смесь (2R,3R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 1,0 экв.) и CsF (99,4 мг, 10 экв.) в ДМФА (0,6 мл) перемешивали при 15 °C в течение 1

часа. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил, и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 39% - 69%, 9 мин] дважды с получением указанного в заголовке соединения (22,0 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,97 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 2,4, 6,8 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 54,4 Гц,1H), 5,11 - 5,02 (м, 1H), 4,40 (шир. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,34 - 4,21 (м, 2H), 3,96 - 3,88 (м, 1H), 3,58 - 3,47 (м, 1H), 3,29 - 3,13 (м, 3H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,55 - 2,43 (м, 1H), 2,38 - 2,10 (м, 4H), 2,03 - 1,95 (м, 2H), 1,94 - 1,79 (м, 5H), 1,45 (т, *J* = 6,0 Гц, 3H), 0,85 - 0,75 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ = -121,191, -138,888, -173,675; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,3.

ПРИМЕР 182



(3R,6R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ол



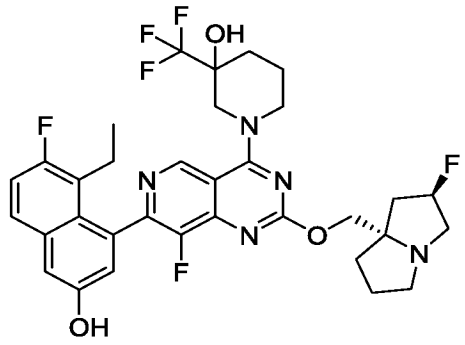
[0000736] Стадия A. (3R,6R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ол: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) и (3R,6R)-6-метилпиперидин-3-ола (84,1 мг, 0,7 экв., HCl) в DMAc (4 мл) добавляли DIEA (307 мг, 414 мкл, 3 экв.) и 4Å молекулярные сита (300 мг). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, выход 78%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D_6): δ 9,32 (с, 1H), 5,13 - 4,96 (м, 2H), 4,28 – 4,21 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,76 – 3,68 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 2,24 – 2,14 (м, 1H), 2,03 - 1,92 (м, 1H), 1,64 – 1,55 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 1,47 – 1,40 (м, 1H), 1,37 – 1,30 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 331,1.

[0000737] Стадия B. (3R,6R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ол: К раствору (3R,6R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ола (205 мг, 1,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (296 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли DIEA (400 мг, 539 мкл, 5,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (400 мг). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. Смесь очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 71,0%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 454,1.

[0000738] Стадия C. (3R,6R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ол: Смесь (3R,6R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ола (190 мг, 1,0 экв.), ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилан (395 мг, 2,0 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (30,5 мг, 0,1 экв.) в ТГФ (3 мл) дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 63%) в виде черного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 764,4.

[0000739] Стадия D. (3R,6R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ол: К раствору (3R,6R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли CsF (199 мг, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN]; B%: 34-64%, 8 минут] с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,41 – 9,32 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,69 – 7,64 (дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 7,07 – 7,03 (дд, J = 2,4, 6,8 Гц, 1H), 5,42 - 5,21 (д, *J* = 54,4 Гц, 1H), 5,20 - 5,12 (м, 1H), 4,86 (с, 9H), 4,52 – 4,44 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,34 – 4,23 (м, *J* = 10,5 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,29 - 3,16 (м, 3H), 3,05 – 2,97 (м, 1H), 2,57 - 2,08 (м, 7H), 2,04 - 1,73 (м, 4H), 1,59 – 1,52 (м, 1H), 1,48 – 1,44 (м, 3H), 0,84 – 0,77 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,3.

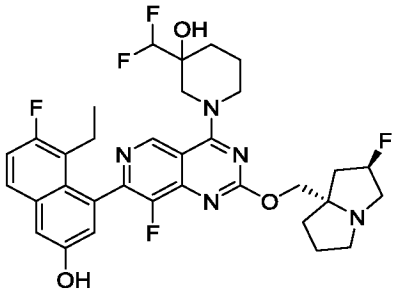
ПРИМЕР 183



1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)пиперидин-3-ол

[0000740] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,21 (дд, *J* = 3,2, 14,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,8, 8,9 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,72-4,64 (м, 2H), 4,35-4,25 (м, 2H), 3,72 (т, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,37 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,28-3,18 (м, 3H), 3,01 (дт, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 2,24-2,20 (м, 6H), 2,07-1,90 (м, 6H), 0,80 (дт, *J* = 3,2, 7,2 Гц, 3H); F ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = -84,2, -121, -139, -174; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 662,4.

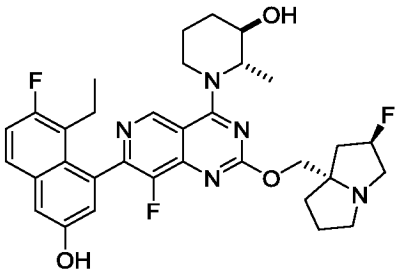
ПРИМЕР 184



3-(дифторметил)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол

[0000741] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,25 (дд, *J* = 2,4, 6,8 Гц, 1H), 8,50 (шир. с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,96-5,60 (м, 1H), 5,52-5,31 (м, 1H), 4,69 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,57-4,40 (м, 3H), 3,78-3,64 (м, 1H), 3,64-3,45 (м, 3H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,54-2,31 (м, 3H), 2,29-2,09 (м, 5H), 2,06-1,85 (м, 4H), 0,85-0,74 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 644,3.

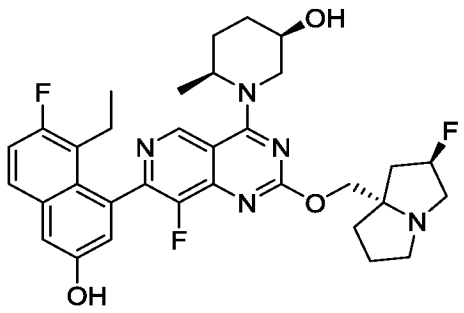
ПРИМЕР 185



(2S,3R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метилпиперидин-3-ол

[0000742] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 182. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4): δ м. д. 0,74 - 0,86 (м, 3 H) 1,55 (м, 3 H) 1,61 - 1,72 (м, 1 H) 1,77 - 2,04 (м, 4 H) 2,04 - 2,39 (м, 6 H) 2,41 - 2,56 (м, 1 H) 2,96 - 3,05 (м, 1 H) 3,12 - 3,29 (м, 3 H) 3,14 - 3,27 (м, 3 H) 3,47 - 3,63 (м, 1 H) 3,82 - 3,96 (м, 1 H) 4,18 - 4,39 (м, 2 H) 4,49 - 4,59 (м, 1 H) 4,88 - 5,11 (м, 1 H) 5,21 - 5,39 (м, 1 H) 7,05 (дд, *J*=16,8, 2,8 Гц, 1 H) 7,21 - 7,28 (м, 1 H) 7,29 - 7,32 (м, 1 H) 7,67 (дд, *J*=8,8, 6,4 Гц, 1 H) 9,03 (т, *J*=2,4 Гц, 1 H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,2.

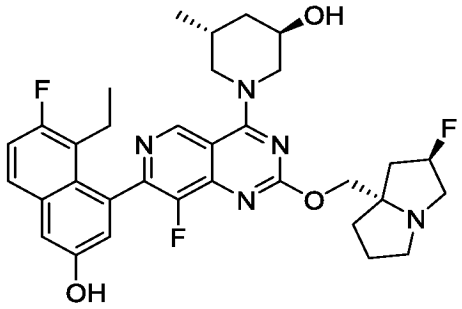
ПРИМЕР 186



(3R,6S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ол

[0000743] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 182, кроме того, что BrettPhos-Pd-G3 (0,1 экв.) использовали вместо cataCXium A Pd G3 на стадии C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ = 8,99 - 8,72 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,59 - 7,43 (м, 1H), 7,25 - 6,78 (м, 3H), 5,50 - 5,26 (м, 1H), 4,84 - 4,64 (м, 2H), 4,61 - 4,40 (м, 2H), 3,91 - 3,60 (м, 3H), 3,49 - 3,34 (м, 1H), 3,21 - 2,96 (м, 2H), 2,64 - 2,33 (м, 4H), 2,22 - 2,03 (м, 4H), 1,92 (шир. с, 4H), 1,51 (шир. т, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,85 - 0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,2.

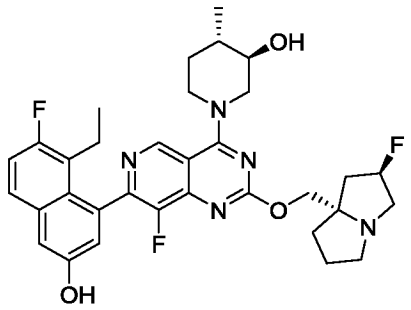
ПРИМЕР 187



(3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-метилпиперидин-3-ол

[0000744] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,22 (дд, *J* = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,08 - 7,04 (м, 1H), 5,39 - 5,19 (м, 1H), 4,69 - 4,50 (м, 2H), 4,37 - 4,21 (м, 2H), 4,15 (шир. с, 1H), 3,64 (шир. д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,29 - 3,16 (м, 3H), 3,06 - 2,92 (м, 2H), 2,51 - 2,33 (м, 2H), 2,29 - 2,10 (м, 4H), 2,04 - 1,86 (м, 4H), 1,63 - 1,51 (м, 1H), 1,03 (шир. д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,85 - 0,76 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ -121,176, -139,194, -173,708; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,3.

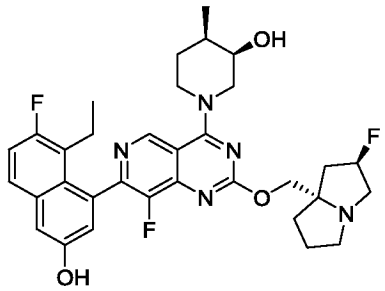
ПРИМЕР 188



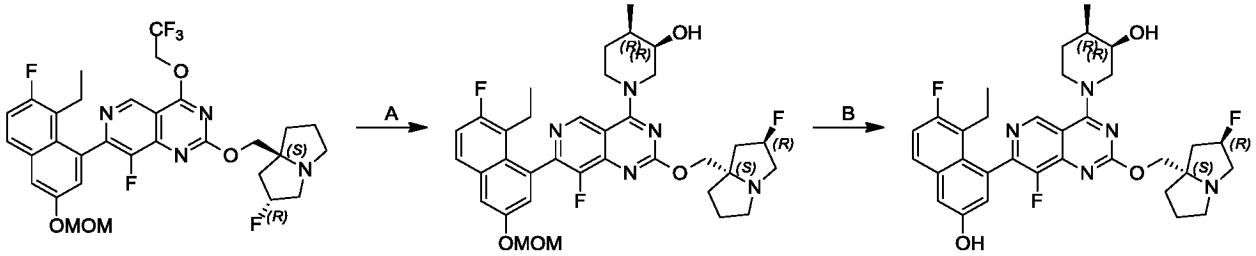
(3R,4S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-3-ол

[0000745] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,19 (м, 2H), 7,05 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 5,42 - 5,19 (м, 1H), 4,75 - 4,63 (м, 1H), 4,57 (шир. д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,36 - 4,19 (м, 2H), 3,54 - 3,35 (м, 2H), 3,28 - 3,12 (м, 4H), 3,01 (дт, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,54 - 2,40 (м, 1H), 2,39 - 2,09 (м, 4H), 2,05 - 1,84 (м, 4H), 1,78 - 1,65 (м, 1H), 1,55 - 1,40 (м, 1H), 1,14 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,87 - 0,72 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,4.

ПРИМЕР 189



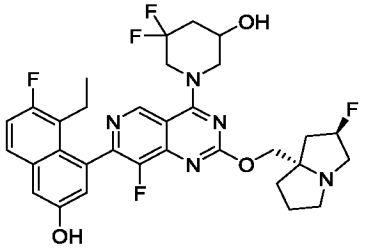
(3R,4R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-3-ол



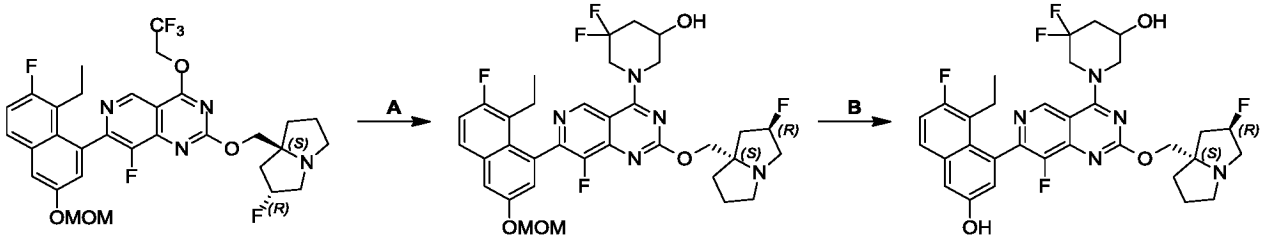
[0000746] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,30 (дд, *J* = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* =6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 2H), 7,13-6,99 (м, 1H), 5,52-5,33 (м, 1H), 4,81-4,69 (м, 2H), 4,53-4,38 (м, 2H), 3,91 (шир. с, 1H), 3,67-3,45 (м,

4H), 3,35 (шир. д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 3,21 (дт, *J* = 5,6, 10,0 Гц, 1H), 2,56-2,32 (м, 3H), 2,30-2,10 (м, 4H), 2,07-1,83 (м, 3H), 1,66 (шир. д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 1,07 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,85-0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,4.

ПРИМЕР 190

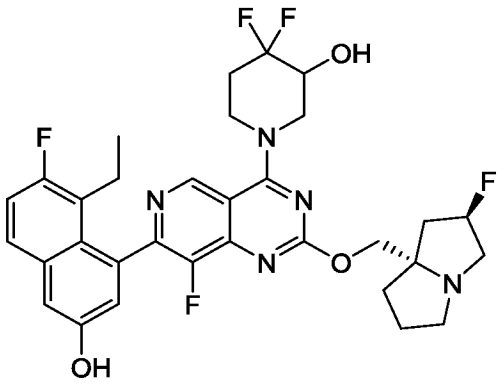


1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,5-дифторпиперидин-3-ол



[0000747] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,26 (дд, *J* = 1,2, 10,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,07 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,21 (м, 1H), 4,46 - 4,32 (м, 3H), 4,31 - 4,13 (м, 3H), 3,78 - 3,59 (м, 1H), 3,28 - 3,13 (м, 3H), 3,01 (дт, *J* = 5,6, 9,6 Гц, 1H), 2,63 - 2,38 (м, 2H), 2,33 - 2,10 (м, 5H), 2,05 - 1,89 (м, 3H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,2.

ПРИМЕР 191

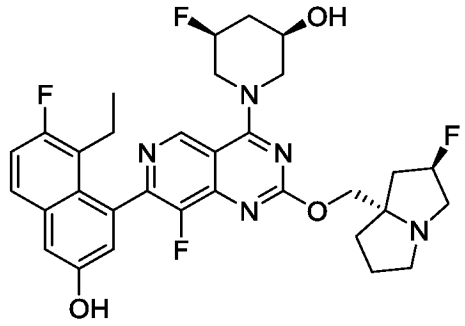


1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ол

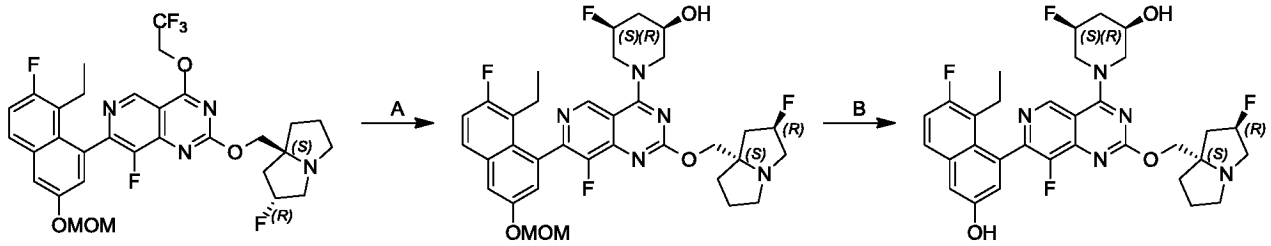
[0000748] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 0,79 (т, *J*=7,2 Гц, 3 H) 1,87 - 2,04 (м, 3 H) 2,11 - 2,38 (м, 5 H) 2,41 - 2,62 (м, 2 H) 3,01 (м, 1 H) 3,16 - 3,29 (м, 3 H) 3,61 - 3,70 (м, 1 H) 3,96 - 4,07 (м, 2 H) 4,25 - 4,37 (м, 2 H) 4,38 - 4,60 (м, 2 H) 5,21 -

5,39 (м, 1 H) 7,06 (дд, *J*=4,4, 2,4 Гц, 1 H) 7,25 (т, *J*=9,2 Гц, 1 H) 7,30 (д, *J*=2,8 Гц, 1 H) 7,68 (дд, *J*=8,8, 5,6 Гц, 1 H) 9,28 (дд, *J*=9,6, 2,0 Гц, 1 H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ -110,901, -121,183, -138,993, 173,712. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,3.

ПРИМЕР 192

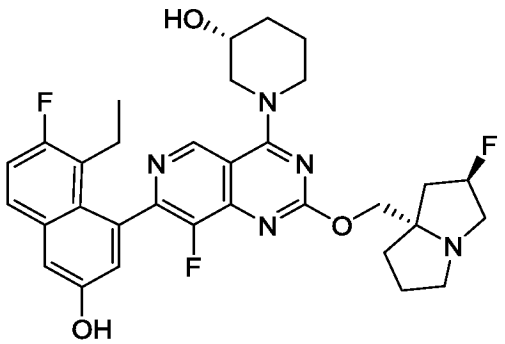


(3R,5S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-фторпиперидин-3-ол



[0000749] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,36 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,48 (шир. с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,8, 9,2 Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,55-5,32 (м, 1H), 5,08-4,91 (м, 1H), 4,58-4,43 (м, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,25-3,95 (м, 4H), 3,72-3,46 (м, 3H), 3,24 (дт, *J* = 5,6, 10,0 Гц, 1H), 2,60-2,24 (м, 5H), 2,23-1,95 (м, 5H), 0,80 (дт, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 612,3.

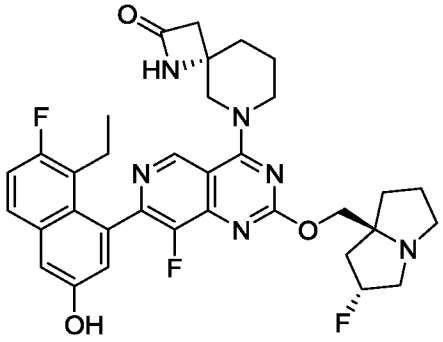
ПРИМЕР 193



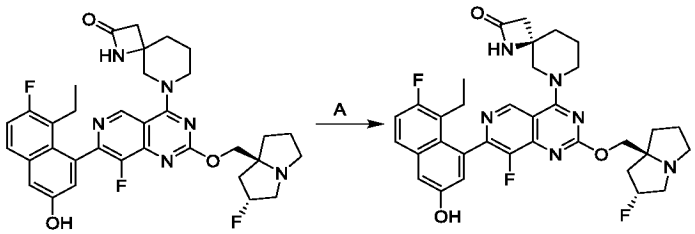
(*R*)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол

[0000750] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,18 - 9,08 (м, 1H), 7,73 - 7,61 (м, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 7,27 - 7,19 (м, 1H), 7,08 - 7,03 (м, 1H), 5,39 - 5,20 (м, 1H), 4,36 - 4,29 (м, 1H), 4,28 - 4,19 (м, 2H), 4,08 - 3,91 (м, 3H), 3,87 - 3,74 (м, 1H), 3,29 - 3,12 (м, 3H), 3,06 - 2,95 (м, 1H), 2,56 - 2,41 (м, 1H), 2,40 - 1,84 (м, 10H), 1,82 - 1,67 (м, 2H), 0,86 - 0,74 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 594,2.

ПРИМЕР 194



(S)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

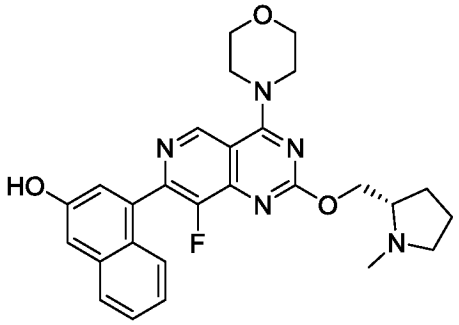


[0000751] 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,3.

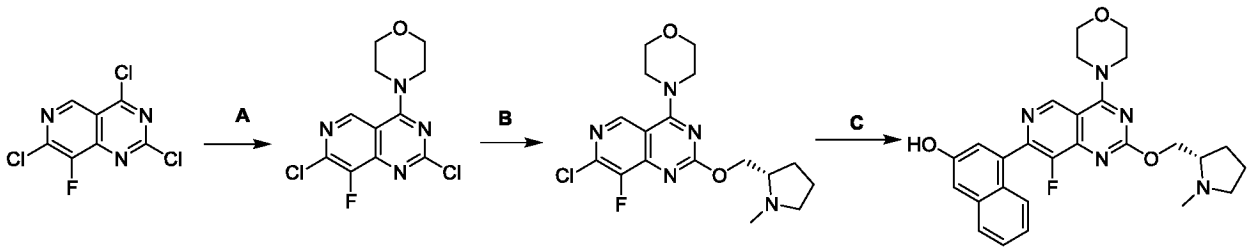
[0000752] Стадия A. (S)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Смесь стереоизомеров 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (70 мг, 1,0 экв.) разделяли СФХ [колонка: Daicel Chiralpak as (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [CO2 / 0,1% NH_3•H_2O в MeOH] 45%-45%; 25 мин]. Желаемые фракции продукта (2-й пик элюирования) собирали и концентрировали в вакууме с получением продукта с примесями. Продукт с примесями очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN];

B%: 15%-45%, 10 мин]. Желаемые фракции собирали и концентрировали в вакууме для удаления ACN. Водный слой лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,09 мг, выход 11%, 0,1 соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,4; СФХ: 97,2% ee Chiralpak AS-3 50×4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: 60% MeOH + 40% ACN (масс./ 0,05% DEA), B: CO_2, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 2,070 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 9,09 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08 - 7,04 (м, 1H), 5,44 - 5,23 (м, 1H), 4,47 - 4,23 (м, 4H), 3,99 (т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,90 - 3,68 (м, 1H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,28 - 3,20 (м, 1H), 3,16 - 3,00 (м, 1H), 2,95 - 2,84 (м, 1H), 2,80 - 2,71 (м, 1H), 2,56 - 2,24 (м, 3H), 2,24 - 1,86 (м, 10H), 0,79 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H).

ПРИМЕР 195



(S)-4-(8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-4-морфолинопиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

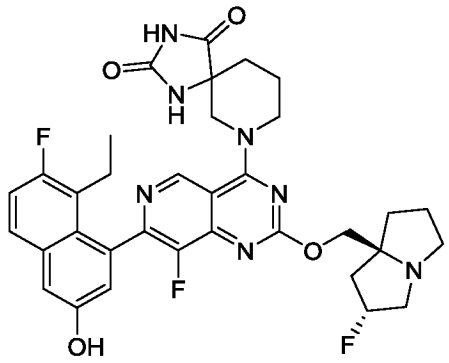


[0000753] Стадия A. 4-(2,7-дихлор-8-фтор-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)морфолин: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (600 мг, 2,38 ммоль, 1,0 экв..) в ДХМ (10,0 мл) добавляли DIEA (921 мг, 7,13 ммоль, 1,24 мл, 3,0 экв..) и 4Å молекулярные сита (200 мг). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 минут. Затем раствор морфолина (103 мг, 1,19 ммоль, 104 мкл, 0,5 экв..) в ДХМ (2,0 мл) добавляли по каплям при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 30:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,87 (с, 1H), 4,13-4,07 (м, 4H), 3,92-3,86 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 303,1.

[0000754] Стадия B. 4-[7-хлор-8-фтор-2-[[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]морфолин: К раствору 4-(2,7-дихлор-8-фтор-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)морфолина (530 мг, 1,75 ммоль,1,0 экв..) в диоксане (10,0 мл) добавляли DIEA (678 мг, 5,25 ммоль,914 мкл, 3,0 экв..) и [(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил] метанол (604 мг, 5,25 ммоль, 623 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1,5 ч. После завершения реакции добавляли воду (10,0 мл), а смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 10,0 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,73 (с, 1H), 4,52 (дд, *J* = 4,8, 10,8 Гц, 1H), 4,33 (дд, *J* = 6,8, 10,8 Гц, 1H), 4,01-3,95 (м, 4H), 3,88-3,81 (м, 4H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 382,1.

[0000755] Стадия C. 4-[8-фтор-2-[[(2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-4-морфолино-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил]нафталин-2-ол: К раствору 4-[7-хлор-8-фтор-2-[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]морфолина (150 мг, 393 мкмоль, 1,0 экв..) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (127 мг, 471 мкмоль, 1,2 экв..) в ТГФ (3,0 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (28,6 мг, 39,3 мкмоль, 0,1 экв..) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 786 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (5,0 мл), а смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ACN. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 10,0 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 x 30 мм x 3 мкм, подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-52%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (51,1 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d^6): δ 10,21-10,00 (м, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,80 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 4,41 (дд, *J* = 4,4, 10,8 Гц, 1H), 4,23 (дд, *J* = 6,4, 10,8 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 4H), 3,84-3,75 (м, 4H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (к, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,02-1,88 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 3H); МСРВ (ИЭР+), рассчит. для $C_{27}H_{29}FN_5O_3^+$(M+H$^+$): 490,2249, найдено 490,2235.

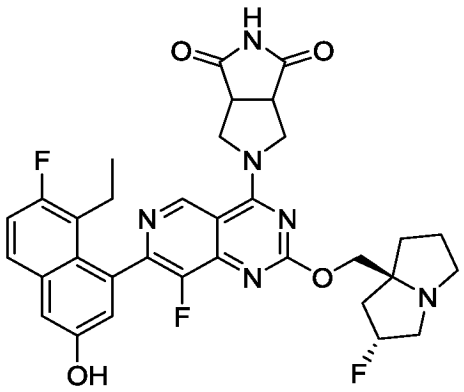
ПРИМЕР 196



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[0000756] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м. д.) = 9,18-9,04 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,40 - 5,15 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,55 - 4,39 (м, 1H), 4,35 - 4,17 (м, 2H), 3,88 - 3,63 (м, 2H), 3,29 - 3,12 (м, 3H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 2,56 - 2,30 (м, 2H), 2,29 - 2,07 (м, 5H), 2,05 - 1,87 (м, 5H), 0,79 (к, J = 7,8 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): 662,4.

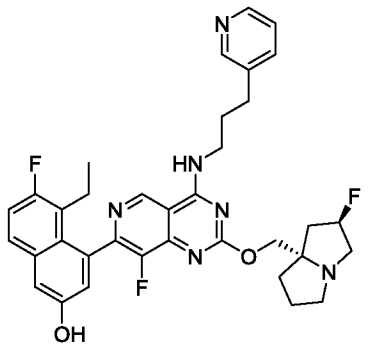
ПРИМЕР 197



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[0000757] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,29 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,57 - 5,37 (м, 1H), 4,68 - 4,60 (м, 2H), 4,59 - 4,48 (м, 2H), 4,40 - 4,30 (м, 2H), 3,80 - 3,55 (м, 5H), 2,67 - 1,97 (м, 9H), 0,78 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,3.

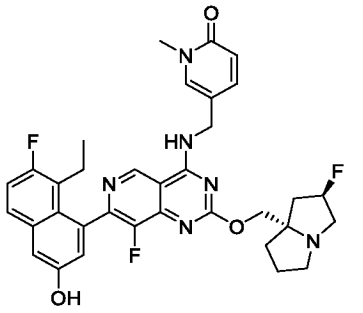
ПРИМЕР 198



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((3-(пиридин-3-ил)пропил)амино)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000758] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 9,10 (с, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,36 (дд, *J* = 1,6, 5,2 Гц, 1H), 7,79 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,03 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,45-5,18 (м, 1H), 4,35-4,19 (м, 2H), 3,76 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,28-3,12 (м, 3H), 3,01 (дт, *J* = 5,6, 9,4 Гц, 1H), 2,85 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,52-2,38 (м, 1H), 2,38-2,19 (м, 2H), 2,19-2,07 (м, 4H), 2,03-1,82 (м, 3H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 629,3.

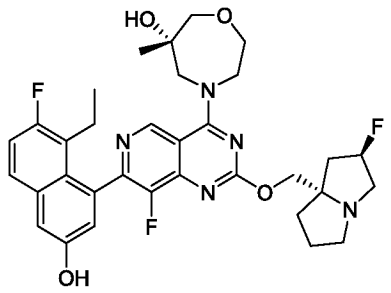
ПРИМЕР 199



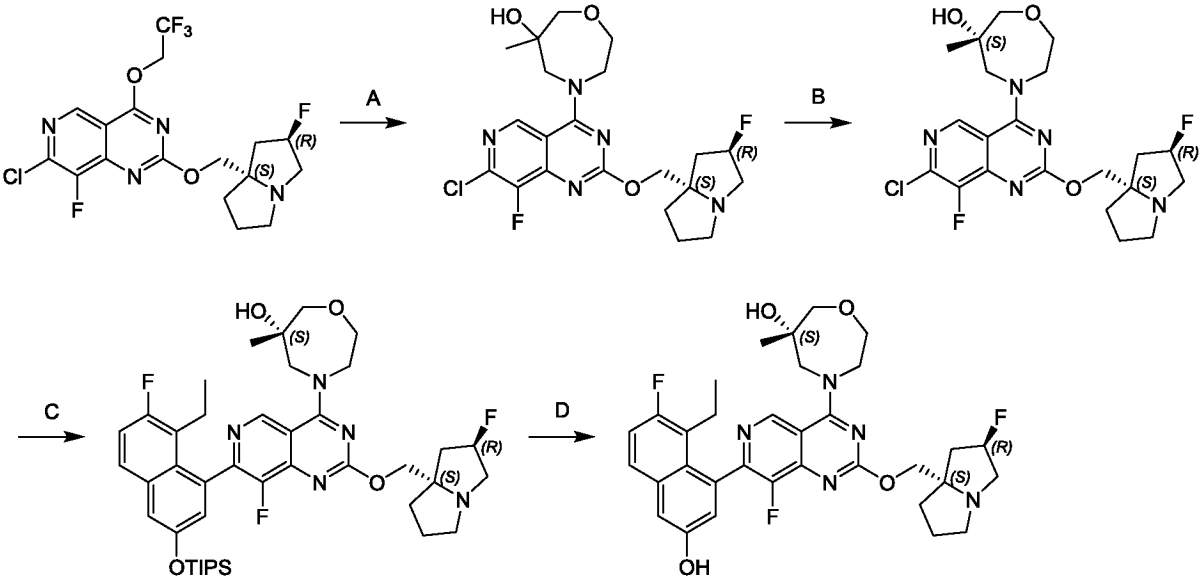
5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он

[0000759] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_4) δ 9,15 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,03 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,41-5,17 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,37-4,19 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,28-3,15 (м, 3H), 3,01 (дт, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 2,53-2,39 (м, 1H), 2,37-2,18 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 1H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 631,3.

ПРИМЕР 200



(S)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



[0000760] Стадия A. 4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь 6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (2,66 г, 1,0 экв.), 4Å молекулярных сит (850 мг) и DIEA (10,5 г, 4,0 экв.) в ДМФА (90 мл) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. Затем 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (8,90 г, 1,0 экв.) добавляли к указанной выше смеси, а смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом (120 мл) и водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл) и дихлорметаном/метанолом = 10/1 (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]) дважды. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил, и экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,63 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,34 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,38 - 5,21 (м, 1H), 4,52 (тд, *J* = 5,2, 14,4 Гц, 1H), 4,43 (дд, *J* = 3,6, 14,8 Гц,

1H), 4,33 - 4,19 (м, 2H), 4,17 - 4,09 (м, 1H), 3,98 (ддд, *J* = 3,6, 6,0, 12,4 Гц, 1H), 3,91 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 3,86 - 3,78 (м, 1H), 3,71 - 3,60 (м, 2H), 3,28 - 3,16 (м, 3H), 3,05 - 2,97 (м, 1H), 2,36 - 2,23 (м, 1H), 2,23 - 2,17 (м, 1H), 2,16 - 2,08 (м, 1H), 2,03 - 1,94 (м, 2H), 1,93 - 1,83 (м, 1H), 1,25 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 470,1.

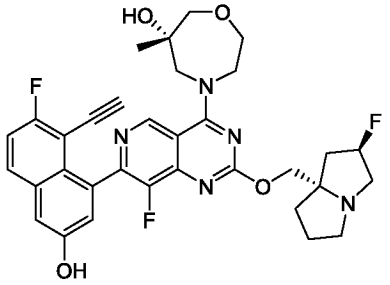
[0000761] Стадия B. (S)-4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: 4-(7-хлор-8-фтор-2- (((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол (7,38 г) разделяли СФХ [колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм × 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3xH_2O в EtOH / CO2]; 45% - 45%, 8,7; 300 мин]. Первый пик собирали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3,24 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,33 (с, 1H), 5,39 - 5,21 (м, 1H), 4,52 (тд, *J* = 5,2, 14,4 Гц, 1H), 4,43 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (м, 2H), 4,17 - 4,09 (м, 1H), 3,98 (ддд, *J* = 4,0, 6,4, 12,8 Гц, 1H), 3,90 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 3,82 (ддд, *J* = 4,0, 7,2, 14,4 Гц, 1H), 3,65 (к, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,29 - 3,15 (м, 3H), 3,05 - 2,95 (м, 1H), 2,36 - 2,23 (м, 1H), 2,23 - 2,17 (м, 1H), 2,16 - 2,07 (м, 1H), 2,03 - 1,93 (м, 2H), 1,93 - 1,82 (м, 1H), 1,25 (с, 3H); СФХ: >99% ee, Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка; A: 60% EtOH + 40% ACN (масс./ 0,05% DEA), B: CO_2, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 1,072 мин ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 470,1.

[0000762] Стадия C. (S)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2- (((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси (S)-4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2- фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (1,47 г, 1,0 экв.), ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (1,92 г, 1,3 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 6,26 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (19 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (228 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила, и экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,08 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 780,5.

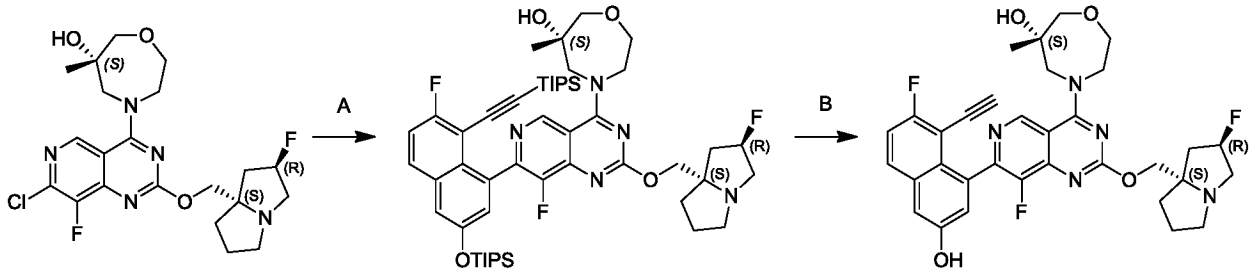
[0000763] Стадия D. (S)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2- фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь (S)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-

((триизопропилсилил)окси)нафталин-1 -ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (1,97 г, 1,0 экв.) и CsF (5,75 г, 15 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. После завершения смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г, выход 75%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,58 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,32 - 7,29 (м, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 18,4 Гц, 1H), 5,46 (шир. д, *J* = 52,8 Гц, 1H), 4,62 - 4,50 (м, 4H), 4,24 - 4,14 (м, 1H), 4,06 - 3,82 (м, 3H), 3,80 - 3,54 (м, 5H), 3,30 - 3,23 (м, 1H), 2,63 - 2,27 (м, 4H), 2,26 - 2,01 (м, 4H), 1,27 (с, 3H), 0,80 (к, *J* = 8,0 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*4) δ = -121,041, -139,083, -173,810; СФХ: >99% ee, Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка, A: 60% ИПС + 40% ACN (масс./ 0,05% DEA), B: CO_2, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 2,337 мин; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,3.

ПРИМЕР 201



(S)-4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

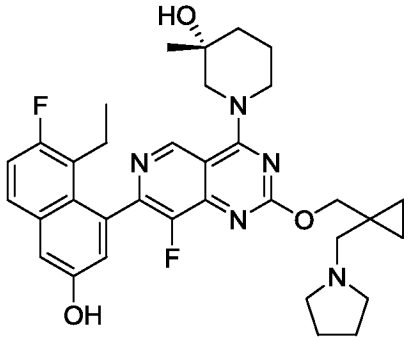


[0000764] Стадия A. (S)-4-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси (S)-4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (1,47 г, 1,0 экв.), ((6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-

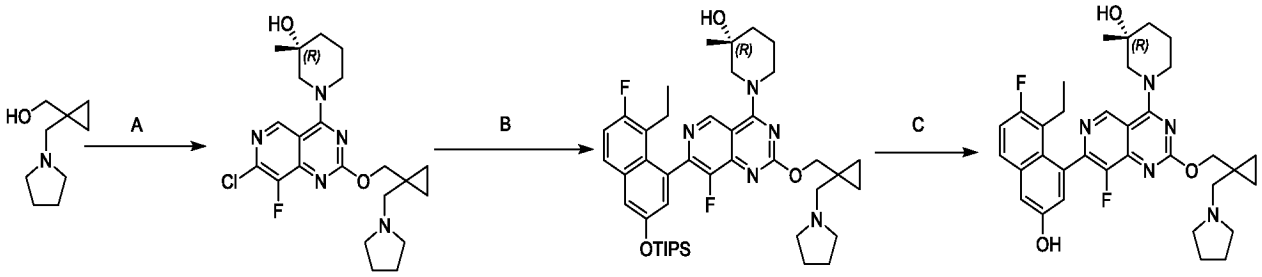
ил)окси)триизопропилсилана (2,54 г, 1,3 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 6,26 мл, 3,0 экв.) в ТГФ (19 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (228 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 60 °С в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл), концентрировали в вакууме, и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,12 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 932,6.

[0000765] Стадия B. (S)-4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь (S)-4-(8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (1,87 г, 1,0 экв.) и CsF (4,57 г, 15 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 15 °С в течение 7 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]). Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1,19 г, выход 89%, соль муравьиной кислоты) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,56 - 9,43 (м, 1H), 7,86 (ддд, *J* = 1,6, 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 5,56 - 5,39 (м, 1H), 4,69 - 4,51 (м, 4H), 4,29 - 4,17 (м, 1H), 4,05 - 3,85 (м, 3H), 3,81 - 3,59 (м, 5H), 3,45 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 2,64 - 2,40 (м, 2H), 2,36 - 2,28 (м, 1H), 2,26 - 2,16 (м, 2H), 2,13 - 2,01 (м, 1H), 1,28 (д, *J* = 14,0 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*4) δ = -111,749, -140,066, -173,900; СФХ: >99% ee, Chiralpak IE-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм; A: гептан (0,05% DEA); B: EtOH (0,05% DEA); градиент: 25% B в A; 1 мл/мин, 254 нм, t_R: 4,443 мин; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,1.

ПРИМЕР 202



(3R)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол



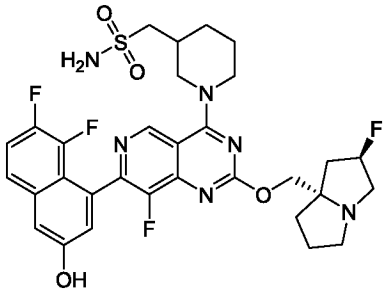
[0000766] Стадия A. (3R)-1-[7-хлор-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (150 мг, 1 экв.), [1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метанола (141 мг, 2,0 экв.), DIPEA (178 мг, 3 экв.) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 95 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрпрессную лепешку промывали ДХМ (20 мл). Фильтрат концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 7:3] с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 62%) в виде светло-желтой смолы; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 450,2.

[0000767] Стадия B. (3R)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-триизопропилсилилокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: Смесь (3R)-1-[7-хлор-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (130 мг, 1 экв.), ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (165 мг, 1,2 экв.), CataCXium A (22 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 0,6 мл, 3,1 экв.) в метоксициклопентане (2,4 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (1 мл), экстрагировали этилацетатом (3 мл × 4), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, неочищенное) в виде красной смолы; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 760,5.

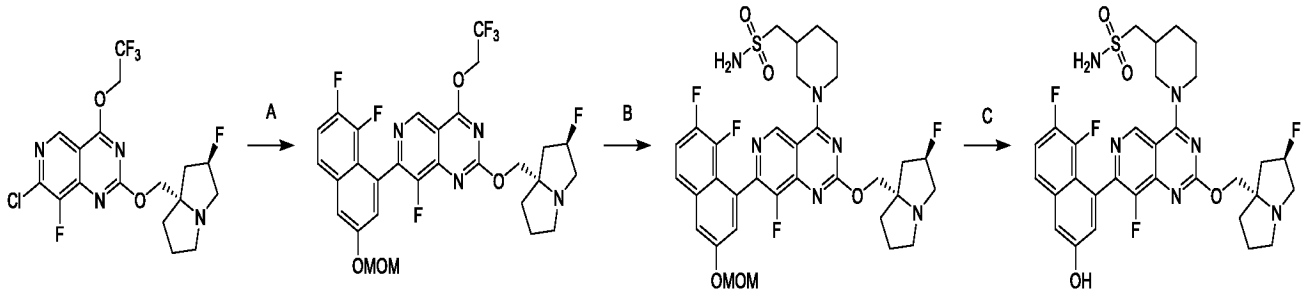
[0000768] Стадия C. (3R)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ол: Смесь (3R)-1-[7-(8-этил-7-фтор-3-триизопропилсилилокси-1-нафтил)-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (300 мг, неочищенное) и CsF (300 мг) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 13 часов. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 13:7] и препаративной ВЭЖХ [колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/CAN]; B%: 33%-66%, 9 минут] с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм ×3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 20%-50%, 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (60,7 мг, выход 33% за две стадии, 0,58 соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,23 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,54 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,48-4,42 (м, 2H), 4,29 (т, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,61 (к, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,45-3,43 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 6H), 2,45-2,42 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 2H), 1,98 (шир. с, 4H), 1,85-1,76 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 9,2 Гц, 3H), 0,85-0,75 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 604,3.

ПРИМЕР 203



1-(1-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид



[0000769] Стадия A. <u>7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин</u>: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (300 мг, 1,0 экв.), 2-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (359 мг, 1,5 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 1,37 мл, 3,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (49,8 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4,

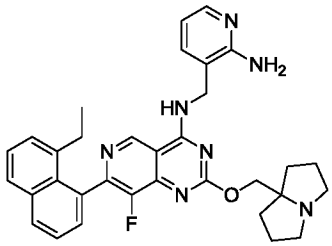
концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (323 мг, выход 73%, 0,5 соль муравьиной кислоты) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 9,29 (с, 1H), 7,59 (шир. дд, *J* = 4,4, 9,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,41 - 7,38 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 5,69 - 5,43 (м, 1H), 5,36 - 5,28 (м, 2H), 5,20 - 5,06 (м, 2H), 5,04 - 4,95 (м, 1H), 4,87 - 4,69 (м, 1H), 4,23 - 4,15 (м, 1H), 4,12 - 3,96 (м, 1H), 3,64 - 3,49 (м, 4H), 3,35 - 3,26 (м, 1H), 2,91 - 2,69 (м, 1H), 2,63 - 2,36 (м, 3H), 2,35 - 2,28 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 627,1.

[0000770] Стадия B. (1-(7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: Смесь пиперидин-3-илметансульфонамида (65,9 мг, 2,0 экв.), DIEA (95,5 мг, 4,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1,5 мл) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. Затем 7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (120 мг, 0,5 соль муравьиной кислоты) добавляли к указанной выше смеси, а полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрил и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 90%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1, M/2+1): m/z = 705,3, 353,2.

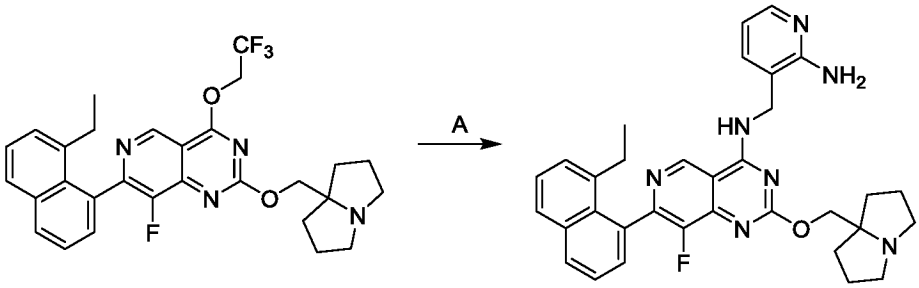
[0000771] Стадия C. 1-(1-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К смеси (1-(7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1 -ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (60,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1,0 мл, 47 экв.) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл), концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: PhenomenexSynergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 8% - 38%, 10 мин]. Желаемую фракцию собирали и

лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (30,4 мг, выход 51%, 0,6 соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,62 (шир. дд, *J* = 4,4, 8,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25 (дд, *J* = 2,0, 15,2 Гц, 1H), 5,48 (шир. д, *J* = 52,8 Гц, 1H), 5,18 - 5,05 (м, 1H), 4,73 - 4,47 (м, 3H), 3,85 - 3,55 (м, 4H), 3,36 (шир. с, 1H), 3,29 - 3,10 (м, 3H), 2,68 - 2,36 (м, 4H), 2,25 - 2,01 (м, 4H), 1,96 - 1,87 (м, 1H), 1,83 - 1,54 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ = -141,320, -145,127, -146,874, -173,734; ЖХМС (ИЭР, M+1, M/2+1): m/z = 661,3, 331,2.

ПРИМЕР 204

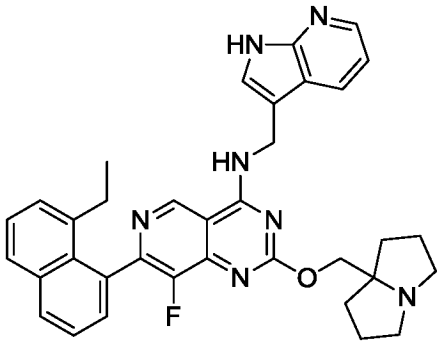


N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



[0000772] Стадия A. N-((2-аминопиридин-3-ил)метил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К раствору 7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (60,0 мг, 1,0 экв.), 3-(аминометил)пиридин-2-амина (27,3 мг, 2,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (71,7 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 72 часов. Смесь фильтровали, а фильтр-прессную лепешку промывали ДМФА (1 мл). Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота), ACN]; B%: 18%-28%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (24,2 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,24 (с, 1H), 8,61 -8,29 (м, 1H), 8,06 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,87 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 6,72 (дд, *J* = 5,2, 7,2 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 3H), 2,26-2,12 (м, 4H), 2,11-2,04 (м, 2H), 0,91 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 564,2.

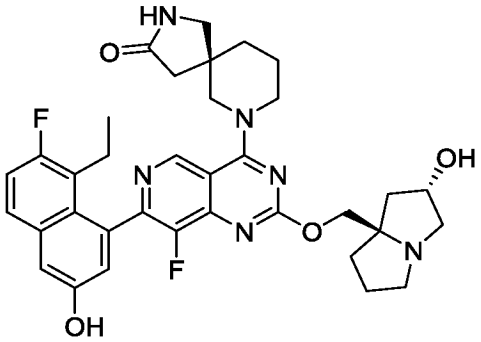
ПРИМЕР 205



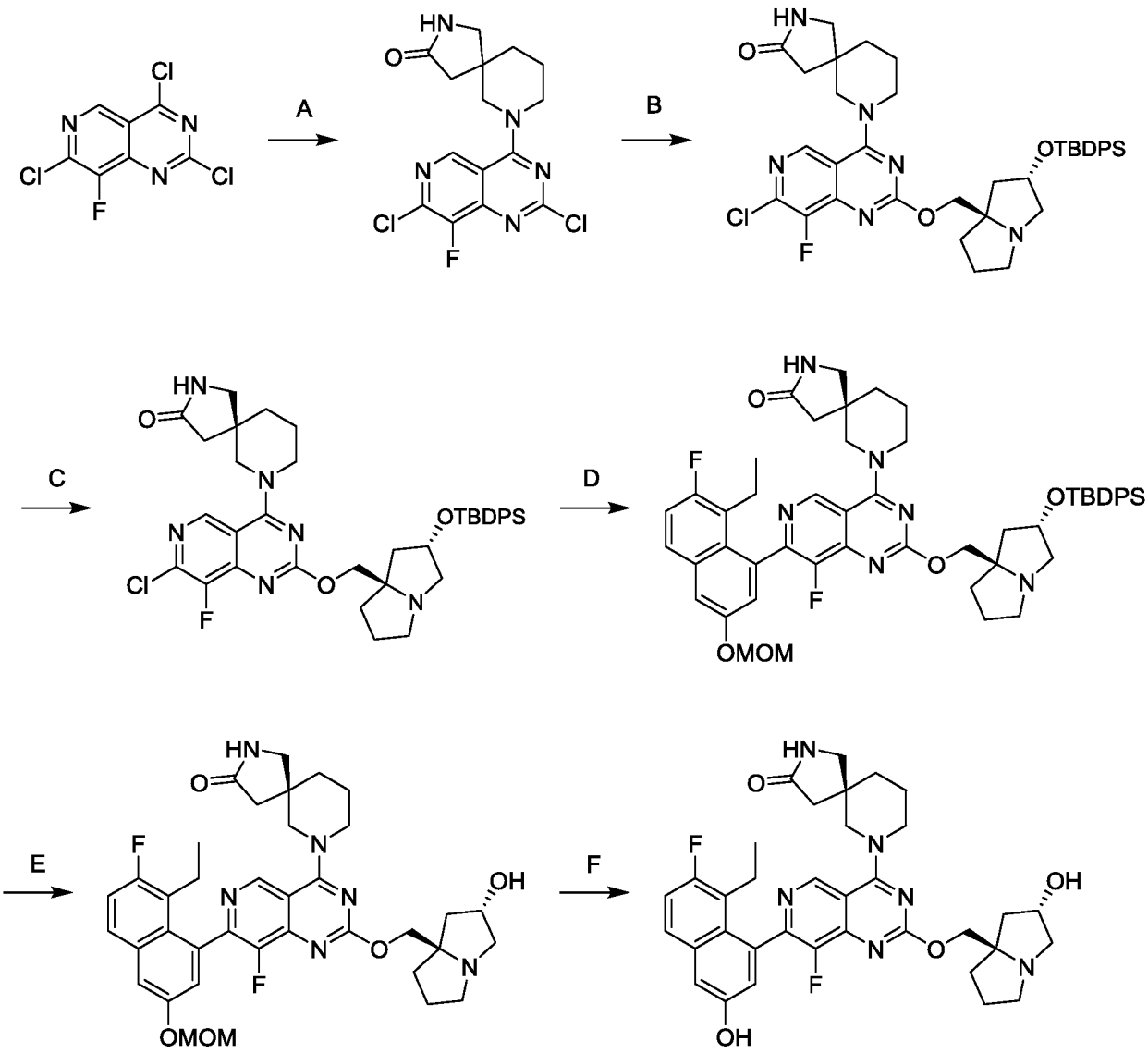
N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-амин

[0000773] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 2H), 8,06-8,00 (м, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,13-5,02 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,15 (шир. дд, J = 5,6, 9,6 Гц, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,44-2,23 (м, 2H), 2,10 (ддд, J = 2,4, 6,4, 12,4 Гц, 2H), 2,00-1,87 (м, 4H), 1,84-1,76 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,5 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 588,4.

ПРИМЕР 206



(S)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-гидроксигексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он



[0000774] Стадия A. 7-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 2,9-диазаспиро[4.5]декан-3-она (3,36 г, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли DIEA (8,45 г, 11,38 мл, 3,0 экв.) и 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин (5,5 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой 50 мл и экстрагировали этилацетатом 150 мл (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 300 мл, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ/MeOH 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,00 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества.

[0000775] Стадия B. 7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору 7-(2,7-дихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (3,00 г, 1,0 экв.) и DIPEA (5,24 г, 7,06 мл, 5,0 экв.) в

диоксане (30 мл) добавляли ((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (3,21 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали, и очищали препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]; 5-70%) с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,76 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,66 - 7,64 (м, 1H), 7,66 - 7,58 (м, 3H), 7,51 - 7,36 (м, 6H), 4,74 - 4,52 (м, 2H), 4,35 (дд, J = 18,8, 10,9 Гц, 1H), 4,27 - 3,66 (м, 6H), 3,61 - 3,27 (м, 3H), 3,19 - 2,96 (м, 2H), 2,53 - 2,09 (м, 8H), 1,91 - 1,65 (м, 4H), 1,09 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 729,3.

[0000776] Стадия C. (S)-7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: 7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он (3,80 г) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3•H2O/MeOH]; B%: 50%-50%, 4,5; 180 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 32%, 98,9% ее) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,62 (с, 1H), 7,59 - 7,54 (м, 4H), 7,34 - 7,24 (м, 6H), 4,49 - 4,40 (м, 1H), 4,13 - 3,83 (м, 6H), 3,65 - 3,59 (м, 1H), 3,30 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,18 - 1,98 (м, 8H), 1,80 - 1,71 (м, 4H), 0,98 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 729,3.

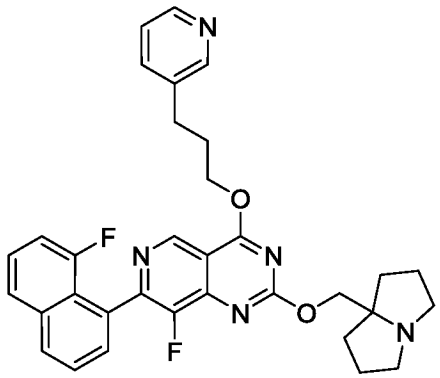
[0000777] Стадия D. (S)-7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: Смесь 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (356 мг, 2,0 экв.), (S)-7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (500 мг, 1,0 экв.), CataCXium A Pd G3 (35,95 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М, 987 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (1 мл) дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, ДХМ/MeOH 1:1) с получением (349 мг, выход 76%) в виде оранжевого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 927,8.

[0000778] Стадия E. (S)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-гидроксигексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору (S)-7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (100 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли CsF (246 мг, 15 экв.), реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали, и очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат / MeOH (0,1% NH_4OH) 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,03 - 8,90 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 8,8, 6,0 , Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,17 (м, 2H), 5,31 - 5,26 (м, 2H), 4,68 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,34 (м, 1H), 4,22 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,89 (шир. с, 1H), 3,76 (т, J = 14,4 Гц, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,50 - 3,40 (м, 2H), 3,22 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,05 - 2,91 (м, 1H), 2,84 - 2,69 (м, 1H), 2,55 - 2,42 (м, 2H), 2,41 - 2,14 (м, 5H), 1,94 - 1,82 (м, 7H), 0,84 (дт, J = 7,4, 2,8 Гц, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 689,6.

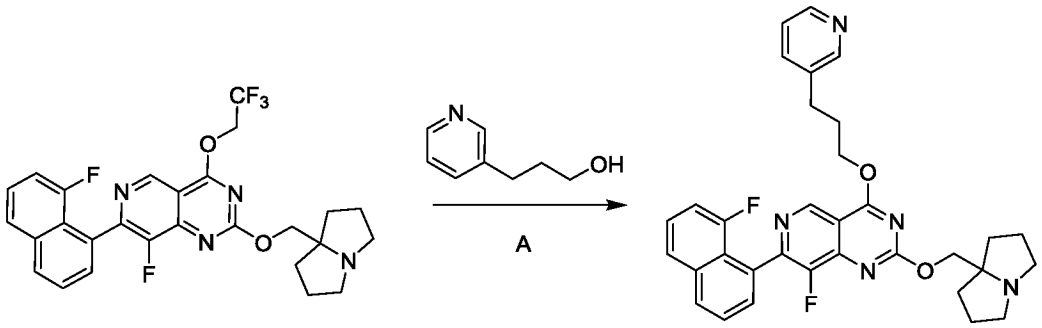
[0000779] Стадия F. (S)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-гидроксигексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он: К раствору (S)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-гидроксигексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она (37,00 мг, 1,0 экв.) в MeCN (0,4 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 376 мкл, 28 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 14%-44%, 11,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (16,7 мг, выход 47%, 96,7% ее, соль муравьиной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,12 (с, 1H), 8,58 - 8,48 (м, 1H), 7,73 - 7,64 (м, 1H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,56 (дд, J = 11,8, 2,4 Гц, 1H), 4,51 - 4,37 (м, 2H), 4,36 - 4,20 (м, 1H), 4,12 - 3,95 (м, 1H), 3,83 - 3,59 (м, 3H), 3,57 - 3,43 (м, 1H), 3,29 - 3,19 (м, 3H), 2,51 - 2,09 (м, 10H), 1,94 - 1,83 (м, 4H), 0,85 - 0,75 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ = -121,09, -139,15; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 645,5.

ПРИМЕР 207



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-4-(3-(пиридин-3-ил)пропокси)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0000780] Стадия A: 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-4-(3-(пиридин-3-ил)пропокси)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 3-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (1,5 экв.) и 4 Å молекулярных сит (20 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли LiHMDS (1 M, 141 мкл, 1,5 экв.) при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут, а затем 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (50 мг, 1 экв.) добавляли при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 40 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 31%-51%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 568,4.



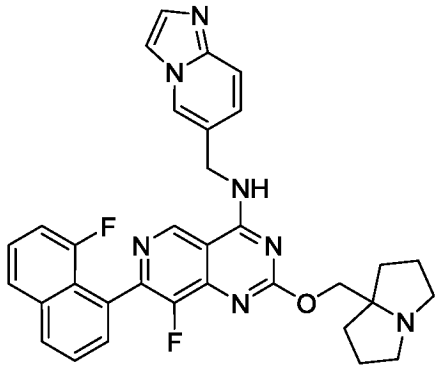
[0000781] Примеры 208-223 синтезировали в соответствии с методикой, описанной в примере 34.

[0000782] Таблица 2. Данные масс-спектров примера 208-223

Пример №	Набл. M+1	Пример №	Набл. M+1
208	578,3	216	618,3
209	619,3	217	586,3

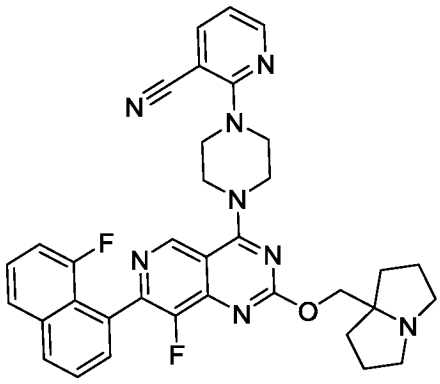
210	591,2	218	564,3
211	568,3	219	543,2
212	592,3	220	558,3
213	565,3	221	609,2
214	579,2	222	584,3
215	542,3	223	592,2

ПРИМЕР 208



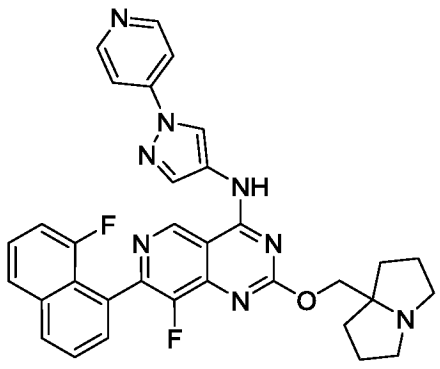
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-илметил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 209



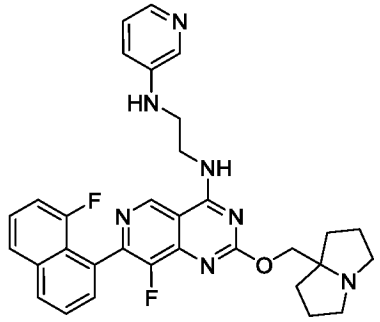
2-(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил

ПРИМЕР 210



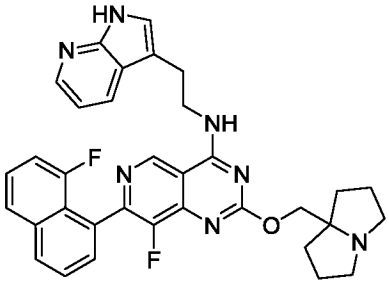
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 211



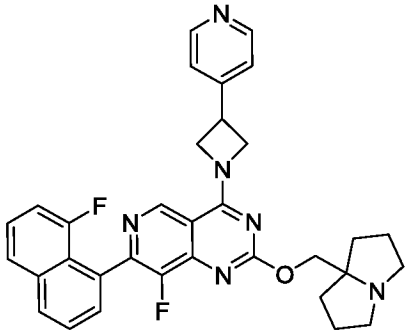
N1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N2-(пиридин-3-ил)этан-1,2-диамин

ПРИМЕР 212



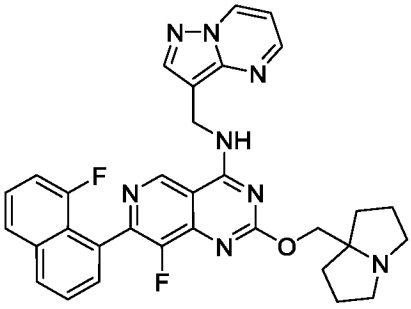
N-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 213



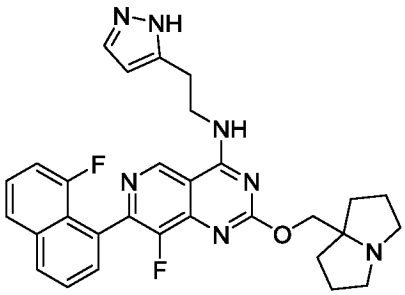
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-4-(3-(пиридин-4-ил)азетидин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

ПРИМЕР 214



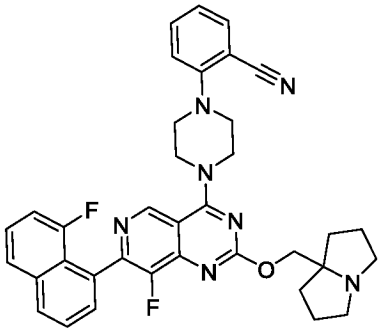
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илметил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 215



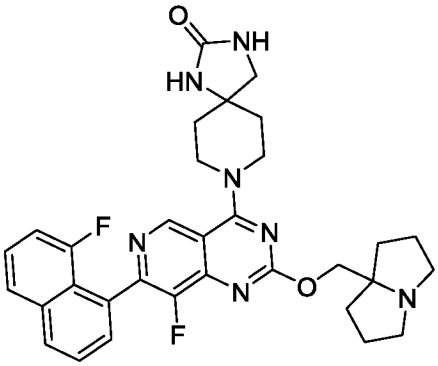
N-(2-(1H-пиразол-5-ил)этил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 216



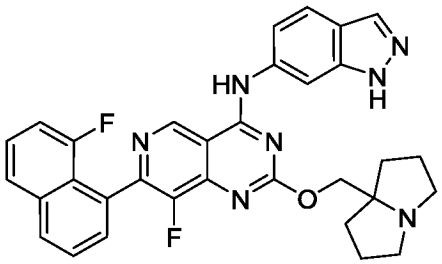
2-(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бензонитрил

ПРИМЕР 217



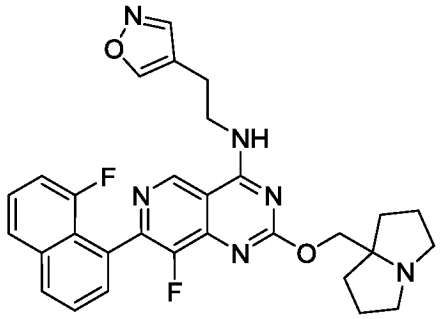
8-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2-он

ПРИМЕР 218



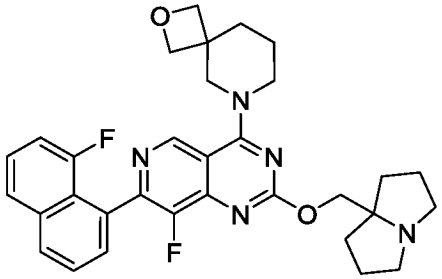
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(1H-индазол-6-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 219



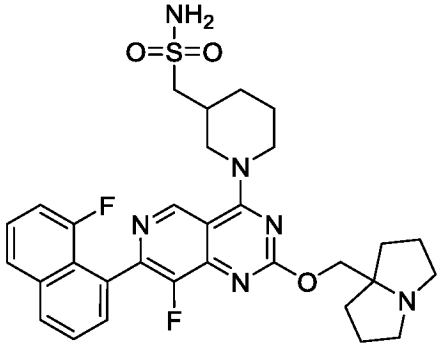
8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-(2-(изоксазол-4-ил)этил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 220



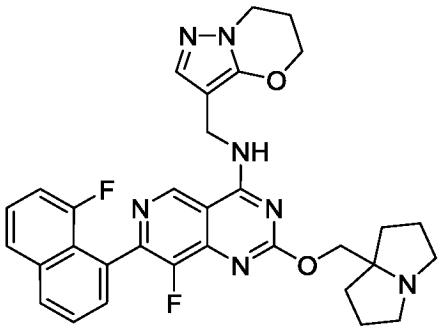
6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан

ПРИМЕР 221



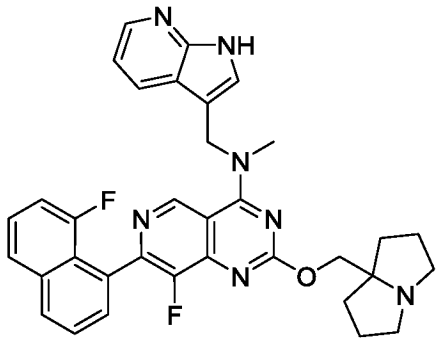
1-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

ПРИМЕР 222



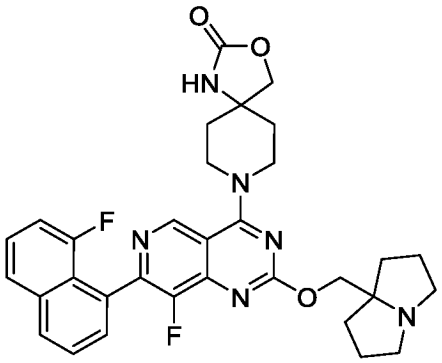
N-((6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

ПРИМЕР 223



N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-N-метил-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

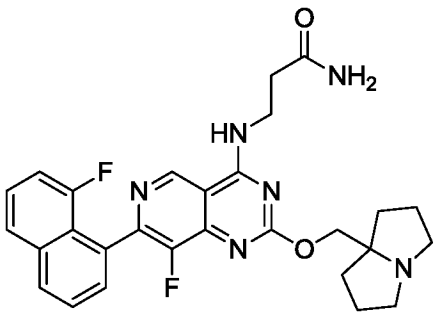
ПРИМЕР 224



8-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-окса-1,8-диазаспиро[4.5]декан-2-он

[0000783] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 587,3.

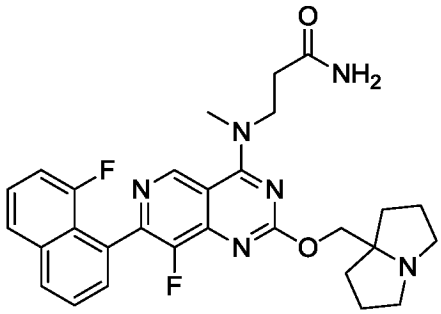
ПРИМЕР 225



3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пропанамид

[0000784] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 9,17 (с, 1H), 8,12 (шир. д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,0 Гц, 1H), 4,66-4,54 (м, 2H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,71 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,21-2,06 (м, 4H), 2,05-1,95 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 519,1.

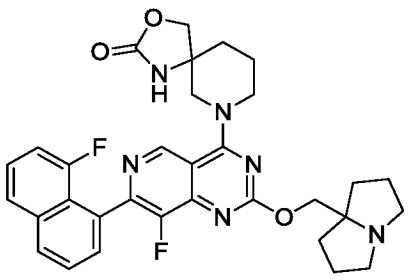
ПРИМЕР 226



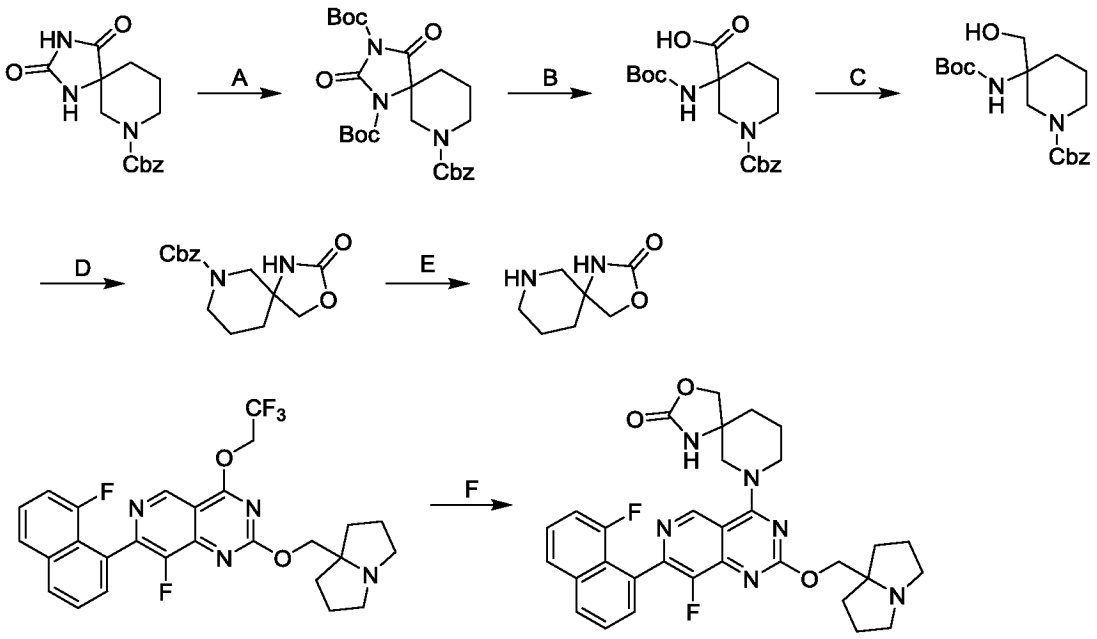
3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)пропанамид

[0000785] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,78-7,68 (м, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,01-6,88 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,06-4,05 (д, J=6,2 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,02-2,97 (м, 2H), 2,63-2,61 (м, 3H), 1,93-1,89 (дд, J = 5,5, 11,5 Гц, 3H), 1,87-1,74 (м, 5H), 1,68-1,57 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 533,2.

ПРИМЕР 227



7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-2-он



[0000786] Стадия A. 7-бензил-1,3-ди-трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-1,3,7-трикарбоксилат: Смесь бензил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (3 г, 1 экв.), $(Boc)_2O$ (8,63 г, 4 экв.), TEA (1,0 г, 1 экв.) и DMAP (31 мг, 0,03 экв.) в DME (100 мл) перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество диспергировали в изопропиловом эфире (20 мл), а смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали, а твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+H]: m/z = 504,3.

[0000787] Стадия B. 1-((бензилокси)карбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин -3-карбоновая кислота: К раствору 7-бензил-1,3-ди-трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-1,3,7-трикарбоксилата (2 г, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (1 M в воде, 31,8 мл, 8 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. pH реакционной смеси доводили до 10 с помощью 2N HCl, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5 °C. Добавляли $(Boc)_2O$ (4 мл), а смесь перемешивали при 25 °C в течение 18 часов. pH реакционной смеси доводили до 3~4 с помощью 2N HCl, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 5 °C. Смесь экстрагировали этилацетатом (4 × 30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 1:1] с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, неочищенное) в виде коричневой смолы; ЖХМС [ИЭР, M-55]: m/z = 323,3.

[0000788] Стадия C. бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат: К раствору 1-((бензилокси)карбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-3-карбоновой кислоты (1,9 г, неочищенная) в ТГФ (30 мл) добавляли $LiAlH_4$ (250 мг, 1,3 экв.) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ (2 г) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (0,1 мл) при 0 °C. Добавляли Na_2SO_4 (3 г), а смесь перемешивали в течение 5 минут. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом/ метанолом 10:1 (20 мл) и метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 1:4] с получением указанного в заголовке соединения (0,69 г, неочищенное) в виде белой смолы; ЖХМС [ИЭР, M-55]: m/z = 309,2.

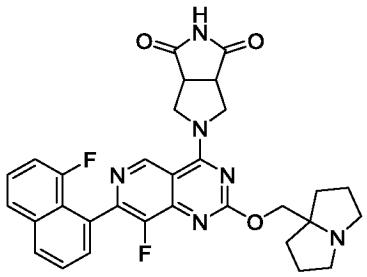
[0000789] Стадия D. бензил-2-оксо-3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат: К раствору бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,69 г, неочищенное) в ДМФА (10 мл) порциями добавляли NaH (60% в минеральном масле, 114 мг, 1,5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Смесь гасили водой (150 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 1:1] с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, неочищенное) в виде белой смолы; ЖХМС [ИЭР, M-55]: m/z =291,2.

[0000790] Стадия E. 3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору бензил-2-оксо-3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (270 мг, 1 экв.) в CF_3COOH (9 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (40 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite. Фильтр-прессную лепешку промывали ТГФ/MeOH 1:1 (30 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали ТГФ (5 мл × 5), а объединенную ТГФ фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, выход 36% за пять стадий) в виде бесцветного масла.

[0000791] Стадия F. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-2-он: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1 экв.), 3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-2-она (145 мг, 2,5 экв.), DIPEA (171 мг, 3,5 экв.) и 4Å молекулярных сит (40 мг) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 40 °C в течение 18 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 7:3], а затем препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная

фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 13%-43%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (82,6 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,09 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,41 (шир. с, 1H), 8,18 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 1H), 7,59-7,58 (м, 2H), 7,31 (дд, *J* = 7,2, 12,8 Гц, 1H), 4,29-4,05 (м, 6H), 3,69-3,66 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,59-2,51 (м, 2H), 1,89-1,77 (м, 10H), 1,61-1,58 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+H]: m/z = 587,4.

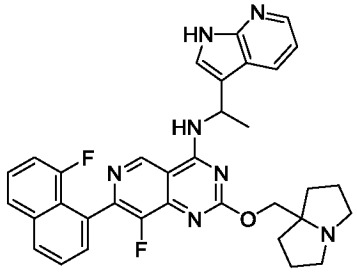
ПРИМЕР 228



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[0000792] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,29 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (шир. т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,48 (м, 1H), 7,18 (шир. дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,64 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,35 (шир. д, *J* = 3,6 Гц, 2H), 3,78 - 3,76 (м, 2H), 3,60 - 3,47 (м, 2H), 3,20 - 3,07 (м, 2H), 2,26 (тд, J = 6,4, 12,4 Гц, 2H), 2,11 (ддд, *J* = 6,4, 12,4, 18,8 Гц, 4H), 2,01 (шир. дд, *J* = 6,4, 12,8 Гц, 2H) ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 571,2

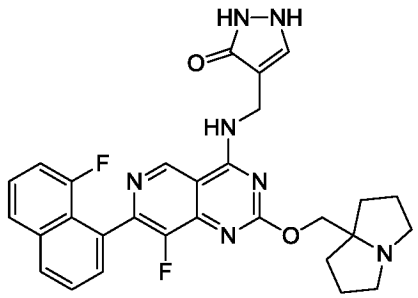
ПРИМЕР 229



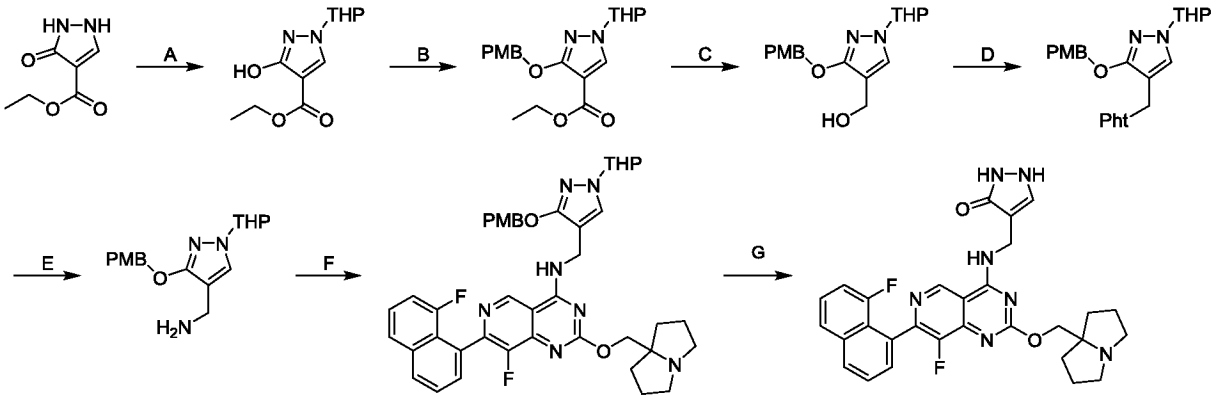
N-(1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

[0000793] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 9,29 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,23 - 8,09 (м, 3H), 7,86 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,70 (тд, *J* = 4,4, 7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,49 (м, 2H), 7,23 - 7,07 (м, 2H), 6,10 - 6,00 (м, 1H), 4,64 - 4,51 (м, 2H), 3,64 - 3,52 (м, 2H), 3,24 - 3,14 (м, 2H), 2,29 - 1,95 (м, 8H), 1,86 (дд, *J* = 3,2, 6,8 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*4) δ = -115,427, -141,83; ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: m/z = 592,3, 296,7.

ПРИМЕР 230



4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-3(2H)-он



[0000794] Стадия A. этил-3-гидрокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат: Смесь этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксилатf (2 г, 1 экв.) в ДХМ (20 мл), DHP (3,31 г, 3 экв.), TosOH (220 мг, 0,1 экв.) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле [петролейный эфир / этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,42 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 5,20 (дд, J = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 4,15 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,92 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 1H), 1,99 (шир. с, 1H), 1,93-1,79 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+Na): m/z = 263,0.

[0000795] Стадия B. этил-3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат: К смеси этил-3-гидрокси-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (800 мг, 1 экв.), K_2CO_3 (920 мг, 2 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли PMBCl (626 мг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле [петролейный эфир / этилацетат] с получением

указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 75,6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,25 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,28 (дд, J = 2,4, 10,0 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,15 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,64-3,56 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,70-1,57 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,25-1,19 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 361,1.

[0000796] Стадия C. (3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанол: К раствору этил-3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1 г, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (316 мг, 3 экв.) при 0 °C, а смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г, выход 69,4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,60 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,18-5,12 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 4,19 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,88 (шир. с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,61-3,53 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,91 (шир. д, J = 1,6 Гц, 1H), 1,86 -1,77 (м, 1H), 1,70-1,56 (м, 1H), 1,54-1,47 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 319,2.

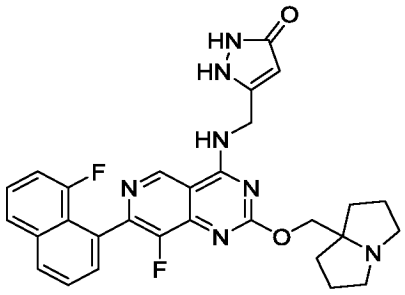
[0000797] Стадия D. 2-((3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор DIAD (381 мг, 1,5 экв.), PPh_3 (494 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Раствор (3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (400 мг, 1 экв.) и изоиндолин-1,3-диона (277 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли при 0 °C, а смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Фильтрат разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле [петролейный эфир / этилацетат] с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 22,1%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+Na): m/z = 447,9.

[0000798] Стадия E. (3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанамин: Раствор 2-((3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (50 мг, 1 экв.) и N_2H_4•H_2O (237 мг, чистота 98%, 41 экв.) в EtOH (1 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и растирали с этилацетатом (10 мл) в течение 10 минут с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 82,1%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,92 (шир. с, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,15-5,11 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,87 (шир. д, J = 1,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 318,2.

[0000799] Стадия F. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (40 мг, 1 экв.), DIEA (39,0 мг, 4 экв.), (3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанамина (23,9 мг, 1 экв.) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 35,1%) в виде желтого масла; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 748,3.

[0000800] Стадия G. 4-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-3(2H)-он: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-((3-((4-метоксибензил)окси)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)метил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (20 мг, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 252 экв.) при 0 °C, а смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 14%-44%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (10,5 мг, выход 63,6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}НЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,19 (с, 1H), 8,11 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (дд, J = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,18 (дд, J = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,29-2,16 (м, 4H), 2,11 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 544,2.

ПРИМЕР 231

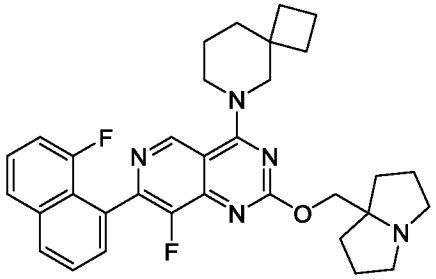


5-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1H-пиразол-3(2H)-он

[0000801] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,78-11,35 (м, 1H), 9,79-9,16 (м, 3H), 8,17 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,30 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,65-5,23 (м, 1H), 4,70 (шир. с, 2H), 4,06 (с, 2H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,56-2,52 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 4H), 1,60-

1,52 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ -113,230, -141,701; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 544,3.

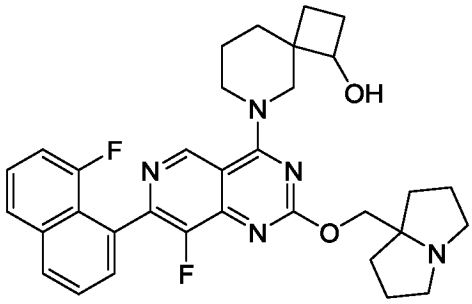
ПРИМЕР 232



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин

[0000802] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,50 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,13 - 3,93 (м, 4H), 3,51 (шир. с, 2H), 3,18 - 3,06 (м, 2H), 2,30 - 2,21 (м, 2H), 2,20 - 2,05 (м, 4H), 2,04 - 1,93 (м, 4H), 1,90 - 1,76 (м, 8H) ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 556,4

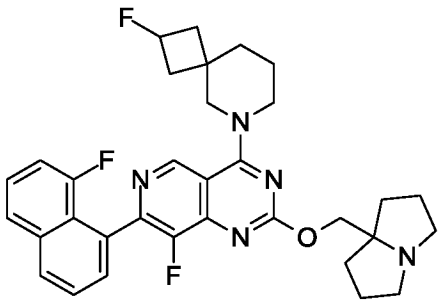
ПРИМЕР 233



6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-1-ол

[0000803] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,13 - 9,02 (м, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,61 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (шир. дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,49 - 4,37 (м, 0,5H), 4,35 - 4,27 (м, 2H), 4,21 – 3,80 (м, 4,5H), 3,16 - 3,06 (м, 2H), 2,79 - 2,66 (м, 2H), 2,31 - 2,21 (м, 1H), 2,13 - 1,82 (м, 10H), 1,81 - 1,59 (м, 4H), 1,53 - 1,31 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 572,3.

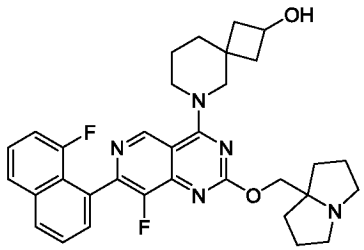
ПРИМЕР 234



8-фтор-4-(2-фтор-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0000804] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,05 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 5,26-5,00 (м, 1H), 4,34 (д, *J* = 16,0 Гц, 2H), 4,11-3,95 (м, 4H), 3,40-3,12 (м, 2H), 2,85-2,70 (м, 2H), 2,50-2,35 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 3H), 2,04-1,75 (м, 11H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 574,4.

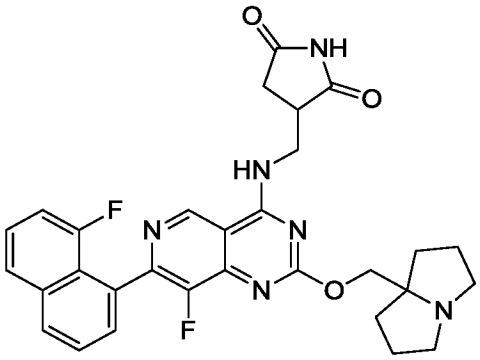
ПРИМЕР 235



6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

[0000805] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,62 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,40-4,20 (м, 1H), 4,17-3,92 (м, 4H), 3,60-3,42 (м, 2H), 3,21-2,98 (м, 2H), 2,38-2,19 (м, 4H), 2,10 (тдд, *J* = 6,8, 13,2, 19,6 Гц, 4H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 5H), 1,77-1,66 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 572,2.

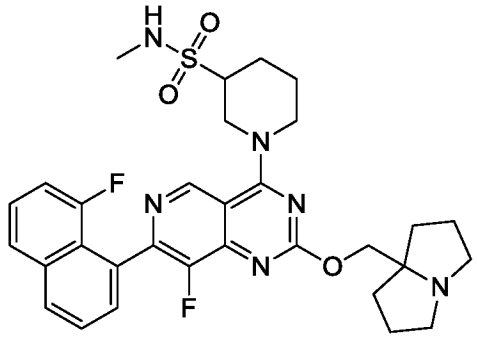
ПРИМЕР 236



3-(((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2,5-дион

[0000806] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ =9,19 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H),4,61-4,59 (м, 2H), 4,24-4,12 (м, 1H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,60-3,40 (м, 3H), 3,20-3,08 (м, 2H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,80-2,62 (м, 1H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 4H), 2,04-1,90 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 559,2.

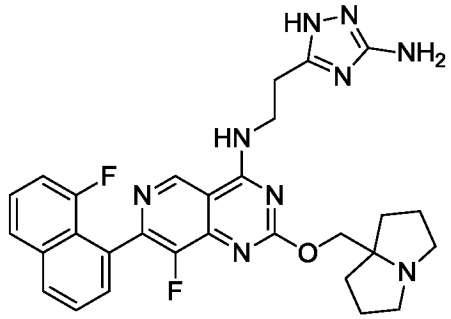
ПРИМЕР 237



1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-метилпиперидин-3-сульфонамид

[0000807] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 4,95 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,56 (с, 3H), 3,69-3,68 (м, 3H), 3,47-3,45 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 2H), 2,79 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 2,24-2,22 (м, 3H), 2,12-1,97 (м, 8H), 1,86-1,75 (м, 1H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 609,3.

ПРИМЕР 238

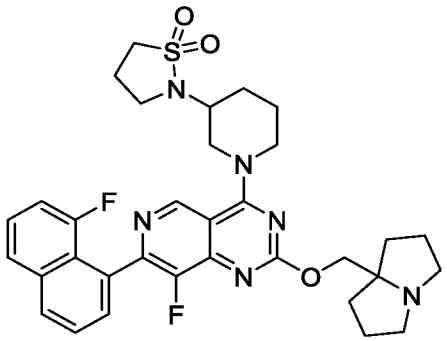


N-(2-(3-амино-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-амин

[0000808] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,16 (с, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,49 (м, 2H), 7,19 (ддд, *J* = 1,2, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,63 (д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 4,01

(дт, *J* = 2,8, 6,8 Гц, 2H), 3,71 - 3,60 (м, 2H), 3,27 - 3,19 (м, 2H), 3,00 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,33 (шир. дд, *J* = 6,4, 12,4 Гц, 2H), 2,25 - 2,13 (м, 4H), 2,09 (шир. дд, *J* = 6,4, 12,4 Гц, 2H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 558,4

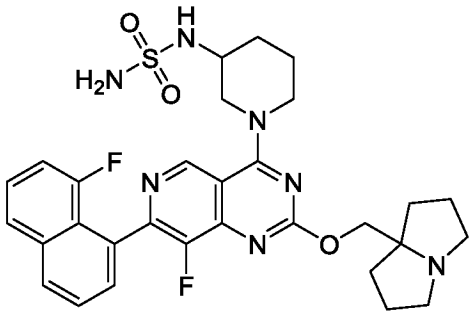
ПРИМЕР 239



2-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)изотиазолидин-1,1-диоксид

[0000809] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) *δ* = 9,13 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (дт, *J* = 8,0, 3,6 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (м, 1H), 7,53 (дт, *J* = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 7,19 (ддд, *J* = 12,4 Гц,7,6, 4,8, 1H), 4,93 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 4,69 - 4,56 (м, 2H), 4,47 (дд, *J* = 11,6, 6,6 Гц, 1H), 3,88 - 3,77 (м, 1H), 3,69 - 3,58 (м, 1H), 3,53 - 3,37 (м, 5H), 3,28 - 3,17 (м, 2H), 3,06 - 2,97 (м, 2H), 2,39 (квин., *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,31 - 2,22 (м, 2H), 2,13 - 2,03 (м, 5H), 2,00 (д, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H), 1,84 - 1,70 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ = -115,32, -141,27; ЖХМС: [ИЭР, M+1] $^+$: 635,5.

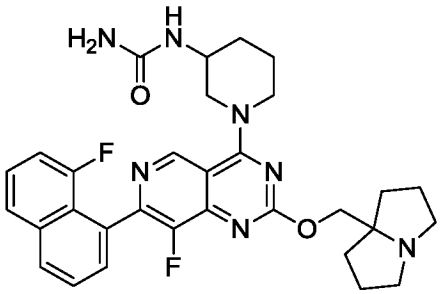
ПРИМЕР 240



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-(1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметокси)-4-[3-(сульфамоиламино)пиперидин-1-ил]пиридо[4,3-d]пиримидин

[0000810] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,18 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,14 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,78 - 7,69 (м, 1H), 7,63 (дд, *J* = 7,2, 10,2 Гц, 1H), 7,55 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,21 (ддд, *J* = 2,8, 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,78 (шир. д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,68 - 4,54 (м, 2H), 4,53 - 4,40 (м, 1H), 3,80 - 3,63 (м, 2H), 3,61 - 3,45 (м, 3H), 3,19 - 3,04 (м, 2H), 2,35 - 2,23 (м, 2H), 2,22 - 2,05 (м, 5H), 2,05 - 1,93 (м, 3H), 1,84 - 1,70 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 610,4.

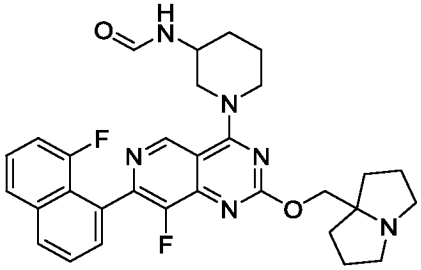
ПРИМЕР 241



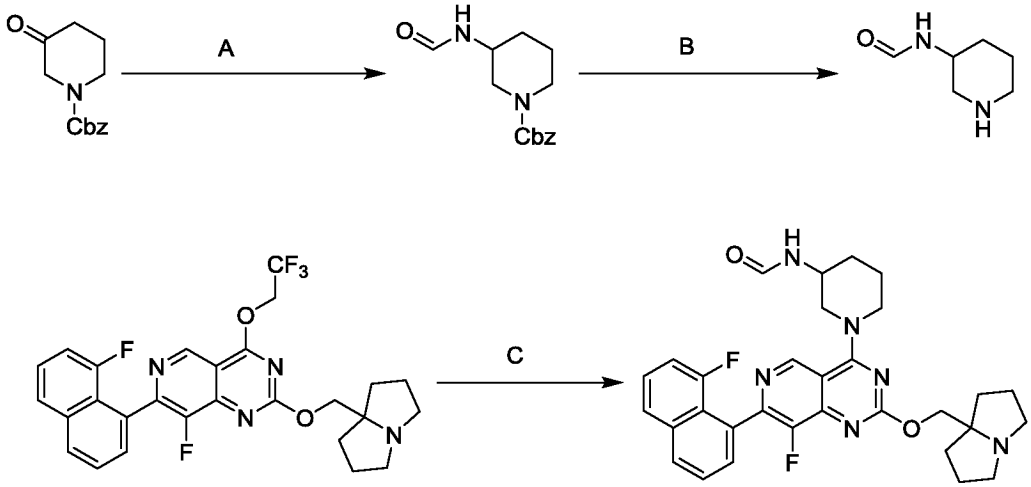
1-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)мочевина

[0000811] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,18 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,65 - 7,59 (м, 1H), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,72 - 4,64 (м, 1H), 4,63 - 4,56 (м, 1H), 4,55 - 4,43 (м, 1H), 4,42 - 4,29 (м, 1H), 3,96 - 3,74 (м, 2H), 3,73 - 3,54 (м, 3H), 3,25 - 3,15 (м, 2H), 2,37 - 2,26 (м, 2H), 2,24 - 2,11 (м, 4H), 2,11 - 1,93 (м, 4H), 1,89 - 1,66 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 574,4.

ПРИМЕР 242



N-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)формамид



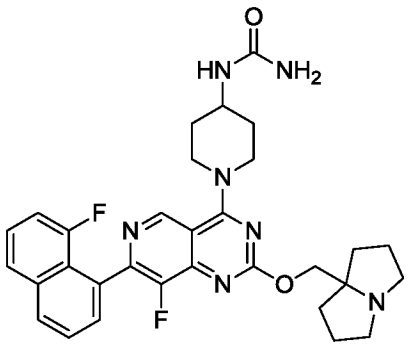
[0000812] Стадия A. <u>бензил 3-формамидопиперидин-1-карбоксилат</u>: Смесь бензил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.), формамида (2,49 г, 25,7 экв.),формиата аммония (3,30 г, 24,4 экв.) и муравьиной кислоты (2,44 г, 2 мл, чистота 98%, 24,2 экв.)

перемешивали при 160 °C в течение 7 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20,0 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, выход 34%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,12 (шир. д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,47-7,25 (м, 5H), 5,16-4,99 (м, 2H), 3,85-3,45 (м, 3H), 3,16-2,74 (м, 2H), 1,87-1,60 (м, 2H), 1,52-1,30 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 263,0.

[0000813] Стадия B. N-(пиперидин-3-ил)формамид: К раствору бензил-3-формамидопиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NH_3•MeOH (1 мл, чистота 20%) и Pd/C (10,0 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 15 °C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (77,0 мг, неочищенное) в виде бесцветного твердого вещества.

[0000814] Стадия C. N-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)формамид: Смесь N-(пиперидин-3-ил)формамида (72,5 мг, 2,0 экв.), DIEA (110 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (100 мг) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (150 мг, 1,0 экв.) при 15 °C. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органический слой промывали водой (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота, об./об.)/ACN] B%: 16% - 46%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (66,2 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,16 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,35 (шир. д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (дт, J = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,36-7,25 (м, 1H), 4,32-4,13 (м, 4H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,68-3,44 (м, 2H), 3,08-2,97 (м, 2H), 2,72-2,59 (м, 2H), 2,02-1,89 (м, 4H), 1,88-1,73 (м, 5H), 1,71-1,59 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 559,3.

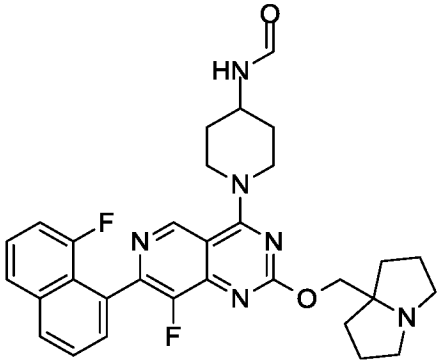
ПРИМЕР 243



1-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)мочевина

[0000815] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,70-4,53 (м, 4H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,68-3,51 (м, 4H), 3,18 (тд, *J* = 6,0, 11,6 Гц, 2H), 2,37-2,22 (м, 2H), 2,20-1,96 (м, 8H), 1,68 (к, *J* = 11,2 Гц, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =574,4.

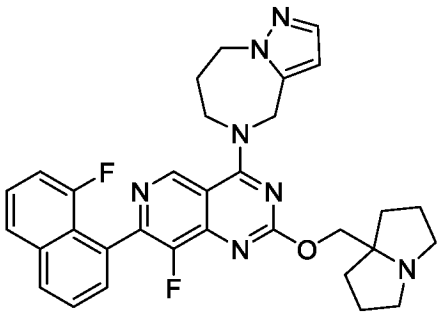
ПРИМЕР 244



N-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)формамид

[0000816] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,09 (с, 1H), 8,27-8,16 (м, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,31 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,39 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,57 (шир. т, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,18-3,02 (м, 2H), 2,77-2,64 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 4H), 1,92-1,77 (м, 4H), 1,72-1,55 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 559,3.

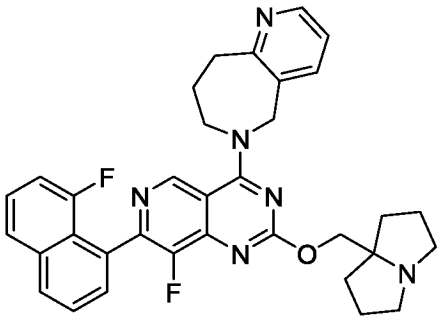
ПРИМЕР 245



4-(7,8-дигидро-4*H*-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6*H*)-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин

[0000817] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD-d_6) δ = 9,19 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 13,2, 8,0 Гц, 1H), 6,48 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,34 - 5,18 (м, 2H), 4,55 - 4,49 (м, 2H), 4,42 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,21 - 3,13 (м, 2H), 2,85 - 2,74 (м, 2H), 2,45 - 2,37 (м, 2H), 2,08 (дд, *J* = 12,4, 6,8 Гц, 2H), 2,01 - 1,87 (м, 4H), 1,84 - 1,75 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ = -115,18, -140,71; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 568,3.

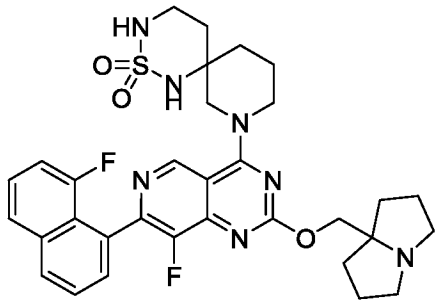
ПРИМЕР 246



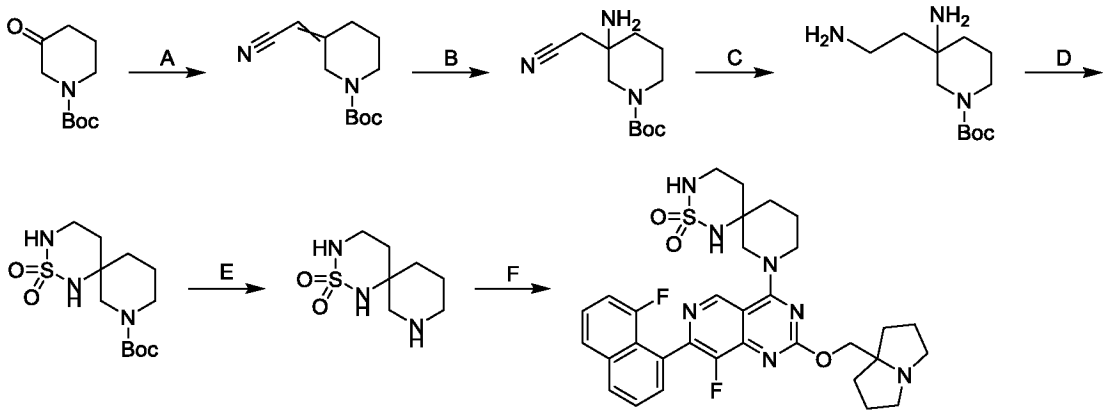
6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепин

[0000818] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) *δ* = 9,14 (с, 1H), , 8,36 (дд, *J* = 4,8, 1,2 Гц, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,73 - 7,64 (м, 1H), 7,64 - 7,57 (м, 1H), 7,53 (дт, *J* = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, *J* = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 12,8, 7,6 Гц, 1H), 5,34 - 5,14 (м, 2H), 4,49 - 4,37 (м, 2H), 4,33 - 4,22 (м, 2H), 3,29 - 3,20 (м, 4H), 2,93 - 2,84 (м, 2H), 2,41 - 2,31 (м, 2H), 2,15 - 1,81 (м, 8H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CD_3OD) δ = -115,23. -140,94; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 579,2.

ПРИМЕР 247



8-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,8-триазаспиро[5,5]ундекан-2,2-диоксид



[0000819] Стадия A. трет-бутил-3-(цианометилен)пиперидин-1-карбоксилат: К раствору 2-диэтоксифосфорилацетонитрила (10,7 г, 1,20 экв.) в 2-МеТГФ(45 мл) добавляли K_2CO_3 (8,32 г, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа, затем к смеси добавляли *трет*-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 50,2 ммоль,1,0 экв.). Перемешивали смесь при 70 °C в течение 13 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,00 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле [петролейный эфир / этилацетат от 5:1 до 4:1] с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, выход 81%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 5,24-5,15 (м, 1H), 4,25-3,97 (м, 2H), 3,51-3,47 (м, 2H), 2,64-2,38 (м, 2H), 1,76-1,71 (м, 2H), 1,48-1,44 (м, 9H).

[0000820] Стадия B. трет-бутил-3-амино-3-(цианометил)пиперидин -1-карбоксилат: Смесь трет-бутил-3-(цианометилен)пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 1,0 экв.) и NH_4OH (20,0 г, 21,98 мл, чистота 30%, 9,51 экв.) в MeOH (6,00 мл) перемешивали при 90 °C в течение 4 часов в герметично закрытой пробирке. После завершения смесь концентрировали для удаления MeOH, а затем остаток экстрагировали этилацетатом (120 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл × 3), сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле [петролейный эфир / этилацетат от

1:0 до 1:10, затем дихлорметан / метиловый спирт 10:1] с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 13%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 3,56-3,52 (м, 2H), 3,32-3,00 (м, 2H), 2,65-2,54 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

[0000821] Стадия C. трет-бутил-3-амино-3-(2-аминоэтил)пиперидин -1-карбоксилат: Смесь трет-бутил-3-амино-3-(цианометил)пиперидин -1-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.), NH_4OH (97,6 мг, 107 мкл, чистота 30%, 1,0 экв.) и никеля Ренея (7,16 мг, 0,10 экв.) в MeOH (5 мл) перемешивали при 35 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм). После завершения смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 79%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 3,32-3,21 (м, 2H), 3,20-2,95 (м, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 1,39-1,36 (м, 15H).

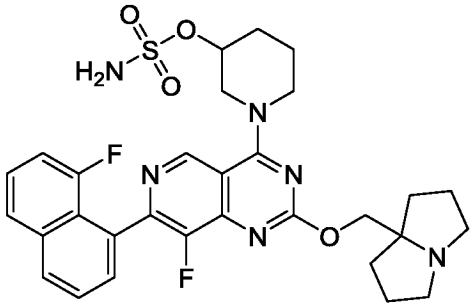
[0000822] Стадия D. трет-бутил-2-тиа-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-8-карбоксилат-2,2-диоксид: Смесь трет-бутил-3-амино-3-(2-аминоэтил)пиперидин -1-карбоксилата (160 мг, 1,00 экв.) и сульфамида (94,8 мг, 1,50 экв.) в пиридине (0,30 мл) перемешивали при 110 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 40%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 4,22-4,12 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 2H), 1,95-1,41 (м, 15H).

[0000823] Стадия E. 2-тиа-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2,2-диоксид: Смесь трет-бутил-2-тиа-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-8-карбоксилат-2,2-диоксида (20,0 мг, 1,00 экв.) и ТФУ (231 мг, 30,9 экв.) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь концентрировали для удаления ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, неочищенное, соль ТФУ) в виде желтого масла.

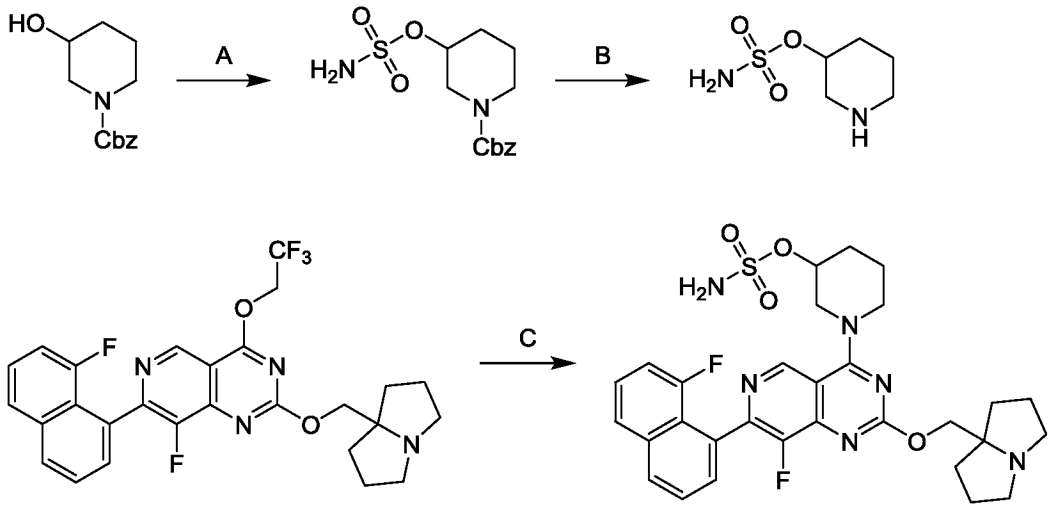
[0000824] Стадия E. 8-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2,2-диоксид: Смесь 2-тиа-1,3,8-триазаспиро[5.5]ундекан-2,2-диоксида (20,0 мг, 1,00 экв., ТФУ), 8-фтор-7-(8-фтор-1-нафтил)-2-(1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (33,2 мг, 1,00 экв.), DIPEA (32,4 мг, 4,00 экв.) и 4Å молекулярных сит (10,0 мг, 1,00 экв.) в ДМФА (1,00 мл) перемешивали при 40 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 13%-43%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,50 мг, выход 5,7%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,15 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,0

Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,64 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,57-7,55 (м, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 4,66-4,53 (м, 3H), 4,42-4,20 (м, 2H), 4,01-3,81 (м, 1H), 3,75-3,45 (м, 4H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,37-2,02 (м, 10H), 1,90-1,72 (м, 3H), 1,61-1,50 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,0.

ПРИМЕР 248



1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-илсульфамат



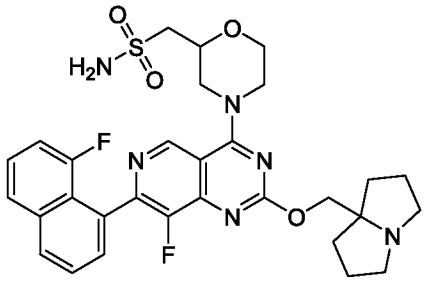
[0000825] Стадия A. бензил-3-(сульфамоилокси)пиперидин-1-карбоксилат: К раствору бензил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) и сульфамоилхлорида (442 мг, 1,8 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли TEA (1,08 г, 1,48 мл, 5,0 экв.), смесь перемешивали при 15 °C в течение 8 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 × 50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 24% - 54%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 33%) в виде светло-желтого масла; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 315,2.

[0000826] Стадия B. пиперидин-3-илсульфамат: К смеси бензил-3-(сульфамоилокси)пиперидин -1-карбоксилата (100 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%), реакционную смесь перемешивали при 15 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). После завершения реакции реакционную

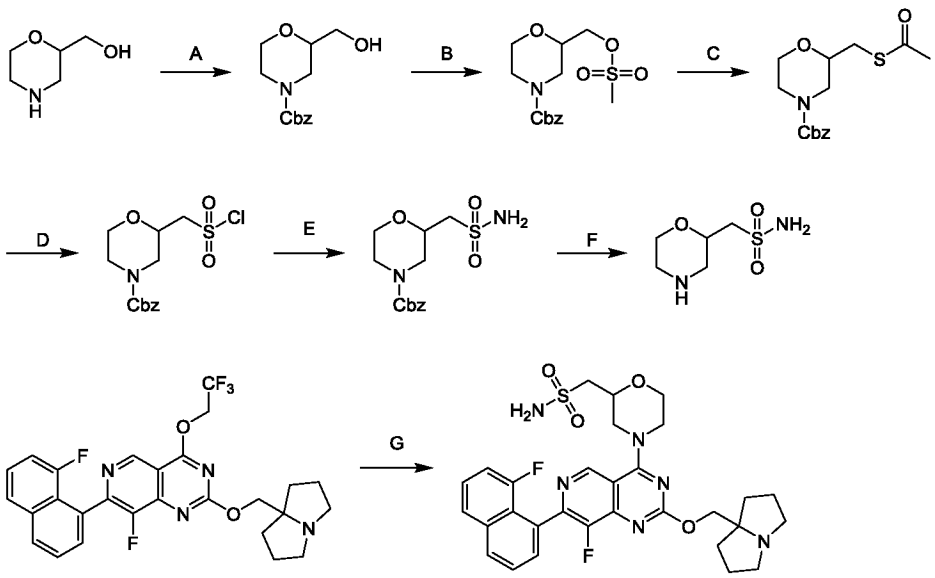
смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0000827] Стадия C. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-илсульфамат: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 1,0 экв.), пиперидин-3-илсульфамата (25,5 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (36,5 мг, 49,2 мкл, 3,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали с получением остатка, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), а затем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN], B%: 13% - 43%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3,85 мг, выход 6% за две стадии) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,15 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (м, 1H), 7,64 - 7,59 (м, 1H), 7,57 - 7,50 (м, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 4,62 (шир. с, 2H), 4,39 - 3,99 (м, 3H), 3,52 - 3,37 (м, 4H), 3,16 - 3,00 (м, 2H), 2,31 - 2,17 (м, 3H), 2,10 (шир. дд, *J* = 6,0, 12,4 Гц, 8H), 1,87 - 1,74 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 611,3.

ПРИМЕР 249



1-(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метансульфонамид



[0000828] Стадия A. бензил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилат: Смесь морфолин-2-илметанола (1 г, 1 экв., соль HCl) и $NaHCO_3$ (1,37 г, 2,5 экв.) в воде (10 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 20 °C в течение 0,1 часа. Бензилкарбонохлоридат (1,20 г, 1,1 экв.) добавляли по каплям, а смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 3:1] с получением указанного в заголовке соединения (1,18 г, выход 71%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 7,37-7,31 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,02 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,91 (шир. д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,56-3,43 (м, 4H), 3,01 (шир. с, 1H), 2,78 (шир. с, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+Na]: m/z = 274,2.

[0000829] Стадия B. бензил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат: К раствору бензил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (1,18 г, 1 экв.) и TEA (1,02 г, 2,1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли MsCl (1,03 г, 1,9 экв.) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 10 °C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) при 0 °C. ДХМ фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, неочищенное) в виде светло-желтого масла.

[0000830] Стадия C. бензил-2-((ацетилтио)метил)морфолин-4-карбоксилат: Смесь бензил-2-(((метилсульфонил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилата (1,65 г, неочищенный) и ацетилсульфанил калия (660 мг, 1,2 экв.) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 95 °C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), водой (300 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным

раствором хлорида натрия (3 × 20 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 1:9] с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, выход 79% за две стадии) в виде светло-желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+Na): m/z = 332,1.

[0000831] Стадия D. бензил-2-((хлорсульфонил)метил)морфолин-4-карбоксилат: К раствору бензил-2-((ацетилтио)метил)морфолин-4-карбоксилата (1,15 г, 1 экв.) в AcOH (18 мл) и воде (2 мл) порциями добавляли NCS (1,62 г, 3,3 экв.). Смесь выливали в воду (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 × 30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, неочищенное) в виде светло-желтого масла.

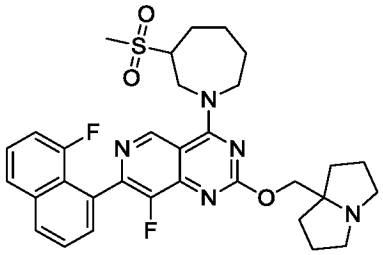
[0000832] Стадия E. бензил-2-(сульфамоилметил)морфолин-4-карбоксилат: Бензил-2-((хлорсульфонил)метил)морфолин-4-карбоксилат (1,4 г, неочищенное) в ТГФ (15 мл) добавляли в $NH_3 \cdot H_2O$ (20 мл, чистота 25%) по каплям, поддерживая температуру ниже 5 °C. Смесь перемешивали между 5 и 15 °C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (4 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 8:17] с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 85% за две стадии) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,40-7,32 (м, 5H), 5,15 (шир. с, 2H), 4,96 (шир. с, 2H), 4,14-3,94 (м, 4H), 3,63 (шир. т, J = 10,8 Гц, 1H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,05 (шир. с, 1H), 2,83 (шир. с, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+Na]: m/z = 315,1.

[0000833] Стадия F. морфолин-2-илметансульфонамид: К раствору бензил-2-(сульфамоилметил)морфолин-4-карбоксилата (300 мг, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (60 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и продували H_2. Смесь перемешивали при 10 °C в течение 2,5 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) перед тем, как фильтровали через слой целита. Фильтр-прессную лепешку промывали ТГФ/MeOH 1:1 (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 100%, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 6,79 (шир. с, 2H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,70 (тд, *J* = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 3,45 (дт, *J* = 3,2, 10,8 Гц, 1H), 3,34 (шир. с, 1H), 3,10-3,06 (м, 2H), 2,90 (дд, *J* = 2,0, 12,0 Гц, 1H), 2,64-2,62 (м, 2H), 2,41 (шир. дд, *J* = 10,0, 12,0 Гц, 1H).

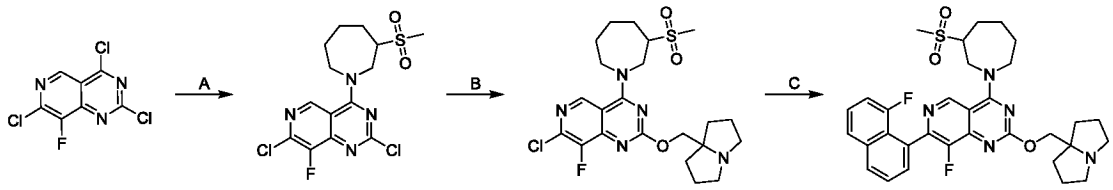
[0000834] Стадия G. 1-(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)морфолин-2-ил)метансульфонамид: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (80 мг, 1 экв.), морфолин-2-илметансульфонамида (55 мг, неочищенный), DIPEA (58,6 мг, 3,0 экв.)

и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 40 °C в течение 14 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 12%-42%, 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (29,7 мг, выход 30%, 0,5 соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,16 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 7,2, 14,8 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,6, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (шир. дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,02 (шир. т, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,63 (шир. дд, *J* = 6,4, 12,0 Гц, 1H), 4,55-4,46 (м, 2H), 4,31-4,18 (м, 1H), 4,05 (шир. д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,54-3,43 (м, 5H), 3,17-3,03 (м, 2H), 2,29 (тд, *J* = 6,4, 12,8 Гц, 2H), 2,14-2,10 (м, 4H), 2,04-1,99 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 611,4.

ПРИМЕР 250



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин



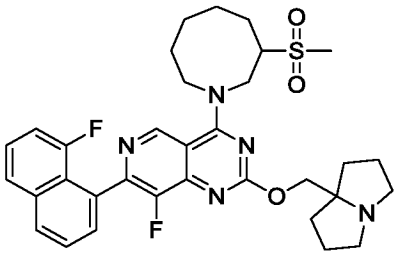
[0000835] Стадия A. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-(метилсульфонил)азепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (215 мг, 1,0 экв.), 3-метилсульфонилазепана (200 мг, 1,1 экв., HCl) в ТГФ (1 мл) добавляли DIEA (550 мг, 5,0 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 393,3.

[0000836] Стадия B. 7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-метилсульфонилазепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (470 мг, 1,0 экв.), 1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметанола (337 мг, 2,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (200 мг) в диоксане (2,5 мл) добавляли DIEA (463 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3

× 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 29,9%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 498,1.

[0000837] Стадия C. 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-(1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметокси)-4-(3-метилсульфонилазепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), Cs_2CO_3 (1,5 M, 402 мкл, 3,0 экв.) и cataCXium® A Pd G3 (14,6 мг, 0,1 экв.) в метоксициклопентане (1,5 мл) добавляли 2-(8-фтор-1-нафтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (71,0 мг, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN]; B%: 18%-48%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (21,4 мг, выход 17%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,65-7,49 (м, 2H), 7,25-7,10 (м, 1H), 4,93 (шир. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,33-4,21 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,15 (д, *J* = 2,0 Гц, 3H), 2,99-2,85 (м, 2H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 3H), 2,14-2,02 (м, 3H), 2,02-1,92 (м, 3H), 1,91-1,78 (м, 3H), 1,52-1,36 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,0.

Пример 251:

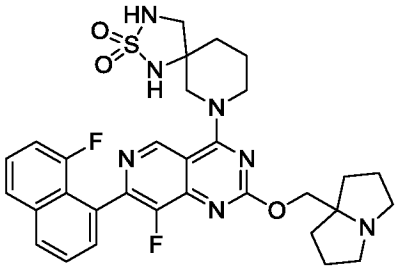


8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

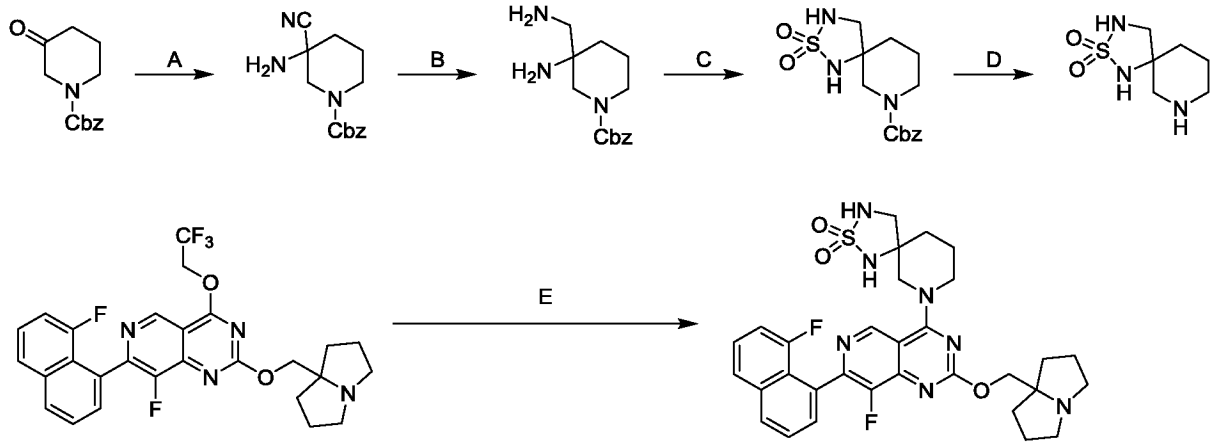
[0000838] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 250. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,25 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 4,4, 6,8 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 1H), 5,12 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,64-4,51 (м, 3H), 3,98-3,79 (м, 3H), 3,47-3,36 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,07-2,97 (м, 2H),

2,52-2,38 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 2H), 2,16-2,08 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 4H), 2,00-1,88 (м, 3H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,2.

ПРИМЕР 252



7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



[0000839] Стадия A. <u>бензил-3-амино-3-циано-пиперидин-1-карбоксилат:</u> Смесь бензил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,0 г, 1,0 экв.) и NH_4Cl (9,17 г, 4,0 экв.) в изопропиловом спирте (60 мл) и $NH_3•H_2O$ (120 мл) добавляли KCN (10,1 г, 3,61 экв.) одной порцией при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл), а водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), и сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, выход 89%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, 2M+1): m/z = 519,2.

[0000840] Стадия B. <u>бензил-3-амино-3-(аминометил)пиперидин -1-карбоксилат</u>: Смесь бензил-3-амино-3-циано-пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.), NH_3•MeOH (1,00 мл, чистота 20%, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и Ni Ренея (30,0 мг) перемешивали при 25 °C в течение 5 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм;

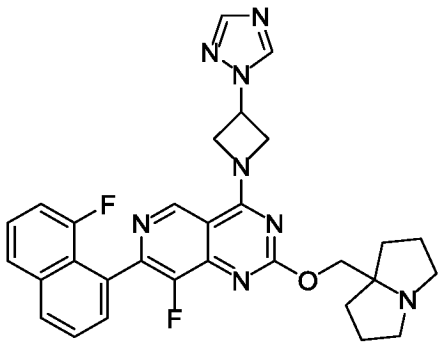
подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN]; B%: 9% - 39%, 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 45%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d_4) δ = 7,38-7,30 (м, 5H), 5,23-5,03 (м, 2H), 3,45 (шир. с, 3H), 3,19 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 2,78-2,63 (м, 1H), 2,49 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 1,66-1,40 (м, 4H).

[0000841] Стадия C. бензил-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат-2,2-диоксид: К перемешиваемому раствору сульфамиду (109 мг, 10,0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли бензил-3-амино-3-(аминометил)пиперидин -1-карбоксилат (30,0 мг, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение еще 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота), / ACN] B%: 22% - 52%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d_4) δ = 7,35 (с, 5H), 5,62 (шир. д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 5,13 (шир. с, 2H), 5,03 (шир. с, 1H), 3,65 (шир. д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,58-3,31 (м, 4H), 3,22-3,11 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,54 (шир. дд, *J* = 2,8, 7,2 Гц, 1H).

[0000842] Стадия D. 2λ^6-тиа-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К смеси бензил-2,2-диоксо-2λ^6- тиа-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (15,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (3,00 мг, чистота 10%), а затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (17,0 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

[0000843] Стадия E. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (15,0 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (11,0 мг, 3,0 экв.) и 2λ^6-тиа-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид (16,2 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] B%: 15%-45%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4,74 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,61 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J* = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,68-4,58 (м, 2H), 4,55-4,33 (м, 2H), 3,90- 3,72 (м, 2H), 3,56-3,39 (м, 3H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,26 (тд, *J* = 6,4, 12,4 Гц, 2H), 2,17-1,89 (м, 10H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,3.

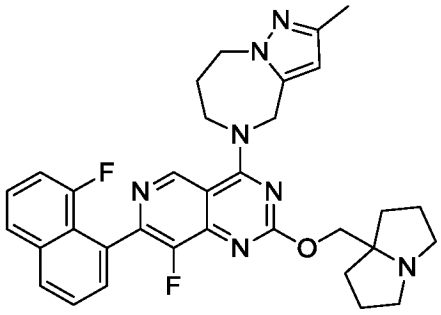
Пример 253



4-(3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин

[0000844] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 8,96 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (т, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,60 (дд, *J* = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,52 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,90 - 5,78 (м, 1H), 5,55 - 4,94 (м, 4H), 4,43 (с, 2H), 3,37 - 3,32 (м, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 2H), 2,20 - 2,11 (м, 2H), 2,09 - 1,90 (м, 4H), 1,90 - 1,81 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = -115,14, -140,68; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 555,3.

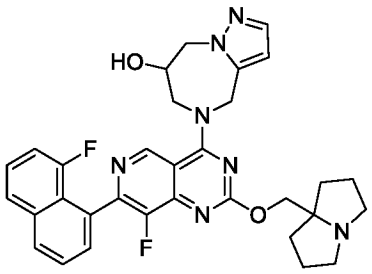
ПРИМЕР 254



8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0000845] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,25 (с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J* = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,20 (дд, *J* = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,29-5,14 (м, 2H), 4,71-4,61 (м, 2H), 4,49-4,37 (м, 4H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 2H), 2,28-2,07 (м, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 582,3.

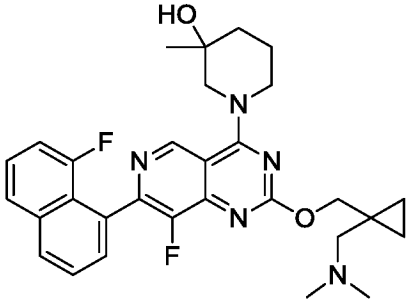
ПРИМЕР 255



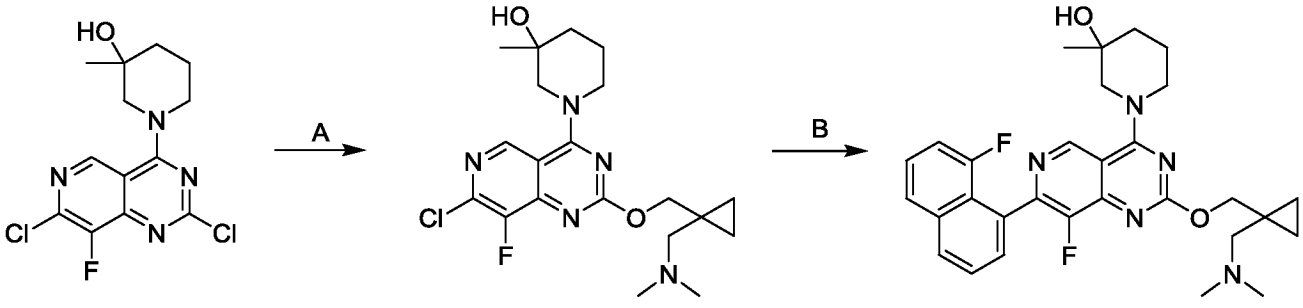
5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-7-ол

[0000846] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,42 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,2 Гц,1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,43 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 6,60-6,50 (м, 1H), 5,60-5,45 (м, 1H), 5,14-5,00 (м, 1H), 4,67-4,55 (м, 2H), 4,54-4,44 (м, 1H), 4,43-4,27 (м, 4H), 3,20-3,09 (м, 2H), 2,82-2,73 (м, 2H), 2,15-2,04 (м, 2H), 2,02-1,85 (м, 4H), 1,84-1,74 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 584,3.

ПРИМЕР 256



1-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

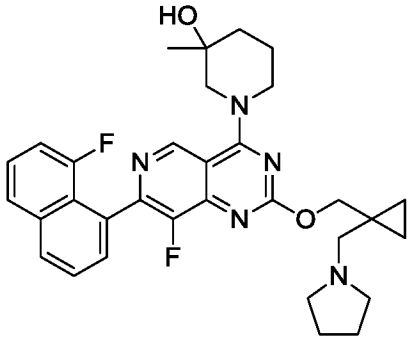


[0000847] Стадия A. 1-(7-хлор-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 1 экв.), (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (78 мг, 1 экв.), DIPEA (195 мг, 2,5 экв.) и 4Å молекулярных сит (40 мг) в диоксане (2,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 14 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку

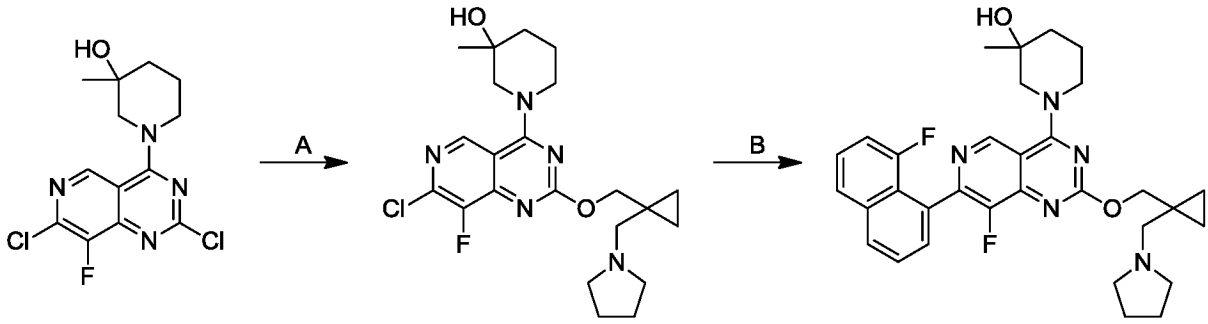
промывали ДХМ (20 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 3:1] с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 424,3.

[0000848] Стадия B. 1-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 1-(7-хлор-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (65 мг, 1 экв.), 2-(8-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50 мг, 184 мкмоль, 1,2 экв.), cataCXium® A Pd G3 (12 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 307 мкл, 3 экв.) в метоксициклопентане (1,5 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 2 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил 13:7], а затем препаративной ВЭЖХ [колонка: waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 43%-73%, 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (47,5 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,20 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,0, 12,8 Гц, 1H), 4,51 (шир. дд, *J* = 4,4, 9,6 Гц, 1H), 4,39-4,36 (м, 2H), 4,26 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,63 (дд, *J* = 2,0, 13,2 Гц, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 2,46-2,44 (м, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,18-2,14 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 5,6 Гц, 3H), 0,75-0,72 (м, 2H), 0,54-0,52 (м, 2H); 19F ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = -115, -141; ЖХМС (ИЭР, M+1): 534,4.

ПРИМЕР 257



1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

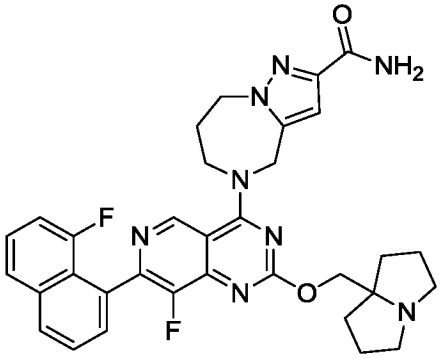


[0000849] Стадия A. 1-(7-хлор-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 1,0 экв.), (1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метанола (140 мг, 1,5 экв.), 4Å молекулярных сит (10,0 мг) в диоксане (1,5 мл) добавляли DIEA (234 мг, 315 мкл, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением указанного в заголовке соединения (93,0 мг, выход 33%) в виде желтого масла; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 450,1.

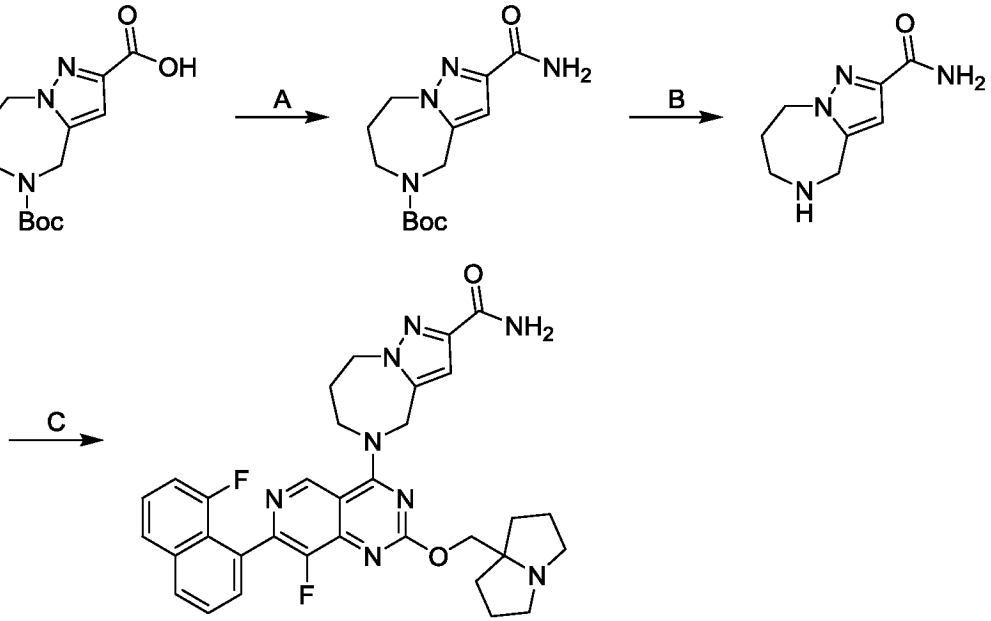
[0000850] Стадия B. 1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-(7-хлор-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50,0 мг, 1,0 экв.), 2-(8-фторнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (36,3 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 222 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (8,09 мг, 11,1 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN] B%: 12% - 42%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (19,9 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ 9,23 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,61 (дт, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,51 (м, 1H), 7,20 (ддд, *J* = 1,6, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,58 - 4,46 (м, 2H), 4,43 - 4,37 (м,

1H), 4,30 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,62 (дд, *J* = 2,0, 13,2 Гц, 1H), 3,43 (шир. т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,30 - 3,05 (м, 6H), 2,22 - 2,10 (м, 1H), 2,00 (шир. с, 4H), 1,88 - 1,74 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 4,4 Гц, 3H), 0,90 - 0,75 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 560,2.

ПРИМЕР 258



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

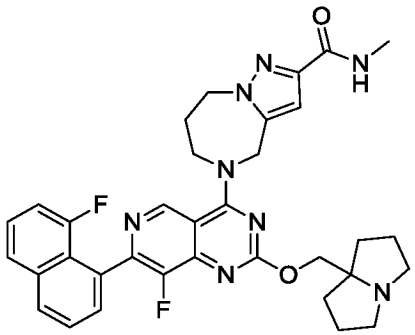


[0000851] Стадия A. трет-бутил-2-карбамоил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 1,0 экв.), TEA (2,16 г, 6,0 экв.) и HATU (2,70 г, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NH_4Cl (570 мг, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (800 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 281,2.

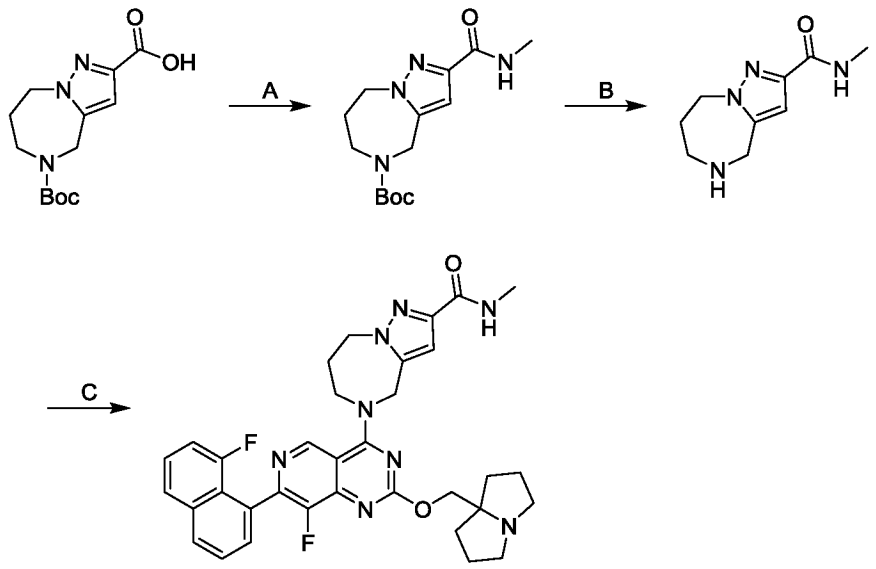
[0000852] Стадия B. 5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору трет-бутил-2-карбамоил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (800 мг, 1,0 экв.) в MeCN (8 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 16 мл, 22 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, неочищенного, HCl) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 180,1.

[0000853] Стадия C. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К смеси 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), 5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (408 мг, 10 экв., HCl) и 4Å молекулярные сита (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (487 мг, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 24 часов. Остаток фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота) / ACN] B%: 15% - 45%, 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (15,2 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,27-9,16 (м, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,35-5,16 (м, 2H), 4,58-4,45 (м, 6H), 3,56-3,43 (м, 2H), 3,17-3,04 (м, 2H), 2,57-2,35 (м, 2H), 2,28-2,19 (м, 2H), 2,18-2,03 (м, 4H), 2,02-1,92 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 611,2.

ПРИМЕР 259



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид



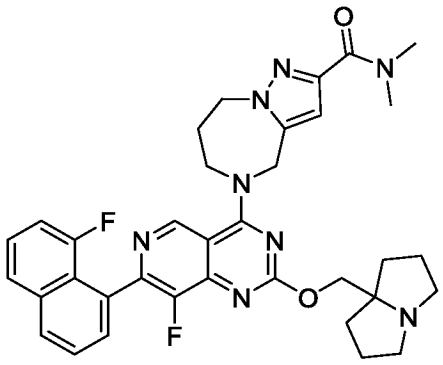
[0000854] Стадия A. трет-бутил-2-(метилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 1,0 экв.), TEA (2,16 г, 6,0 экв.) и HATU (2,70 г, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли метиламин (720 мг, 3,0 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (900 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 295,0.

[0000855] Стадия B. N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору трет-бутил-2-(метилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (900 мг, 1,0 экв.) в MeCN (9 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 18 мл, 23 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+): m/z = 194,2.

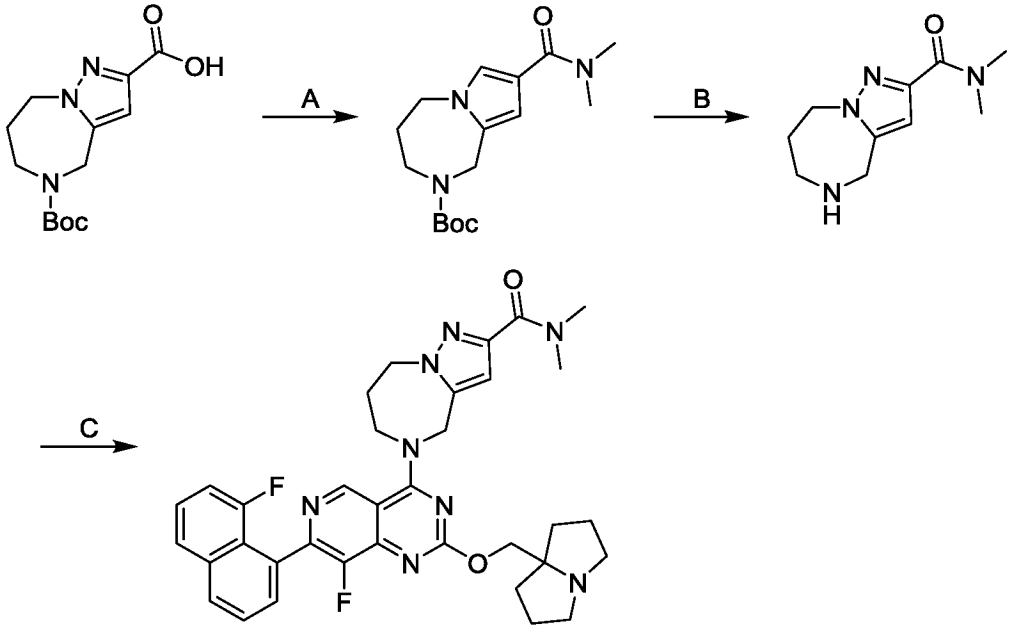
[0000856] Стадия C. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (435 мг, 10 экв., HCl) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (487 мг, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Остаток фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота) / ACN] B%: 15%-45%, 7 минут] с получением указанного в заголовке

соединения (60,1 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,37-5,13 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,54-4,42 (м, 4H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,20 (тд, *J* = 6,0, 11,6 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,45 (шир. с, 2H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,1.

ПРИМЕР 260



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид



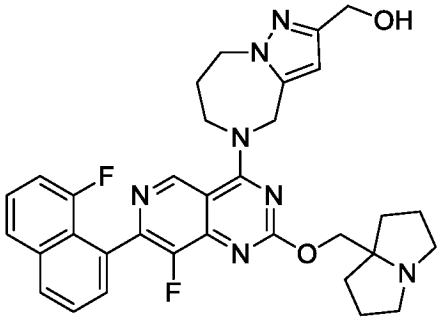
[0000857] Стадия A. трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты(1,00 г, 1,0 экв.), TEA (1,08 г, 3,0 экв.) и HATU (2,70 г, 7,11 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли диметиламин (2 М в ТГФ, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-

фазной хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 309,0.

[0000858] Стадия B. N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата (1,00 г, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 20 мл, 25 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, неочищенное, HCl) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+): m/z = 208,3.

[0000859] Стадия C. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (461 мг, 10 экв., HCl) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (487 мг, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 24 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; A: вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN] B%: 15% - 45%, 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (7,28 мг, выход 6,02%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,19 (с, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,23-7,13 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,38-5,15 (м, 2H), 4,58-4,52 (м, 2H), 4,46 (шир. т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,94-2,80 (м, 2H), 2,50-2,38 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,06-1,91 (м, 4H), 1,90-1,79 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 639,1.

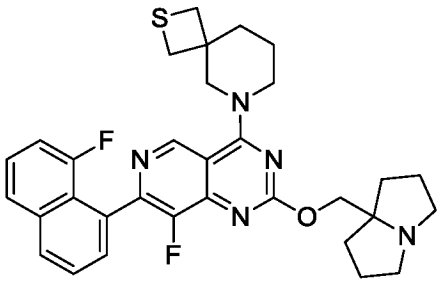
ПРИМЕР 261



(5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)метанол

[0000860] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,24 (с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,3-5,17 (м, 2H), 4,56 (д, *J* = 17,6 Гц, 4H), 4,44 (шир. д, *J* = 6,0 Гц, 4H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,20 (тд, *J* = 6,0, 11,6 Гц, 2H), 2,42 (шир. с, 2H), 2,33-2,25 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 598,3.

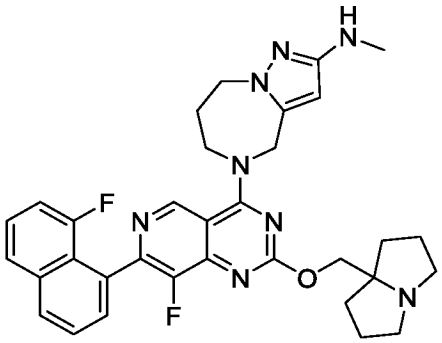
ПРИМЕР 262



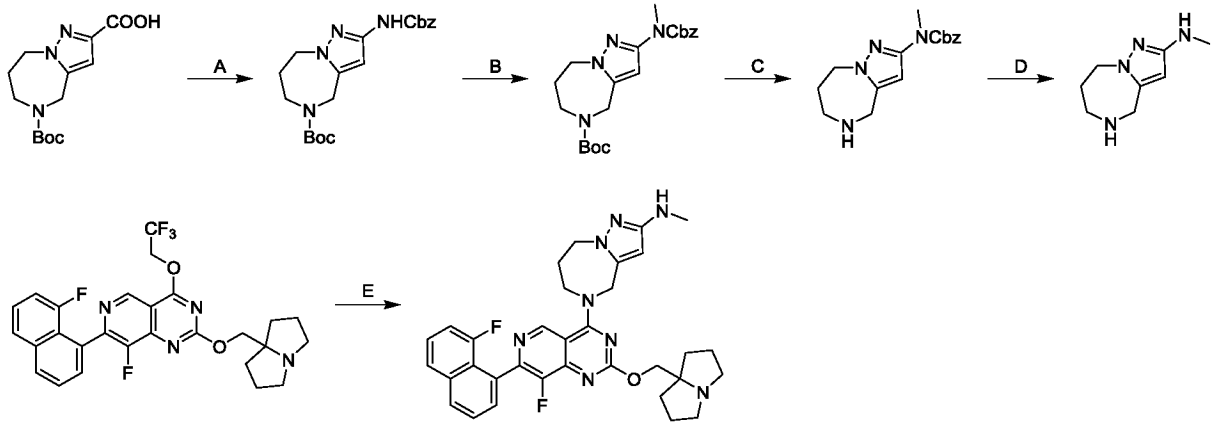
6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.5]нонан

[0000861] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,14 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,62 (дд, *J* = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,43-4,36 (м, 2H), 4,02 (шир. дд, *J* = 4,4, 6,0 Гц, 2H), 3,46-3,43 (м, 2H), 3,16 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,90 (т, *J* = 9,2 Гц, 2H), 2,22-2,17 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 4H), 1,97-1,93 (м, 4H), 1,83-1,77 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 574,3.

ПРИМЕР 263



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин



[0000862] Стадия A. трет-бутил-2-(бензилоксикарбониламино)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5- a][1,4]диазепин-5-карбоксилат: Смесь 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,0 экв.), 4Å MS (300 мг) и TEA (539 мг, 3,0 экв.) в толуоле (5 мл) и BnOH (1,15 г, 6,0 экв.) перемешивали при 110 °C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. А затем смесь охлаждали до 15 °C и добавляли DPPA (734 мг, 1,5 экв.) при 15 °C. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 42%) в виде серого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 387,2.

[0000863] Стадия B. трет-бутил-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5- a][1,4]диазепин-5-карбоксилат: Смесь трет-бутил-2-(бензилоксикарбониламино)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (100 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (179 мг, 5,0 экв.) и MeI (220 мг, 6,0 экв.). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (85,0 мг, выход 82%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 401,3.

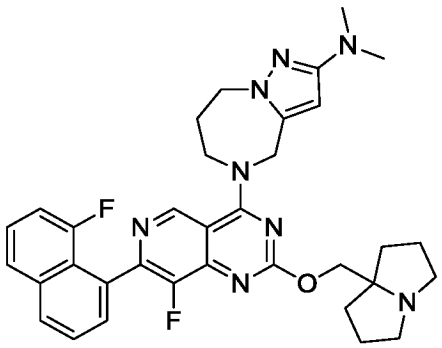
[0000864] Стадия C. бензил-N-метил-N-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)карбамат: К раствору трет-бутил-2-[бензилоксикарбонил(метил)амино]-4,6,7,8- тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-

карбоксилата (85,0 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 0,5 мл, 9,42 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. pH смеси доводили до 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$, а полученную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества.

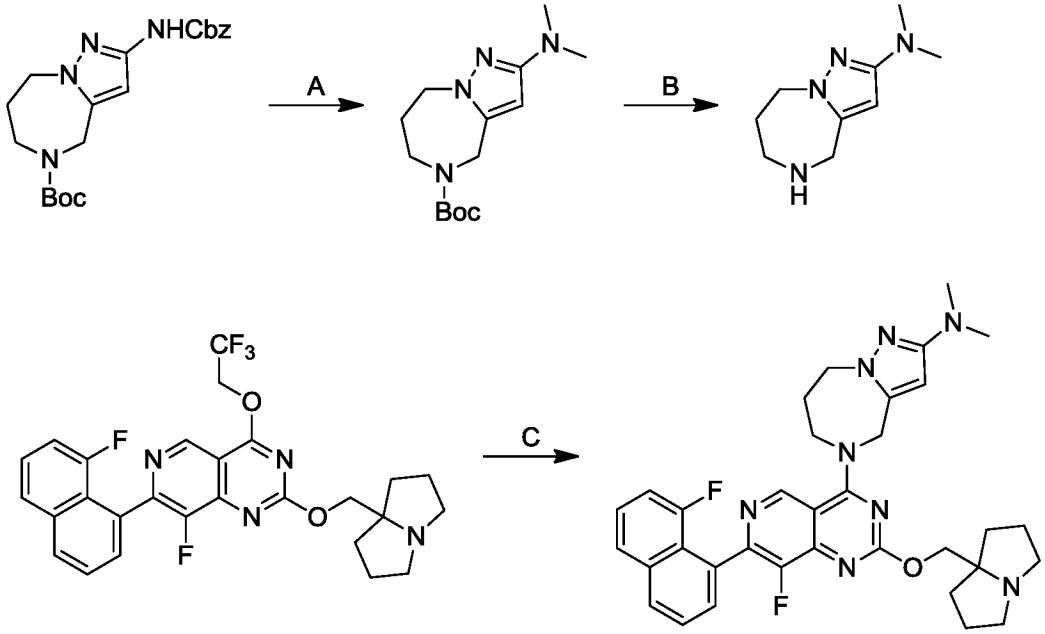
[0000865] Стадия D. N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К смеси бензил N-метил-N-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)карбамата (60,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (15,0 мг, чистота 10%). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) перед тем, как фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ / MeOH 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 5,41 (с, 1H), 4,24-4,11 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,82-1,74 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 167,3.

[0000866] Стадия E. 5-[8-фтор-7-(8-фтор-1-нафтил)-2-(1,2,3,5,6,7-гексагидропирролизин-8-илметокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-N-метил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К раствору N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (31,3 мг, 10 экв.), 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (10,0 мг, 1,0 экв.), DIEA (7,31 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (0,05 мл) дегазировали и перемешивали при 50 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C 18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], B%: 12% - 42%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (3,84 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,23 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 8,0, 13,2 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,18-5,06 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,37 (шир. с, 2H), 4,30-4,21 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,39 (шир. с, 2H), 2,17 (шир. дд, *J* = 6,0, 12,0 Гц, 2H), 2,04 (дт, *J* = 6,4, 13,2 Гц, 4H), 1,91 (шир. дд, *J* = 6,8, 12,8 Гц, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 597,4.

ПРИМЕР 264



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин



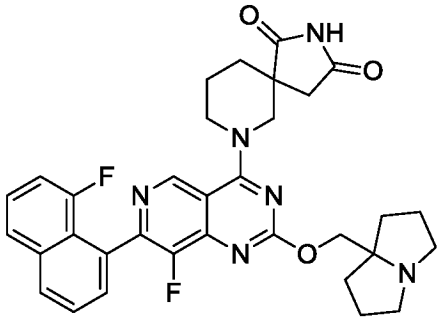
[0000867] Стадия A. трет-бутил-2-(диметиламино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору трет-бутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата (589 мг, 1,0 экв.) и HCHO (371 мг, чистота 37%, 3,0 экв.) в MeOH (20,0 мл) добавляли Pd/C (500 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и продували H_2 3 раза, а затем перемешивали при 25 °C в течение 1 часа в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (202 мг, выход 43%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 281,2.

[0000868] Стадия B. N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К раствору трет-бутил-2-(диметиламино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата (170 мг, 1,0 экв.) в MeCN (3,00 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 6,00 мл, 39,6 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа.

Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, неочищенное, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0000869] Стадия C. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К смеси N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (129 мг, 4,5 экв., HCl) и DIEA (170 мг, 10,0 экв.) добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (70,0 мг, 1,0 экв.) и ДМФА (0,5 мл). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 14 часов. Смесь разбавляли ДМФА (1,5 мл) и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1 % муравьиная кислота)/ACN] B%: 15%-45%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг, выход 2,7% за две стадии) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,23 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 0,8, 6,8 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, *J* = 0,8, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,21-5,06 (м, 2H), 4,43-4,33 (м, 4H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 2H), 2,81 (с, 6H), 2,45-2,32 (м, 2H), 2,20-2,08 (м, 2H), 2,07-1,92 (м, 4H), 1,91-1,80 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 611,4.

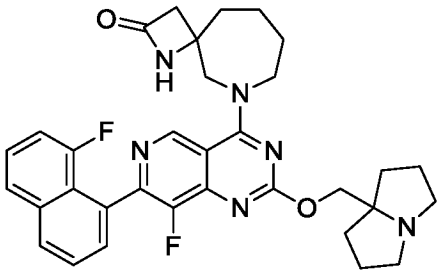
ПРИМЕР 265



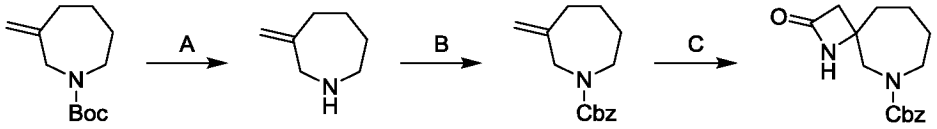
7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-1,3-дион

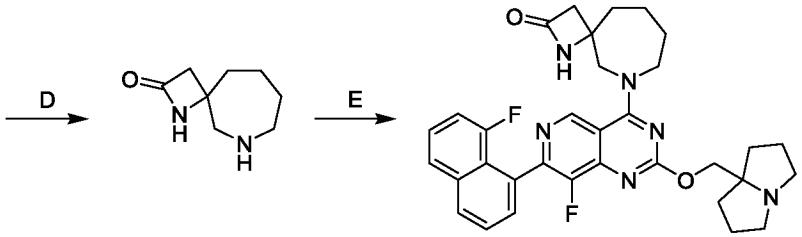
[0000870] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,12 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (м, 1H), 7,62 (ддд, *J* = 0,8, 7,2, 10,8 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, *J* = 1,6, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,66 (шир. дд, *J* = 6,0, 13,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,42 (шир. дд, *J* = 5,2, 12,8 Гц, 1H), 3,95 (дт, *J* = 3,2, 10,4 Гц, 1H), 3,82 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,59 - 3,47 (м, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 2H), 2,97 (дд, *J* = 12,0, 18,0 Гц, 1H), 2,68 (д, *J* = 18,0 Гц, 1H), 2,30 - 2,19 (м, 3H), 2,17 - 2,04 (м, 5H), 2,04 - 1,83 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 599,4.

ПРИМЕР 266



6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3,6]декан-2-он





[0000871] Стадия A. 3-метиленазепан: К раствору трет-бутил-3-метиленазепан-1-карбоксилата (1,50 г, 1,0 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 10,0 мл, 5,63 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. После завершения реакции остаток концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, неочищенное, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0000872] Стадия B. бензил-3-метиленазепан-1-карбоксилат: К раствору 3-метиленазепана (1,50 г, 1,0 экв., HCl) и DIEA (6,57 г, , 5,0 экв.) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли CbzCl (2,60 г, 1,50 экв.). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 3 часов. Остаток концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,70 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

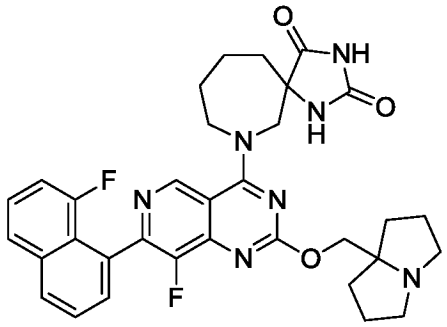
[0000873] Стадия C. бензил-2-оксо-1,6-диазаспиро[3.6]декан-6-карбоксилат: К раствору бензил-3-метиленазепан-1-карбоксилата (2,70 г, 1,0 экв.) в толуоле (60,0 мл) добавляли раствор сульфоизоцианатного хлорида (1,71 г, 1,10 экв.) в толуоле (20,0 мл) по каплям при 0 °C. После добавления смесь перемешивали при 20 °C в течение 20 часов. После завершения реакции смесь медленно добавляли к энергично перемешиваемому раствору Na_2SO_3 (3,0 г) и K_2CO_3 (20 г) в воде (60,0 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 4 часов. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3, петролейный эфир/этилацетат 10:1, затем этилацетат/метанол 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, выход

36% за три стадии) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,46-7,29 (м, 5H), 5,26-5,02 (м, 2H), 3,87-3,52 (м, 3H), 3,36-3,15 (м, 1H), 2,98-2,59 (м, 2H), 1,96-1,70 (м, 4H), 1,65-1,43 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M-41, 2M+1): m/z = 247,1, 577,4.

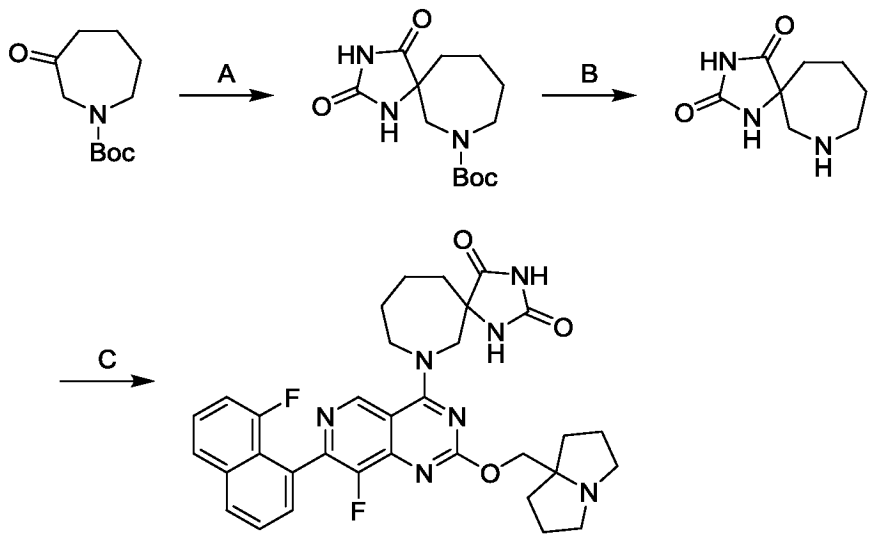
[0000874] Стадия D. 1,6-диазаспиро[3.6]декан-2-он: К раствору бензил-2-оксо-1,6-диазаспиро[3.6]декан-6-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

[0000875] Стадия E. 6-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.6]декан-2-он: К раствору 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (65,0 мг, 1,0 экв.) и DIEA (110 мг, 149 мкл, 7,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 1,6-диазаспиро[3.6]декан-2-он (94,5 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], B%: 20%-50%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (32,1 мг, выход 43% за две стадии) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,22 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 7,2, 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,85-4,78 (м, 2H), 4,46-4,35 (м, 2H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 2H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,10 (дд, *J* = 3,6, 14,8 Гц, 1H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,82 (дд, *J* = 3,6, 14,8 Гц, 1H), 2,25- 2,09 (м, 4H), 2,08-1,94 (м, 6H), 1,94-1,84 (м, 3H), 1,83-1,72 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 585,4.

ПРИМЕР 267



7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион



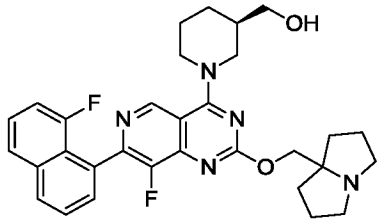
[0000876] Стадия A. трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-7-карбоксилат: К раствору трет-бутил-3-оксоазепан-1-карбоксилата (2,00 г, 1,0 экв.), $(NH_4)_2CO_3$ (2,70 г, 3,0 экв.) в EtOH (10 мл) и воде (10 мл) добавляли KCN (1,12 г, 1,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 11,39-9,68 (м, 1H), 7,97-7,52 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,29-3,12 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 3H), 1,64-1,47 (м, 3H), 1,45-1,31 (м, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 284,0.

[0000877] Стадия B. 1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион: К раствору трет-бутил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-7-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2,5 мл, 5,6 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, неочищенное, соль HCl) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+): m/z = 183,1.

[0000878] Стадия C. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), 1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-диона (345 мг, 10 экв.), DIEA (487 мг, 20 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 24 часов. Остаток фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)/ACN] B%: 15% - 45%, 7 минут] с получением указанного в заголовке соединения (32,7 мг, 52,9 мкмоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,30 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H),

7,65-7,59 (м, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J* = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 4,98 (дд, *J* = 11,6, 14,2 Гц, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 2H), 3,61 (кд, *J* = 6,0, 11,6 Гц, 2H), 3,24-3,10 (м, 2H), 2,32-2,19 (м, 4H), 2,19-2,08 (м, 6H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,95-1,70 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 614,1.

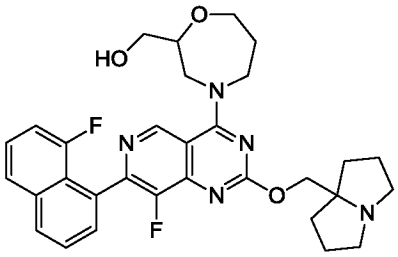
ПРИМЕР 268



(R)-(1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метанол

[0000879] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,11 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,52 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,76 - 4,58 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,60 (дд, *J* = 4,8, 11,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,44 (м, 2H), 3,42 - 3,32 (м, 3H), 3,03 - 2,94 (м, 2H), 2,24 - 2,14 (м, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 5H), 1,98 - 1,88 (м, 4H), 1,84 - 1,73 (м, 1H), 1,53 - 1,41 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+H]: m/z = 546,3.

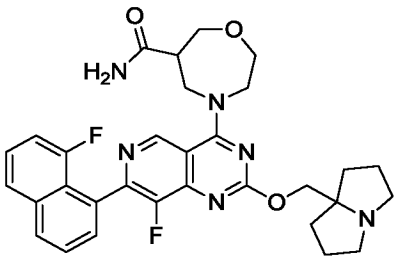
ПРИМЕР 269



(4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-2-ил)метанол

[0000880] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (дт, *J* = 2,8, 7,2 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,63-4,55 (м, 2H), 4,39-4,29 (м, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 4,16 (тд, *J* = 4,0, 12,8 Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,64-3,53 (м, 3H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,36-2,22 (м, 3H), 2,20-2,08 (м, 5H), 2,06-1,99 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 562,3.

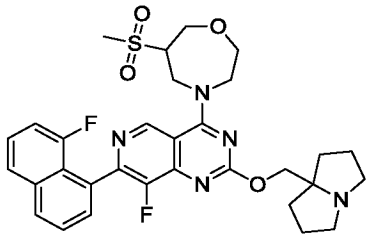
ПРИМЕР 270



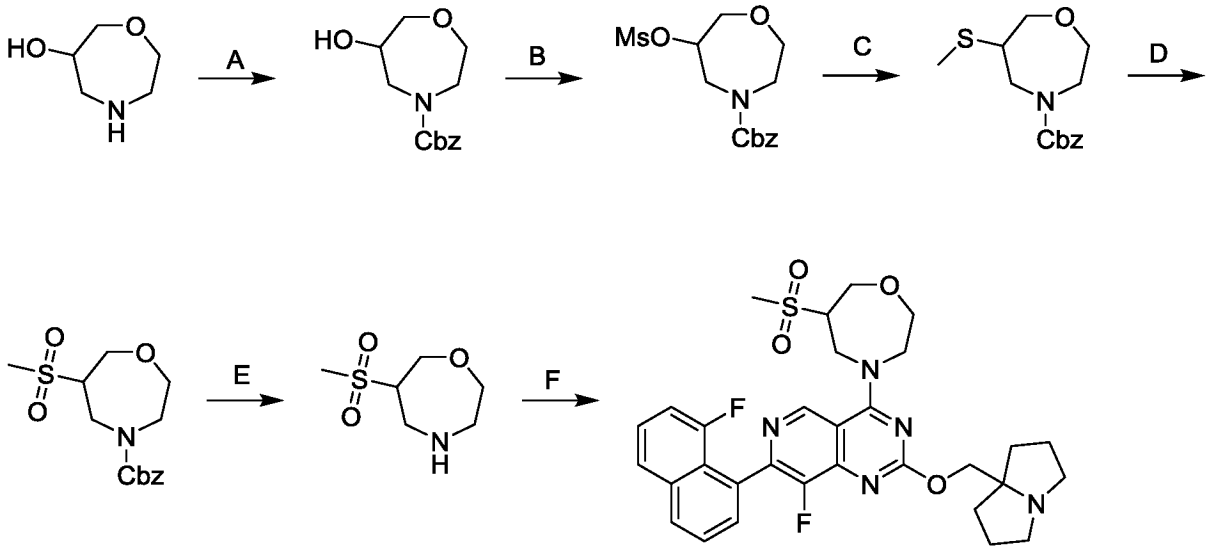
4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-карбоксамид

[0000881] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (дт, *J* = 2,8, 7,6 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 7,6 Гц, 1H), 7,19 (тд, *J* = 6,8, 13,2 Гц, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,60 (шир. с, 2H), 4,44-4,33 (м, 1H), 4,26-4,05 (м, 5H), 3,93-3,79 (м, 1H), 3,72-3,59 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 3H), 2,37-2,25 (м, 2H), 2,25-2,12 (м, 4H), 2,12-2,02 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 575,2.

ПРИМЕР 271



4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-1,4-оксазепан



[0000882] Стадия A. <u>бензил 6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилат</u>: К раствору 1,4-оксазепан-6-ола (539 мг, 1,0 экв.) и DIEA (1,78 г, 3,0 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли CbzCl (1,18 г, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, а

затем нагревали до 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (20 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 8 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, выход 56,40%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,43 - 7,27 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 5,03 - 4,96 (м, 1H), 3,89 - 3,43 (м, 7H), 3,32 - 3,19 (м, 1H), 3,09 (дт, *J* = 8,0, 13,9 Гц, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =252,2.

[0000883] Стадия B. <u>бензил-6-((метилсульфонил)окси)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат</u>: К раствору смеси бензил-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (400 мг, 1,0 экв.) и TEA (483 мг, 3,0 экв.) в ДХМ (8 мл) при 0 °C добавляли MsCl (645 мг, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 8 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (524 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0000884] Стадия C. <u>бензил-6-(метилтио)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат</u>: К раствору бензил-6-((метилсульфонил)окси)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (524 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0 °C добавляли MeSNa (335 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (8 мл) и водой (15 мл), а водный слой экстрагировали этилацетатом (8 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, выход 39,0%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,42 - 7,28 (м, 5H), 5,14 - 5,04 (м, 2H), 3,98 - 3,82 (м, 2H), 3,75 - 3,62 (м, 3H), 3,53 (м, 1H), 3,43 - 3,32 (м, 1H), 3,30 - 3,22 (м, 1H), 2,99 - 2,83 (м, 1H), 2,10 (с, 1H), 2,08 - 1,97 (м, 2H) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 282,1.

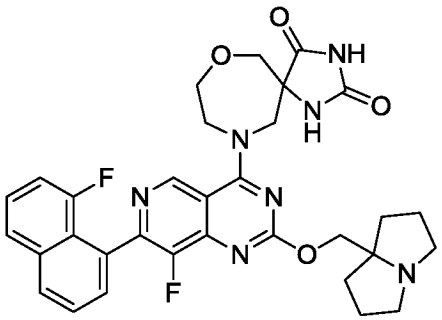
[0000885] Стадия D. бензил-6-(метилсульфонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат: К раствору бензил-6-метилсульфанил-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (170 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли *м-ХПБК* (368 мг, 3,0 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 (10 мл). Органическую фазу отделяли, а затем промывали $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, выход 76,0%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,45 - 7,29 (м, 5H), 5,17 - 5,08 (м, 2H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 3,85 - 3,75 (м, 2H), 3,67 - 3,48 (м, 3H), 3,42 - 3,34 (м, 1H), 3,30 - 3,21 (м, 1H), 2,98 (шир. д, *J* = 16,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 314,0.

[0000886] Стадия E. 6-(метилсульфонил)-1,4-оксазепан: К смеси бензил-6-(метилсульфонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (130 мг, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10% чистота) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H_2 трижды. Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 3 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 4,33 - 4,25 (м, 1H), 4,13 (дд, *J* = 5,6, 13,6 Гц, 1H), 3,87 - 3,80 (м, 1H), 3,66 - 3,58 (м, 1H), 3,48 - 3,38 (м, 2H), 3,28 - 3,19 (м, 1H), 2,99 - 2,95 (м, 3H), 2,95 - 2,86 (м, 2H).

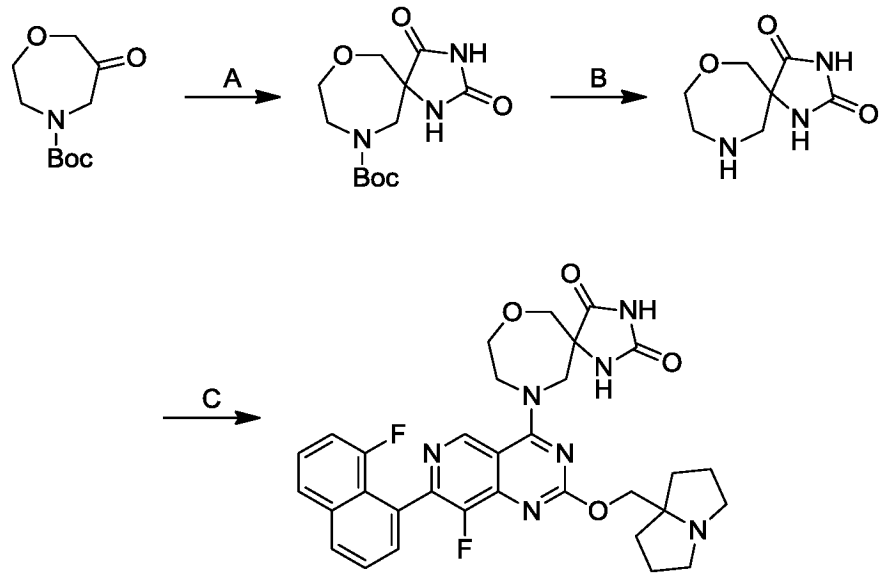
[0000887] Стадия F. 4-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-1,4-оксазепан: К раствору 6-(метилсульфонил)-1,4-оксазепана (54,1 мг, 2,9 экв.) в ДМФА (0,3 мл) добавляли DIEA (40,4 мг, 3,0 экв.), 4Å молекулярных сит (10 мг) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (60 мг, 1,0 экв., соль муравьиной кислоты). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] B%: 12%-42%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (25,4 мг, выход 39,3%) в виде белого твердого вещества; ^{1} 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,54 (шир. с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (дт, *J* = 3,8, 7,6 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J* = 7,2, 19,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,49 (м, 1H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 5,18 - 5,05 (м, 1H), 4,72 -

4,65 (м, 2H), 4,53 - 4,41 (м, 1H), 4,32 (тд, *J* = 4,8, 12,4 Гц, 1H), 4,24 - 4,10 (м, 5H), 4,05 (шир. д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,52 (м, 2H), 3,23 - 3,14 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,37 - 2,23 (м, 2H), 2,21 - 2,08 (м, 4H), 2,07 - 1,98 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,3.

ПРИМЕР 272



10-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-окса-1,3,10-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион

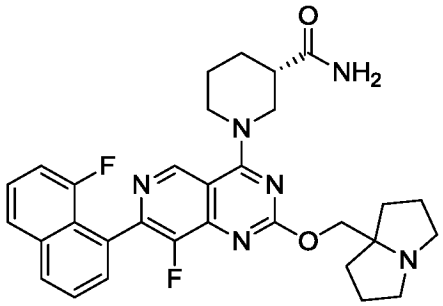


[0000888] Стадия A. трет-бутил-2,4-диоксо-10-окса-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-7-карбоксилат: К раствору трет-бутил-6-оксо-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (2,00 г, 1,0 экв.) и $(NH_4)_2CO_3$ (2,68 г, 3,0 экв.) в EtOH (10 мл) и воде (10 мл) добавляли KCN (907 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 11,55-9,81 (м, 1H), 8,23-8,09 (м, 1H), 3,82-3,62 (м, 5H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,46-3,41 (м, 1H), 1,44-1,34 (м, 9H); ЖХМС (ИЭР, M-100): m/z = 186,2.

[0000889] Стадия B. 7-окса-1,3,10-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион: К раствору трет-бутил-2,4-диоксо-10-окса-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-7-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) в MeCN (2,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 5 мл, 11,4 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, неочищенное, HCl) в виде белой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 186,2.

[0000890] Стадия C. 10-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-окса-1,3,10-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион: Смесь 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), 10-окса-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-диона (349 мг, 10 экв.), DIEA (487 мг, 20 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 96 часов. Остаток фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]; B%: 12% - 42%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (68,0 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,28 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 5,04 (дд, *J* = 14,4, 17,6 Гц, 1H), 4,59-4,54 (м, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 1H), 4,11-3,99 (м, 1H), 3,89 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H), 2,15 (квин. д, *J* = 7,2, 13,6 Гц, 4H), 2,09-1,97 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,4.

ПРИМЕР 273

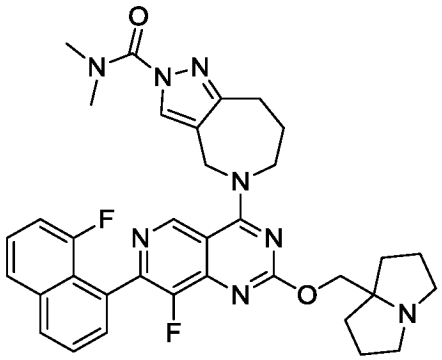


(S)-1-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин -3-карбоксамид

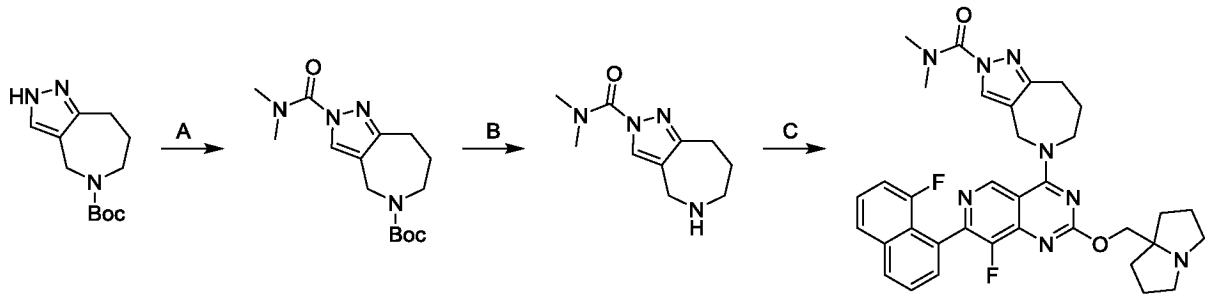
[0000891] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 84. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1H), 4,73 - 4,62 (м, 1H), 4,60 - 4,56 (м, 2H), 4,56 - 4,46 (м, 1H), 3,74 - 3,50 (м, 4H), 3,21 - 3,10 (м, 2H), 2,82 - 2,72 (м, 1H), 2,33 - 2,22 (м, 2H), 2,21 - 2,07 (м, 5H), 2,07 - 1,92 (м, 4H), 1,92 - 1,77 (м, 1H); HPLC:

>99% ee, Chiralcel IC-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм Подвижная фаза: A = гептан; B = 40% EtOH (0,05% DEA), Скорость потока: 1 мл/мин, 254 нм, t_R =6,421 мин; ЖХМС [ИЭР, M-55]: m/z = 559,3.

ПРИМЕР 274



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамид



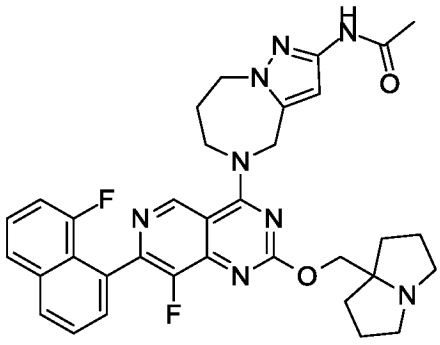
[0000892] Стадия A. трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-5(2H)-карбоксилат: Раствор трет-бутил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-5(2H)-карбоксилата (890 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (18 мл) добавляли NaH (300 мг, 2,0 экв.) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем в смесь добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (605 мг, 1,5 экв.), полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (50 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, выход 74,4%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,88 (шир. с, 1H), 4,42 - 4,24 (м, 2H), 3,75 - 3,60 (м, 2H), 3,33 - 3,13 (м, 6H), 2,94 - 2,84 (м, 2H), 1,91 - 1,77 (м, 2H), 1,50 - 1,33 (м, 9H).

[0000893] Стадия B. N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамид: К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-5(2H)-карбоксилата (860 мг, 1,0 экв.) в ACN (5 мл) при

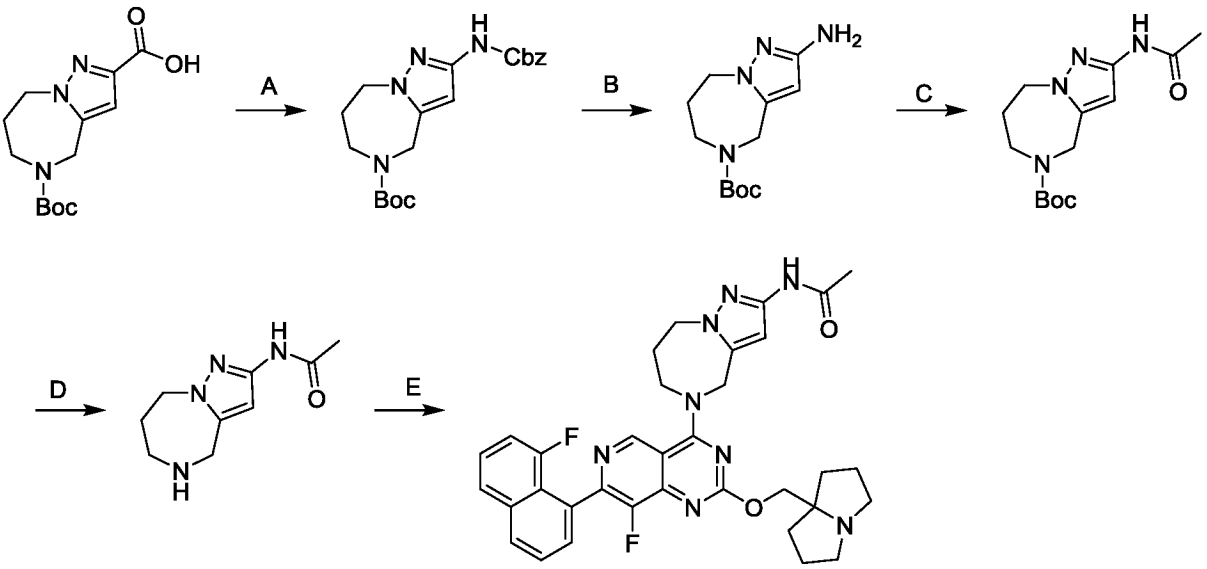
0 °C добавляли HCl•диоксан (4 М, 14,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (682 мг, неочищенное, HCl) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,15 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,57 - 3,52 (м, 2H), 3,19 (шир. с, 6H), 3,05 - 2,95 (м, 2H), 2,09 - 2,02 (м, 2H).

[0000894] Стадия C. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамид: К раствору N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамида (46,1 мг, 2,4 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (60,9 мг, 5,0 экв.), 4 Å молекулярные сита (5 мг) и 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (50 мг, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25 мм × 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,01% ТФУ)/ацетонитрил]; B%: 35%-55% на протяжении 7 мин]. Желаемые фракции собирали и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Смесь лиофилизировали с получением остатка. Остаток повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]; B%: 18%–48%, 7 мин]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг, выход 16,8%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,11 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,60 (дд, J = 0,8, 7,2 Гц, 1H), 7,52 (дт, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 5,20 - 5,03 (м, 2H), 4,46 - 4,39 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 2H), 3,18 (шир. с, 5H), 3,05 - 2,98 (м, 2H), 2,87 (тд, J = 6,4, 10,8 Гц, 2H), 2,31 - 2,23 (м, 2H), 2,19 - 2,08 (м, 2H), 1,98 (тк, J = 6,4, 12,6 Гц, 4H), 1,89 - 1,79 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 639,4.

ПРИМЕР 275



N-(5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)ацетамид



[0000895] Стадия A. трет-бутил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: Смесь 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (3 г, 1,0 экв.), 4Å молекулярных сит (1,00 г), TEA (3,24 г, 3,0 экв.) и BnOH (6,92 г, 6,0 экв.) в толуоле (50 мл) перемешивали при 110 °C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до 15 °C и добавляли DPPA (4,40 г, 1,5 экв.) при 15 °C. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (70 мл) и водой (200 мл), и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 10: 1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 50,0%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M-55]: m/z = 387,3.

[0000896] Стадия B. трет-бутил-2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: трет-бутил-2-(бензилоксикарбониламино)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилат (470 мг, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (10 мл) и наполняли N_2. К раствору добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь отфильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 84,9%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ХЛОРОФОРМ-d) δ = 5,66 - 5,45 (м, 1H), 4,41 - 4,26 (м, 2H), 4,21 - 4,16 (м, 2H), 3,76 - 3,40 (м, 4H), 1,90 - 1,83 (м, 2H), 1,42 (с, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 253,1.

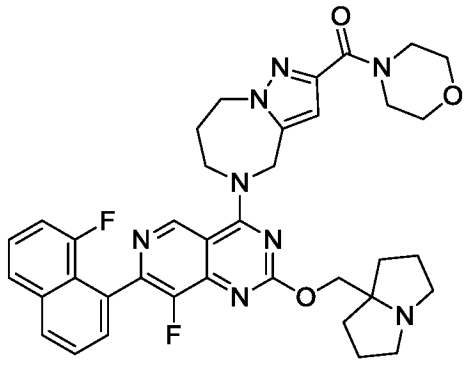
[0000897] Стадия C. трет-бутил-2-ацетамидо-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору трет-бутил-2-амино-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (270 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли TEA (325 мг, 3,0 экв.) и ацетилхлорид (126 мг, 1,5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (273 мг, выход 85,8%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 295,2.

[0000898] Стадия D. N-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)ацетамид: К раствору трет-бутил-2-ацетамидо-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (310 мг, 1,0 экв.) в диоксане (1,5 мл) при 0 °C добавляли HCl•диоксан (4 M, 11 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 6,45 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,34 - 4,26 (м, 2H), 3,70 (шир. д, J = 4,4 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,83 (шир. с, 2H).

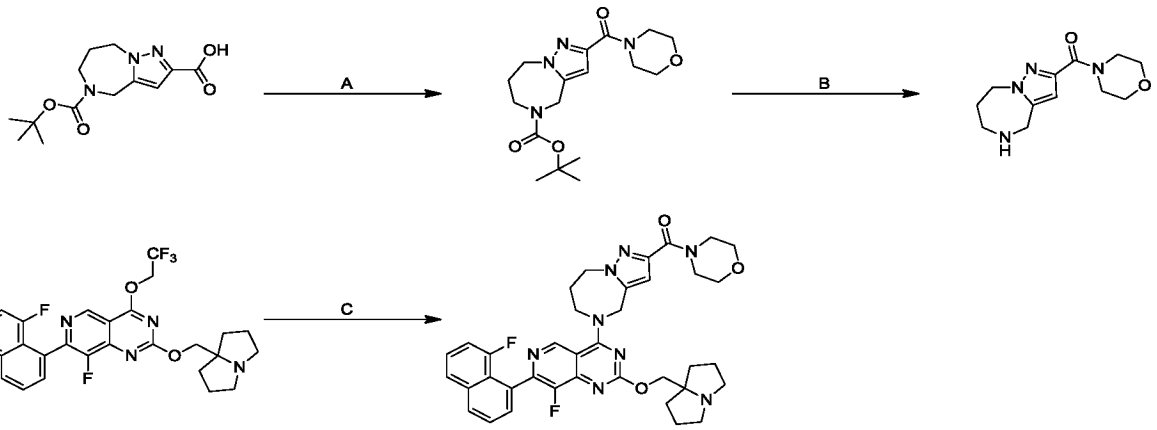
[0000899] Стадия E. N-(5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)ацетамид: Смесь N-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)ацетамида (110 мг, 2,0 экв.), DIEA (183 мг, 5,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (150 мг, 1,0 экв.) добавляли к реакционной смеси, а полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил], B%: 5%-35%, 10 мин]. Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (26,8 мг, выход 15,1%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,12 (шир. д, J = 8,4

Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, *J* = 0,8, 7,6, 13,2 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,27 - 5,12 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,46 (шир. т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,37 - 4,29 (м, 2H), 3,56 - 3,45 (м, 2H), 3,15 - 3,05 (м, 2H), 2,48 - 2,38 (м, 2H), 2,30 - 2,20 (м, 2H), 2,19 - 2,03 (м, 7H), 2,03 - 1,92 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,4.

ПРИМЕР 276



(5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)(морфолино)метанон



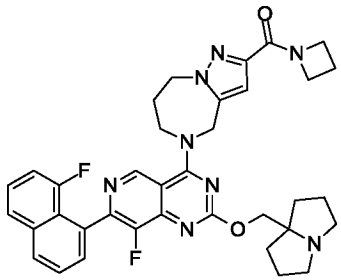
[0000900] Стадия A. трет-бутил-2-(морфолин-4-карбонил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,0 экв.), морфолина (278 мг, 3,0 экв.) и DIEA (1,65 г, 12 экв.) в этилацетате (3 мл) добавляли T_3P (2,04 г, 6,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0~25 °C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 85%) в виде белого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 351,3.

[0000901] Стадия B. морфолино(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)метанон: К раствору трет-бутил-2-(морфолин-4-карбонил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (310 мг, 1,0 экв.) в MeCN (3 мл)

добавляли HCl•диоксан (4 М, 6,8 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0~25 °С в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества;

[0000902] Стадия С. (5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)(морфолино)метанон: К раствору морфолино(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)метанона (212 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (219 мг, 6,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (40 мг). 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (150 мг, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 часов. Добавляли DIEA (365 мг, 10 экв.), смесь перемешивали при 40 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [С18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] и повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм, подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил], В%: 22%-52%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (8,66 мг, выход 4,3%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,20 (с, 1Н), 8,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,72-7,67 (м, 1Н), 7,61 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1Н), 7,53 (дт, *J* = 4,8, 8,0 Гц, 1Н), 7,19 (ддд, *J* = 0,8, 7,6, 13,2 Гц, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 5,33-5,21 (м, 2Н), 4,56-4,51 (м, 2Н), 4,50-4,45 (м, 2Н), 4,44 (с, 2Н), 4,04 (шир. с, 2Н), 3,75-3,65 (м, 6Н), 3,42-3,34 (м, 2Н), 3,03-2,95 (м, 2Н), 2,48-2,39 (м, 2Н), 2,23-2,15 (м, 2Н), 2,10-1,97 (м, 4Н), 1,96-1,88 (м, 2Н), 1,37-1,31 (м, 2Н); ЖХМС [ИЭР, М+1]:681,4.

ПРИМЕР 277

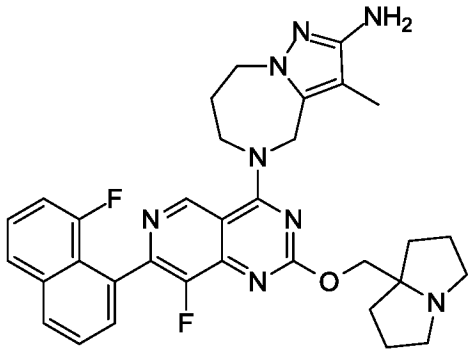


азетидин-1-ил(5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)метанон

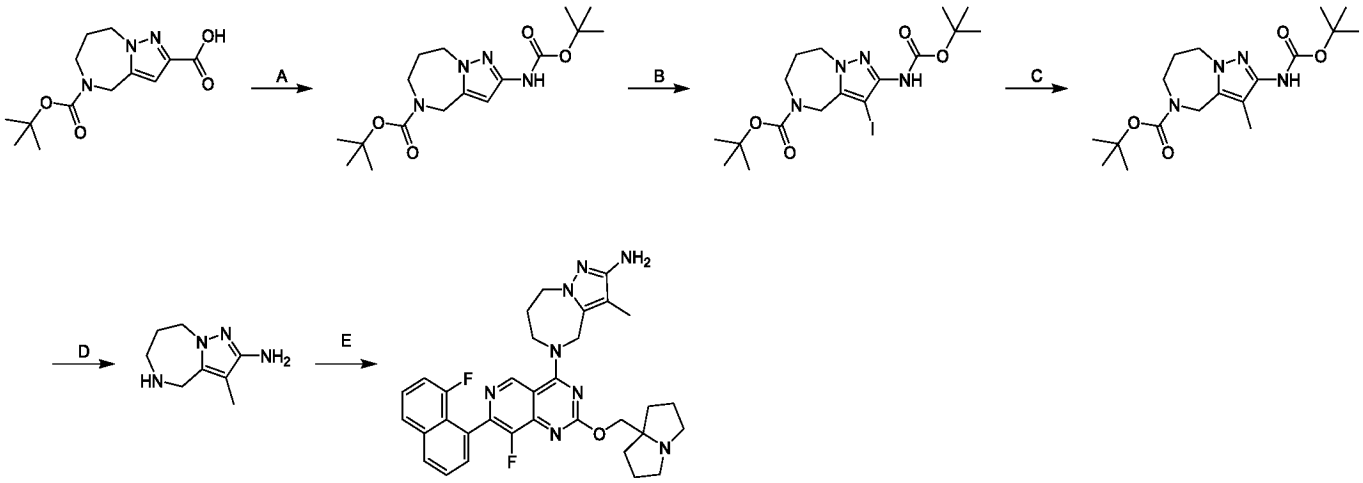
[0000903] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 276. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,21 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,12 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,70 (т, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,53 (дт, *J* = 5,2, 8,0 Гц, 1Н), 7,19 (дд, *J* = 7,6, 13,2 Гц, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 5,32 - 5,19 (м, 2Н), 4,60 (шир. т, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 4,55 - 4,44 (м, 6Н), 4,16 (шир. т, *J* = 7,6

Гц, 2H), 3,60 - 3,50 (м, 2H), 3,20 - 3,11 (м, 2H), 2,47 - 2,33 (м, 4H), 2,30 - 2,22 (м, 2H), 2,20 - 2,08 (м, 4H), 2,06 - 1,97 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 651,5.

ПРИМЕР 278



5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин



[0000904] Стадия A. трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: Смесь 5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (2,00 г, 1,0 экв.), 4Å молекулярных сит (2,00 г) и TEA (2,16 г, 3,0 экв.) в толуоле (20 мл) и 2-метилпропан-2-оле (15,5 г, 29,4 экв.) перемешивали при 110 °C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 25 °C и добавляли DPPA (2,93 г, 1,5 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 5 часов перед тем, как гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 353,1.

[0000905] Стадия B. трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-иод-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: К раствору трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата

(1,50 г, 1,0 экв.) в MeCN (50 мл) добавляли NIS (1,92 г, 2,0 экв.) при 25 °C, Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): 479,2.

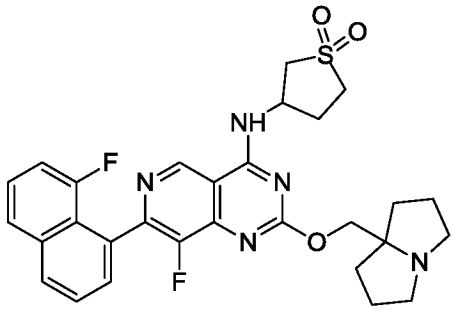
[0000906] Стадия C. трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат: Смесь трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-иод-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата (1,90 г, 1,0 экв.) , 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоxatriborinane (3,5 M, 2,27 мл, 2,0 экв.), CataCXium A Pd G3 (578 мг, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 7,94 мл, 3,0 экв.) в ТГФ (80 мл) дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 24 часов в атмосфере N_2. Смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): 367,2.

[0000907] Стадия D. 3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К раствору трет-бутил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метил-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилата (300 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 9,77 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли MeOH (5 мл), обрабатывали твердым $NaHCO_3$ (1 г), фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, неочищенное, 2HCl) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 167,2.

[0000908] Стадия E. 5-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амин: К смеси 3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-амина (75,2 мг, 4,0 экв.) и DIEA (73,1 мг, 5,0 экв.) добавляли 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (60,0 мг, 1,0 экв.) и ДМФА (0,5 мл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN], B%: 11%-41%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,05 мг, выход 2,9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,13 (шир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,54 (дт, J = 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,19

(дд, *J* = 8,0, 13,2 Гц, 1H), 5,17-5,12 (м, 2H), 4,59 (шир. с, 2H), 4,40-4,35 (м, 2H), 4,23-4,19 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 2H), 2,41-2,04 (м, 10H), 2,04 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 597,4.

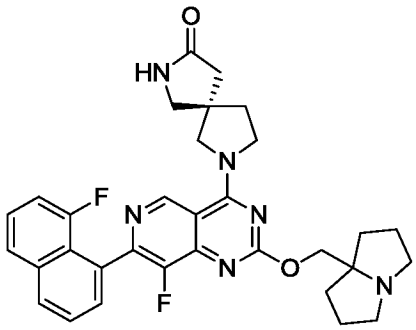
ПРИМЕР 279



3-((8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид

[0000909] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м. д. 9,26 - 9,24 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,12 (шир. д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,59 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,53 (м, 7,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 5,23-5,14 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 2H), 2,81-2,70 (м, 3H), 2,56-2,44 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 4H), 1,82-1,72 (м, 2H). ВЭЖХ: >99%. СФХ: Chiralcel OD-3 50×4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: 40% (MeOH: ACN = 4:1) (масс./ 0,05% DEA), B: CO2, 3 мл/мин, 220 нм. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 566,2.

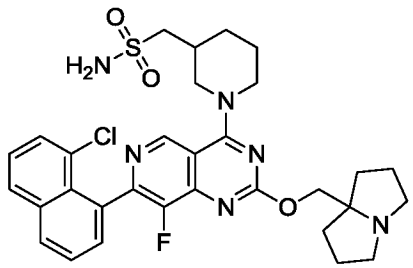
ПРИМЕР 280



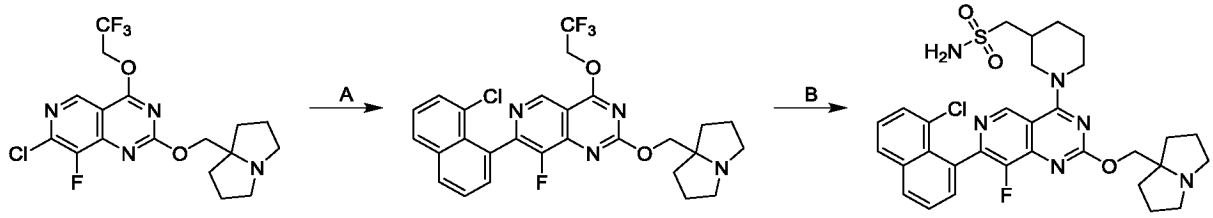
(S)-7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-3-он

[0000910] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 85. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 571,3.

ПРИМЕР 281



1-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

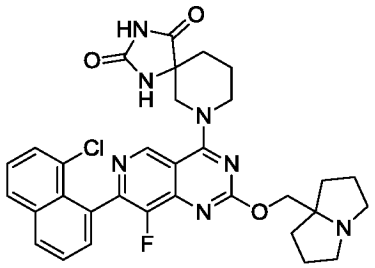


[0000911] Стадия A. 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.), (8-хлорнафталин-1-ил)триметилстаннана (464 мг, 1,43 ммоль,3,0 экв.), CuI (27,2 мг, 0,3 экв.) и BINAP (59,2 мг, 0,2 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (34,8 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (156 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 547,1.

[0000912] Стадия B. 1-(1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К раствору 7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидина (40,0 мг, 1,0 экв.), пиперидин-3-илметансульфонамида (26,1 мг, 2,0 экв.) и DIEA (28,4 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN]; B%: 42% - 72%, 8 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (13,8 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,08 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (дт, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (м, 2H), 7,50 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,99 (шир. д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,56 (шир. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,47-4,36 (м, 2H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 2H), 2,90-2,81 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 1H),

2,22-2,08 (м, 3H), 2,04-1,90 (м, 5H), 1,87-1,74 (м, 3H), 1,68-1,56 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = -139,695; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 625,2.

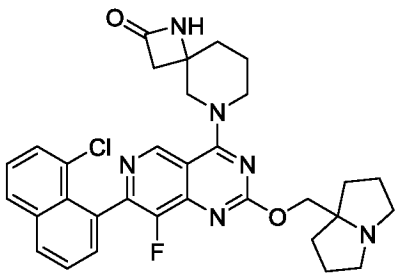
ПРИМЕР 282



7-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[0000913] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 281. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,09 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,68(т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,50 (т, *J* = 5,2 Гц, 13,6 Гц, 1H), 4,63 (дд, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,48-4,45 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 2H), 3,85-3,68 (м, 2H), 3,25-3,14 (м, 2H), 2,89-2,74 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,18-2,00 (м, 4H), 1,99-1,87 (м, 5H), 1,85-1,76 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,2.

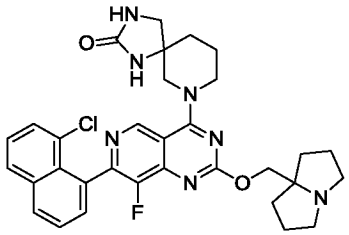
ПРИМЕР 283



6-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[0000914] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 281. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,07 (с, 1H), 8,14 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,54-7,48 (м, 1H), 4,38 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,34-4,22 (м, 3H), 3,99 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,88-3,70 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 3H), 2,18-2,01 (м, 4H), 2,01-1,84 (м, 6H), 1,80-1,69 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 587,2.

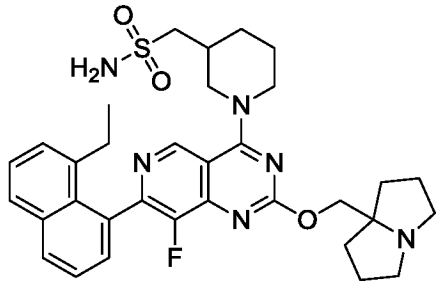
ПРИМЕР 284



7-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[0000915] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 281. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,14 (с, 1H), 8,16-8,14 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,2 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,54-7,50 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,65–4,50 (м, 3H), 4,38–4,21 (м, 1H), 4,04–3,81 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 2H), 2,32-2,23 (м, 2H), 2,18-2,14 (м, 4H), 2,08-1,94 (м, 5H), 1,94-1,80 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 602,3.

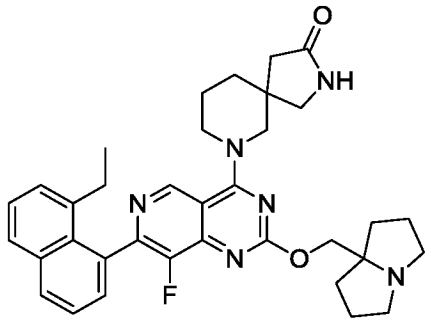
ПРИМЕР 285



1-(1-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

[0000916] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,08 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 4,99-4,88 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,66-3,51 (м, 1H), 3,48-3,33 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 4H), 2,76-2,67 (м, 2H), 2,55-2,29 (м, 3H), 2,10 (дд, *J* = 6,4, 5,2 Гц, 3H), 1,98-1,86 (м, 5H), 1,82-1,70 (м, 3H), 1,67-1,58 (м, 1H), 0,93 (дд, *J* = 7,6, 2,0 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = -134,15, -147,26. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 619,2.

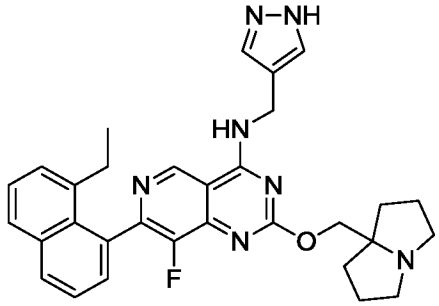
ПРИМЕР 286



7-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он

[0000917] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,05 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59 - 7,54 (м, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 1H), 7,46 - 7,39 (м, 2H), 4,54 - 4,38 (м, 2H), 4,54 - 3,98 (м, 2H), 3,95 - 3,79 (м, 1H), 3,46 - 3,35 (м, 2H), 3,34 (шир. с, 1H), 3,30 - 3,24 (м, 2H), 3,01 (шир. д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 2,49 - 2,17 (м, 6H), 2,07 (тд, *J* = 6,3, 12,4 Гц, 4H), 1,91 (шир. с, 6H), 0,93 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 595,4.

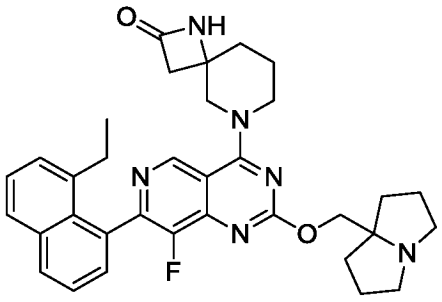
ПРИМЕР 287



N-((1H-пиразол-4-ил)метил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

[0000918] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 9,36 (шир. т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,66 (шир. д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,69-2,58 (м, 2H), 2,41-2,17 (м, 3H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 4H), 1,68-1,58 (м, 2H), 0,83 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 538,3.

ПРИМЕР 288

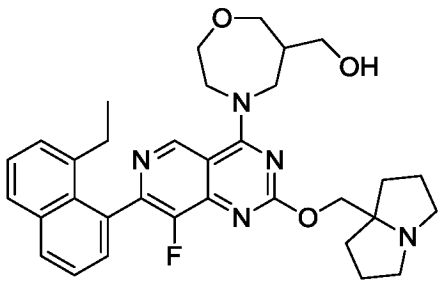


6-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[0000919] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 8,58 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,28-4,12

(м, 4H), 3,94-3,79 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 3H), 2,45-2,20 (м, 3H), 2,02-1,92 (м, 3H), 1,91-1,74 (м, 7H), 1,70-1,60 (м, 2H), 0,85 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 581,1.

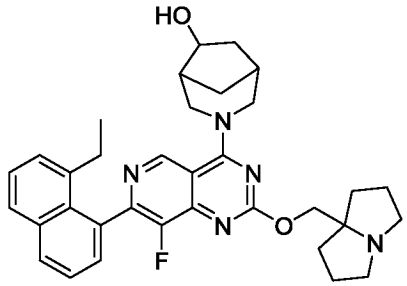
ПРИМЕР 289



(4-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)метанол

[0000920] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,26 - 9,21 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 7,52 - 7,36 (м, 3H), 4,71 - 4,53 (м, 3H), 4,47 - 4,37 (м, 1H), 4,18 - 3,93 (м, 4H), 3,89 - 3,77 (м, 1H), 3,71 - 3,49 (м, 5H), 3,19 - 3,08 (м, 2H), 2,56 - 2,22 (м, 5H), 2,19 - 1,96 (м, 6H), 0,98 (шир. с, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+H]: m/z= 572,2.

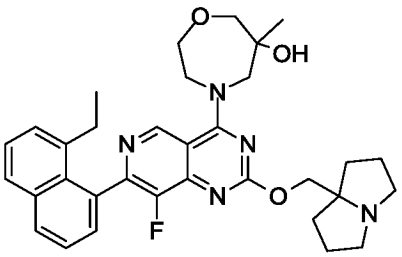
ПРИМЕР 290



3-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0000921] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,23 - 9,06 (м, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,59 - 7,53 (м, 1H), 7,51 - 7,37 (м, 3H), 5,01 - 4,92 (м, 1H), 4,84 - 4,76 (м, 1H), 4,36 - 4,26 (м, 3H), 3,78 (шир. дд, *J* = 7,6, 11,6 Гц, 1H), 3,53 - 3,45 (м, 1H), 3,20 - 3,08 (м, 2H), 2,81 - 2,72 (м, 2H), 2,47 - 2,17 (м, 5H), 2,15 - 2,06 (м, 2H), 2,02 - 1,85 (м, 5H), 1,85 - 1,74 (м, 3H), 1,45 - 1,27 (м, 1H), 0,95 - 0,89 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z=568,4.

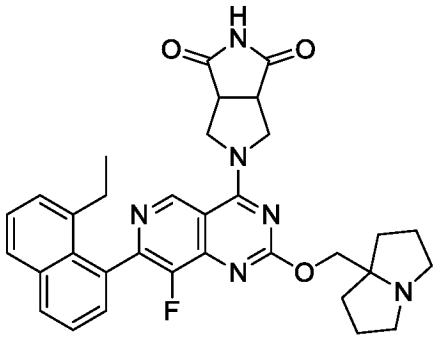
ПРИМЕР 291



4-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

[0000922] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204, кроме того, что воду (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN использовали в качестве подвижной фазы для препаративной ВЭЖХ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,53 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,07-8,03 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 4,61-4,49 (м, 2H), 4,35-4,26 (м, 2H), 4,23-4,14 (м, 1H), 4,07-3,86 (м, 3H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 2H), 2,79-2,70 (м, 2H), 2,49-2,30 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 2H), 2,00-1,83 (м, 4H), 1,82 - 1,73 (м, 2H), 1,28 (д, *J* = 3,2 Гц, 3H), 0,97-0,89 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z=572,2

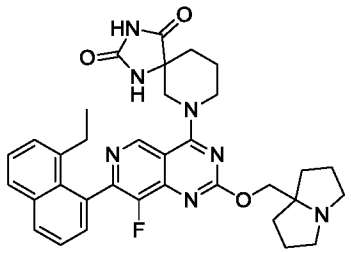
ПРИМЕР 292



5-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[0000923] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,32 - 9,23 (м, 1H), 8,05 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,44 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,65 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 2H), 4,48-4,42 (м, 2H), 4,40-4,29 (м, 2H), 3,80-3,58 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,29 (шир. с, 1H), 3,01-2,85 (м, 2H), 2,48-2,26 (м, 2H), 2,17 (дтд, *J* = 2,4, 6,4, 12,4 Гц, 2H), 2,11-2,04 (м, 1H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 581,1.

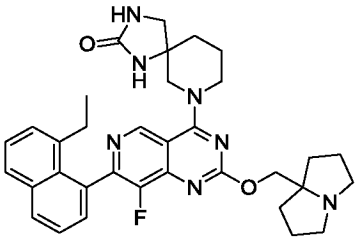
ПРИМЕР 293



7-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[0000924] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 291. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,11-9,10 (м, 1H), 8,05-8,03 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,87-7,85 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,50-7,38 (м, 3H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,54-4,39 (м, 1H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,50-2,29 (м, 2H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 4H), 1,99-1,88 (м, 5H), 1,83-1,72 (м, 2H), 0,94-0,88 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 610,3.

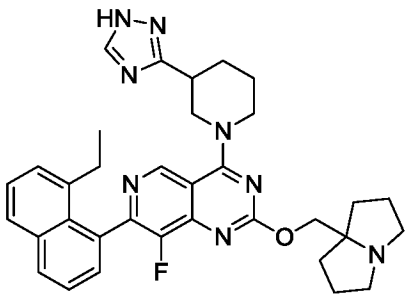
ПРИМЕР 294



7-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[0000925] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,59–7,55 (м, 1H), 7,51–7,47 (м, 1H), 7,46–7,38 (м, 2H), 4,68–4,36 (м, 3H), 4,41–4,33 (м, 1H), 4,30–4,17 (м, 1H), 4,07–3,80 (м, 2H), 3,66–3,51 (м, 2H), 3,42 (дд, *J* = 4,2, 9,6 Гц, 1H), 3,22–3,10 (м, 2H), 2,47–2,32 (м, 2H), 2,32–2,25 (м, 2H), 2,19–2,11 (м, 4H), 2,07–1,94 (м, 5H), 1,90–1,86 (м, 1H), 0,95–0,90 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 596,3.

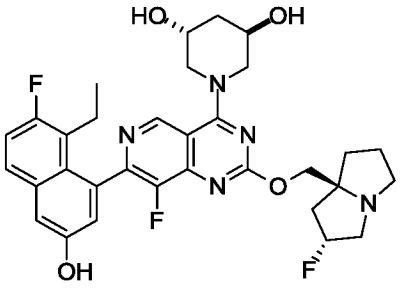
ПРИМЕР 295



4-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин

[0000926] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 291. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD, 298 K) δ (м. д.) = 9,09 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,07 - 8,00 (м, 1H), 7,86 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52-7,37 (м, 3H), 4,55 (шир. т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,35-4,24 (м, 2H), 3,87-3,65 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,47-2,26 (м, 3H), 2,14-2,01 (м, 4H), 2,01-1,70 (м, 8H), 0,92 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 593,3.

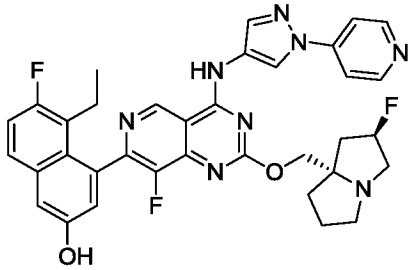
ПРИМЕР 296



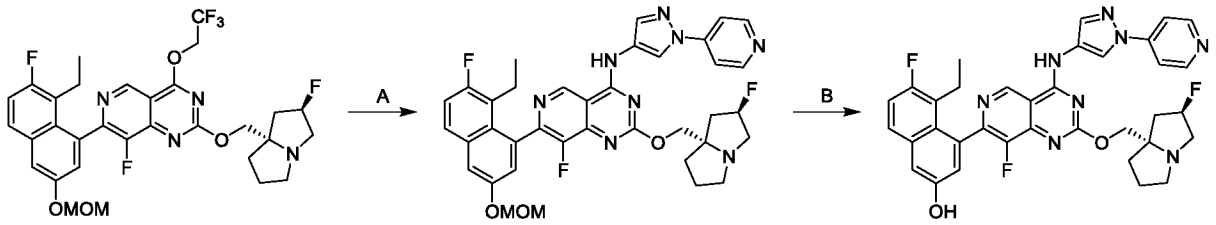
(3R,5R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин -3,5-диол

[0000927] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,24 (дд, *J* = 2,8, 7,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,39-5,22 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 4,30-4,19 (м, 5H), 3,84-3,75 (м, 2H), 3,21 (шир. д, *J* = 19,6 Гц, 3H), 3,01 (м, 1H), 2,54-2,42 (м, 1H), 2,39-2,12 (м, 4H), 2,04-1,88 (м, 5H), 0,84-0,76 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -121,237, -139,064, -173,716. ВЭЖХ: >99%. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,2.

ПРИМЕР 297



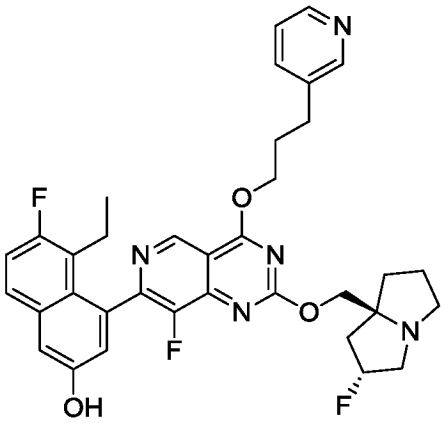
5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



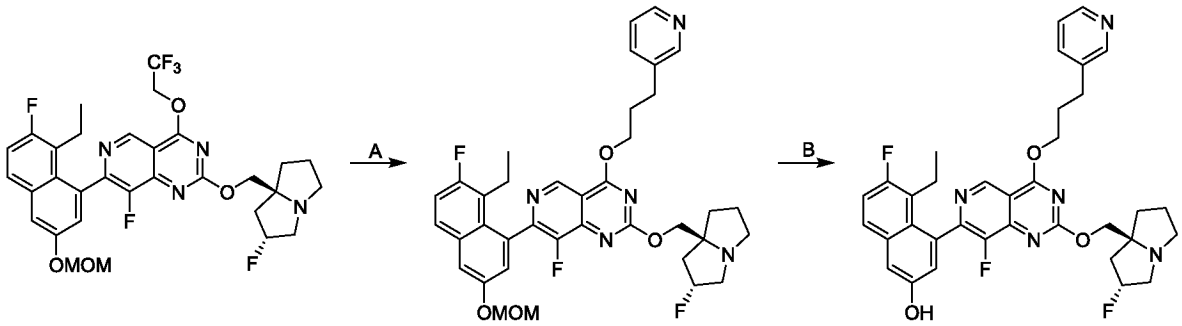
[0000928] Стадия A. 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин: К смеси 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (143 мг, 1,0 экв.), 1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-амина (110 мг, 2,5 экв., HCl), 4Å молекулярных сит (50,0 мг) в DMAC (1,5 мл) добавляли CsF (340 мг, 10,0 экв.), а смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, выход 62% за две стадии) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 697,2.

[0000929] Стадия B. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-N-(1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (50,0 мг, 1,0 экв.) в ACN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2 мл, 111,5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. pH доводили насыщ. водн. $NaHCO_3$ до 9, а смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 2 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN]; B%: 45% - 75%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (14,9 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,39 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,67 - 8,61 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,93 - 7,88 (м, 2H), 7,69 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,43 - 5,24 (м, 1H), 4,50 - 4,36 (м, 2H), 3,29 - 3,20 (м, 3H), 3,12 - 2,97 (м, 1H), 2,54 - 2,23 (м, 3H), 2,22 - 1,93 (м, 5H), 0,81 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 653,3.

ПРИМЕР 298



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(пиридин-3-ил)пропокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

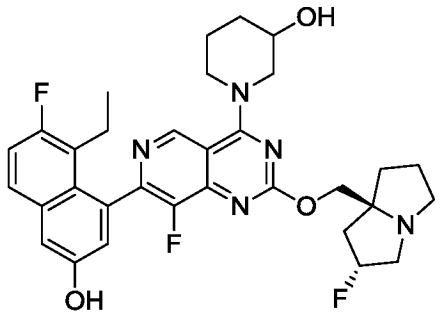


[0000930] Стадия A. 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(пиридин-3-ил)propокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К смеси 3-(пиридин-3-ил)пропан-1-ола (15,1 мг, 110 мкмоль, 14,2 мкл, 1,5 экв.) и 4Å молекулярных сит (5 мг) в ТГФ (1 мл) добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 220 мкл, 3,0 экв.) при -40 °C, а смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Затем 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (50,0 мг, 73,3 мкмоль, 1,0 экв., соль муравьиной кислоты) в ТГФ (0,5 мл) добавляли в указанную выше смесь, а смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (3 мл) при 0 °C. Смесь разбавляли этилацетатом (4 мл), слои разделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 674,3.

[0000931] Стадия B. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(пиридин-3-ил)propокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К смеси 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(пиридин-3-ил)пропокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (60,0 мг, 89,1 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане

(0,60 мл) добавляли ТФУ (924 мг, 91 экв.) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 - 25 °C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а значение pH доводили до 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь разбавляли этилацетатом (4 мл), затем разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 4 мл), а объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл) и сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN], B%: 43%-73%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (13,3 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ = 9,05 (с, 1H), 8,37 (дд, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 7,82 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J* = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,38-5,22 (м, 1H), 4,75 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,35 (к, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,29-3,17 (м, 3H), 3,05-2,95 (м, 3H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 3H), 2,24-2,19 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 1H), 0,77 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-*d*4) δ = -121,108, -138,808, -173,817; условия СФХ: Колонка: Chiralcel OJ-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм; подвижная фаза: Фаза A для CO_2, и фаза B для MeOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: MeOH (0,05% DEA) в CO_2 от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; температура колонки: 35C; обратное давление: 100 бар; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,3.

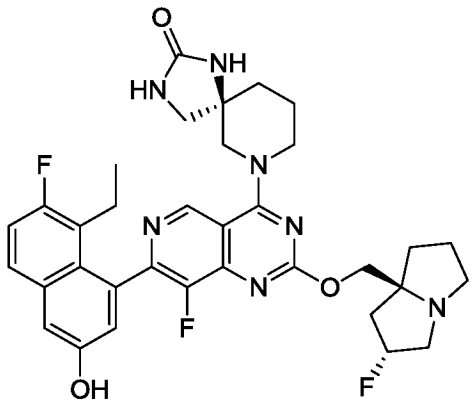
ПРИМЕР 299



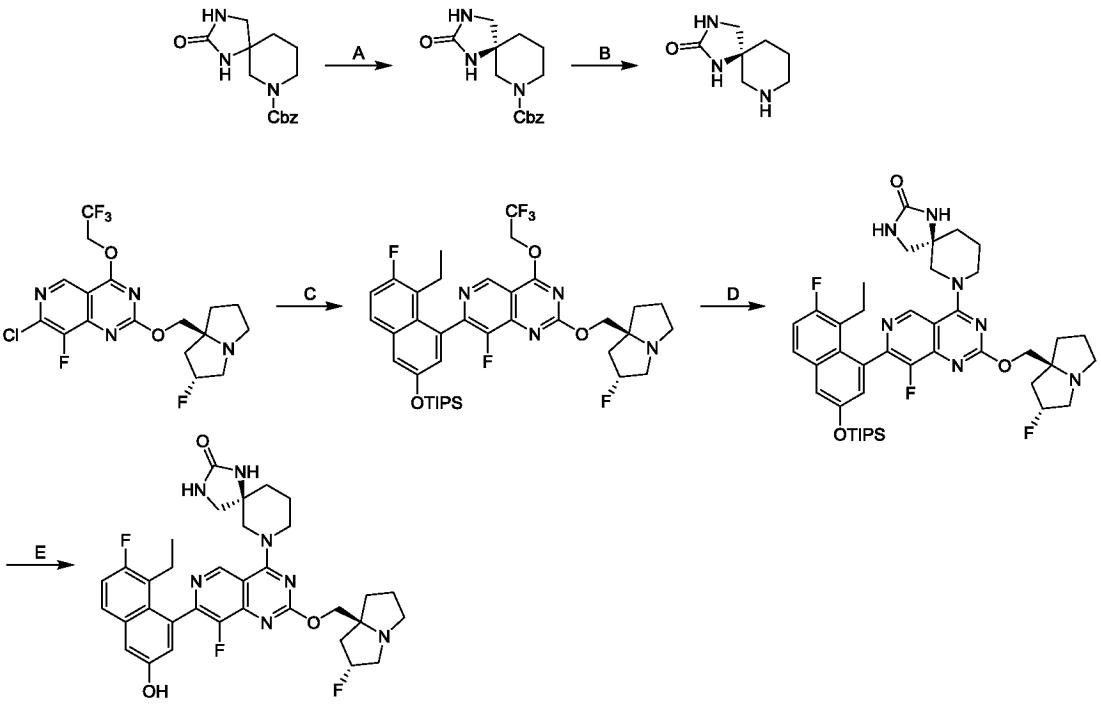
1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол

[0000932] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,21-9,13 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 5,51-5,32 (м, 1H), 4,52-4,37 (м, 2H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,13-3,94 (м, 3H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,64-3,41 (м, 3H), 3,24-3,14 (м, 1H), 2,56-2,30 (м, 3H), 2,28-2,05 (м, 6H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,84-1,69 (м, 2H), 0,84-0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 594,3.

ПРИМЕР 300



(R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он



[0000933] Стадия A. (R)-бензил-2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат: СФХ разделение бензил-2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (650 мг) [колонка: DAICEL CHIRALPAK AY-H(250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: вода (0,1% NH_4OH)-EtOH]; B%: 50%-50%, 4,8 мин; 110 мин]. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,43-7,27 (м, 5H), 6,65 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,07 (шир. с, 2H), 3,59-3,43 (м, 2H), 3,18-2,91 (м, 4H), 1,71-1,52 (м, 3H), 1,47-1,30 (м, 1H).

[0000934] Стадия B. (S)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору бензил-(R)-бензил-2-оксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при

10 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 6,36 (с, 1H), 6,08 (шир. с, 1H), 3,18-3,13 (м, 4H), 2,96 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,64-1,41 (м, 4H).

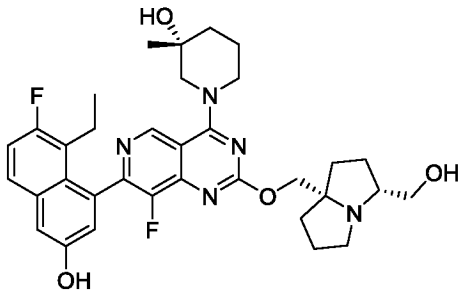
[0000935] Стадия C. 7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,0 г, 1,0 экв.), CataCXium A Pd G3 (166 мг, 0,1 экв.) и ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (1,29 г, 1,20 экв.) в ТГФ (17 мл) добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 3,0 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 3:1] с получением указанного в заголовке соединения (неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 749,4.

[0000936] Стадия D. (R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (380 мг, 1,0 экв.), 4Å молекулярных сит (200 мг) и (S)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (78,7 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (4,0 мл) добавляли DIEA (197 мг, 3,0 экв.) Перемешивали смесь при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь отфильтровали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 804,3.

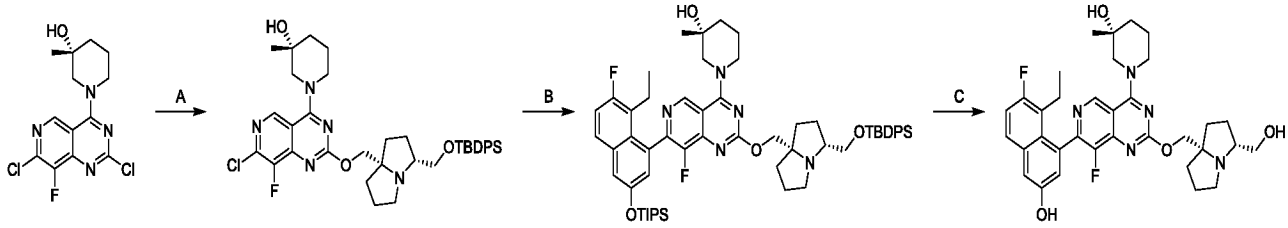
[0000937] Стадия E. (R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он: К раствору (R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-она (180 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли CsF (340 мг, 10 экв.). Перемешивали смесь при 10 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ

NH_4HCO_3)-ACN; B%: 34%-64%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (125 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,11 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,40-5,21 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 2H), 4,18-3,84 (м, 4H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,28-3,14 (м, 3H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,55-2,08 (м, 5H), 2,06-1,81 (м, 7H), 0,87-0,72 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 648,2.

ПРИМЕР 301



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aS)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[0000938] Стадия A. <u>(R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол</u>: К смеси ((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (408 мг, 1,1 экв.) и 4Å молекулярных сит (30 мг) в толуоле (3 мл) добавляли *t*-BuONa (261 мг, 3,0 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Затем добавляли (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (300 мг, 906 мкмоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (4 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 × 8 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила, и экстрагировали дихлорметаном (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке

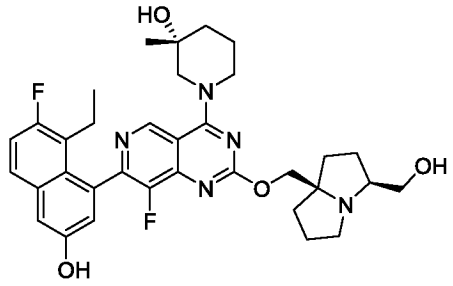
соединения (580 мг, выход 89%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,97 (с, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 4H), 7,45 - 7,35 (м, 6H), 4,44 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,23 - 4,14 (м, 3H), 3,70 - 3,57 (м, 2H), 3,52 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,30 - 3,25 (м, 1H), 3,04 - 2,88 (м, 2H), 2,83 - 2,73 (м, 1H), 2,19 - 2,12 (м, 1H), 2,10 - 2,02 (м, 2H), 1,93 - 1,83 (м, 3H), 1,81 - 1,73 (м, 3H), 1,72 - 1,60 (м, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,04 (с, 9H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 704,2.

[0000939] Стадия B. (R)-1-(2-(((3R,7aS)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фторпирido[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпирido[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (530 мг, 1,0 экв.), ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (462 мг, 1,3 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M в воде, 1,50 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (4,6 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (54,8 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2,5 часов. Слои смеси разделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила, и экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, выход 23%) в виде коричневого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: m/z = 1014,7, 508,1.

[0000940] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aS)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пирido[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фторпирido[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (163 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (0,8 мл) добавляли CsF (366 мг, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 15 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила, и экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная

фаза: [water (10 мМ NH_4HCO_3)-AC,] B%: 35%-65%, 8 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (46,7 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,20 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,54 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 3H), 3,68 - 3,59 (м, 1H), 3,59 - 3,52 (м, 2H), 3,50 - 3,42 (м, 1H), 3,13 - 3,01 (м, 1H), 2,98 - 2,84 (м, 2H), 2,54 - 2,41 (м, 1H), 2,26 - 2,11 (м, 3H), 2,06 - 1,99 (м, 1H), 1,98 - 1,92 (м, 2H), 1,92 - 1,84 (м, 2H), 1,83 - 1,66 (м, 5H), 1,29 (д, *J* = 10,0 Гц, 3H), 0,82 (к, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -121,198, -139,196; СФХ: >99% ee, (S,S)Whelk-O1 100 × 4,6 мм в. д., 3,5 мкм колонка, A: CO_2, B: 40% [ИПС + ACN (масс./ 0,05% DEA)], 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 1,705 мин; ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: m/z = 620,2, 310,7.

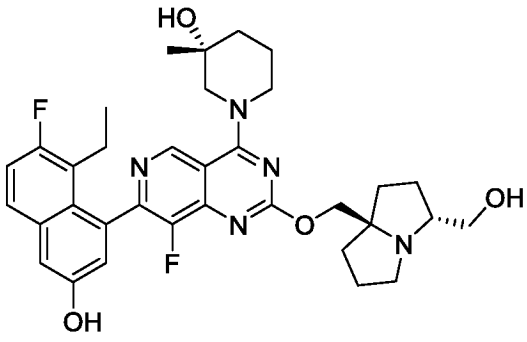
ПРИМЕР 302



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3S,7aR)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[0000941] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 301. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ м. д. = 9,21 (с, 1H), 7,68 (дд, *J*=9,2, 6,0 Гц, 1 H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,21 (м, 1H), 7,08 - 7,04 (м, 1H), 4,55 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,40 - 4,20 (м, 3H), 3,68 - 3,59 (м, 1H), 3,59 - 3,50 (м, 2H), 3,50 - 3,40 (м, 1H), 3,16 - 3,06 (м, 1H), 3,02 - 2,87 (м, 2H), 2,48 (кд, *J* = 7,2, 14,4 Гц, 1H), 2,28 - 2,10 (м, 3H), 2,09 - 2,02 (м, 1H), 2,01 - 1,94 (м, 2H), 1,93 - 1,88 (м, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 6H), 1,34 - 1,24 (м, 3H), 0,82 (к, *J* = 7. Гц, 3H); ВЭЖХ: >99% ee, Chiralcel IC-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: 50% (MeOH: ACN = 4:1) (масс./ 0,05% DEA), B: CO_2, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 0,519 мин; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,2.

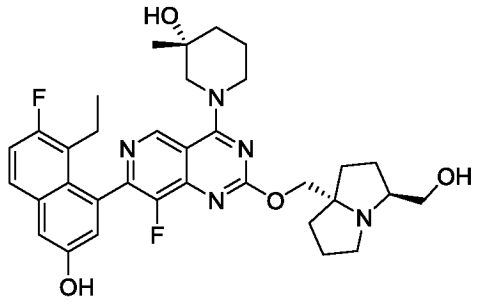
ПРИМЕР 303



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[0000942] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 301. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (шир. д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,42-4,36 (м, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,85 (дд, *J* = 6,8, 11,2 Гц, 1H), 3,73 (дд, *J* = 6,0, 11,2 Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 2H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,29-2,11 (м, 3H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 5H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,29 (д, *J* = 10,4 Гц, 3H), 0,87-0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,4.

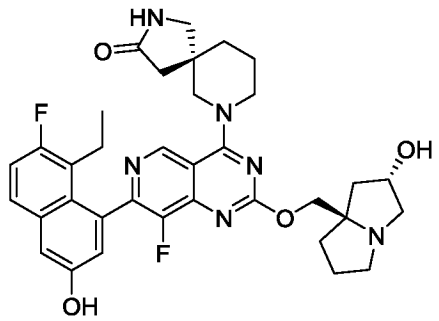
ПРИМЕР 304



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3S,7aS)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[0000943] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 301. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37-7,18 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 4,39-4,24 (м, 2H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,69-3,56 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,15-3,03 (м, 1H), 3,02-2,86 (м, 1H), 2,57-2,38 (м, 1H), 2,29-2,12 (м, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,99-1,84 (м, 5H), 1,84-1,69 (м, 4H), 1,35-1,25 (м, 3H), 0,90-0,72 (м, *J* = 7,2, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,2.

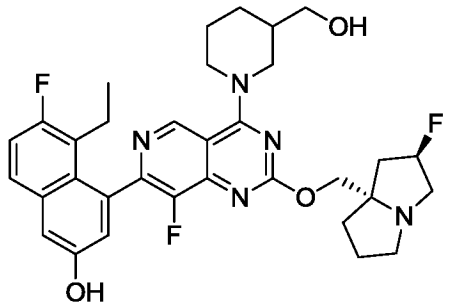
ПРИМЕР 305



(R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2S,7aR)-2-гидрокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он

[0000944] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 206, кроме того, что второй пик ((R)-7-(2-(((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-она) собирали во время хиральной препаративной ВЭЖХ на стадии C и переносили на стадии D, E и F. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 7,69 (дд, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 2,8, 4,4 Гц, 1H), 4,74 - 4,68 (м, 1H), 4,65 - 4,52 (м, 3H), 4,45 - 4,29 (м, 1H), 4,10 - 3,94 (м, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,75 - 3,60 (м, 2H), 3,41 (д, J = 12 Гц, 1H), 3,29 (с, 2H), 2,58 - 2,19 (м, 10H), 1,97 - 1,82 (м, 4H), 0,86 - 0,76 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, MeOD) δ =121,08, 139,33; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 645,1

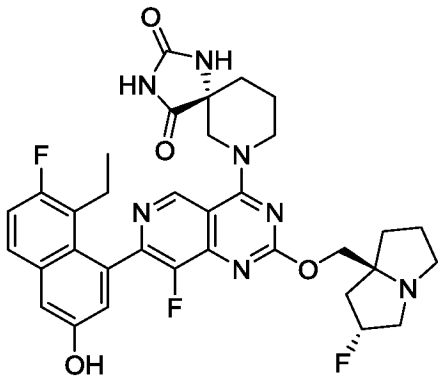
ПРИМЕР 306



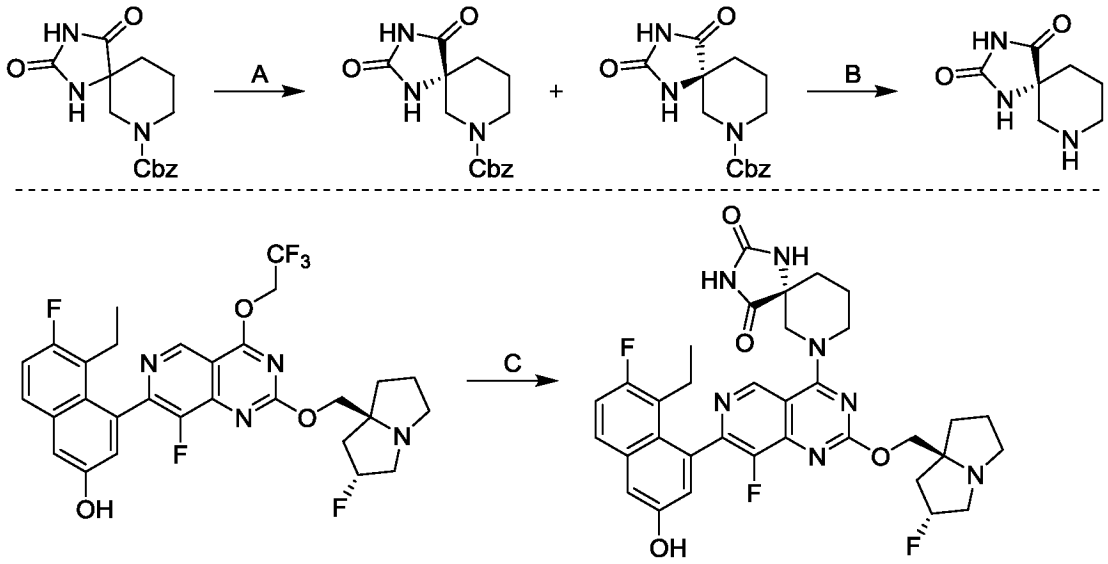
5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000945] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 134. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ = 9,08 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,22 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,41 - 5,20 (м, 1H), 4,76 - 4,64 (м, 1H), 4,63 - 4,50 (м, 1H), 4,37 - 4,20 (м, 2H), 3,63 - 3,56 (м, 1H), 3,54 - 3,44 (м, 2H), 3,38 - 3,33 (м, 1H), 3,29 - 3,12 (м, 3H), 3,01 (дт, J = 5,6, 9,6 Гц, 1H), 2,51 - 2,09 (м, 5H), 2,05 - 1,78 (м, 7H), 1,55 - 1,41 (м, 1H), 0,81 (т, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+H]: m/z = 608,3.

ПРИМЕР 307



(R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

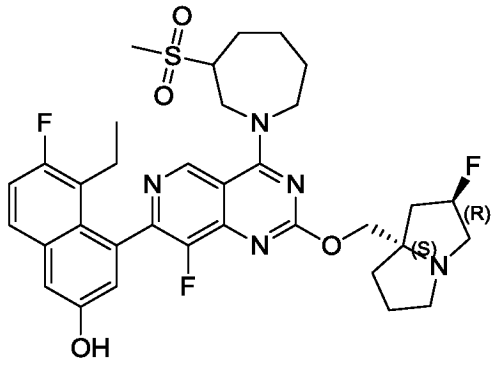


[0000946] Стадия A. (R)-бензил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилат: Энантиомеры бензил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-карбоксилата разделяли хиральной СФХ [DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); A: 0,1% NH_3xH_2O B: MeOH, B%: 45%-45% на протяжении 4,3 мин; 150 мин] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 50%) в виде желтой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 304,3.

[0000947] Стадия B. (R)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору бензил-2-оксо-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (200 мг, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 71%) в виде бесцветной жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 170,2.

[0000948] Стадия C. (R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (80,0 мг, 1,0 экв.), (R)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (45,7 мг, 2,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (52,3 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов, а затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота) / ACN] B%: 15%-45%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (49,0 мг, выход 54,6%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,56-5,31 (м, 1H), 4,64 (шир. т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,53-4,36 (м, 3H), 3,90-3,71 (м, 2H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 1H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,45-2,33 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 2H), 2,07 (шир. с, 4H), 2,06-1,90 (м, 3H), 0,90-0,70 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 662,3.

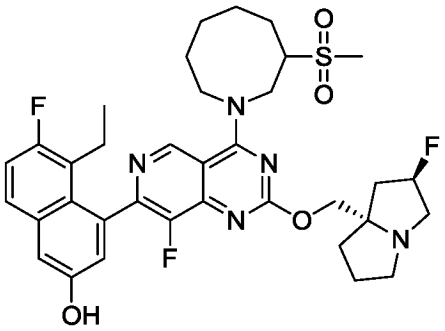
ПРИМЕР 308



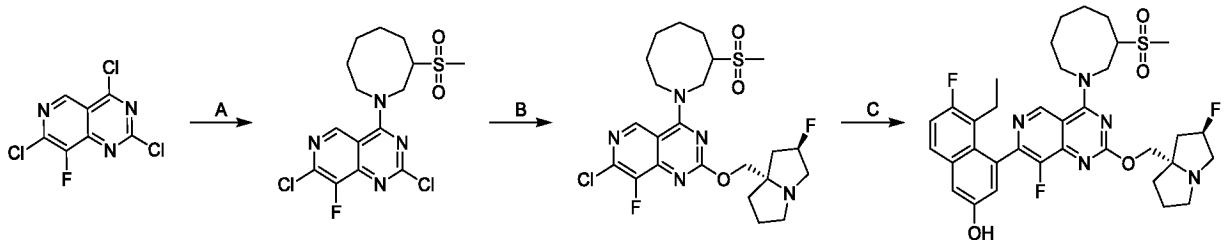
5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азепан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000949] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,24 (дд, *J* = 2,0, 3,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,04 (дд, *J* = 2,4, 14,4 Гц, 1H), 5,55-5,28 (м, 1H), 5,05-4,92 (м, 1H), 4,64-4,46 (м, 2H), 4,36-4,23 (м, 1H), 4,21-4,04 (м, 1H), 3,97-3,73 (м, 2H), 3,65-3,39 (м, 3H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,14-3,08 (м, 3H), 2,61-2,41 (м, 2H), 2,40-2,23 (м, 4H), 2,21-1,99 (м, 6H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,56-1,36 (м, 1H), 0,94-0,66 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,3.

ПРИМЕР 309



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол



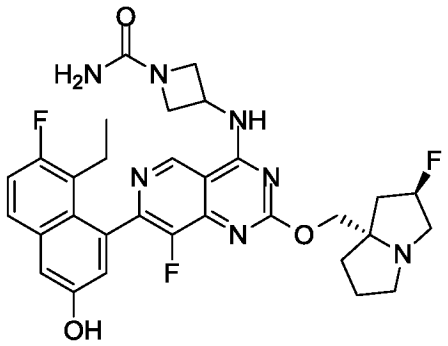
[0000950] Стадия A. 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-(метилсульфонил)азокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (130 мг, 1 экв.), 3-метилсульфонилазокана (129,00 мг, 1,1 экв., HCl) в ТГФ (1,5 мл) добавляли DIEA (333 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при -40 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 407,0.

[0000951] Стадия B. 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 2,7-дихлор-8-фтор-4-(3-метилсульфонилазокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (210 мг, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (164 мг, 2,0 экв.) и 4Å МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИТ (100 мг) в диоксане (1,5 мл) добавляли DIEA (200 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг, выход 32,5%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 530,1.

[0000952] Стадия C. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3-(метилсульфонил)азокан-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (80,0 мг, 1,0 экв.), Cs_2CO_3 (1,5 M, 302 мкл, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (11,0 мг, 0,1 экв.)

в метоксициклопентане (1 мл) добавляли 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (62,0 мг, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота) / ACN] B%: 18%-48%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (28,4 мг, выход 26,8%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,23 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 2H), 7,05 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,47-5,25 (м, 1H), 5,19-5,07 (м, 1H), 4,59 (дт, *J* = 4,8, 9,6 Гц, 1H), 4,48-4,32 (м, 2H), 3,96-3,74 (м, 3H), 3,48-3,33 (м, 2H), 3,26 (шир. с, 1H), 3,15-3,03 (м, 4H), 2,53-2,32 (м, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 2,11-1,91 (м, 7H), 1,89-1,68 (м, 2H), 1,57-1,41 (м, 1H), 0,86-0,70 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 684,3.

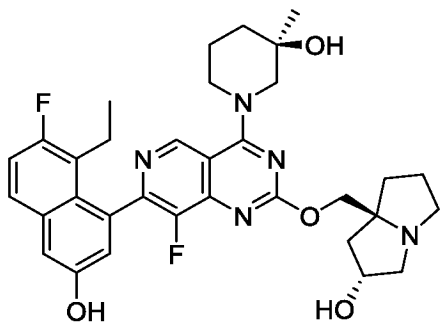
ПРИМЕР 310



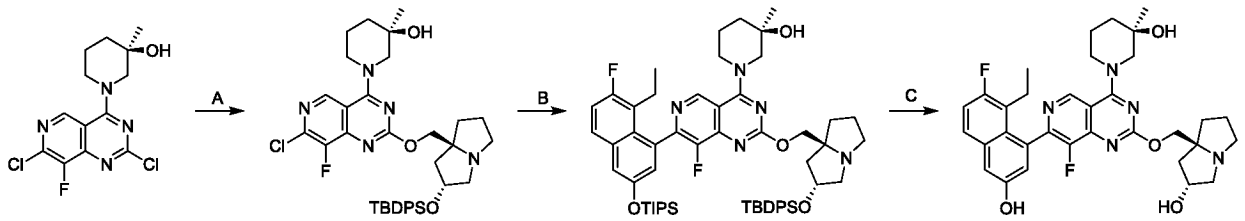
3-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)азетидин-1-карбоксамид

[0000953] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,29 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,82-7,63 (м, 1H), 7,44-7,19 (м, 2H), 7,15-6,98 (м, 1H), 5,63-5,38 (м, 1H), 5,02-4,97 (м, 1H), 4,64-4,48 (м, 2H), 4,41 (шир. т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,13 (м, 2H), 3,93-3,60 (м, 3H), 2,74-2,00 (м, 9H), 0,91-0,70 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,2.

ПРИМЕР 311



(2R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол



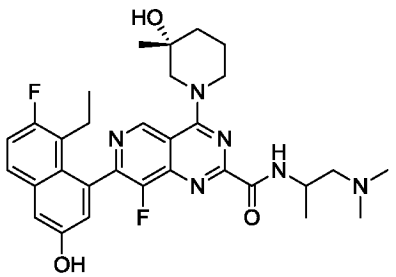
[0000954] Стадия A. (R)-1-(2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (146 мг, 1,0 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли ((2S,7aR)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (209 мг, 1,2 экв.), DIEA (171 мг, 3,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (15 мг). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (171 мг, выход 48%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,98 (с, 1H), 7,65 - 7,65 (м, 1H), 7,65 - 7,64 (м, 1H), 7,70 - 7,61 (м, 2H), 7,47 - 7,30 (м, 6H), 4,64 - 4,51 (м, 3H), 4,21 - 4,13 (м, 2H), 3,54 - 3,47 (м, 1H), 3,27 - 3,18 (м, 2H), 3,16 - 3,03 (м, 3H), 2,16 - 2,04 (м, 4H), 1,92 - 1,59 (м, 6H), 1,24 (с, 3H), 1,08 - 1,03 (м, 9H).

[0000955] Стадия B. (R)-1-(2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (205 мг, 1,0 экв.), ((5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (168 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в воде, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (21,6 мг, 0,1 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл).

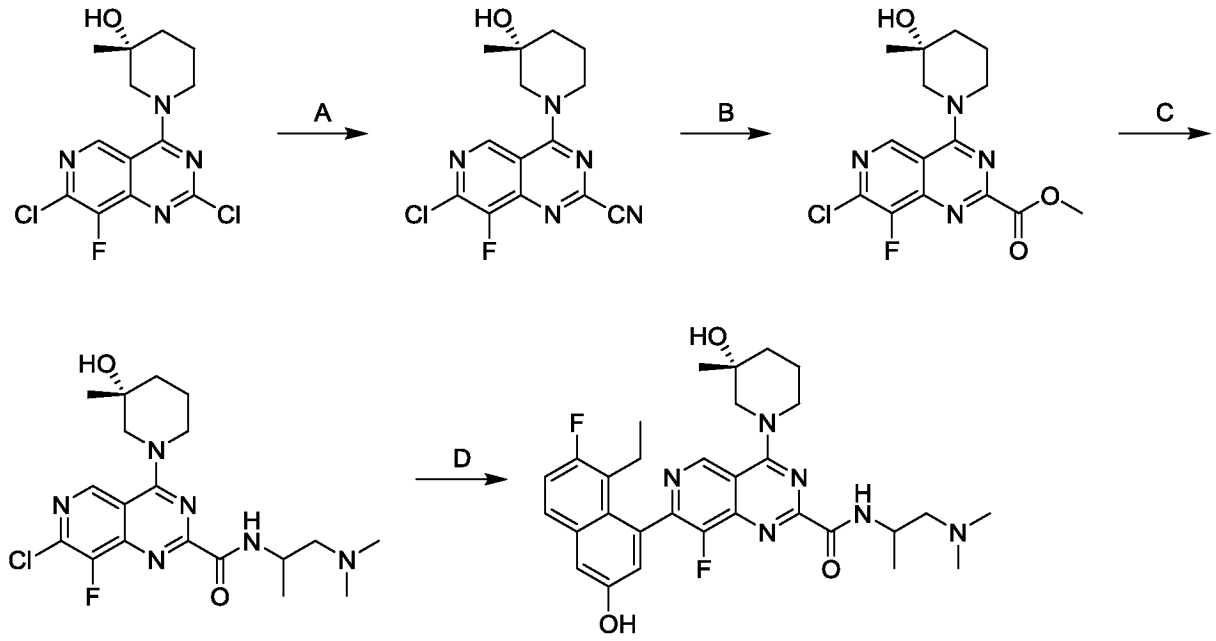
Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,21 (д, *J* = 3,4 Гц, 1H), 7,78 - 7,72 (м, 1H), 7,69 - 7,62 (м, 4H), 7,45 - 7,26 (м, 8H), 7,09 (дд, *J* = 2,4, 5,6 Гц, 1H), 4,61 - 4,54 (м, 1H), 4,44 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,28 - 4,13 (м, 3H), 3,64 - 3,49 (м, 1H), 3,21 - 3,12 (м, 3H), 2,87 - 2,79 (м, 1H), 2,55 - 2,42 (м, 1H), 2,13 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 4H), 1,99 - 1,66 (м, 6H), 1,39 - 1,30 (м, 3H), 1,29 - 1,21 (м, 5H), 1,14 (дд, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 18H), 1,08 - 1,04 (м, 9H), 0,81 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M/2+1]: m/z = 501,0.

[0000956] Стадия C. (2R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-2-ол: Раствор (R)-1-(2-(((2R,7aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (120 мг, 1,0 экв.) и CsF (273 мг, 15 экв.) в ДМФА (0,6 мл) перемешивали при 18 °C в течение 7 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD, 298 K) δ = 9,24 (с, 1H), 8,54 (шир. с, 1H), 7,68 (шир. дд, *J* = 5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,31 (шир. д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (шир. т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (шир. с, 1H), 4,67 - 4,56 (м, 2H), 4,54 - 4,41 (м, 2H), 4,38 - 4,27 (м, 1H), 3,68 - 3,41 (м, 5H), 3,17 - 3,03 (м, 1H), 2,51 - 2,41 (м, 2H), 2,32 - 2,16 (м, 5H), 2,11 - 1,98 (м, 2H), 1,93 - 1,74 (м, 3H), 1,30 (шир. д, *J* = 9,2 Гц, 3H), 0,90 - 0,75 (м, 3H); СФХ анализ: Колонка: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм подвижная фаза: Фаза A для CO_2, а фаза B для MEOH (0,05% DEA); градиентное элюирование: B в A от 5% до 40%; скорость потока: 3 мл/мин; детектор: DAD; температура колонки: 35C; обратное давление: 100 бар; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 606,3.

ПРИМЕР 312



N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-карбоксамид



[0000957] Стадия A. (R)-7-хлор-8-фтор-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-карбонитрил: К смеси (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (800 мг, 1,0 экв.), NaCN (280 мг, 2,4 экв.) и DABCO (27,1 мг, 0,1 экв.) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и экстрагировали водой (3 × 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 19%) в виде черно-коричневого масла. ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 322,2.

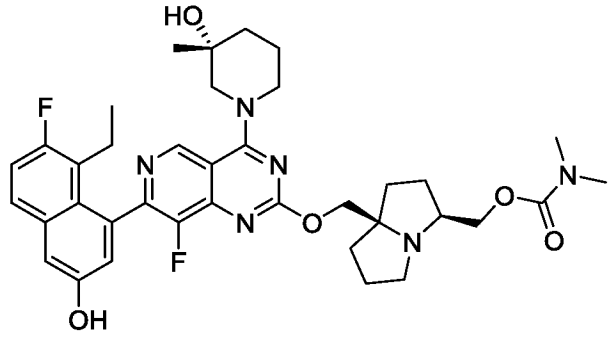
[0000958] Стадия B. (R)-метил-7-хлор-8-фтор-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-карбоксилат: К раствору (R)-7-хлор-8-фтор-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-карбонитрила (170 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 5 мл, 37,8 экв.). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, разбавляли насыщ. водн. $NaHCO_3$ для доведения pH до 9, экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, неочищенное) в виде черно-коричневого масла; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 355,2.

[0000959] Стадия C. 7-хлор-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-карбоксамид: К раствору (R)-метил-7-хлор-8-фтор-4-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-карбоксилата (135 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли N1,N1-диметилпропан-1,2-диамин (777 мг, 20,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа.

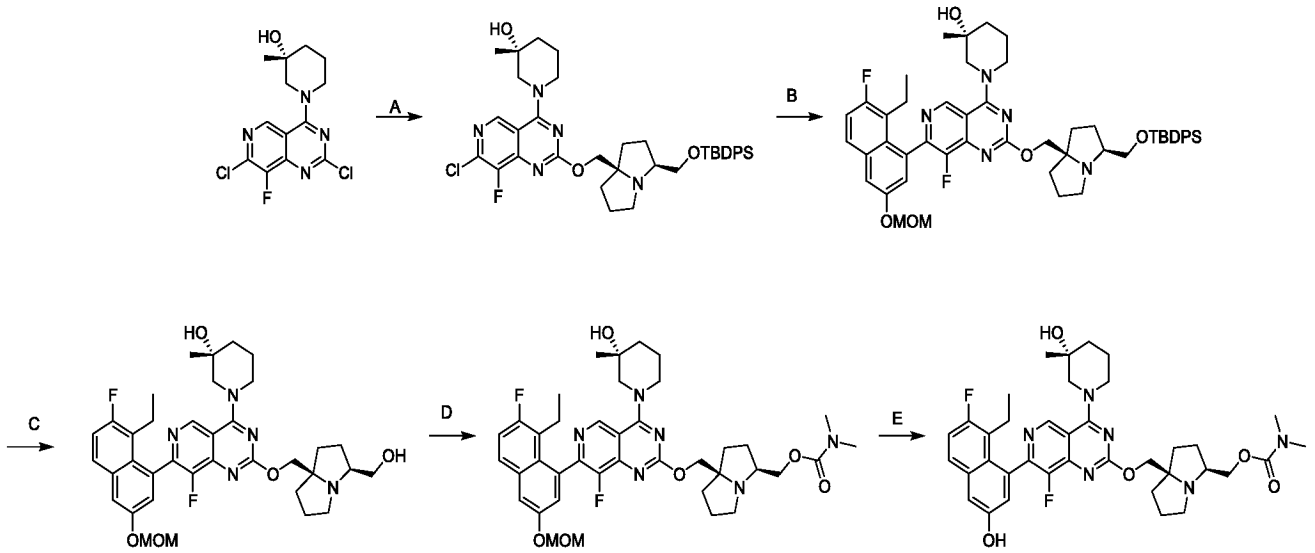
После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, выход 20% за две стадии) в виде желтого масла; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 425,2.

[0000960] Стадия D. N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пирido[4,3-d]пиримидин-2-карбоксамид: К смеси 7-хлор-N-(1-(диметиламино)пропан-2-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пирido[4,3-d]пиримидин-2-карбоксамида (15,0 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (14,5 мг, 1,3 экв.), K_3PO_4 (1,5 М, 70,6 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (2,57 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, B%: 9% - 39%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6,75 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,41 (дд, *J* = 3,2, 4,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 4,78 (шир. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,44 (шир. с, 2H), 3,63 - 3,45 (м, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 1H), 2,76 - 2,68 (м, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,49 - 2,37 (м, 1H), 2,28 - 2,11 (м, 2H), 1,93 - 1,75 (м, 3H), 1,36 - 1,29 (м, 6H), 0,84 - 0,76 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 579,4.

ПРИМЕР 313



((3S,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пирido[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



[0000961] Стадия A. (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь ((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (408 мг, 1,1 экв.), 4 Å молекулярных сит (20 мг) и *t*-BuONa (261 мг, 3,0 экв.) в толуоле (3 мл) перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Затем добавляли (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (300 мг, 1,0 экв.), а смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Затем объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (484 мг, выход 66,4%) в виде черного твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 704,2.

[0000962] Стадия B. (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-хлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (495 мг, 1,0 экв.) в метоксициклопентане (8 мл) добавляли 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (329 мг, 1,3 экв.), K_3PO_4 (1,5 M в воде, 3,0

экв.) и CataCXium A Pd G3 (51,2 мг, 0,1 экв.) при 18 °C в атмосфере N_2. Смесь дегазировали, а затем нагревали до 90 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (50 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$ и концентрировали в вакууме для удаления ACN. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (327 мг, выход 48,8%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 902,3.

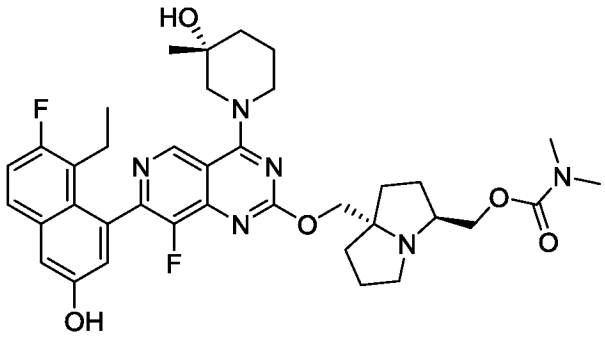
[0000963] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3S,7aR)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(2-(((3S,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли CsF (505 мг, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (30 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Затем смесь разбавляли этилацетатом (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, выход 72,6%) в виде желтого твердого вещества.

[0000964] Стадия D. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат: К раствору (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3S,7aR)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (107 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли NaH (12,9 мг, 2,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 0,5 часа, добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (34,7 мг, 2,0 экв.) в ТГФ (1 мл)к указанной выше смеси, а реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (10

мл) и экстрагировали этилацетатом (8 мл× 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза:: вода (10 мМ NH4HCO3)/ACN; B%: 56%-86%, 8 мин]. Желаемую фракцию собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, выход 53,5%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 735,5.

[0000965] Стадия E. ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат: К раствору ((3S,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамата (59 мг, 1,0 экв.) в ACN (0,2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 20 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Затем смесь разбавляли этилацетатом (20 мл× 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали СФХ (REGIS(S,S)WHELK-O1(250 мм × 25 мм, 10 мкм); A: [0,1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 50%-50%, 4,0 мин; 30 мин). Желаемую фракцию собирали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (19,9 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,18 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,62 (дд, *J* = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 7,23 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,04 (т, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,59 - 4,44 (м, 1H), 4,32 - 4,20 (м, 3H), 4,11 - 4,02 (м, 1H), 4,00 - 3,92 (м, 1H), 3,70 - 3,56 (м, 1H), 3,51 - 3,43 (м, 1H), 3,10 - 2,99 (м, 2H), 2,98 - 2,86 (м, 6H), 2,85 - 2,77 (м, 1H), 2,55 - 2,39 (м, 1H), 2,23 - 2,13 (м, 3H), 2,07 - 1,99 (м, 1H), 1,98 - 1,84 (м, 4H), 1,83 - 1,72 (м, 4H), 1,71 - 1,62 (м, 1H), 1,29 (д, *J* = 10,8 Гц, 3H), 0,81 (к, *J* = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, ДМСО, 273 K) δ = -122,415, -139,163; HPLC: >99% ee, Chiralcel ID-3 100 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: 20% (ИПС/ACN = 4/1) (масс./ 0,05% DEA), B: Гептан (0,05% DEA), 254 нм, t_R: 0,817 мин; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =691,5.

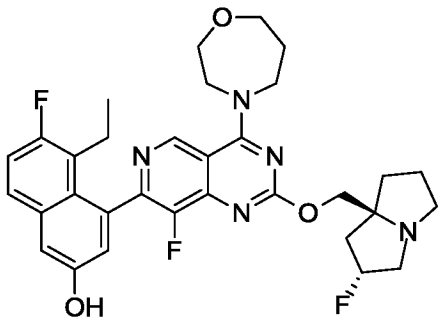
ПРИМЕР 314



((3S,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат

[0000966] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 313. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ =9,24-9,19 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,07 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,58-4,51 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 4H), 3,69-3,59 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 3H), 2,98-2,91 (м, 6H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 5H), 1,83-1,75 (м, 3H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,29 (д, *J* = 10,0 Гц, 3H), 0,86-0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 691,5.

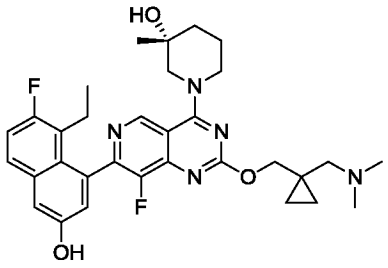
ПРИМЕР 315



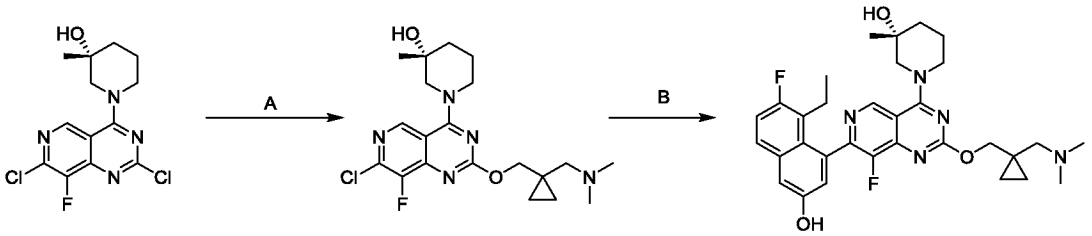
5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[0000967] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,19 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,64-5,42 (м, 1H), 4,67-4,55 (м, 2H), 4,36-4,20 (м, 4H), 4,05 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,98-3,71 (м, 5H), 3,44-3,34 (м, 1H), 2,72-2,50 (м, 2H), 2,50-2,33 (м, 2H), 2,32-2,24 (м, 2H), 2,23-2,05 (м, 4H), 0,80 (дт, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 594,3.

ПРИМЕР 316



(R)-1-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

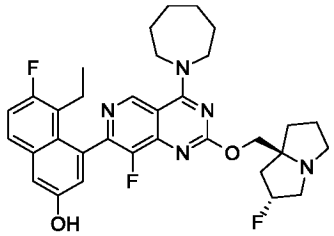


[0000968] Стадия A. (R)-1-(7-хлор-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (350 мг, 1,0 экв.) и (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (205 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (410 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (110 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 424,2.

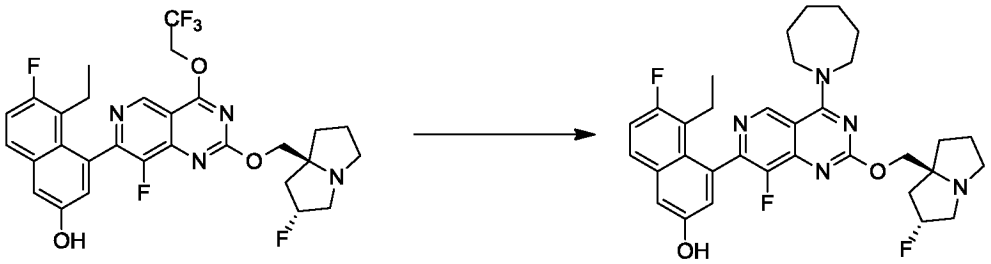
[0000969] Стадия B. (R)-1-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(7-хлор-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (44,7 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 236 мкл, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (8,59 мг, 0,1 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH4HCO3)/ACN; B%: 44%-74%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (24,6 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 4,27 (т, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,70-3,55 (м, 1H), 3,52-3,40 (м, 1H), 2,62-2,41

(м, 3H), 2,36 (с, 6H), 2,25-2,10 (м, 2H), 1,93-1,71 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 10,4 Гц, 3H), 0,84-0,78 (м, 3H), 0,77-0,72 (м, 2H), 0,63-0,50 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 578,4.

ПРИМЕР 317

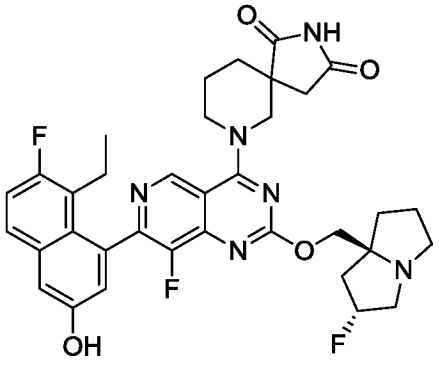


4-(4-(азепан-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



[0000970] 4-(4-(азепан-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.) и азепана (25,1 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (65,4 мг, 3 экв.) и 4Å молекулярные сита (30 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)/ACN]; B%: 60%-90%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (49,1 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,40-5,20 (м, 1H), 4,35-4,21 (м, 2H), 4,17-4,03 (м, 4H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,38-2,10 (м, 4H), 2,08-1,95 (м, 6H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,73-1,71 (с, 4H), 0,82-0,78 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 592,3.

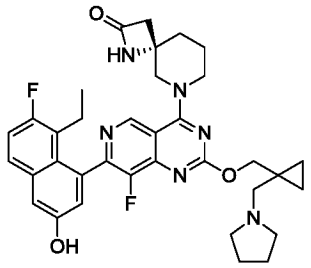
ПРИМЕР 318



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-1,3-дион

[0000971] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,10 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 4,8 Гц, 1H), 5,51 - 5,30 (м, 1H), 4,67 - 4,59 (м, 1H), 4,52 - 4,32 (м, 3H), 4,01 - 3,89 (м, 1H), 3,89 - 3,77 (м, 1H), 3,64 - 3,39 (м, 3H), 3,23 - 3,12 (м, 1H), 2,95 (дд, *J* = 14,4, 18,0 Гц, 1H), 2,67 (д, *J* = 18,0 Гц, 1H), 2,53 - 2,29 (м, 3H), 2,27 - 1,79 (м, 9H), 0,87 - 0,72 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 661,4.

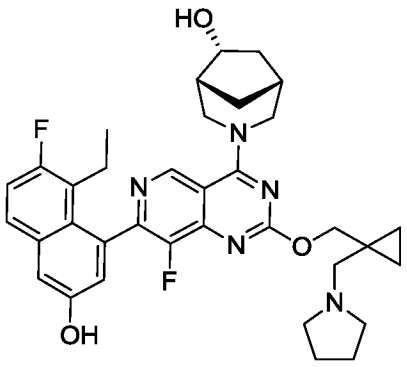
ПРИМЕР 319



(S)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[0000972] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309, кроме того, что K_3PO_4 использовали на стадии C вместо Cs_2CO_3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,07 (с, 1H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 12,4 Гц, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 4,45-4,39 (м, 2H), 4,38-4,21 (м, 2H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,85-3,70 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 6H), 2,53-2,38 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,83-1,81 (м, 4H), 0,82-0,77 (м, 3H), 0,74-0,68 (м, 2H), 0,59-0,52 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 629,3.

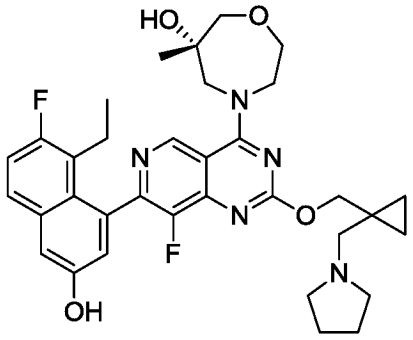
ПРИМЕР 320



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[0000973] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,29 - 9,19 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,21 (м, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 15,2 Гц, 1H), 4,98 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,82 - 4,68 (м, 1H), 4,51 - 4,37 (м, 2H), 4,36 - 4,27 (м, 1H), 3,85 - 3,71 (м, 1H), 3,55 - 3,38 (м, 1H), 3,23 - 2,95 (м, 6H), 2,56 - 2,35 (м, 2H), 2,31 - 2,11 (м, 3H), 2,04 - 1,88 (м, 5H), 1,82 (шир. с, 1H), 1,37 - 1,36 (м, 1H), 0,89 - 0,68 (м, 7H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 616,4.

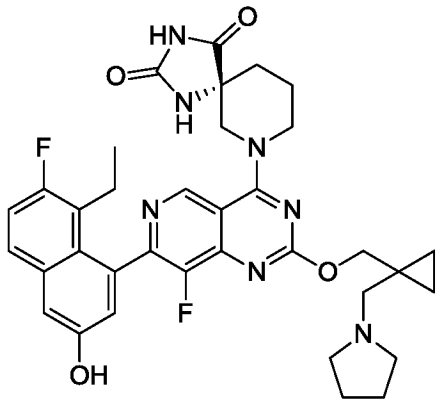
ПРИМЕР 321



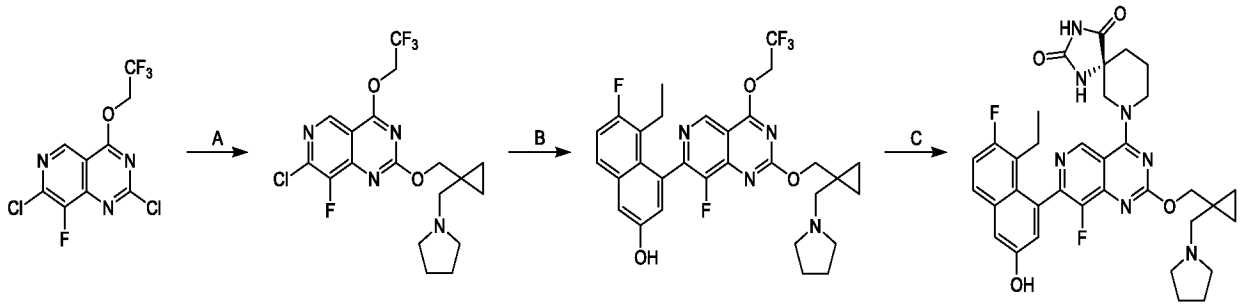
(S)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

[0000974] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,59 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 14,2 Гц, 1H), 4,63-4,52 (м, 2H), 4,51-4,42 (м, 2H), 4,25-4,15 (м, 1H), 4,07-3,84 (м, 3H), 3,74-3,64 (м, 2H), 3,60-3,42 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,29-2,15 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 4H), 1,28 (д, *J* = 2,0 Гц, 3H), 0,98-0,85 (м, 4H), 0,84-0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

ПРИМЕР 322



(R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



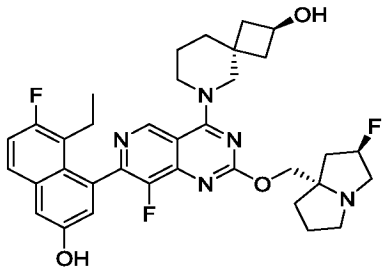
[0000975] Стадия A. 7-хлор-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К суспензии 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (3,00 г, 1,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (3,0 г) в ТГФ (600 мл) добавляли раствор [1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метанола (1,47 г, 1,0 экв.) и DIEA (3,68 г, 3,0 экв.) в ТГФ (120 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, затем 20 °C в течение 2 часов. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 435,0.

[0000976] Стадия B. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: К смеси 7-хлор-8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (218 мг, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 920 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (3 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (33,5 мг, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 589,2.

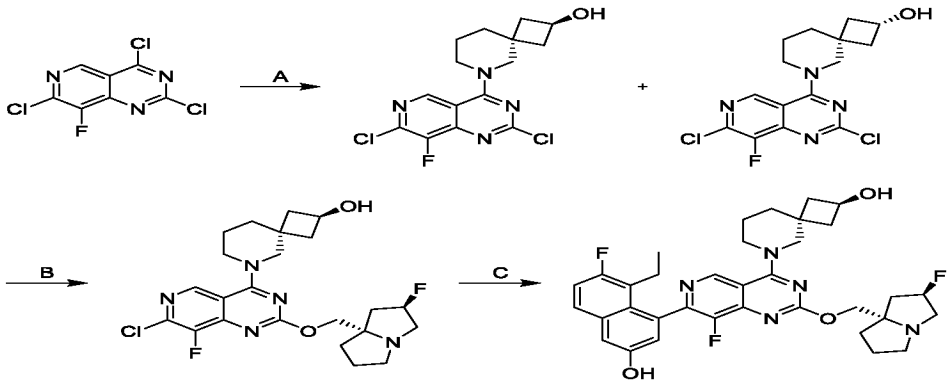
[0000977] Стадия C. (R)-7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору 5-этил-6-фтор-4-[8-фтор-2-[[1-(пирролидин-1-илметил)циклопропил]метокси]-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-

ил]нафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.), (5R)-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (57,5 мг, 2,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (110 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Остаток фильтровали и промывали ДМФА (1 мл), и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN; B%: 15% - 45%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (47,9 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,8, 7,2 Гц, 1H), 4,60 (шир. т, *J* = 14,2 Гц, 3H), 4,50-4,29 (м, 3H), 3,91-3,80 (м, 1H), 3,80-3,56 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,57-2,29 (м, 1H), 2,29-2,10 (м, 2H), 2,10-1,98 (м, 5H), 1,97 (шир. д, *J* = 3,6 Гц, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H), 0,83-0,69 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 658,3.

ПРИМЕР 323



транс-(2R,4r)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол



[0000978] Стадия A. 6-(2,7-дихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (2,0 г, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли DIEA (5,12 г, 6,90 мл, 5,0 экв.) и 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол (1,13 г, 0,8 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (20 мл), а слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 1:1). Продукт дополнительно очищали

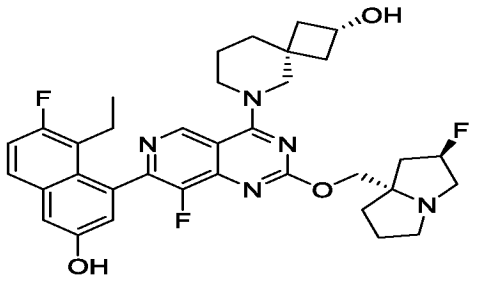
разделением хиральной СФХ (DAICEL CHIRALPAK AY-H (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3•H2O EtOH]; B%: 60%-60%, 8,5; 80 мин) с получением (2s,4r)-6-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (транс-продукт) в виде первого элюируемого пика (650 мг) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 8,98 (с, 1H), 5,07 - 4,99 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,05 (м, 1H), 3,87 - 3,94 (м, 4H), 2,20 - 2,10 (м, 2H), 1,74 - 1,62 (м, 4H), 1,58 - 1,50 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 357,0. Продукт очищали разделением СФХ (DAICEL CHIRALPAK AY-H (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3•H2O EtOH]; B%: 60%-60%, 8,5; 80 мин) с получением (2r,4s)-6-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола, (цис-продукт) в виде второго элюируемого продукта (650 мг) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ 9,03 (с, 1H), 4,97 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,90 - 3,85 (м, 2H), 2,08 - 1,99 (м, 2H), 1,74 - 1,67 (шир. с, 4H), 1,65 - 1,59 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 357,1.

[0000979] Стадия B. (2R,4r)-6-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: К раствору (2s,4r)-6-(2,7-дихлор-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (100 мг, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли DIEA (108 мг, 146 мкл, 3,0 экв.) и ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (66,8 мг, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ACN. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 6,0 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (с, 1H), 5,44 - 5,21 (м, 1H), 4,43 (квин., *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,38 - 4,27 (м, 2H), 3,86 - 3,80 (м, 4H), 3,48 - 3,21 (м, 3H), 3,08 - 2,97 (м, 1H), 2,38 - 2,27 (м, 4H), 2,26 - 2,19 (м, 2H), 2,03 - 1,94 (м, 3H), 1,81 - 1,72 (м, 5H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 480,3.

[0000980] Стадия C. транс-(2R,4r)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: Смесь (2R,4r)-6-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (60 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (47,4 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 250 мкл, 3,0 экв.) и cataCXium-A-Pd-G3 (9,10 мг, 0,1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (2,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 2,0

мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и концентрировали в вакууме для удаления ACN. Водные слои лиофилизировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, B%: 14%-44% на протяжении 15 мин]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (9,89 мг, выход 11%, 0,62 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,07 (с, 1H), 7,72 - 7,72 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,22 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,49 - 5,30 (м, 1H), 4,49 - 4,43 (м, 1H), 4,42 - 4,37 (м, 1H), 4,32 - 4,24 (м, 1H), 4,18 - 4,08 (м, 2H), 4,03 - 3,86 (м, 2H), 3,59 - 3,38 (м, 3H), 3,21 - 3,10 (м, 1H), 2,53 - 2,46 (м, 1H), 2,44 - 2,29 (м, 3H), 2,28 - 2,19 (м, 2H), 2,18 - 2,07 (м, 3H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 1,86 - 1,78 (м, 4H), 1,74 - 1,65 (м, 2H), 0,84 - 0,77 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 634,4.

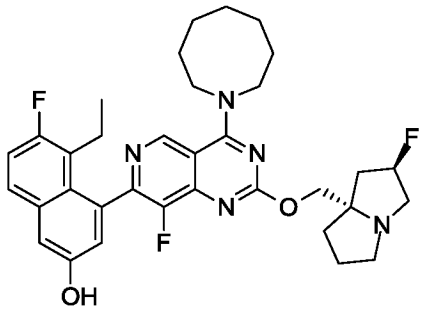
ПРИМЕР 324



цис-(2S,4s)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

[0000981] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 323, кроме того, что использовали второй пик элюирования хирального разделения СФХ (стадия A) на дальнейших стадиях B и C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,06 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,40-5,22 (м, 1H), 4,36-4,20 (м, 3H), 4,12-3,91 (м, 4H), 3,30-3,11 (м, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,38-2,11 (м, 6H), 2,04-1,88 (м, 3H), 1,86-1,72 (м, 6H), 0,81 (шир. т, *J* = 6,4 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ = -121,085, -138,973, -173,678; СФХ: >99% ee, Chiralpak IF-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм колонка, A: CO_2, B: 30% MeOH (масс./0,05% DEA), 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 3,449 мин; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 634,3.

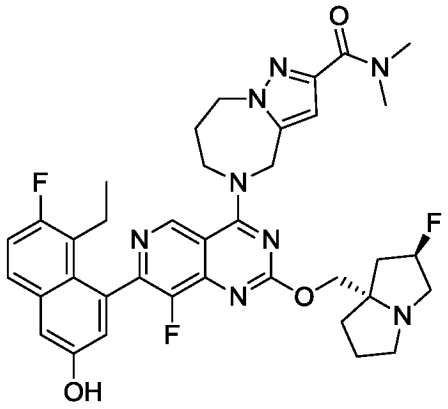
ПРИМЕР 325



4-(4-(азокан-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[0000982] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,96 - 9,90 (м, 1H), 9,16 - 9,08 (м, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 9,1 Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (м, 2H), 7,03 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,42 - 5,18 (м, 1H), 4,23 - 3,95 (м, 6H), 3,18 - 3,01 (м, 3H), 2,90 - 2,80 (м, 1H), 2,43 - 2,34 (м, 1H), 2,21 - 2,05 (м, 3H), 2,04 - 1,85 (м, 6H), 1,84 - 1,75 (м, 2H), 1,62 (шир. д, *J* = 5,2 Гц, 4H), 1,57 - 1,47 (м, 2H), 0,77 - 0,67 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 606,4.

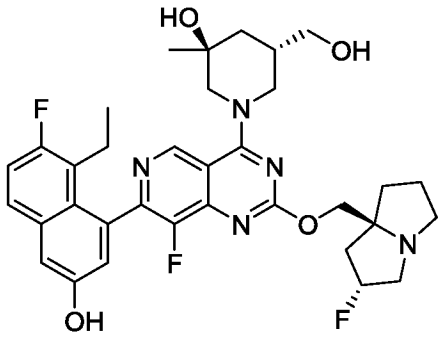
ПРИМЕР 326



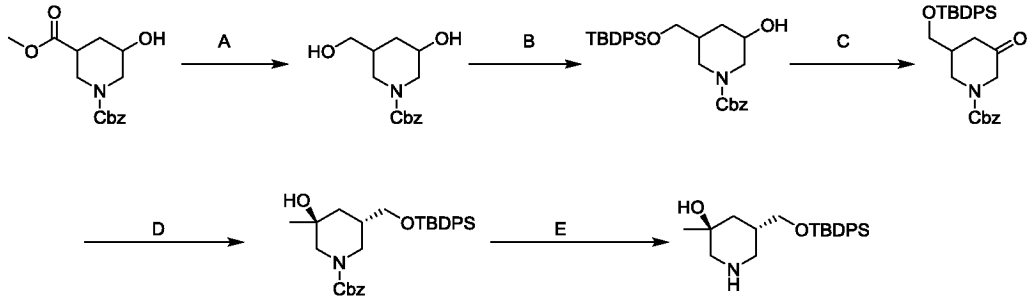
5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

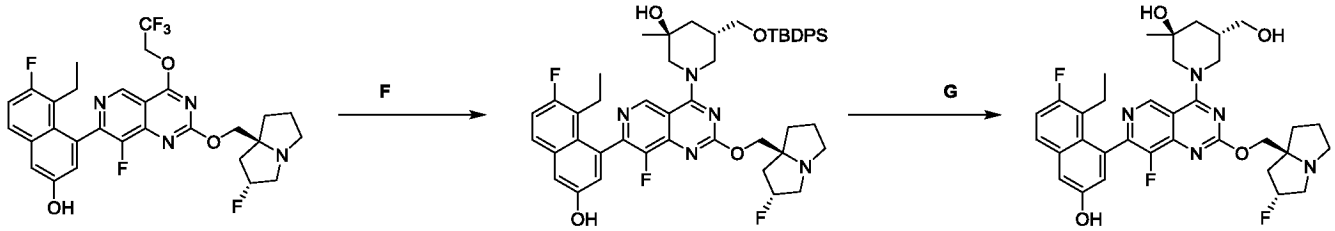
[0000983] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,50-5,19 (м, 3H), 4,66-4,52 (м, 4H), 4,52-4,33 (м, 4H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,52-2,42 (м, 3H), 2,36 (шир. дд, *J* = 9,2, 14,0 Гц, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 3H), 2,06-1,93 (м, 1H), 0,90-0,67 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 701,3.

ПРИМЕР 327



(3RS,5RS)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-3-ол





[0000984] Стадия A. бензил-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)пиперидин -1-карбоксилат: К раствору 1-бензил-3-метил-5-гидроксипиперидин-1,3-дикарбоксилата (5,00 г, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли $LiAlH_4$ (970 мг, 1,5 экв.) в атмосфере N_2 при - 40 °C. Реакционную смесь перемешивали при - 40 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь последовательно гасили водой (970,5 мг), водный 15% NaOH (970,5 мг), и водой (3 × 970,5 мг) при 0 °C, затем фильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали этилацетатом (2 × 25 мл), фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,41 г, неочищенное) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 266,2.

[0000985] Стадия B. бензил-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат: К раствору бензил-3-гидрокси-5-(гидроксиметил)пиперидин -1-карбоксилата (4,41 г, 1,0 экв.) в ДХМ (45 мл) добавляли имидазол (2,26 г, 2,0 экв.) и TBDPSCl (5,48 г, 1,2 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь гасили добавлением воды (50 мл), и

экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (4,50 г, выход 52%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 504,4.

[0000986] Стадия C. бензил-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-оксопиперидин-1-карбоксилат: К раствору бензил-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (7,58 г, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора сульфита натрия (300 мл) и фильтровали, затем экстрагировали ДХМ (150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, выход 64%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 502,1.

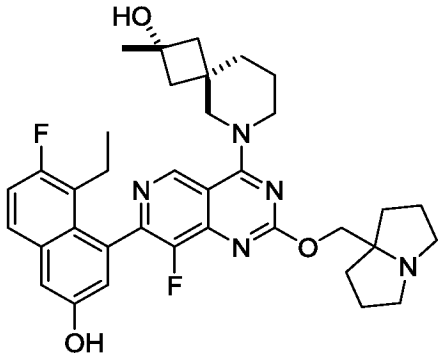
[0000987] Стадия D. (3RS,5RS)-бензил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат: К раствору бензил-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-5-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,90 г, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 1,2 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением вода (20 мл) при 0 °C, экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN), а затем колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1) для получения желтого масла, которое далее разделяли СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H2O ИПС]; B%: 35% - 35%, 4,2; 60 мин) и (колонка: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 мм × 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H2O ИПС]; B%: 30% - 30%, 7,4; 50 мин) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 1%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+23): m/z = 540,4.

[0000988] Стадия E. (3S,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилпиперидин-3-ол: К суспензии Pd/C (80 мг, чистота 10%) в MeOH (1 мл) добавляли (3RS,5RS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилпиперидин-3-ол (30 мг, 57,95 мкмоль, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 2 часа. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

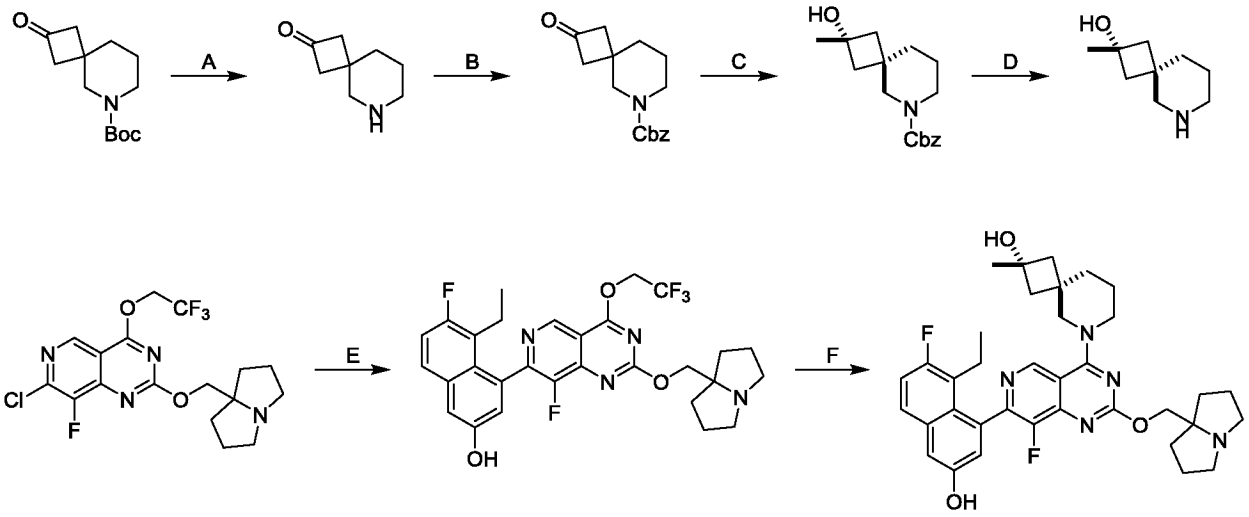
[0000989] Стадия F. (3S,5S)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (20,0 мг, 1,0 экв.), (3RS,5RS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилпиперидин-3-ола (12,9 мг, 1 экв.), 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (4,36 мг, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением раствора, который очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 876,2.

[0000990] Стадия G. (3RS,5RS)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (3RS,5RS)-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (20 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли CsF (34,7 мг, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением раствора, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN, B%: 10% - 40%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (6,56 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,27 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,4, 8,0 Гц, 1H), 5,50 - 5,33 (м, 1H), 4,68 - 4,56 (м, 2H), 4,53 - 4,39 (м, 2H), 3,65 - 3,44 (м, 5H), 3,43 - 3,34 (м, 1H), 3,22 - 2,87 (м, 2H), 2,54 - 2,33 (м, 4H), 2,29 - 2,09 (м, 4H), 2,05 - 1,80 (м, 2H), 1,46 (дт, *J* = 5,2, 13,2 Гц, 1H), 1,31 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,86 - 0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 638,4.

ПРИМЕР 328



транс-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол



[0000991] Стадия A. 6-азаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору трет-бутил-2-оксо-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата (1,00 г, 1,0 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 9,57 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (734 мг, неочищенное, соль HCl) в виде желтого масла.

[0000992] Стадия B. бензил-2-оксо-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат: К смеси 6-азаспиро[3.5]нонан-2-она (3,67 г, 1,0 экв., HCl) в этилацетате (50 мл) добавляли TEA (10,6 г, 5,0 экв.) и CbzCl (5,35 г, 1,5 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения (4,70 г, выход 81% за две стадии) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,40-7,29 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 3,60-3,45 (м, 4H), 2,97-2,75 (м, 2H), 2,74-2,65 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,61 (шир. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 274,1.

[0000993] Стадия C. транс-бензил-2-гидрокси-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат: К раствору бензил-2-оксо-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата (500 мг, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 1,22 мл, 2,0 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN), а стереоизомеры дополнительно разделяли СФХ (колонка: daicel chiralpak IG 250 мм × 30 мм × 10 мкм; подвижная фаза: 0,1% NH3•H2O в ИПС – CO_2, 40%, 2,6 мин на протяжении 40 мин) с

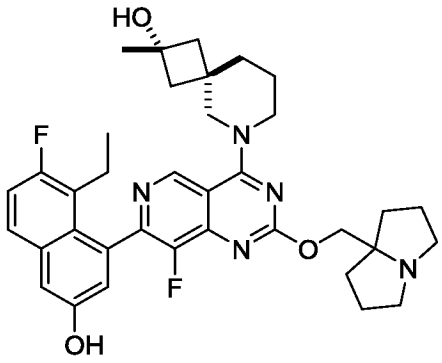
получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 19%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 290,2.

[0000994] Стадия D. транс-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: К раствору транс-бензил-2-гидрокси-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилата (100 мг, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (20,0 мг, чистота 20%) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и продували H_2 3 раза, а затем перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла.

[0000995] Стадия E. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (420 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (410 мг, 1,3 экв.), CataCXium A Pd G3 (145 мг, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 2,00 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (15 мл) дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN), с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 575,3.

[0000996] Стадия F. транс-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.) и транс-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (54,0 мг, 2,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (20 мг) и DIEA (67,5 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 14 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH4HCO3)-ACN, B%: 48%-78%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (35,7 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,05 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 4,21-4,11 (м, 2H), 3,99 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 4H), 1,98-1,86 (м, 9H), 1,86-1,73 (м, 4H), 1,36 (с, 3H), 0,81 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,5.

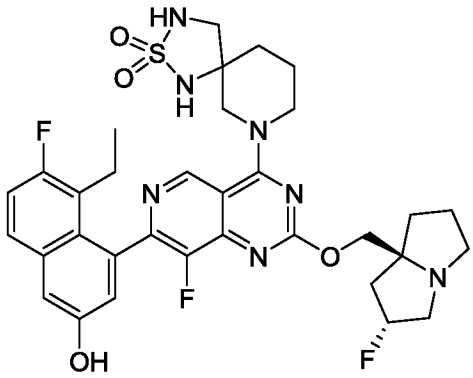
ПРИМЕР 329



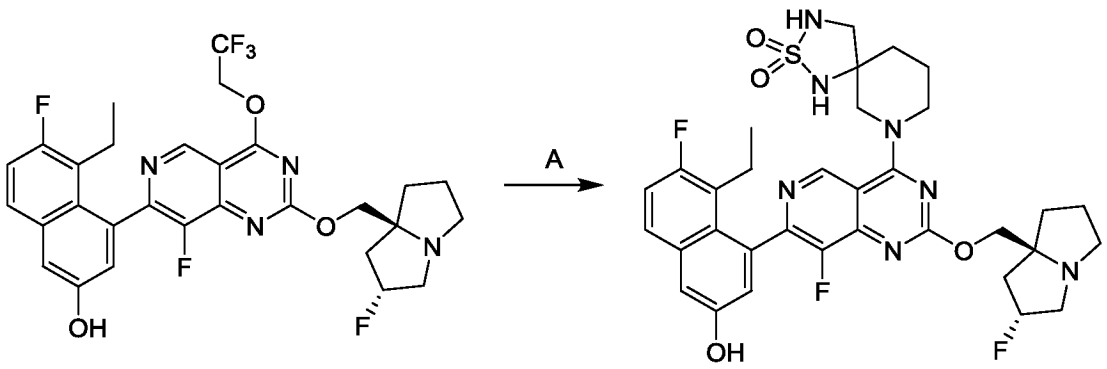
цис-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-метил-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

[0000997] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 328, кроме того, что использовали другой элюируемый пик из разделения СФХ на стадии C на дальнейших стадиях D и F. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,09 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,22-4,12 (м, 2H), 4,07-3,91 (м, 2H), 3,17-3,04 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,27-2,03 (м, 3H), 2,02-1,86 (м, 8H), 1,86-1,71 (м, 6H), 1,33 (с, 3H), 0,81 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,5.

ПРИМЕР 330



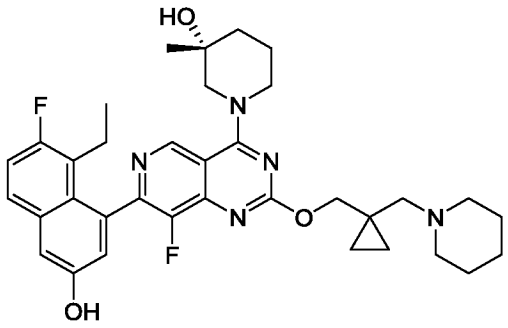
7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



[0000998] Стадия A. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-

2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К смеси 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (50,0 мг, 1,0 экв.), 2λ^6-тиа-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан 2,2-диоксида (32,3 мг, 2,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (32,7 мг, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Остаток фильтровали и промывали ДМФА (1 мл). Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] B%: 15% - 45%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (26,4 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,68 (ддд, *J* = 3,2, 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (дт, *J* = 1,6, 9,6 Гц, 1H), 7,04 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,62-5,38 (м, 1H), 4,79-4,61 (м, 3H), 4,59-4,42 (м, 2H), 3,88-3,74 (м, 2H), 3,74-3,60 (м, 3H), 3,41 (тд, *J* = 2,4, 12,0 Гц, 1H), 3,22 (дд, *J* = 1,6, 12,4 Гц, 1H), 2,71-2,49 (м, 2H), 2,48-2,30 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 3H), 2,15-2,00 (м, 3H), 2,00-1,81 (м, 2H), 0,80 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 684,4.

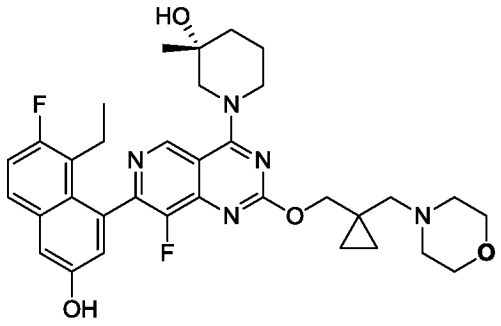
ПРИМЕР 331



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(пиперидин-1-илметил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[0000999] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 9,22 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,29 - 7,22 (м, 1H), 7,03 (шир. д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,55 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,69-3,57 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 2H), 3,13-2,79 (м, 5H), 2,55-2,38 (м, 1H), 2,26-2,12 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 6H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,29 (д, *J* = 10,4 Гц, 3H), 0,89-0,78 (м, 5H), 0,75-0,66 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M + 1] m/z = 618,4.

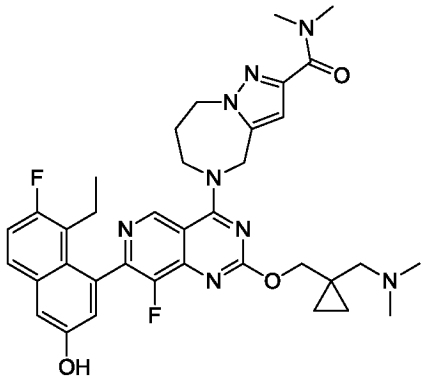
ПРИМЕР 332



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-(морфолинометил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001000] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ =9,25 (с, 1H), 8,59-8,47 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,08 (шир. д, *J* = 19,1 Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,72-3,61 (м, 5H), 3,53-3,46 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 4H), 2,51-2,43 (м, 3H), 2,29-2,12 (м, 2H), 1,96-1,72 (м, 3H), 1,33-1,29 (м, 3H), 0,89-0,79 (м, 3H), 0,78-0,71 (м, 2H), 0,47 (с, 2H); ЖХМС [ИЭР, M + 1] : m/z = 620,1.

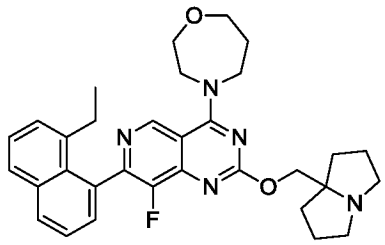
ПРИМЕР 333



5-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001001] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 319. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,16 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,37-5,17 (м, 2H), 4,58-4,54 (м, 2H), 4,48-4,32 (м, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,13-3,02 (м, 3H), 2,50-2,37 (м, 5H), 2,31 (с, 6H), 2,21-2,11 (м, 1H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,75-0,70 (м, 2H), 0,56-0,51 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 671,1.

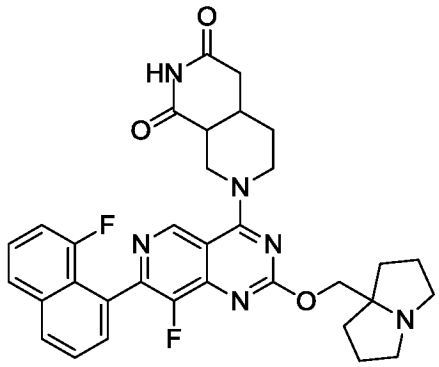
ПРИМЕР 334



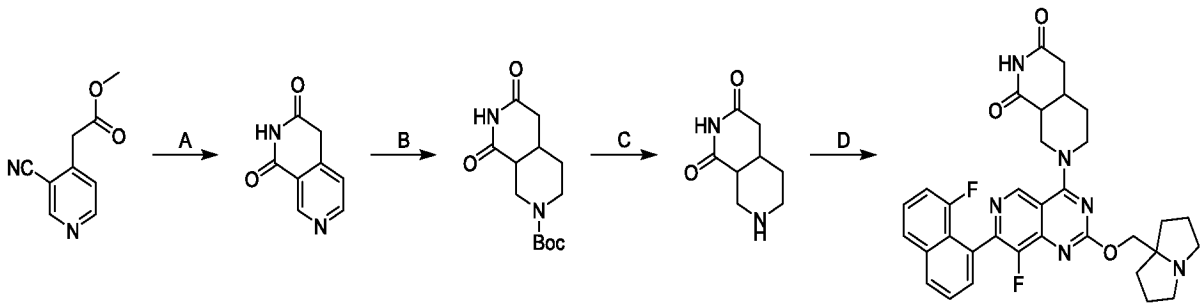
4-(7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан

[00001002] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 204. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,19-9,15 (м, 1H), 8,09-8,04 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,53-7,39 (м, 3H), 4,40-4,34 (м, 2H), 4,33-4,23 (м, 4H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,92-3,84 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,51-2,31 (м, 2H), 2,27-2,19 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 4H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,00-0,91 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 542,2.

ПРИМЕР 335



7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)гексагидро-2,7-нафтиридин-1,3(2H,4H)-дион



[00001003] Стадия A. 4H-2,7-нафтиридин-1,3-дион: Смесь метил-2-(3-циано-4-пиридил)ацетата (500 мг, 1,0 экв.), оксима (1E)-ацетальдегида (838 мг, 5,0 экв.) и $RhCl(PPh_3)_3$ (263 мг, 0,1 экв.) в толуоле (15 мл) дегазировали и перемешивали при 110 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли водой (20 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником при 100 °C в течение 1 часа. После охлаждения до 20 °C смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку растирали с EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) с получением указанного в заголовке

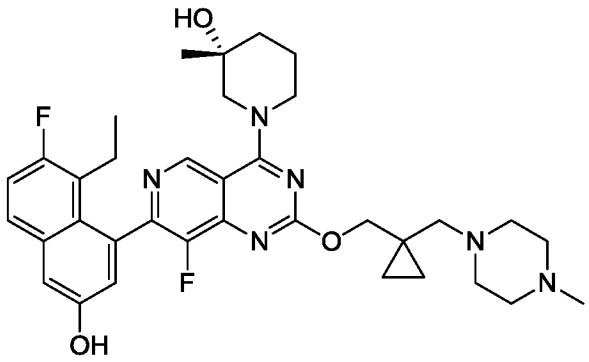
соединения (300 мг, выход 52,2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,41-11,59 (м, 1H), 10,52 (шир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,36 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,66 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 163,0.

[00001004] Стадия B. трет-бутил-6,8-диоксооктагидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилат: Смесь 4H-2,7-нафтиридин-1,3-диона (400 мг, 1,0 экв.), Boc_2O (1,62 г, 3,0 экв.) и Pd/C (50 мг, чистота 10%) в MeOH (10 мл) дегазировали и продували H_2 3 раза перед тем, как перемешивали при 60 °C в течение 6 часов в атмосфере H_2 (1 атм.). Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, неочищенное) в виде зеленого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 269,0.

[00001005] Стадия C. гексагидро-2,7-нафтиридин-1,3(2H,4H)-дион: Смесь трет-бутил-6,8-диоксо-1,3,4,4a,5,8a-гексагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата (400 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Atlantis T3 150 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN; B%: 1%-20%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 25%) в виде зеленого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 4,06-3,93 (м, 1H), 3,51-3,33 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,12-2,90 (м, 2H), 2,80-2,64 (м, 1H), 2,62-2,35 (м, 2H), 2,11-1,83 (м, 1H), 1,70-1,48 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 169,2.

[00001006] Стадия D. 7-(8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)гексагидро-2,7-нафтиридин-1,3(2H,4H)-дион: Смесь 4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-2,7-нафтиридин-1,3-диона (63,0 мг, 2,0 экв.), 8-фтор-7-(8-фторнафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), DIEA (243 мг, 10,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,01 мл) перемешивали при 40 °C в течение 48 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 мг, выход 5,3%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,13 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,13 (шир. д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,54 (дт, *J* = 5,2, 7,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J* = 8,2, 13,2 Гц, 1H), 5,24 (шир. д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,61-3,42 (м, 3H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,22-3,10 (м, 2H), 2,84-2,66 (м, 2H), 2,55-2,44 (м, 1H), 2,41-2,23 (м, 3H), 2,22-2,11 (м, 3H), 2,10-1,98 (м, 4H), 1,76-1,53 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 599,4.

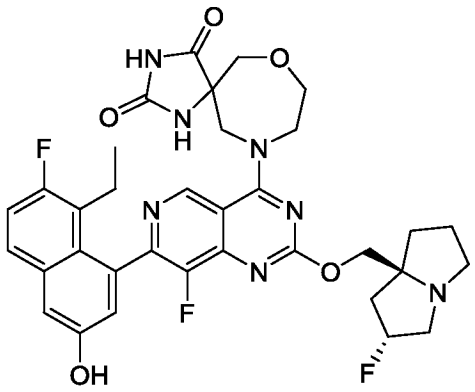
ПРИМЕР 336



(R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-((1-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)циклопропил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001007] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,20 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 4,56-4,38 (м, 3H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 3,10-2,38 (м, 14H), 2,27-2,08 (м, 2H), 1,91-1,71 (м, 3H), 1,31-1,26 (м, 3H), 0,85-0,81 (м, 3H), 0,79-0,76 (м, 2H), 0,55-0,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,5;

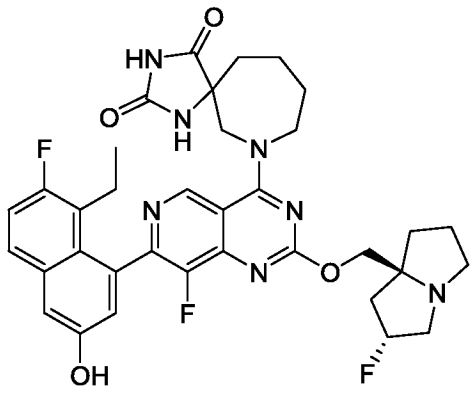
ПРИМЕР 337



10-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-окса-1,3,10-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион

[00001008] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,35 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,34 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 5,63-5,42 (м, 1H), 5,20-5,00 (м, 1H), 4,62-4,25 (м, 7H), 4,18-4,09 (м, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,81-3,50 (м, 3H), 3,36-3,25 (м, 1H), 2,69-2,39 (м, 3H), 2,38- 2,06(м, 5H), 0,96-0,82 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 678,1.

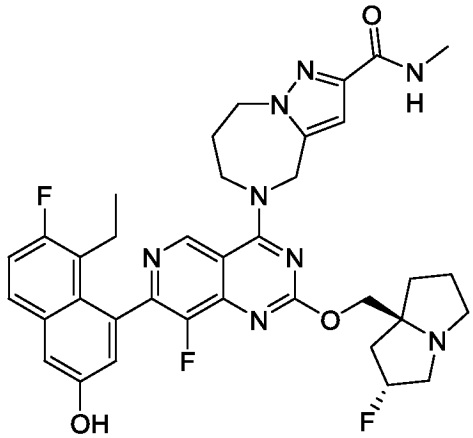
ПРИМЕР 338



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.6]ундекан-2,4-дион

[00001009] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,28 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,54-5,33 (м, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 3H), 4,21-4,05 (м, 2H), 3,63-3,61 (м, 3H), 3,26 (шир. д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 2,50-2,45 (м, 3H), 2,20-2,11 (м, 9H), 1,88-1,84 (м, 2H), 0,84-0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 676,3.

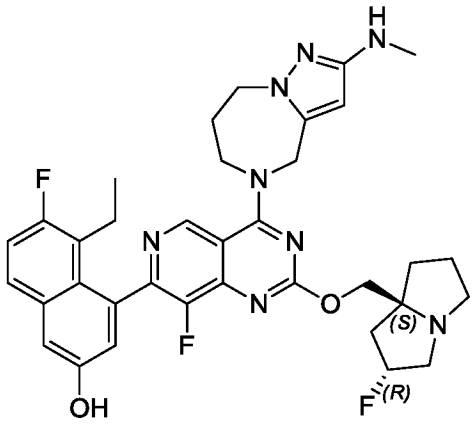
ПРИМЕР 339



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001010] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,19 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,52-5,12 (м, 3H), 4,60-4,30 (м, 6H), 3,65-3,38 (м, 3H), 3,18 (дт, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,57-2,21 (м, 6H), 2,20-1,92 (м, 4H), 0,78 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 687,1.

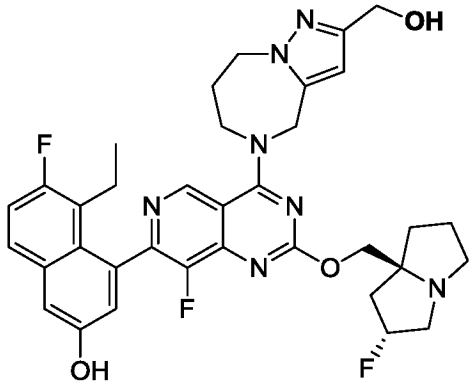
ПРИМЕР 340



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2-(метиламино)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001011] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,32 (д, *J* = 54,4, 1H), 5,17-5,03 (м, 2H), 4,39-4,25 (м, 6H), 3,36 (шир. д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 3,26-3,25 (м, 2H), 3,06 (дт, *J* = 6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,38-2,03 (м, 6H), 2,02-1,87 (м, 3H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 659,4.

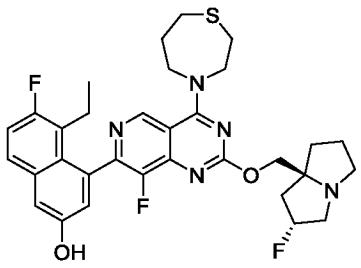
ПРИМЕР 341



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2-(гидроксиметил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001012] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,24-9,16 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,51-5,33 (м, 1H), 5,32-5,06 (м, 2H), 4,73-4,24 (м, 8H), 3,72-3,40 (м, 3H), 3,26-3,15 (м, 1H), 2,58-2,21 (м, 6H), 2,19-1,96 (м, 4H), 0,78 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 660,1.

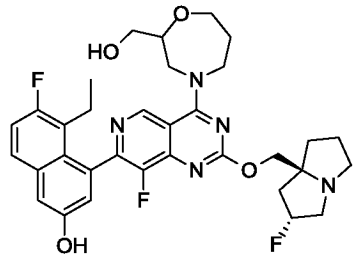
ПРИМЕР 342



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(1,4-тиазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001013] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ м. д. 0,81 (тд, *J*=7,2, 1,6 Гц, 3 H) 1,86 - 2,00 (м, 1 H) 2,01 - 2,11 (м, 2 H) 2,13 - 2,25 (м, 2 H) 2,27 - 2,56 (м, 5 H) 2,79 (т, *J*=6,0 Гц, 2 H) 3,10 (дт, *J*=9,2, 4,8 Гц, 1 H) 3,16 (шир. т, *J*=5,6 Гц, 2 H) 3,35 - 3,51 (м, 2 H) 4,23 - 4,43 (м, 6 H) 4,61 (шир. с, 1 H) 5,27 - 5,46 (м, 1 H) 7,07 (д, *J*=2,4 Гц, 1 H) 7,21 - 7,29 (м, 1 H) 7,31 (д, *J*=2,4 Гц, 1 H) 7,68 (дд, *J*=9,2, 6,0 Гц, 1 H) 8,53 (с, 1 H) 9,16 (с, 1 H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,3

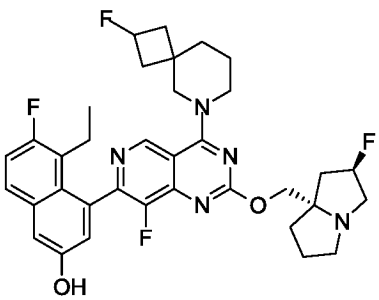
ПРИМЕР 343



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001014] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,20 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08 (дд, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,48-5,29 (м, 1H), 4,74-4,56 (м, 4H), 4,48-4,29 (м, 3H), 4,28-4,12 (м, 2H), 4,04-3,89 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 3H), 3,19-3,07 (м, 1H), 3,13-2,64 (м, 1H), 2,60-1,93 (м, 10H), 2,55-1,90 (м, 1H), 0,87-0,77 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1):m/z = 624,4

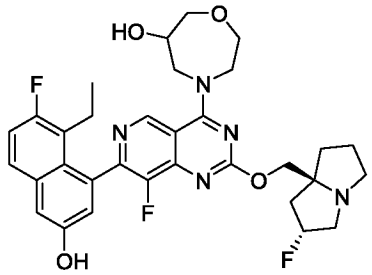
ПРИМЕР 344



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-4-(2-фтор-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001015] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,06-8,97 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,23-6,87 (м, 3H), 5,96-5,73 (м, 1H), 5,45-5,09 (м, 3H), 4,66-4,48 (м, 2H), 4,43-4,19 (м, 2H), 3,44-2,93 (м, 6H), 2,57-2,35 (м, 3H), 2,25-2,16 (м, 2H), 2,03-1,85 (м, 4H), 1,82-1,62 (м, 5H), 0,89-0,74 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,3.

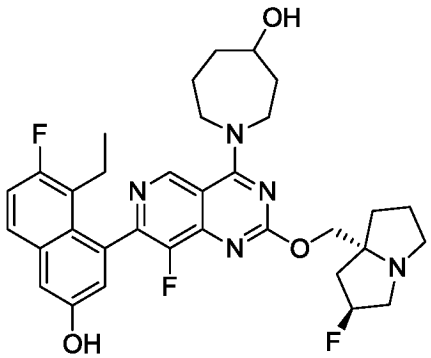
ПРИМЕР 345



4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,4-оксазепан-6-ол

[00001016] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,33 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* =6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,37 (шир. с, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,37-4,21 (м, 5H), 4,17-4,00 (м, 3H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,24 (шир. с, 1H), 3,18 (с, 1H), 3,01 (дт, *J* = 6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,36-2,11 (м, 4H), 2,08-1,81 (м, 4H), 0,87-0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР,M+1):m/z=610,4.

ПРИМЕР 346

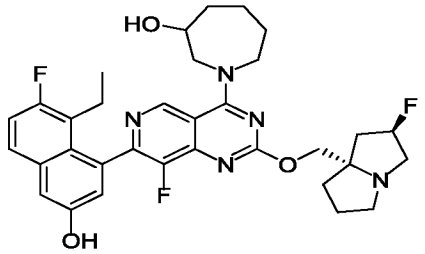


1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-4-ол

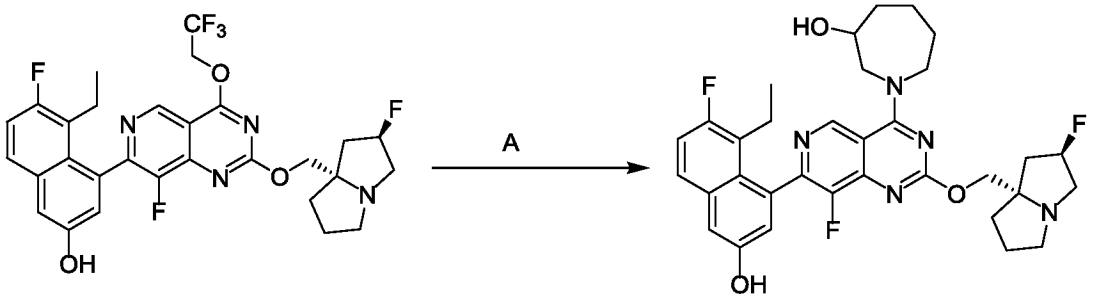
[00001017] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ = 9,17 (с, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц,

1H), 7,05 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,51-5,33 (м, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 4,13 (шир. т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,67-3,45 (м, 3H), 3,25 - 3,17 (м, 1H),2,55-2,35 (м, 3 H), 2,34-2,18 (м, 4H), 2,17-2,05 (м, 3H), 2,02-1,84 (м, 3H), 1,83-1,70 (м, 1H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =608,1

ПРИМЕР 347

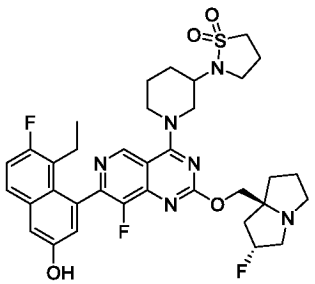


1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)азепан-3-ол



[00001018] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,35-9,18 (м, 1H), 8,56-8,41 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,36-7,19 (м, 2H), 7,05 (дд, *J* = 2,8, 4,4 Гц, 1H), 5,53-5,31 (м, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,54-4,37 (м, 3H), 4,19 (тд, *J* = 4,0, 8,4 Гц, 1H), 4,14 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,54-1,92 (м, 12H), 1,68 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 1,55-1,40 (м, 1H), 0,88-0,72 (м, 3H); ЖХМС [ELSD, M+1] : m/z = 608,1

ПРИМЕР 348

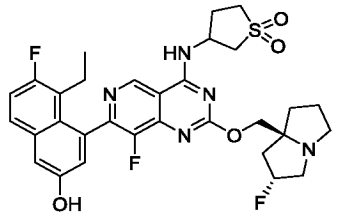


2-(1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)изотиазолидин-1,1-диоксид

[00001019] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,09 (с, 1H),

7,76 (шир. дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,44-7,25 (м, 2H), 7,02 (шир. с, 1H), 5,47-5,11 (м, 1H), 4,60 (шир. т, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,50-4,35 (м, 1H), 4,21-4,03 (м, 2H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,22 (шир. д, *J* = 3,6 Гц, 3H), 3,14-2,94 (м, 4H), 2,86-2,65 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,03 (шир. д, *J* = 16,4 Гц, 3H), 1,94-1,71 (м, 6H), 0,72 (к, *J* = 7,2 Гц, 3H);ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 697,4.

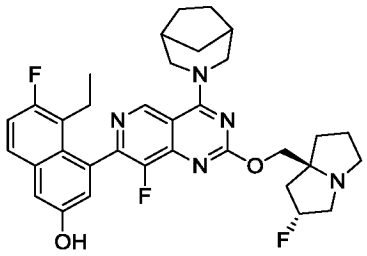
ПРИМЕР 349



3-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)тетрагидротиофен-1,1-диоксид

[00001020] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,36 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 9,10 (шир. д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,77 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,41 - 7,28 (м, 2H), 6,99 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,41 - 5,17 (м, 1H), 5,14 - 5,02 (м, 1H), 4,23 - 4,03 (м, 2H), 3,76 - 3,59 (м, 2H), 3,06 - 2,98 (м, 2H), 2,86 - 2,78 (м, 1H), 2,72 - 2,65 (м, 2H), 2,35 - 2,29 (м, 3H), 2,13 - 1,97 (м, 4H), 1,95 - 1,68 (м, 4H), 0,71 (т, *J* = 7,6 Гц, 3H), ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 628,2.

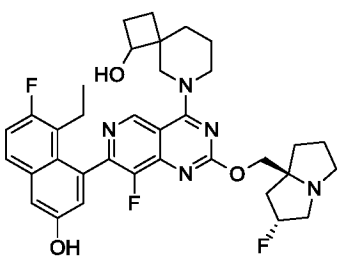
ПРИМЕР 350



4-(4-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[00001021] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 604,0.

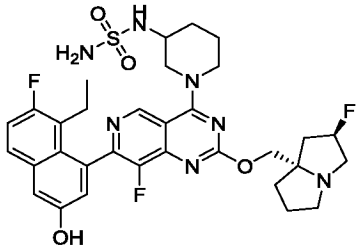
ПРИМЕР 351



6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-1-ол

[00001022] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,14 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,61-8,44 (м, 1H), 7,75-7,62 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,07 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,49-5,27 (м, 1H), 4,52-4,27 (м, 3H), 4,25-4,11 (м, 1H), 4,10-3,81 (м, 3H), 3,57-3,37 (м, 3H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,55-2,16 (м, 6H), 2,14-2,05 (м, 2H), 2,00-1,84 (м, 4H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 1H), 1,38-1,30 (м, 1H), 0,86-0,74 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 634,5.

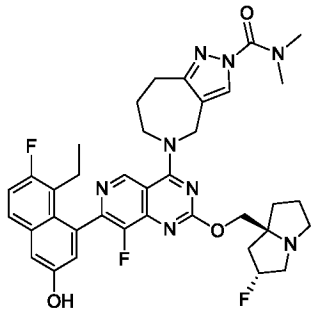
ПРИМЕР 352



7-(8-этил-7-фтор-3-гидрокси-1-нафтил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)- 2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-[3-(сульфамоиламино)-1-пиперидил]пиридо[4,3-d]пиримидин

[00001023] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,12 (с, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,28 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,23 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,41-5,20 (м, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,46-4,23 (м, 3H), 3,75-3,60 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 1H), 3,28-3,11 (м, 3H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,41-2,12 (м, 5H), 2,05-1,87 (м, 4H), 1,85-1,67 (м, 2H), 0,87-0,73 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 672,2.

ПРИМЕР 353

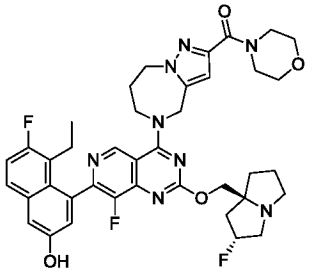


5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамид

[00001024] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,97 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,20 (с,1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,01 (д, *J* = 2,4 Гц,

1H), 5,46-5,26 (м, 1H), 5,12-5,00 (м, 2H), 4,32 (шир. с, 5H), 3,10 (шир. с, 6H), 2,99-2,82 (м, 3H), 2,43-1,74 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 0,70 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 701,4.

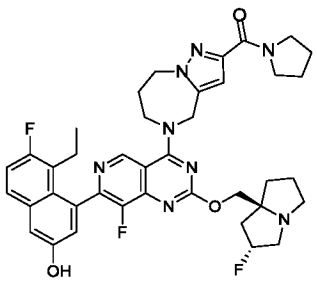
ПРИМЕР 354



(5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)(морфолино)метанон

[00001025] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,25 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,68-5,51 (м, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 5,28- 5,20 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 2H), 4,73-4,59 (м, 2H), 4,53 (шир. д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,95-3,87 (м, 2H), 3,77-3,64 (м, 6H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,83-2,05 (м, 11H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z= 743,3.

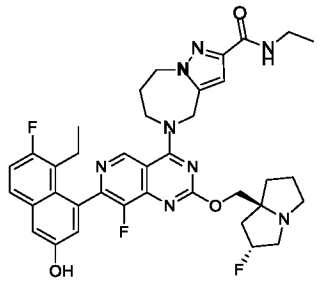
ПРИМЕР 355



(5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон

[00001026] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,24 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,65-5,43 (м, 1H), 5,39-5,19 (м, 2H), 4,59-4,42 (м, 6H), 3,98-3,87 (м, 2H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,60 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,71-2,06 (м, 11H), 2,03-1,81 (м, 5H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =727,4.

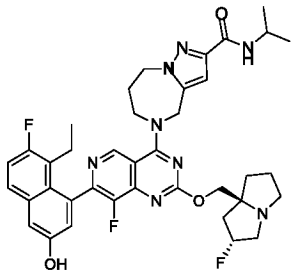
ПРИМЕР 356



N-этил-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001027] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,94 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,09 (шир. т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,83-7,69 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,53-5,00 (м, 3H), 4,56-4,47 (м, 2H), 4,42-4,25 (м, 2H), 4,22-3,96 (м, 2H), 3,27-3,15 (м, 3H), 3,13-2,74 (м, 3H), 2,33 (шир. с, 2H), 2,21-1,97 (м, 5H), 1,88-1,73 (м, 3H), 1,05 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,70 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =701,1.

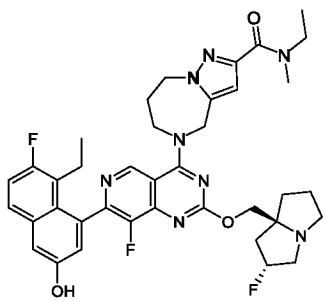
ПРИМЕР 357



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001028] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,09-10,83 (м, 1H), 9,27 (с, 1H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,02 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,68-5,50 (м, 1H), 5,36-5,19 (м, 2H), 4,64-4,38 (м, 6H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,23-2,00 (м, 5H), 1,29-1,24 (м, 7H), 1,12 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H), 0,70 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 715,5.

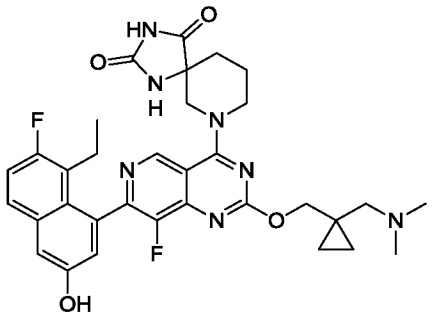
ПРИМЕР 358



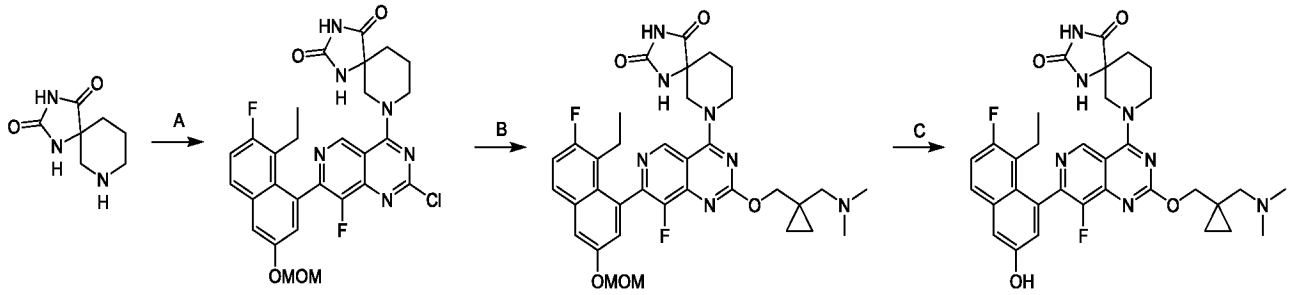
N-этил-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001029] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (шир. д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,70-5,48 (м, 1H), 5,37-5,19 (м, 2H), 4,76-4,43 (м, 6H), 4,03-3,73 (м, 3H), 4,05-3,70 (м, 1H), 3,62-3,43 (м, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,84-2,02 (м, 11H), 1,22 (тд, *J* = 7,2, 11,8 Гц, 3H), 0,78 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР,M+1):m/z=715,5

ПРИМЕР 359



7-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



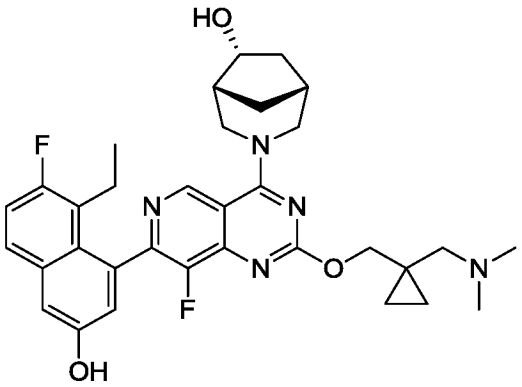
[00001030] Стадия A. 7-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору 2,4-дихлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (172 мг, 3,0 экв.) и 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (75,2 мг, 1,0 экв.) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 часа. Смесь выливали по каплям к охлажденному льдом раствору NH_4Cl (8 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной

флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 64,7%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 583,2.

[00001031] Стадия B. 7-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору 7-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (170 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанол (113 мг, 3,0 экв.), DIEA (113 мг, 3,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку растирали с дихлорметаном / метанолом 10:1 (10 мл) при 25 °C в течение 15 мин с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 68,5%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 676,4.

[00001032] Стадия C. 7-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору 7-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (130 мг, 1,0 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 6,0 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (92,7 мг, выход 69,1%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,50 (шир. с, 1H), 7,69 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,70 - 4,53 (м, 2H), 4,45 - 4,38 (м, 2H), 3,95 - 3,74 (м, 2H), 3,23 - 3,09 (м, 2H), 2,87 (с, 6H), 2,55 - 2,35 (м, 1H), 2,32 - 2,03 (м, 3H), 2,03 - 1,89 (м, 2H), 1,00 - 0,90 (м, 2H), 0,87 - 0,71 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =632,4.

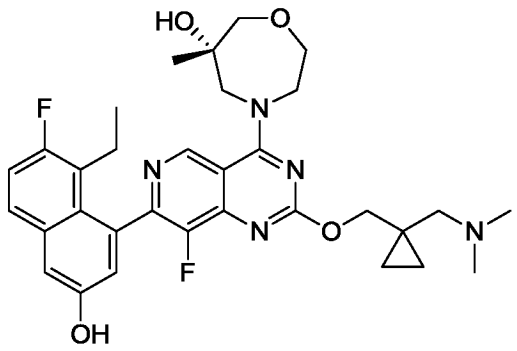
ПРИМЕР 360



(1R,5R,6R)-3-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[00001033] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 359, кроме того, что TsOH (10 экв.) в ДХМ использовали на стадии C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,28-9,18 (м, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,06 (дд, *J* = 2,8, 13,2 Гц, 1H), 4,63-4,51 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,82-3,7 (м, 1H), 3,52-3,43 (м, 1H), 2,55-2,44 (м, 3H), 2,423-2,38 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 6H), 2,28-2,10 (м, 3H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,46-1,37 (м, 1H), 0,85-0,76 (м, 3H), 0,76-0,70 (м, 2H), 0,57-0,49 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 590,2.

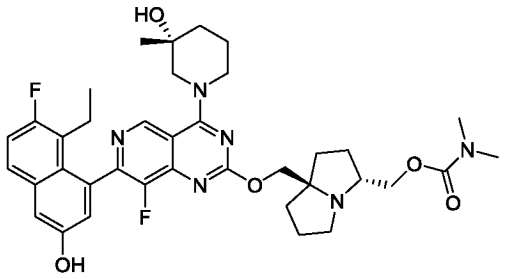
ПРИМЕР 361



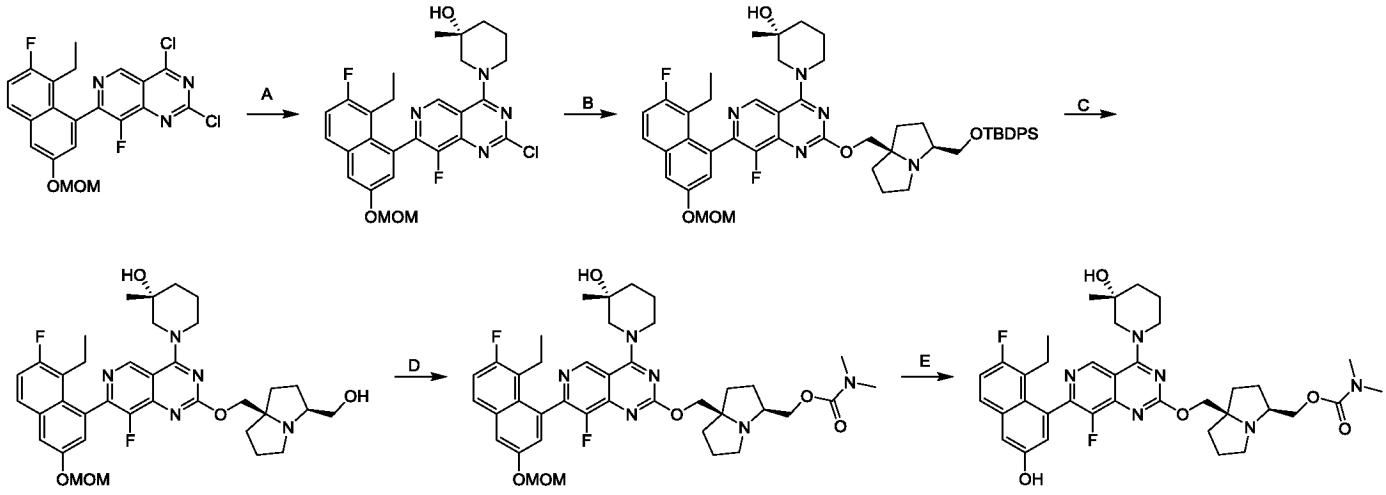
(S)-4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

[00001034] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 360. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,53 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 8,98 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 2H), 7,10-7,00 (м, 1H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,39 (дд, *J* = 5,6, 10,4 Гц, 2H), 4,24-4,13 (м, 1H), 4,08-3,94 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,74-3,61 (м, 2H), 2,5-2,40 (м, 3H), 2,31 (с, 6H), 2,24-2,13 (м, 1H), 1,27 (д, *J* = 2,8 Гц, 3H), 0,84-0,76 (м, 3H), 0,76-0,69 (м, 2H), 0,57-0,51 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =594,1.

ПРИМЕР 362



((3R,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат



[00001035] Стадия A. (R)-1-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидина (5,00 г, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (30 мг, 1,0 экв.), DIEA (7,18 г, 5,0 экв.) и (3R)-3-метилпиперидин-3-ол (1,85 г, 1,1 экв., HCl) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (30 мл) и водой (40 мл), и экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,9 г, выход 81,4%) в виде желтого твердого вещества с металлическим оттенком; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 529,2.

[00001036] Стадия B. (R)-1-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-

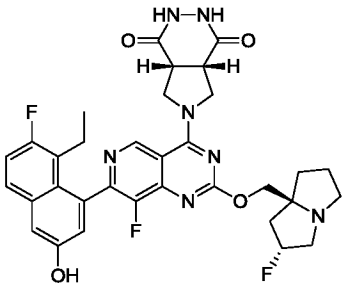
фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору ((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (465 мг, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (20 мг) и *t*-BuONa (273 мг, 3,0 экв.) при 0 °C, а полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли (R)-1-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол (500 мг, 1,0 экв.), а смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл) и водой (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 67,5%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,69 (кд, *J* = 1,8, 6,0 Гц, 4H), 7,62 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (м, 6H), 7,31 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,22 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,65 - 4,48 (м, 2H), 4,42 - 4,23 (м, 3H), 3,97 (дд, *J* = 5,6, 10,8 Гц, 1H), 3,90 - 3,78 (м, 1H), 3,69 - 3,55 (м, 1H), 3,53 - 3,39 (м, 5H), 2,96 - 2,82 (м, 2H), 2,58 - 2,42 (м, 1H), 2,29 - 2,06 (м, 3H), 1,96 - 1,73 (м, 8H), 1,71 - 1,60 (м, 1H), 1,31 - 1,26 (м, 3H), 1,08 - 1,03 (м, 9H), 0,82 (дт, *J* = 4,8, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 902,6.

[00001037] Стадия C. (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(2-(((3R,7aR)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (300 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли CsF (758 мг, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 85,5%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 664,4.

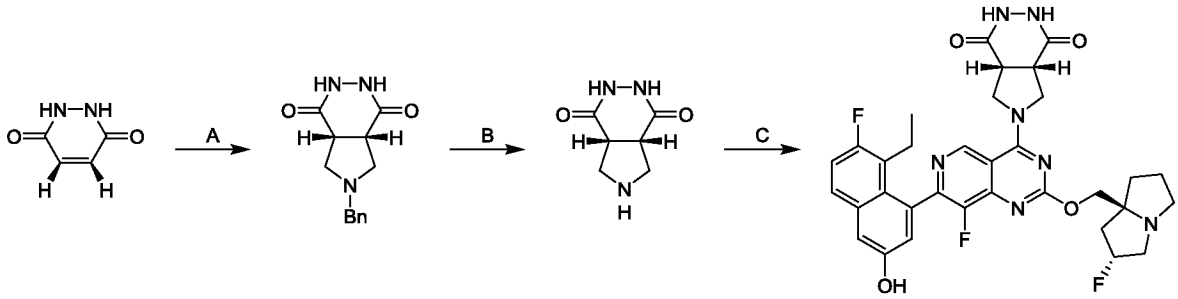
[00001038] Стадия D. ((3R,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат: К раствору (R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((3R,7aR)-3-(гидроксиметил)гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (190 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли NaH (22,9 мг, чистота 60%, 2,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 0,5 часа добавляли N,N-диметилкарбамоилхлорид (46,17 мг, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл), а полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 ×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 8 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, ДХМ / MeOH 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 21,4%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =735,6.

[00001039] Стадия E. ((3R,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамат: К раствору ((3R,7aR)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метил-диметилкарбамата (32 мг, 1,0 экв.) в MeCN (0,3 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 55 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, выход 45,4%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,26 - 9,21 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,34 - 7,20 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,82 - 4,70 (м, 2H), 4,52 - 4,22 (м, 3H), 4,14 - 3,97 (м, 1H), 3,88 - 3,74 (м, 1H), 3,69 - 3,54 (м, 1H), 3,52 - 3,35 (м, 1H), 3,34 - 2,30 (м, 2H), 2,95 - 2,91 (м, 5H), 2,51 - 2,40 (м, 1H), 2,35 - 2,09 (м, 4H), 2,07 - 1,89 (д, J = 14. Гц, 5H), 1,86 - 1,67 (м, 4H), 1,29 (д, J = 9,2 Гц, 3H), 0,86 - 0,74 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =691,4.

ПРИМЕР 363



(4aR,7aS)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1,4(4aH)-дион

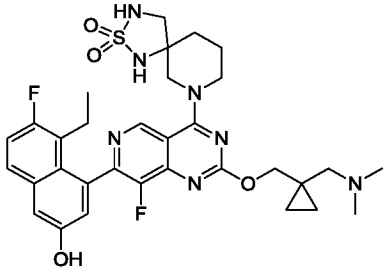


[00001040] Стадия A. (4aR,7aS)-6-бензилгексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1,4(4aH)-дион: К раствору 1,2-дигидропиридазин-3,6-диона (10,0 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (90,0 мл) добавляли N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамин (42,4 г, 2,0 экв.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут, затем ТФУ (1,02 г, 0,1 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и растирали с дихлорметаном / метиловым спиртом 10:1 (3 × 100 мл) при 25 °C в течение 30 минут и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (10 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,36-7,26 (м, 5H), 4,59 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,31 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,21-3,10 (м, 2H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,75 (дт, *J* = 8,0, 9,6 Гц, 2H).

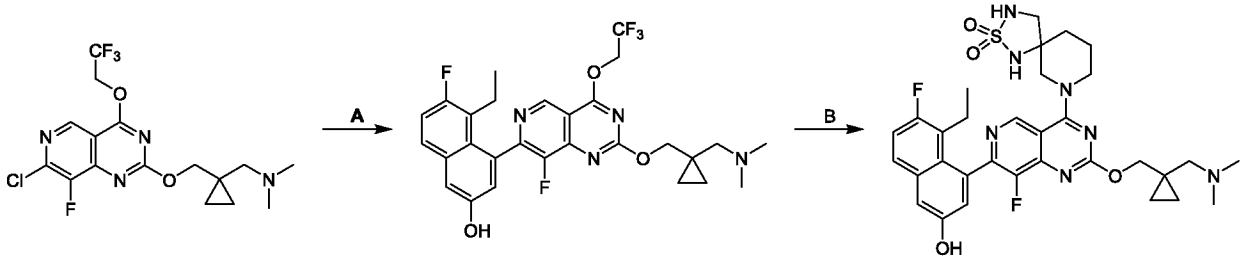
[00001041] Стадия B. (4aR,7aS)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1,4(4aH)-дион: К суспензии Pd/C (0,20 г, чистота 10%) в MeOH (40,0 мл) добавляли (4aR,7aS)-6-бензилгексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1,4(4aH)-дион (1,00 г, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, выход 36% за две стадии) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,15-3,10 (м, 2H), 2,92-2,88 (м, 1H), 2,88-2,85 (м, 1H), 2,83-2,75 (м, 2H).

[00001042] Стадия C. (4aR,7aS)-6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1,4(4aH)-дион: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (150 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли (4aR,7aS)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1,4(4aH)-дион (58,9 мг, 1,5 экв.), DIEA (98,1 мг, 3,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (70 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. После завершения реакции смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN, B%: 30%-50%, 9 мин] и повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ гидроксид аммония)-ACN, B%: 7%-37%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (16,9 мг, выход 10%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,29 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,43-5,21 (м, 1H), 4,51-4,21 (м, 6H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,31-3,16 (м, 3H), 3,03 (дт, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,42-2,11 (м, 4H), 2,07-1,85 (м, 3H), 0,81 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 648,4.

ПРИМЕР 364



7-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

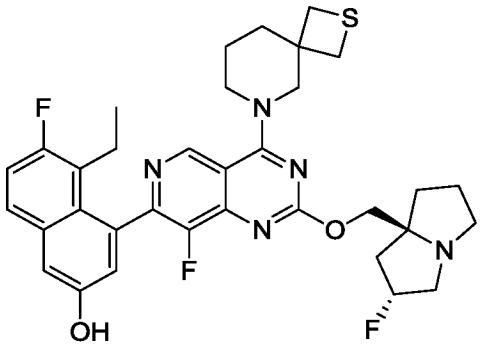


[00001043] Стадия A. 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол: К смеси 1-(1-(((7-хлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамина (500 мг, 1,0 экв.), 5-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (464 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4

(1,5 М, 2,45 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (89,0 мг, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл), и экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (333 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 563,3.

[00001044] Стадия В. 7-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К смеси 4-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (170 мг, 1,0 экв.), 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (69,3 мг, 1,2 экв.), 4Å молекулярных сит (20,0 мг) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (195 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN]; В%: 13% - 43%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (141 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ^{1}Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4): δ = 9,12 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,68 (ддд, *J* = 3,2, 5,6, 9,2 Гц, 1Н), 7,31 (д, *J* = 1,6 Гц, 1Н), 7,28 - 7,22 (м, 1Н), 7,03 (дд, *J* = 2,4, 10,0 Гц, 1Н), 4,59 (шир. т, *J* = 12,0 Гц, 1Н), 4,51 - 4,38 (м, 3Н), 3,85 - 3,73 (м, 1Н), 3,72 - 3,60 (м, 1Н), 3,37 (дд, *J* = 12,0, 14,4 Гц, 1Н), 3,20 (д, *J* = 12,0 Гц, 1Н), 3,15 - 3,05 (м, 2Н), 2,83 (с, 6Н), 2,49 (ддд, *J* = 6,4, 7,6, 14,4 Гц, 1Н), 2,26 - 2,11 (м, 1Н), 2,08 - 1,99 (м, 2Н), 1,97 - 1,81 (м, 2Н), 0,93 (с, 2Н), 0,83 - 0,75 (м, 5Н) ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 654,0.

ПРИМЕР 365

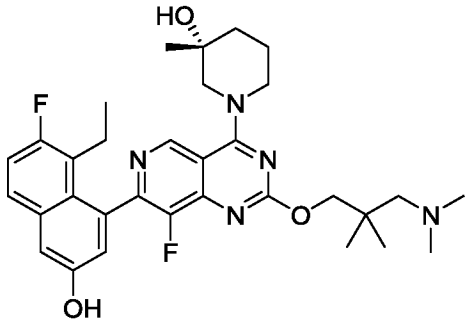


5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-4-(2-тиа-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001045] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,15 (с, 1Н), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1Н), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1Н), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1Н), 7,07 (д, *J* = 2,4

Гц, 1H), 5,52-5,32 (м, 1H), 4,63-4,41 (м, 3H), 4,30 (дд, *J* = 13,2, 19,2 Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 1H), 3,93 (кд, *J* = 6,4, 12,8 Гц, 1H), 3,64-3,40 (м, 3H), 3,24-3,11 (м, 3H), 2,95-2,78 (м, 2H), 2,55-2,30 (м, 3H), 2,28-2,09 (м, 4H), 2,06-1,87 (м, 3H), 1,77 (к, *J* = 5,6 Гц, 2H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,4.

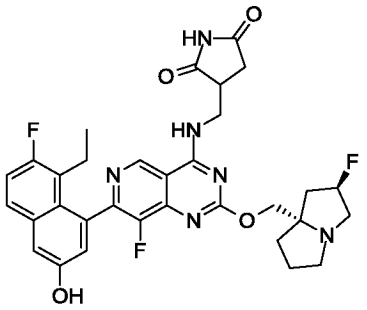
ПРИМЕР 366



(R)-1-(2-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001046] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 309. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,24 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,55-8,49 (м, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,8, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,33-4,28 (м, 1H), 3,69-3,59 (м, 1H), 3,55-3,38 (м, 2H), 3,02 (шир. с, 2H), 2,76 (шир. с, 6H), 2,52-2,42 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,89-1,77 (м, 3H), 1,30 (д, *J* = 9,8 Гц, 3H), 1,18 (с, 6H), 0,81 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =580,3.

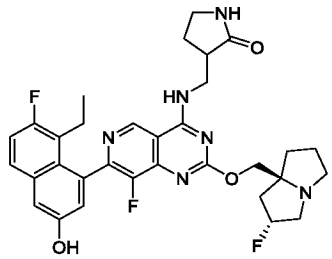
ПРИМЕР 367



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2,5-дион

[00001047] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,21-9,18 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,58-5,37 (м, 1H), 4,60-4,46 (м, 3H), 4,19-4,08 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,80-3,54 (м, 3H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,01-2,88 (м, 1H), 2,74 (дд, *J* = 4,8, 18,2 Гц, 1H), 2,62-2,28 (м, 4H), 2,24-2,04 (м, 4H), 0,79 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H) ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 621,3.

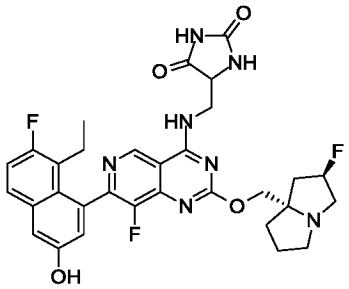
ПРИМЕР 368



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он

[00001048] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ =9,15 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,42-5,22 (м, 1H), 4,33 (к, J = 10,8 Гц, 2H), 4,04 (дд, J = 6,0, 13,6 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 8,0, 13,2 Гц, 1H), 3,46-3,33 (м, 3H), 3,27-3,11 (м, 3H), 3,06-2,91 (м, 2H), 2,54-,28 (м, 3H), 2,27-1,82 (м, 8H), 0,79 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ =-121,18 (шир. с, 1F), -139,08 (шир. с, 1F), -173,55 (шир. т, J = 14,2 Гц, 1F); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 607,3.

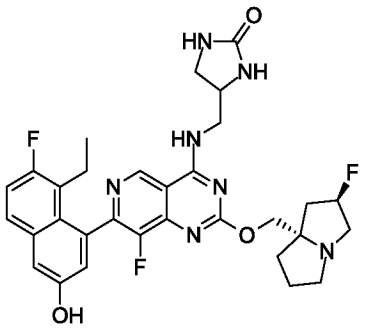
ПРИМЕР 369



5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)имидазолидин-2,4-дион

[00001049] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,19 (с, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,58-5,34 (м, 1H), 4,66-4,51 (м, 4H), 4,14 (тд, J = 4,4, 13,6 Гц, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,75-3,50 (м, 3H), 2,61-2,27 (м, 4H), 2,24-1,98 (м, 4H), 0,78 (шир. т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,3.

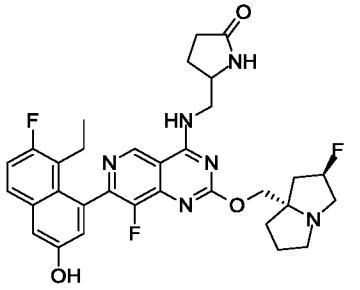
ПРИМЕР 370



4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)имидазолидин-2-он

[00001050] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22-9,17 (м, 1H), 8,48 (шир. с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (шир. т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (шир. с, 1H), 5,56-5,40 (м, 1H), 4,64-4,48 (м, 3H), 4,24-4,10 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 3,81-3,58 (м, 4H), 3,44-3,35 (м, 1H), 2,58-2,09 (м, 9H), 0,78 (шир. т, *J* = 6,0 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,3.

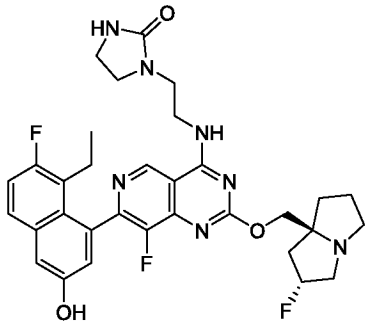
ПРИМЕР 371



5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)пирролидин-2-он

[00001051] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,71 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,28 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,74-5,32 (м, 1H), 4,66-4,50 (м, 3H), 4,13 (шир. с, 1H), 3,96 - 3,66 (м, 5H), 2,70-2,45 (м, 4H), 2,43-2,33 (м, 3H), 2,31-2,20 (м, 2H), 2,19-1,98 (м, 3H), 0,81 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H) ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 607,3.

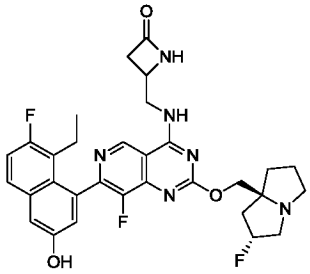
ПРИМЕР 372



1-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)имидазолидин-2-он

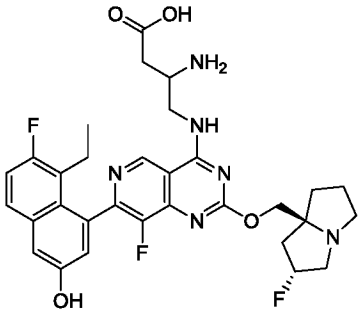
[00001052] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,13-9,76 (м, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,45-5,16 (м, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,41 (с, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,16-3,06 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 1H), 2,44-2,25 (м, 2H), 2,18-1,97 (м, 4H), 1,89-1,75 (м, 3H), 0,72-0,68 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,1.

ПРИМЕР 373

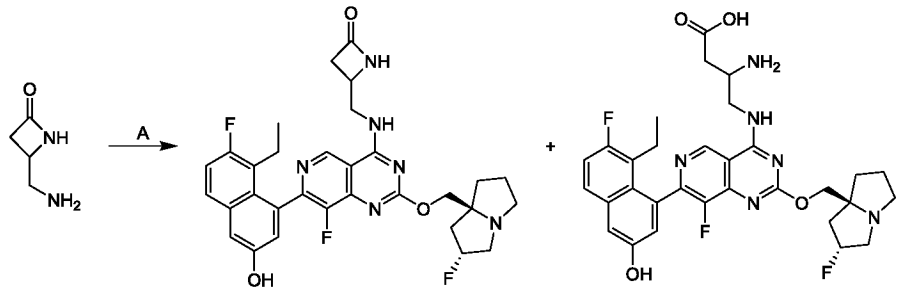


4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)азетидин-2-он

ПРИМЕР 374

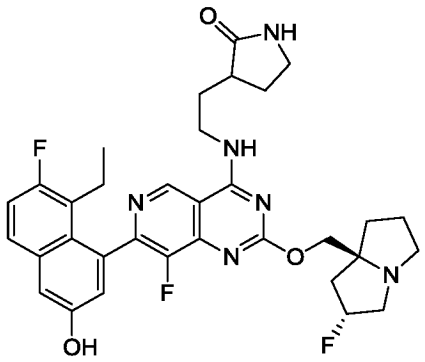


3-амино-4-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота



[00001053] Стадия A. 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)азетидин-2-он и 3-амино-4-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановая кислота: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (60,0 мг, 1,0 экв.) в *N*,*N*-диметилформамиде (1,00 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (30,0 мг), диизопропилэтиламин (39,3 мг, 3,0 экв.) и 4-(аминометил)азетидин-2-он (20,3 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCl)-ацетонитрил; B%: 23%-43%, 7 минут] и препаративной ВЭЖХ [колонка: water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (гидрокарбонат аммония)-ацетонитрил; B%: 34%-64%, 9 мин] с получением 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)азетидин-2-она (7,14 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества (второй элюируемый пик); ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ =9,15 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,40-5,20 (м, 2H), 4,70-4,51 (м, 2H), 4,39-4,24 (м, 2H), 4,07 (шир. д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,02-3,85 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 3H), 3,17-3,09 (м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,55-2,29 (м, 2H), 2,29-2,08 (м, 4H), 2,04-1,84 (м, 4H), 0,79 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 593,3; и 3-амино-4-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутановой кислоты (11,8 мг, выход 17,5%) в виде белого твердого вещества (первый элюируемый пик); ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ =9,17 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,44-5,22 (м, 1H), 4,42-4,31 (м, 2H), 4,00-3,88 (м, 2H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,26 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,53-2,35 (м, 3H), 2,33-2,10 (м, 4H), 2,09-1,88 (м, 4H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 611,1.

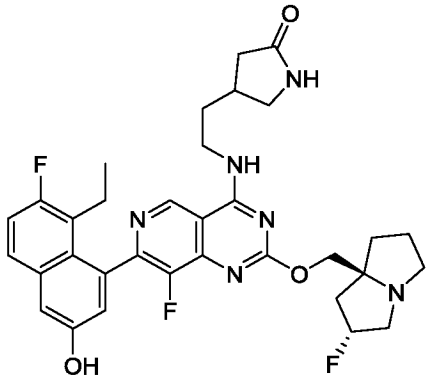
ПРИМЕР 375



3-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)пирролидин-2-он

[00001054] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ =9,18 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,51-5,30 (м, 1H), 4,55-4,39 (м, 2H), 3,93-3,69 (м, 2H), 3,67-3,43 (м, 3H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,26-3,13 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 1H), 2,51-2,38 (м, 3H), 2,38-2,19 (м, 3H), 2,19-2,08 (м, 3H), 2,07-1,78 (м, 3H), 1,40-1,35 (м, 1H), 0,78 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 621,1.

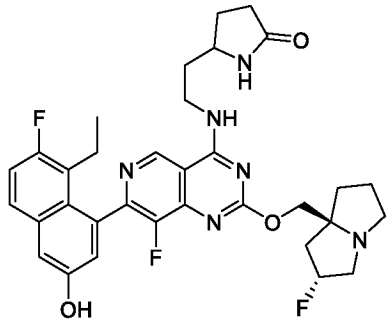
ПРИМЕР 376



4-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)пирролидин-2-он

[00001055] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 9,18 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,25 (т,J = 9,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,68-5,38 (м, 1H), 4,64-4,52 (м, 3H), 3,90-3,66 (м, 5H), 3,61 (дд, J = 8,0, 9,6 Гц, 1H), 3,15(дд, J = 6,8, 9,2 Гц, 1H), 2,73-2,31 (м, 6H), 2,30-2,03 (м, 5H), 2,02-1,87 (м, 2H), 0,78 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 621,3.

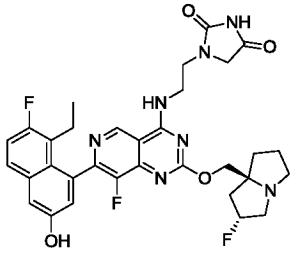
Пример 377



5-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)пирролидин-2-он

[00001056] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 9,12 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,03 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,44-5,21 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,41-4,26 (м, 2H), 3,90-3,70 (м, 3H), 3,23 (с, 1H), 3,04-3,03 (м, 1H), 2,53-2,21 (м, 6H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,06-1,86 (м, 6H), 0,80-0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 621,3.

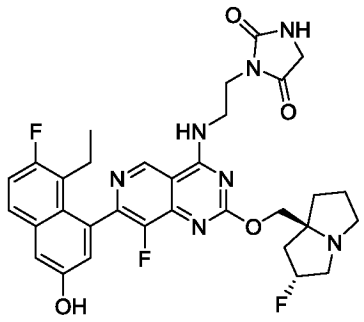
ПРИМЕР 378



1-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)имидазолидин-2,4-дион

[00001057] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,11 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,69 – 7,66 (м, 1H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,27 – 7,22 (м, 1H), 7,04 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,54 – 5,40 (м, 1H), 4,57 – 4,55 (м, 1H), 4,50 – 4,49 (м, 1H), 4,18 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,83 – 3,70 (м, 2H), 3,62 – 3,27 (м, 5H), 3,31 – 3,27 (м, 1H), 2,46 – 2,45 (м, 1H), 2,41 – 2,18 (м, 6H), 2,16 – 2,05 (м, 1H), 0,78 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,4.

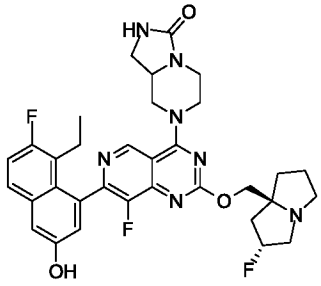
ПРИМЕР 379



3-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)этил)имидазолидин-2,4-дион

[00001058] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) *δ* = 9,07 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,56-5,34 (м, 1H), 4,59-4,48 (м, 2H), 3,99-3,84 (м, 6H), 3,72 (с, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,64-2,24 (м, 4H), 2,21-2,00 (м, 4H), 0,78 (т, *J*= 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,3.

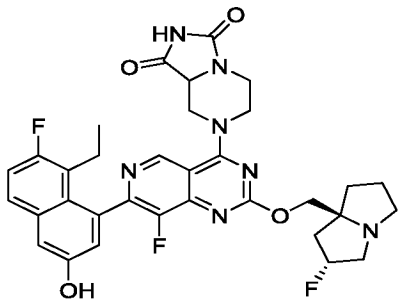
ПРИМЕР 380



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)гексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-3(2*H*)-он

[00001059] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 7,70 (дд, *J* = 5,9, 9,0 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,49 - 5,24 (м, 1H), 4,77 - 4,58 (м, 3H), 4,46 - 4,29 (м, 2H), 4,17 - 4,05 (м, 1H), 3,95 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,73 - 3,61 (м, 1H), 3,52 - 3,39 (м, 3H), 3,31 - 3,19 (м, 3H), 3,16 - 3,04 (м, 1H), 2,57 - 2,46 (м, 1H), 2,45 - 2,26 (м, 2H), 2,24 - 2,13 (м, 2H), 2,11 - 2,01 (м, 2H), 2,00 - 1,89 (м, 1H), 0,81 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 634,3.

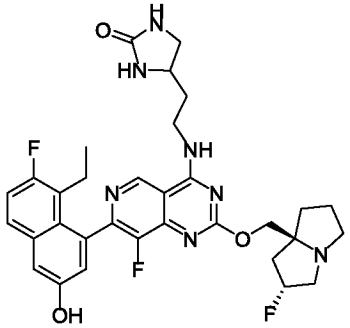
ПРИМЕР 381



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил) тетрагидроимидазо[1,5-a]пиразин-1,3(2*H*,5*H*)-дион

[00001060] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,53 - 5,24 (м, 1H), 4,63 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,53 - 4,37 (м, 3H), 4,16 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,68 - 3,52 (м, 2H), 3,52 - 3,46 (м, 1H), 3,43 - 3,35 (м, 4H), 3,19 - 3,08 (м, 1H), 2,57 - 2,28 (м, 3H), 2,27 - 2,15 (м, 2H), 2,13 - 2,03 (м, 2H), 2,03 - 1,94 (м, 1H), 0,80 (дт, *J* = 2,4, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 648,2.

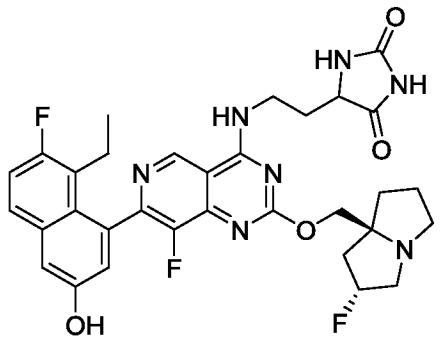
ПРИМЕР 382



4-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)этил)имидазолидин-2-он

[00001061] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 10,0 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,59 - 5,35 (м, 1H), 4,64 - 4,47 (м, 2H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,86 - 3,77 (м, 2H), 3,76 - 3,53 (м, 4H), 3,26 - 3,20 (м, 1H), 2,66 - 2,52 (м, 1H), 2,50 - 2,40 (м, 2H), 2,38 - 2,28 (м, 1H), 2,26 - 2,13 (м, 3H), 2,12 - 2,05 (м, 1H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 0,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,1.

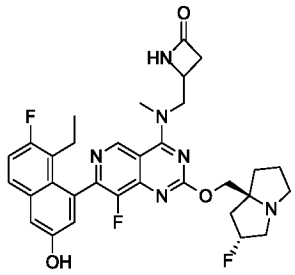
ПРИМЕР 383



5-(2-((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)этил)имидазолидин-2,4-дион

[00001062] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,13 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,03 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,63 - 5,40 (м, 1H), 4,69 - 4,48 (м, 3H), 4,31 - 4,24 (м, 1H), 4,15 - 3,92 (м, 1H), 3,89 - 3,80 (м, 1H), 3,77 - 3,62 (м, 3H), 2,71 - 2,54 (м, 1H), 2,49 - 2,35 (м, 3H), 2,31 - 2,19 (м, 4H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 0,79 (к, *J* = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 636,3

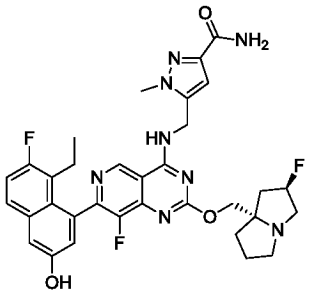
ПРИМЕР 384



4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)(метил)амино)метил)азетидин-2-он

[00001063] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,21-9,90 (м, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,18 (шир. д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,01 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,38-5,17 (м, 1H), 4,17-4,01 (м, 5H), 3,62 (с, 3H), 3,14-2,97 (м, 4H), 2,84-2,74 (м, 2H), 2,30-1,92 (м, 4H), 1,93-1,90 (м, 1H), 1,89-1,74 (м, 3H), 0,73 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 607,4.

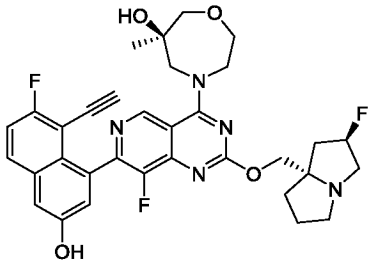
ПРИМЕР 385



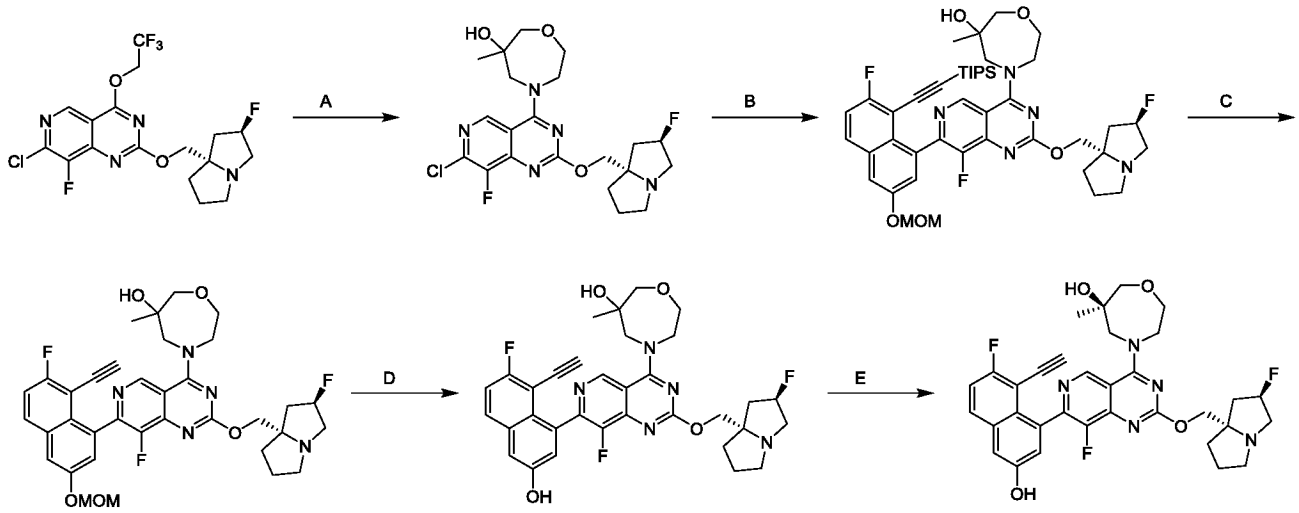
5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид

[00001064] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,92 (с, 1H), 9,50 (м, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 6,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,42 - 5,20 (м, 1H), 4,93 - 4,74 (м, 2H), 4,24 - 4,07 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,17 - 3,05 (м, 3H), 2,91 - 2,84 (м, 1H), 2,36 - 2,30 (м, 1H), 2,20 - 1,99 (м, 4H), 1,89 - 1,74 (м, 3H), 0,71 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 647,1

ПРИМЕР 386



(R)-4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



[00001065] Стадия A. 4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь 6-

метил-1,4-оксазепан-6-ола (117 мг, 1,3 экв.), 4Å молекулярные сита (30 мг) и DIEA (353 мг, 4,0 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (300 мг, 1,0 экв.) к указанной выше смеси, а смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,31 (с, 1H), 5,27 (шир. д, *J* = 53,6 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,37 - 4,26 (м, 1H), 4,20 - 4,11 (м, 2H), 4,08 - 3,96 (м, 3H), 3,95 - 3,89 (м, 1H), 3. 82 - 3,73 (м, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 2H), 3,11 - 2,99 (м, 3H), 2,87 - 2,78 (м, 1H), 2,13 - 2,03 (м, 2H), 2,01 - 1,94 (м, 1H), 1,88 - 1,72 (м, 3H), 1,13 (с, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 470,1.

[00001066] Стадия B. 4-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси 4-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (190 мг, 1,0 экв.), ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (311 мг, 1,5 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 809 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (2,4 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (29,5 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 2,5 часов в атмосфере N_2. После завершения смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 6 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (316 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: 820,3, 410,9.

[00001067] Стадия C. 4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Смесь 4-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-

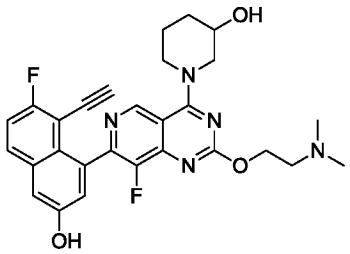
фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (320 мг, 1,0 экв.) и CsF (889 мг, 15 экв.) в ДМФА (1,6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали, нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, и концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (242 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,39 (д, *J* = 47,2 Гц, 1H), 8,10 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,55 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 1,6, 9,2 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,36 - 5,08 (м, 2H), 4,42 - 4,31 (м, 1H), 4,20 - 4,05 (м, 4H), 4,02 - 3,93 (м, 2H), 3,90 - 3,79 (м, 1H), 3,63 - 3,49 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,30 (шир. с, 1H), 3,15 - 3,00 (м, 3H), 2,87 - 2,79 (м, 1H), 2,15 - 2,03 (м, 2H), 1,99 (с, 1H), 1,88 - 1,73 (м, 3H), 1,19 - 1,16 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d6) δ = -108,987, -140,166, -172,173; ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: 664,3, 332,7.

[00001068] Стадия D. 4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси 4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (260 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 34 экв.) при 0 °C, а смесь перемешивали при 0 - 15 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 × 8 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ацетонитрила. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), а объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (177 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: 620,2.

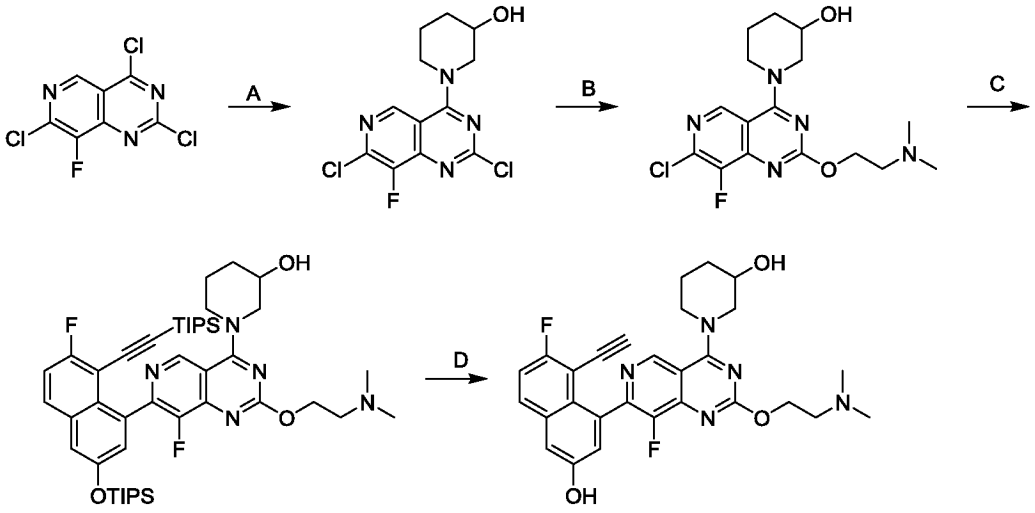
[00001069] Стадия E. (R)-4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: Стереоизомеры 4-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-

ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ола (177 мг) разделяли СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: [0,1% NH3•H2O - ИПС], B: CO_2, B%: 35% - 35%, 6,8 мин на протяжении 90 мин). Оба пика дополнительно повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30% - 60%, 8 мин] с последующей очисткой другой препаративной ВЭЖХ [колонка: PhenomenexGemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN, B%: 25% - 55%, 7 мин] с получением указанного в заголовке соединения (пик 2) (35,1 мг, выход 19%) в виде оранжевого твердого вещества; СФХ: 97,4%: Chiralpak IE-3 50 × 4,6 мм в. д., 3 мкм; A: Гептан (0,05% DEA); B: 25% EtOH (0,05% DEA); 1 мл/мин; 220 нм, t_R: 6,204 мин; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,42 (д, *J* = 43,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,81 (м, 1H), 7,36 - 7,29 (м, 2H), 7,22 (дд, *J* = 2,4, 10,4 Гц, 1H), 5,30 (шир. д, *J* = 54,0 Гц, 1H), 4,64 - 4,43 (м, 2H), 4,35 - 4,15 (м, 3H), 4,07 - 3,83 (м, 3H), 3,75 - 3,56 (м, 2H), 3,48 - 3,41 (м, 1H), 3,29 - 3,13 (м, 3H), 3,05 - 2,97 (м, 1H), 2,38 - 2,18 (м, 2H), 2,16 - 2,08 (м, 1H), 2,04 - 1,95 (м, 2H), 1,94 - 1,83 (м, 1H), 1,27 (д, *J* = 13,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

ПРИМЕР 387



1-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол



[00001070] Стадия A. 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол: Раствор 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-*d*]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.), DIEA (512 мг, 5,0 экв.) и 4 Å молекулярных сит (20 мг) в ДХМ (4 мл) при 18 °C в атмосфере N_2

дегазировали и добавляли пиперидин-3-ол по каплям при -40 °C (218 мг, 2,0 экв., HCl) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 15 минут. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением остатка, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (193 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 316,9.

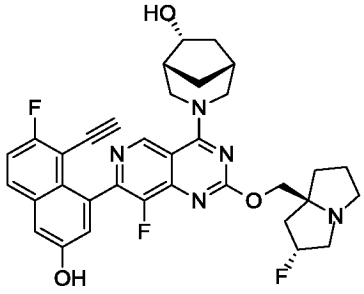
[00001071] Стадия B. 1-(7-хлор-2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол: Перемешиваемую смесь 1-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ола (129 мг, 1,0 экв.), DIEA (157 мг, 3,0 экв.) и 2-(диметиламино)этанола (366 мг, 10 экв.) нагревали до 90 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 370,1.

[00001072] Стадия C. 1-(2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол: Смесь ((6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (243 мг, 1,2 экв.), 1-(7-хлор-2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ола (120 мг, 1,0 экв.), Cs_2CO_3 (1,5 M в воде, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (24 мг, 0,1 экв.) в метоксициклопентане (4 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 2,5 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 832,4.

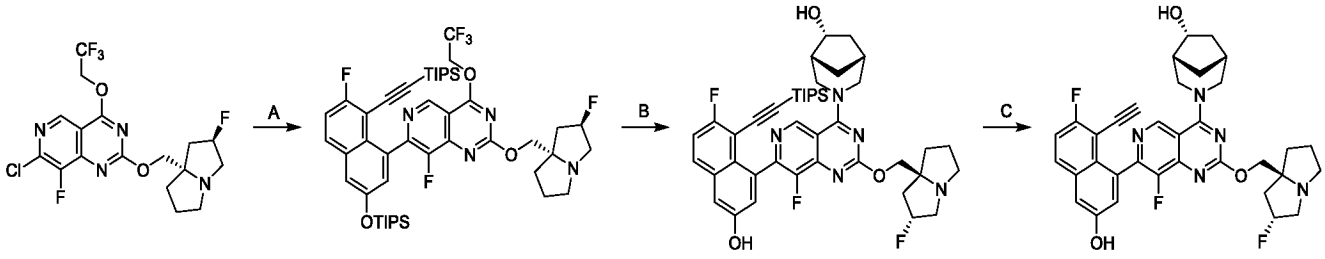
[00001073] Стадия D. 1-(2-(2-(диметиламино)этокси)-7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ол: Смесь 1-(2-(2-(диметиламино)этокси)-8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ола

(60 мг, 1,0 экв.) и CsF (164 мг, 15 экв.) в ДМФА (0,6 мл) перемешивали при 18 °C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 24% - 54%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD, 298 K) δ (м. д.) = 9,12-9,02 (м, 1H), 7,85 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,22 (дд, *J* = 2,4, 10,4 Гц, 1H), 4,66-4,59 (м, 2H), 4,29-4,17 (м, 1H), 4,14-3,76 (м, 4H), 3,50-3,38 (м, 1H), 2,84 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 6H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,84-1,68 (м, 2H) ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 520,2.

ПРИМЕР 388



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



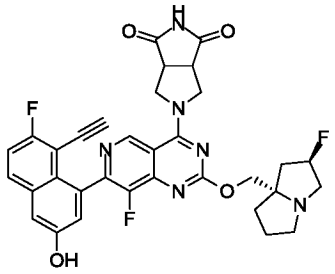
[00001074] Стадия A. 8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (130 мг, 1,0 экв.), ((6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (204 мг, 1,1 экв.), Cs_2CO_3 (1,5 M в воде, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (21,6 мг, 0,1 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 2,5 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (15 мл) и водой (30 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-

хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 97%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 901,3.

[00001075] Стадия B. 3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-гидрокси-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: Раствор 8-фтор-7-(7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (260 мг, 1,0 экв.), (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (47,7 мг, 1,3 экв.), DIEA (112 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. Дополнительные количества (1R,5R,6R)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (25,7 мг, 0,7 экв.) и DIEA (37,3 мг, , 1,0 экв.) вводили в реакционную смесь, а полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ACN. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 x 2 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 772,3.

[00001076] Стадия C. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору 3-(8-фтор-7-(7-фтор-3-гидрокси-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (100 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли CsF (295 мг, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Water s Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 38%-68%, 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (33,8 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3SOCD3, 298 K) δ (м. д.) = 10,58 - 9,93 (м, 1H), 9,36 - 9,01 (м, 1H), 8,00 - 7,91 (м, 1H), 7,49 - 7,34 (м, 2H), 7,26 - 7,13 (м, 1H), 5,37 - 5,17 (м, 1H), 5,10 - 4,54 (м, 2H), 4,51 - 4,05 (м, 3H), 4,01 - 3,94 (м, 1H), 3,93 - 3,86 (м, 1H), 3,77 - 3,63 (м, 1H), 3,23 (шир. д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,14 - 2,97 (м, 3H), 2,86 - 2,77 (м, 1H), 2,32 (с, 1H), 2,18 - 1,92 (м, 5H), 1,92 - 1,58 (м, 5H), 1,33 - 1,20 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,2

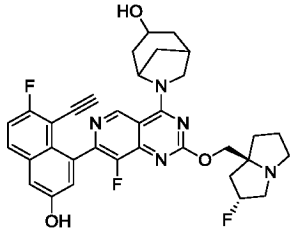
ПРИМЕР 389



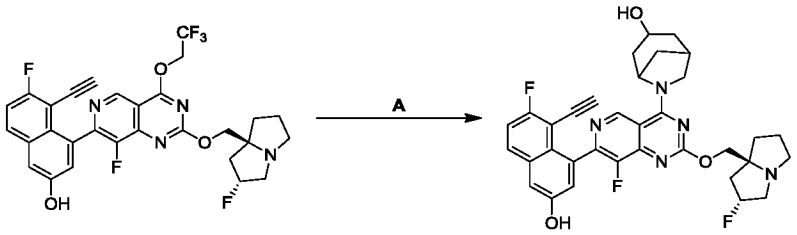
5-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[00001077] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 388. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,23 (с, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,38 - 7,28 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,55 - 5,36 (м, 1H), 4,76 - 4,73 (м, 1H), 4,65 - 4,61 (м, 1H), 4,56 - 4,46 (м, 2H), 4,41 - 4,33 (м, 1H), 4,31 - 4,22 (м, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 2H), 3,71 - 3,52 (м, 3H), 3,36 - 3,33 (м, 1H), 3,26 - 3,24 (м, 1H), 2,60 - 2,37 (м, 2H), 2,34 - 2,26 (м, 1H), 2,24 - 2,14 (м, 2H), 2,11 - 1,99 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 629,3.

ПРИМЕР 390



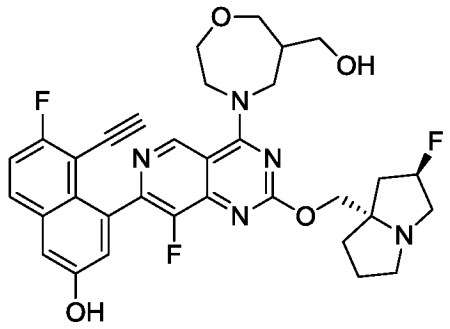
6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол



[00001078] Стадия A. 6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол: К раствору 5-этинил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (100 мг, 1,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (20,0 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (371 мг, 0,50 мл, 16,9 экв.) и 6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (123 мг, 3,0 экв., ТФУ). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18

150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 12%-42%, 10,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,27 - 9,10 (м, 1H), 7,84 (дд, *J* = 5,6, 8,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 7,27 - 7,17 (м, 1H), 5,40 - 5,21 (м, 1H), 4,97 (шир. с, 1H), 4,40 - 4,18 (м, 4H), 4,16 - 4,05 (м, 1H), 3,27 - 3,12 (м, 3H), 3,07 - 2,95 (м, 1H), 2,82 - 2,53 (м, 2H), 2,40 - 2,27 (м, 1H), 2,26 - 2,11 (м, 3H), 2,07 - 1,95 (м, 4H), 1,95 - 1,85 (м, 2H), 1,84 - 1,62 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,5.

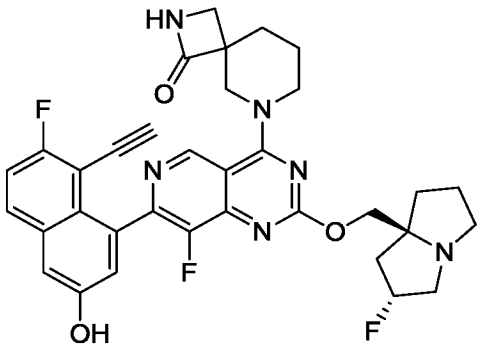
ПРИМЕР 391



5-этинил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001079] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,19 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 7,89 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, *J* = 2,4, 10,8 Гц, 1H), 5,55 - 5,34 (м, 1H), 4,74 - 4,54 (м, 2H), 4,53 - 4,48 (м, 1H), 4,48 - 4,30 (м, 2H), 4,20 - 4,10 (м, 2H), 4,09 (шир. с, 2H), 3,94 - 3,77 (м, 1H), 3,70 - 3,61 (м, 3H), 3,60 - 3,48 (м, 3H), 3,29 - 3,20 (м, 1H), 2,59 - 2,34 (м, 3H), 2,32 - 2,22 (м, 1H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,10 - 1,97 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 620,3.

ПРИМЕР 392

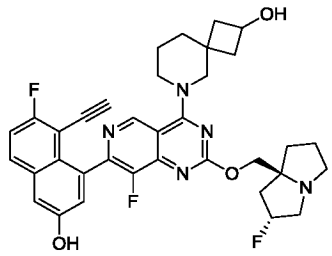


6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-он

[00001080] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,01 (д, *J* =

8,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,20 (м, 1H), 4,43 - 4,27 (м, 3H), 4,26 - 4,19 (м, 1H), 4,13 - 3,98 (м, 1H), 3,85 - 3,60 (м, 1H), 3,42 - 3,33 (м, 1H), 3,29 - 3,12 (м, 5H), 3,00 (дт, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,39 - 2,26 (м, 1H), 2,24 - 2,02 (м, 5H), 2,02 - 1,82 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 629,5.

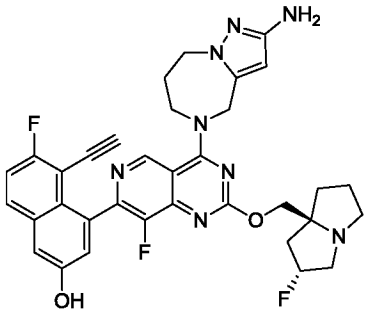
Пример 393



6-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

[00001081] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,05 - 8,96 (м, 1H), 7,86 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,28 (м, 1H), 7,39 - 7,26 (м, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 1H), 5,45 - 5,15 (м, 1H), 4,36 - 4,30 (м, 1H), 4,39 - 4,17 (м, 1H), 4,16 - 4,09 (м, 1H), 4,06 (шир. с, 1H), 4,02 - 3,95 (м, 1H), 3,95 - 3,84 (м, 1H), 3,47 - 3,35 (м, 1H), 3,28 - 3,12 (м, 3H), 3,06 - 2,98 (м, 1H), 2,39 - 2,32 (м, 1H), 2,32 - 2,26 (м, 1H), 2,25 - 2,11 (м, 3H), 2,05 - 1,96 (м, 2H), 1,96 - 1,67 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,4.

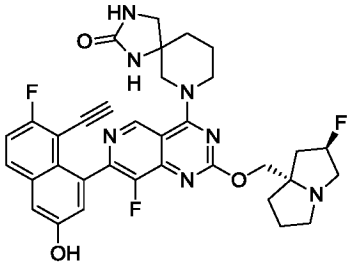
Пример 394



4-(4-(2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол

[00001082] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,19 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,87 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,53 - 5,34 (м, 1H), 5,18 - 5,03 (м, 2H), 4,54 - 4,41 (м, 2H), 4,38 (шир. д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,25 (шир. дд, *J* = 4,0, 5,6 Гц, 2H), 3,70 - 3,47 (м, 3H), 3,40 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,24 (дт, J = 6,0, 9,6 Гц, 1H), 2,55 - 2,43 (м, 1H), 2,39 (шир. д, *J* = 4,0 Гц, 3H), 2,32 - 2,23 (м, 1H), 2,23 - 2,12 (м, 2H), 2,09 - 1,98 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 641,2

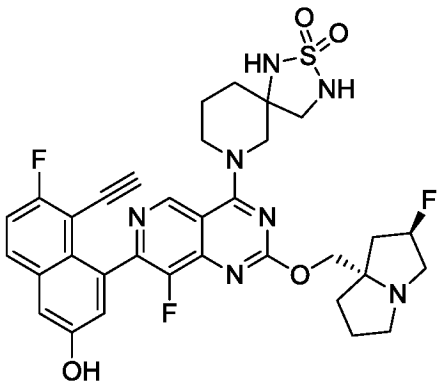
ПРИМЕР 395



7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[00001083] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,06 (с, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 7,86 (ддд, *J* = 1,6, 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,39 - 7,26 (м, 2H), 7,22 (дд, *J* = 2,4, 4,4 Гц, 1H), 5,52 - 5,29 (м, 1H), 4,52 - 4,36 (м, 2H), 4,36 - 4,28 (м, 1H), 4,25 - 3,98 (м, 2H), 3,97 - 3,78 (м, 1H), 3,63 - 3,49 (м, 1H), 3,49 - 3,40 (м, 3H), 3,40 - 3,36 (м, 1H), 3,28 (шир. д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 3,21 - 3,11 (м, 1H), 2,53 - 2,30 (м, 2H), 2,30 - 2,18 (м, 1H), 2,16 - 1,94 (м, 6H), 1,92 - 1,82 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 644,2.

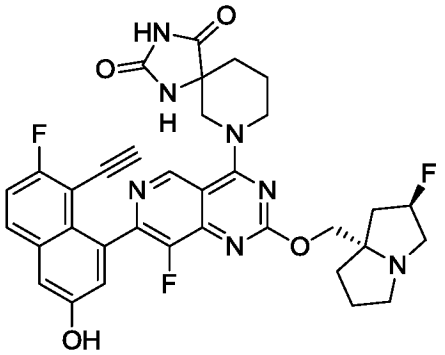
ПРИМЕР 396



7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

[00001084] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,19 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 7,89 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, *J* = 2,4, 10,8 Гц, 1H), 5,55 - 5,34 (м, 1H), 4,74 - 4,54 (м, 2H), 4,53 - 4,48 (м, 1H), 4,48 - 4,30 (м, 2H), 4,20 - 4,10 (м, 2H), 4,09 (шир. с, 2H), 3,94 - 3,77 (м, 1H), 3,70 - 3,61 (м, 3H), 3,60 - 3,48 (м, 3H), 3,29 - 3,20 (м, 1H), 2,59 - 2,34 (м, 3H), 2,32 - 2,22 (м, 1H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,10 - 1,97 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 680,2.

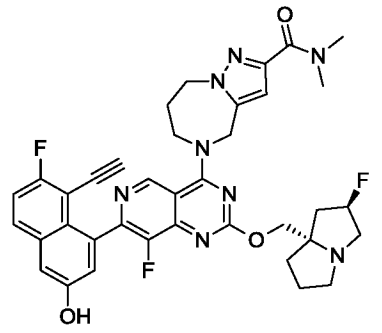
ПРИМЕР 397



7-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[00001085] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,05 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 4,8 Гц, 1H), 5,38 - 5,22 (м, 1H), 4,64 - 4,58 (м, 1H), 4,56 - 4,49 (м, 1H), 4,45 - 4,13 (м, 3H), 3,97 - 3,56 (м, 3H), 3,23 - 3,12 (м, 2H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,37 - 2,23 (м, 2H), 2,23 - 2,13 (м, 2H), 2,12 - 2,03 (м, 2H), 2,03 - 1,91 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 658,4.

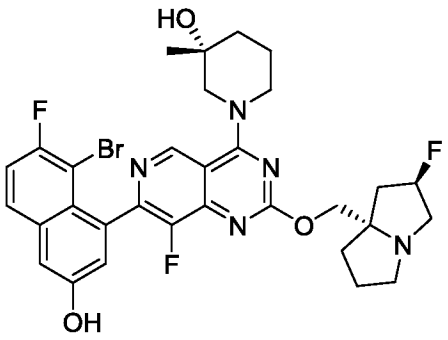
ПРИМЕР 398



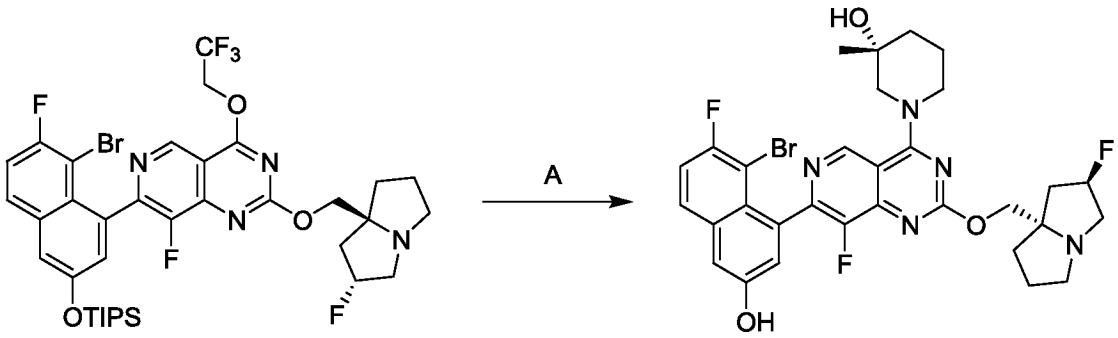
5-(7-(8-этинил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-*a*][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001086] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 390. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,14 (с, 1H), 7,88 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,42-5,19 (м, 3H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,46 (шир. т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,35-4,21 (м, 2H), 3,43 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,28-3,14 (м, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,46 (шир. с, 2H), 2,07-1,84 (м, 4H), 2,37-1,84 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 697,3.

ПРИМЕР 399

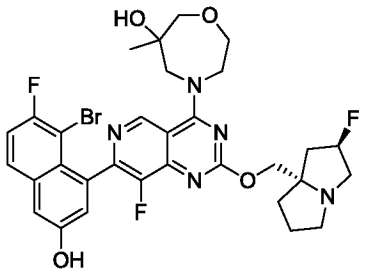


(R)-1-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[00001087] Стадия A. (S)-1-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 7-(8-бром-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (129 мг, 8,0 экв.), 4Å молекулярные сита (5 мг, 1,00 экв.) и (3R)-3-метилпиперидин-3-ол (28,4 мг, 1,97 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 16%-46%, 8 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (13,2 мг, выход 16%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,23 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 8,61 - 8,38 (м, 1H), 7,91 - 7,82 (м, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 2H), 7,24 (дд, *J* = 2,8, 4,4 Гц, 1H), 5,52 - 5,35 (м, 1H), 4,59 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (м, 2H), 4,33 (шир. дд, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,59 (м, 2H), 3,59 - 3,51 (м, 2H), 3,49 - 3,41 (м, 1H), 3,28 - 3,19 (м, 1H), 2,60 - 2,33 (м, 2H), 2,32 - 2,24 (м, 1H), 2,23 - 2,09 (м, 3H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,90 - 1,73 (м, 3H), 1,30 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 658,2.

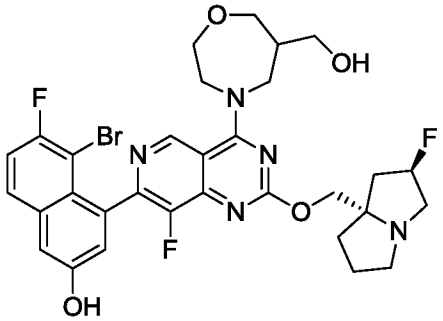
ПРИМЕР 400



4-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

[00001088] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,54 (дд, *J* = 2,8, 12,0 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,86 (ддд, *J* = 1,2, 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,32 (м, 2H), 7,24 (дд, *J* = 2,4, 14,4 Гц, 1H), 5,48 - 5,28 (м, 1H), 4,59 - 4,49 (м, 2H), 4,48 - 4,33 (м, 2H), 4,23 - 4,14 (м, 1H), 4,06 - 3,87 (м, 3H), 3,75 - 3,63 (м, 2H), 3,55 - 3,36 (м, 3H), 3,21 - 3,09 (м, 1H), 2,49 - 2,28 (м, 2H), 2,26 - 2,18 (м, 1H), 2,14 - 2,04 (м, 2H), 2,03 - 1,92 (м, 1H), 1,28 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 674,2.

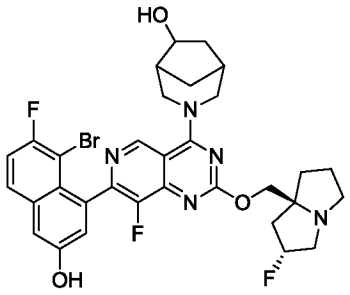
ПРИМЕР 401



5-бром-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001089] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,34 - 9,16 (м, 1H), 8,59 - 8,46 (м, 1H), 7,88 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,46 - 7,34 (м, 2H), 7,27 (дд, *J* = 2,4, 11,2 Гц, 1H), 5,54 - 5,35 (м, 1H), 4,67 (дт, *J* = 4,4, 9,2 Гц, 1H), 4,60 - 4,39 (м, 3H), 4,21 - 3,94 (м, 4H), 3,92 - 3,78 (м, 1H), 3,69 - 3,44 (м, 6H), 3,28 - 3,17 (м, 1H), 2,35 (шир. с, 3H), 2,31 - 1,98 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 674,2.

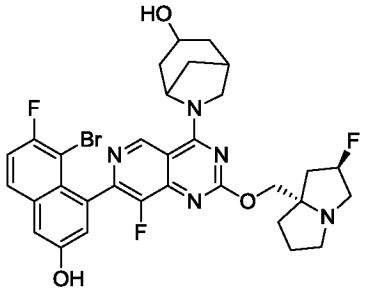
ПРИМЕР 402



3-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[00001090] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,32 - 9,20 (м, 1H), 8,59 - 8,47 (м, 1H), 7,88 (ддд, *J* = 1,2, 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 7,26 (дд, *J* = 2,4, 16,8 Гц, 1H), 5,53 - 5,35 (м, 1H), 5,03 (шир. д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,80 (шир. с, 1H), 4,54 - 4,47 (м, 1H), 4,46 - 4,38 (м, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 1H), 3,91 - 3,74 (м, 1H), 3,71 - 3,43 (м, 4H), 3,28 - 3,18 (м, 1H), 2,59 - 2,37 (м, 3H), 2,36 - 2,21 (м, 3H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,89 - 1,78 (м, 1H), 1,45 - 1,35 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,1.

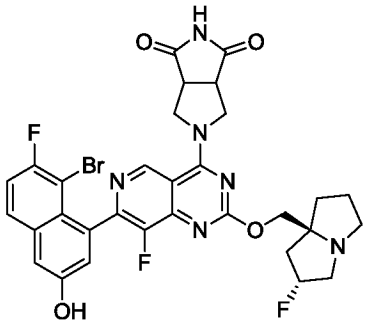
ПРИМЕР 403



6-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

[00001091] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,30 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,86 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 7,29 - 7,19 (м, 1H), 5,53 - 5,35 (м, 1H), 5,00 (шир. с, 1H), 4,55 - 4,34 (м, 3H), 4,31 - 4,24 (м, 1H), 4,14 (шир. с, 1H), 3,74 - 3,52 (м, 3H), 3,27 - 3,21 (м, 1H), 2,84 - 2,58 (м, 2H), 2,55 (шир. с, 1H), 2,45 - 2,26 (м, 2H), 2,17 (шир. дд, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 3H), 2,10 - 1,98 (м, 3H), 1,94 - 1,76 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 670,2.

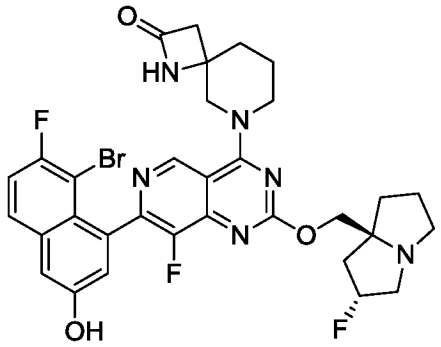
ПРИМЕР 404



5-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[00001092] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,26 (с, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 7,86 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,24 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,47 - 5,29 (м, 1H), 4,64 (шир. т, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,47 - 4,42 (м, 1H), 4,41 - 4,30 (м, 3H), 3,81 - 3,72 (м, 2H), 3,57 - 3,45 (м, 1H), 3,45 - 3,35 (м, 2H), 3,20 - 3,10 (м, 1H), 2,51 - 2,30 (м, 2H), 2,29 - 2,17 (м, 1H), 2,15 - 2,05 (м, 2H), 2,04 - 1,93 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 682,9.

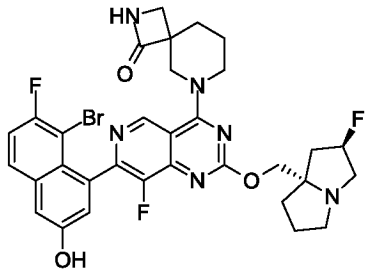
ПРИМЕР 405



6-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001093] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,11 (с, 1H), 8,45 (шир. с, 1H), 7,87 (шир. дд, *J* = 5,8, 8,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 2H), 7,25 (шир. с, 1H), 5,58 - 5,34 (м, 1H), 4,63 - 4,26 (м, 4H), 4,09 - 3,96 (м, 1H), 3,92 - 3,54 (м, 4H), 3,29 - 3,22 (м, 1H), 2,99 - 2,72 (м, 2H), 2,62 - 2,25 (м, 3H), 2,23 - 1,92 (м, 7H) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 683,2.

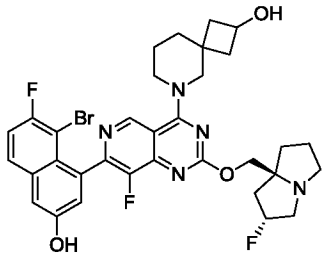
ПРИМЕР 406



6-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-он

[00001094] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (шир. д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,25 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,57-5,28 (м, 1H), 4,54-4,27 (м, 4H), 4,26-3,91 (м, 2H), 3,70-3,45 (м, 3H), 3,29-3,17 (м, 3H), 2,57-2,35 (м, 2H), 2,32-2,08 (м, 6H), 2,07-1,89 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 683,2.

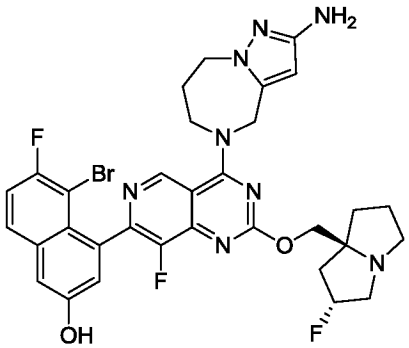
ПРИМЕР 407



6-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

[00001095] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,11 - 9,05 (м, 1H), 8,54 - 8,43 (м, 1H), 7,91 - 7,82 (м, 1H), 7,43 - 7,31 (м, 2H), 7,30 - 7,22 (м, 1H), 5,52 - 5,36 (м, 1H), 4,56 - 4,44 (м, 2H), 4,32 - 4,24 (м, 1H), 4,15 - 3,95 (м, 4H), 3,69 - 3,50 (м, 3H), 3,27 - 3,19 (м, 1H), 2,53 - 2,15 (м, 7H), 2,09 - 2,00 (м, 1H), 1,88 - 1,72 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 684,2.

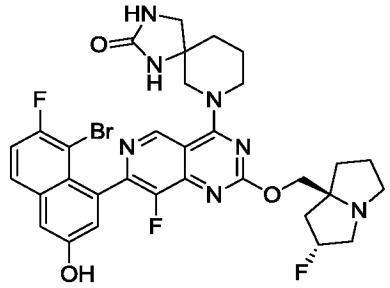
ПРИМЕР 408



4-(4-(2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-бром-6-фторнафталин-2-ол

[00001096] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,20 (с, 1H), 7,87 - 7,83 (м, 1H), 7,42 - 7,33 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,51 - 5,33 (м, 1H), 5,19 - 5,01 (м, 2H), 4,51 - 4,39 (м, 2H), 4,38 - 4,32 (м, 2H), 4,27 - 4,18 (м, 2H), 3,65 - 3,42 (м, 3H), 3,25 - 3,15 (м, 1H), 2,54 - 2,41 (м, 1H), 2,40 - 2,30 (м, 3H), 2,30 - 2,21 (м, 1H), 2,19 - 2,09 (м, 2H), 2,07 - 1,96 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 695,2.

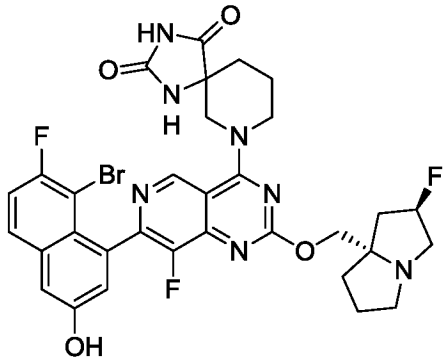
ПРИМЕР 409



7-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[00001097] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (с, 1H), 7,91 - 7,79 (м, 1H), 7,46 - 7,31 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 5,44 - 5,19 (м, 1H), 4,37 - 4,23 (м, 2H), 4,19 - 4,06 (м, 2H), 4,05 - 3,89 (м, 2H), 3,52 - 3,34 (м, 2H), 3,27 - 3,18 (м, 3H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,39 - 2,12 (м, 3H), 2,05 - 1,84 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 698,1.

ПРИМЕР 410

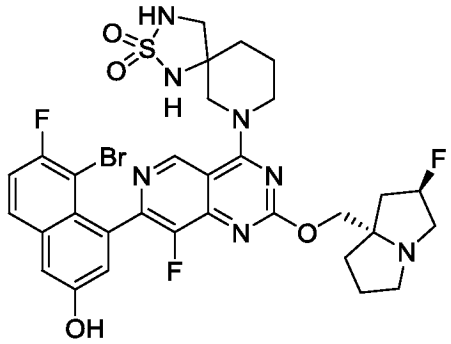


7-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[00001098] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,09 (с, 1H),

7,85 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,20 (м, 3H), 5,45 - 5,15 (м, 1H), 4,54 - 4,40 (м, 2H), 4,31 - 4,18 (м, 2H), 3,86 - 3,70 (м, 2H), 3,23 - 3,16 (м, 2H), 3,13 - 2,93 (м, 2H), 2,39 - 2,17 (м, 4H), 2,16 - 2,08 (м, 2H), 2,03 - 1,98 (м, 2H), 1,95 - 1,88 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 712,0.

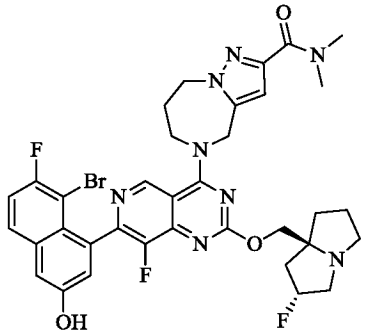
ПРИМЕР 411



7-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

[00001099] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,11 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,54 - 8,43 (м, 1H), 7,86 (тд, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 7,41 - 7,31 (м, 2H), 7,23 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,57 - 5,34 (м, 1H), 4,65 (шир. дд, *J* = 4,0, 14,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,53 (м, 1H), 4,52 - 4,41 (м, 2H), 3,85 - 3,76 (м, 1H), 3,74 - 3,50 (м, 4H), 3,45 - 3,38 (м, 1H), 3,28 - 3,18 (м, 2H), 2,62 - 2,38 (м, 2H), 2,38 - 2,27 (м, 1H), 2,22 - 2,13 (м, 2H), 2,12 - 2,00 (м, 3H), 1,99 - 1,83 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 734,1.

ПРИМЕР 412

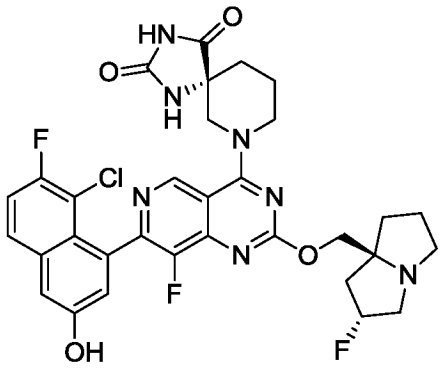


5-(7-(8-бром-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

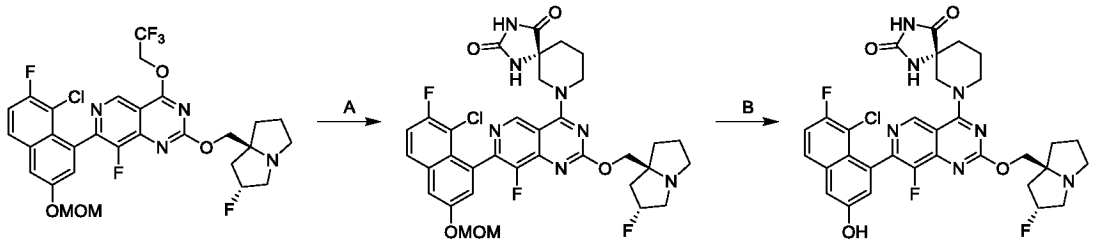
[00001100] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 399. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,19 (с, 1H), 8,52 (шир. с, 1H), 7,86 (дд, *J* = 5,4, 8,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 2H), 7,24 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,46 - 5,19 (м, 3H), 4,60 (шир. с, 4H), 4,42 - 4,30 (м, 2H), 3,54 - 3,45 (м, 1H), 3,42

- 3,36 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,21 - 3,11 (м, 1H), 3,11 - 3,06 (м, 3H), 2,51 - 2,50 (м, 1H), 2,18 - 2,16 (м, 1H), 2,50 - 2,16 (м, 5H), 2,13 - 1,92 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 751,0.

ПРИМЕР 413



(R)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

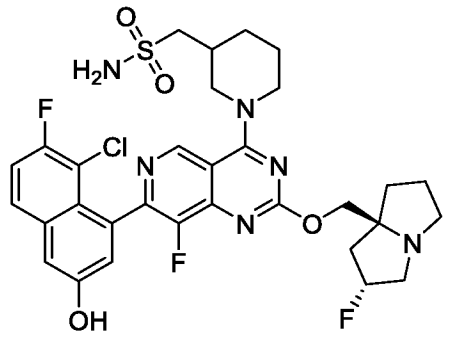


[00001101] Стадия A. (R)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К смеси 7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), (5R)-1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (78,9 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (100 мг, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Остаток фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 712,3.

[00001102] Стадия B. (R)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: К раствору (R)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (50 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли TsOH (121 мг, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 10 °C в течение 12 часов. Остаток фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза:

вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] B%: 10% - 40%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,15 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 7,83 (ддд, *J* = 1,6, 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,52-7,29 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 5,64-5,43 (м, 1H), 4,77-4,28 (м, 6H), 3,95-3,67 (м, 4H), 3,44-3,32 (м, 1H), 2,72-2,52 (м, 1H), 2,51-2,29 (м, 2H), 2,29-2,05 (м, 4H), 2,05-1,87 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 668,2.

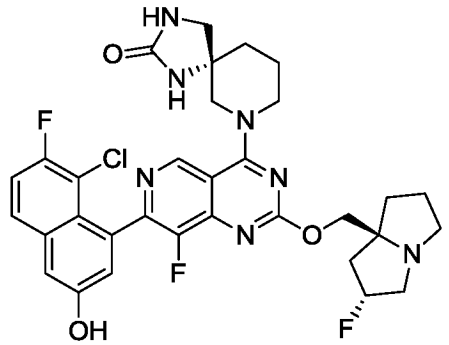
ПРИМЕР 414



1-(1-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

[00001103] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 413, кроме того, что HCl•диоксан в MeCN добавляли на стадии B. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,06 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,55 (т, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03-6,70 (м, 2H), 5,38-5,17 (м, 1H), 4,70-4,53 (м, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 4,19-4,00 (м, 2H), 3,16-3,03 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 3H), 1,92-1,69 (м, 5H), 1,60-1,45 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 677,3.

ПРИМЕР 415

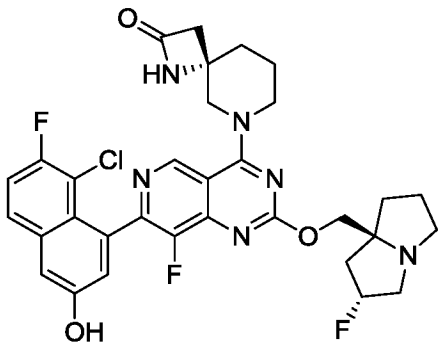


(S)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

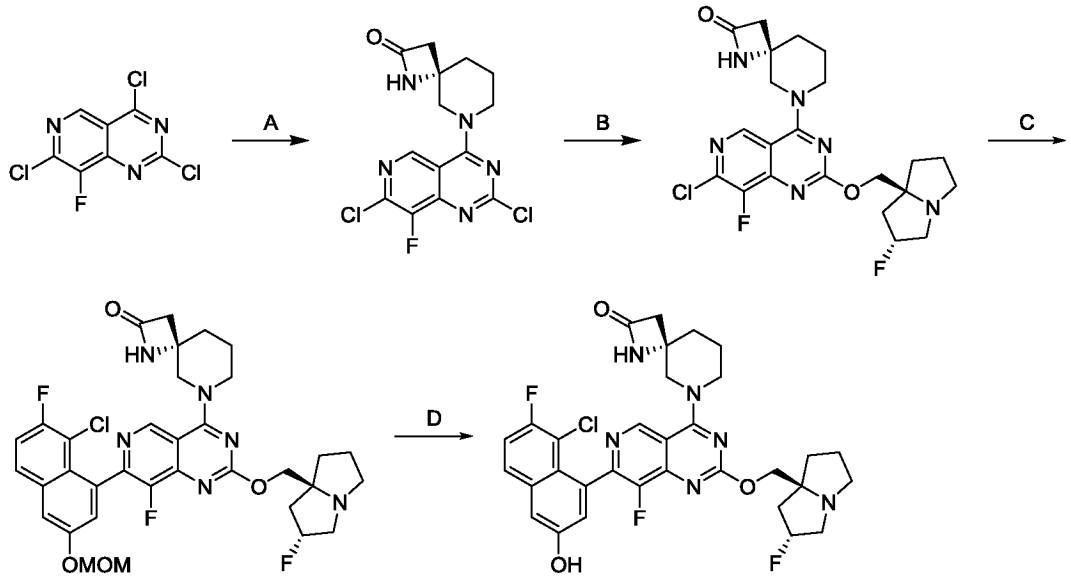
[00001104] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 413. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,85-7,66 (м, 1H), 7,47-7,31 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 1H), 5,65-5,33 (м, 1H), 4,63-

4,54 (м, 2H), 4,39 (шир. т, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,31-4,16 (м, 1H), 4,05-3,63 (м, 5H), 3,47-3,34 (м, 2H), 2,73-2,45 (м, 2H), 2,43 (шир. д, *J* = 4,4 Гц, 5H), 2,09-1,76 (м, 4H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 654,2.

ПРИМЕР 416



(S)-6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он



[00001105] Стадия A. (S)-6-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 2,4,7-трихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидина (500 мг, 1,0 экв.), (S)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (138 мг, 0,5 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (767 мг, 1,03 мл, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при - 40 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 356,1.

[00001106] Стадия B. (S)-6-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К смеси (S)-6-(2,7-дихлор-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-

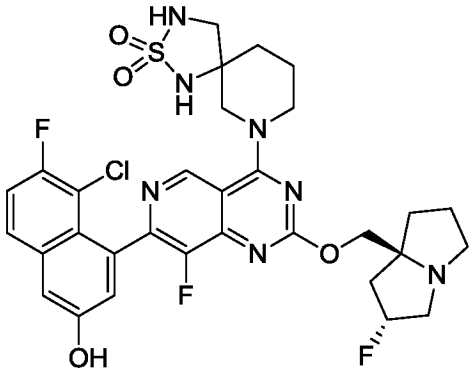
2-она (300 мг, 1,0 экв.), ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанола (268 мг, 2,0 экв.), 4Å молекулярных сит (10,0 мг, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли DIEA (544 мг, 733 мкл, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили добавлением воды (3 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 479,1.

[00001107] Стадия C. (S)-6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору (S)-6-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (130 мг, 1,0 экв.), (8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)триметилстаннана (328 мг, 3,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (19,8 мг, 0,1 экв.), BINAP (33,8 мг, 0,2 экв.), CuI (15,5 мг, 0,3 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. После завершения реакции смесь гасили добавлением воды (3 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (6 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (57,0 мг, выход 17%) в виде зеленого масла; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 683,4.

[00001108] Стадия D. (S)-6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору (S)-6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он (52,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 0,5 мл, 88 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. pH остатка доводили до 9 с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$, а полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 × 2 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN]; B%: 8% - 38%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (26,3 мг, выход 49%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400

МГц, метанол-d4): δ = 9,10 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 7,82 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,49 - 5,32 (м, 1H), 4,47 - 4,37 (м, 3H), 4,36 - 4,26 (м, 1H), 3,99 (дд, *J* = 2,8, 13,2 Гц, 1H), 3,86 - 3,75 (м, 1H), 3,62 - 3,43 (м, 3H), 3,18 (дт, *J* = 5,6, 9,6 Гц, 1H), 2,91 (дд, *J* = 6,8, 14,8 Гц, 1H), 2,79 - 2,73 (м, 1H), 2,53 - 2,33 (м, 2H), 2,31 - 2,21 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 3H), 2,06 - 1,90 (м, 4H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 638,9.

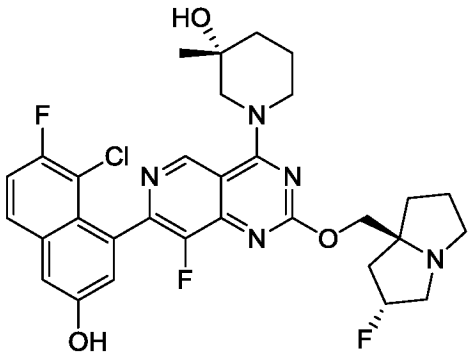
ПРИМЕР 417



7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

[00001109] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 414. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,19-9,05 (м, 1H), 7,81 (ддд, *J* = 3,6, 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 1H), 5,58-5,33 (м, 1H), 4,73-4,55 (м, 2H), 4,55-4,25 (м, 3H), 3,90-3,67 (м, 2H), 3,66-3,45 (м, 3H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 2,61-2,37 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 3H), 1,95-1,79 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 690,2.

ПРИМЕР 418

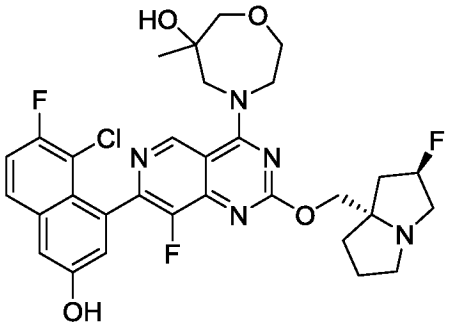


(R)-1-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

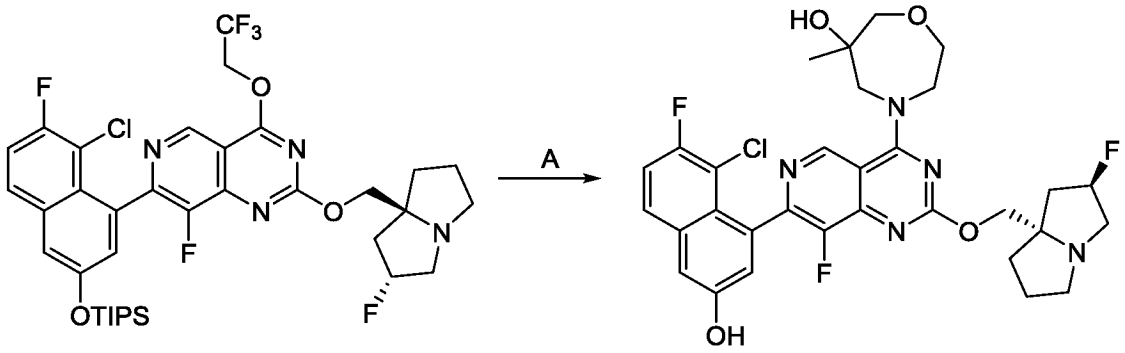
[00001110] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 414. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ= 9,23 (с, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,22 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,57-5,29 (м, 1H), 4,60 (шир. с, 2H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,37-4,28 (м, 1H), 3,73-3,63 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 2,60-2,38 (м, 2H), 2,36-2,25 (м,

1H), 2,21-2,12 (м, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,30 (д, *J* = 8,4 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 614,3.

ПРИМЕР 419

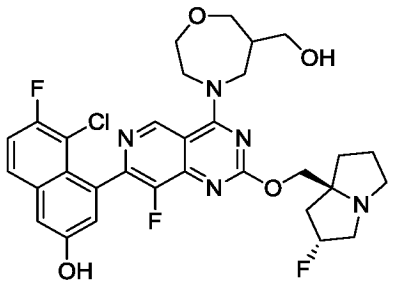


4-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол



[00001111] Стадия A. 4-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол: К смеси 7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (126 мг, 1 экв.) и 4Å MS (15 мг) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (172 мг, 8 экв.) и 6-метил-1,4-оксазепан-6-ол (83,9 мг, 3 экв., HCl). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 8%-38%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (28,7 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,74 - 9,39 (м, 1H), 8,57 - 8,42 (м, 1H), 8,01 - 7,66 (м, 1H), 7,50 - 7,30 (м, 2H), 7,29 - 7,12 (м, 1H), 5,50 - 5,31 (м, 1H), 4,57 (шир. с, 2H), 4,49 - 4,37 (м, 2H), 4,25 - 4,14 (м, 1H), 4,08 - 3,86 (м, 3H), 3,77 - 3,63 (м, 2H), 3,51 - 3,43 (м, 2H), 3,23 - 3,10 (м, 2H), 2,57 - 2,41 (м, 1H), 2,38 - 2,21 (м, 2H), 2,17 - 1,95 (м, 3H), 1,29 (шир. с, 3H):ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 630,1.

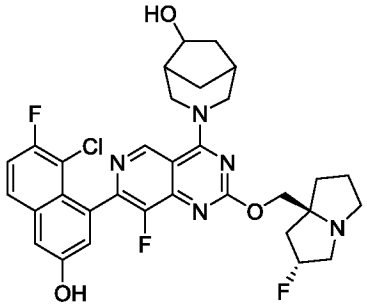
ПРИМЕР 420



5-хлор-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001112] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 413. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,22 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,85-7,65 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 5,62-5,40 (м, 1H), 4,80-4,53 (м, 4H), 4,52-4,31 (м, 1H), 4,18-3,93 (м, 3H), 3,93-3,62 (м, 4H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,41-3,32 (м, 1H), 2,75-2,38 (м, 3H), 2,38-2,13 (м, 4H), 2,13-1,91 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 630,5.

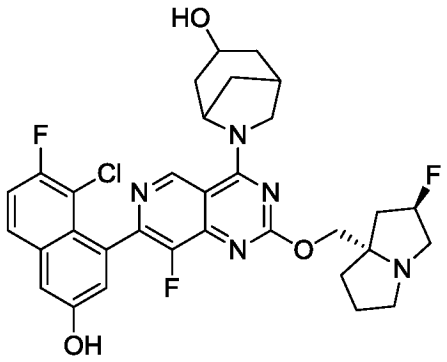
ПРИМЕР 421



3-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол

[00001113] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,25 (дд, *J* = 1,6, 14,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 2,4, 13,6 Гц, 1H), 5,51 - 5,30 (м, 1H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,83 (шир. с, 1H), 4,49 - 4,40 (м, 1H), 4,39 - 4,29 (м, 2H), 3,85 - 3,74 (м, 1H), 3,59 - 3,50 (м, 1H), 3,37 (шир. с, 3H), 3,21 - 3,12 (м, 1H), 2,53 - 2,32 (м, 3H), 2,32 - 2,18 (м, 3H), 2,16 - 2,05 (м, 2H), 2,04 - 1,90 (м, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 1H), 1,40 (шир. дд, *J* = 2,0, 13,6 Гц, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z =626,1.

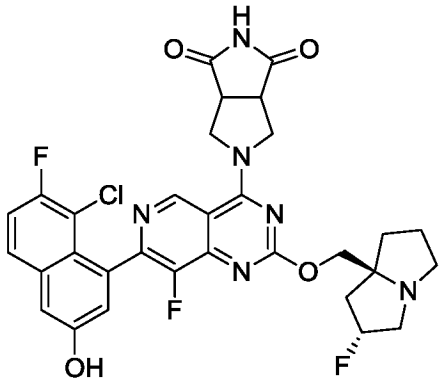
ПРИМЕР 422



6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

[00001114] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,36 - 9,14 (м, 1H), 8,49 (шир. с, 1H), 7,82 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,24 - 7,16 (м, 1H), 5,57 - 5,38 (м, 1H), 5,00 (шир. с, 1H), 4,61 - 4,46 (м, 2H), 4,42 - 4,32 (м, 1H), 4,32 - 4,19 (м, 1H), 4,14 (шир. с, 1H), 3,72 (шир. с, 1H), 3,70 - 3,57 (м, 2H), 3,27 (шир. с, 1H), 2,86 - 2,62 (м, 2H), 2,60 - 2,48 (м, 1H), 2,45 - 2,32 (м, 1H), 2,31 - 2,17 (м, 3H), 2,17 - 2,10 (м, 1H), 2,10 - 1,96 (м, 3H), 1,95 - 1,74 (м, 2H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 626,2.

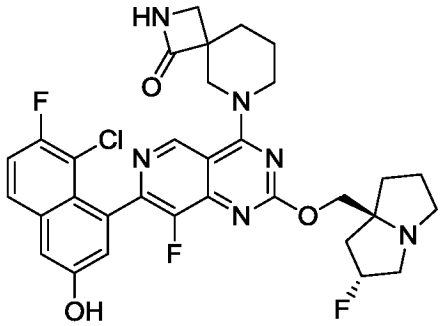
ПРИМЕР 423



5-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[00001115] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,28 (с, 1H), 8,46 (шир. с, 1H), 7,82 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,54 - 5,36 (м, 1H), 4,64 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 4,60 - 4,46 (м, 2H), 4,43 - 4,30 (м, 2H), 3,81 - 3,55 (м, 3H), 3,69 - 3,53 (м, 3H), 3,30 - 3,23 (м, 1H), 2,63 - 2,37 (м, 2H), 2,36 - 2,27 (м, 1H), 2,25 - 2,15 (м, 2H), 2,13 - 2,00 (м, 1H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 639,1.

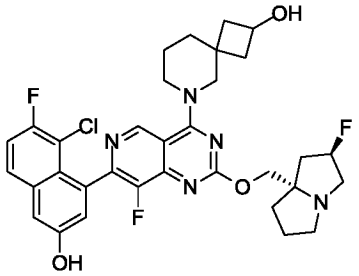
ПРИМЕР 424



6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-он

[00001116] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,08 (с, 1H), 7,83 - 7,83 (м, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 5,53 - 5,34 (м, 1H), 4,55 - 4,49 (м, 1H), 4,48 - 4,42 (м, 1H), 4,36 - 4,28 (м, 2H), 4,21 - 4,09 (м, 1H), 4,08 - 3,95 (м, 1H), 3,71 - 3,59 (м, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 2H), 3,30 - 3,21 (м, 2H), 3,21 - 3,18 (м, 1H), 2,59 - 2,35 (м, 2H), 2,33 - 2,25 (м, 1H), 2,22 - 2,12 (м, 4H), 2,12 - 2,00 (м, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 639,1.

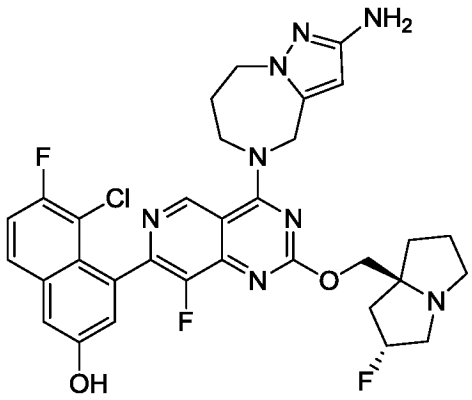
ПРИМЕР 425



6-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

[00001117] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,05 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (шир. с, 1H), 7,80 (дд, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,22 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,55-5,27 (м, 1H), 4,50-4,35 (м, 2H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,12-3,90 (м, 4H), 3,65-3,36 (м, 3H), 3,18 (шир. д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 2,52-2,16 (м, 6H), 2,15-1,96 (м, 3H), 1,84-1,66 (м, 6H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 640,2.

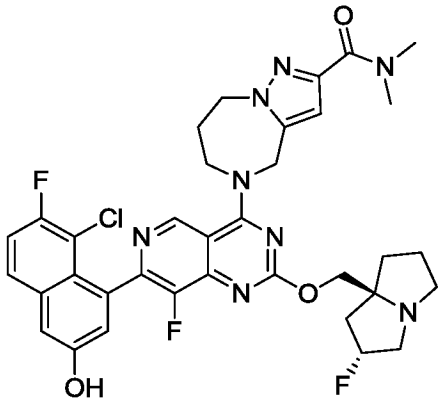
ПРИМЕР 426



4-(4-(2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлор-6-фторнафталин-2-ол

[00001118] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,19 (с, 1H), 7,83 - 7,79 (м, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,48 - 5,30 (м, 1H), 5,17 - 5,01 (м, 2H), 4,45 - 4,40 (м, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 3H), 4,27 - 4,21 (м, 2H), 3,56 - 3,36 (м, 3H), 3,18 - 3,10 (м, 1H), 2,48 - 2,29 (м, 4H), 2,28 - 2,17 (м, 1H), 2,15 - 2,05 (м, 2H), 2,05 - 1,92 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 651,3.

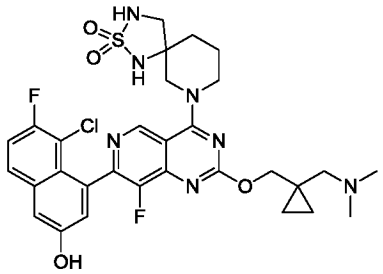
ПРИМЕР 427



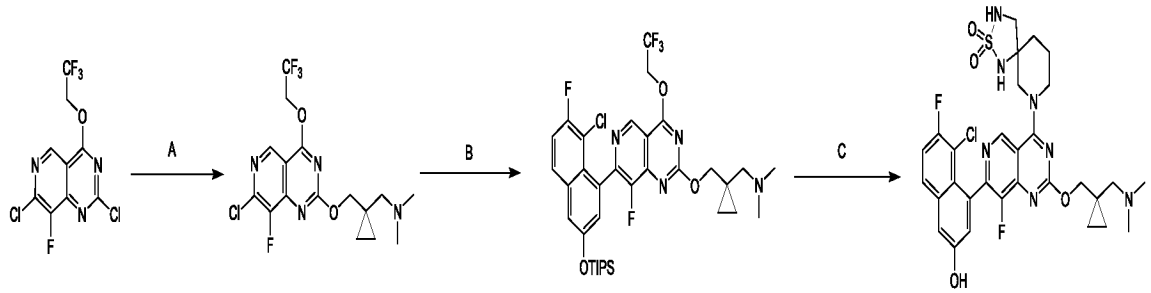
5-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

[00001119] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 419. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,21 (с, 1H), 8,61 - 8,44 (м, 1H), 7,83 (дд, *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,23 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,52 - 5,20 (м, 3H), 4,56 (шир. д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,51 - 4,38 (м, 4H), 3,66 - 3,43 (м, 3H), 3,35 (с, 3H), 3,25 - 3,17 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,55 - 2,26 (м, 5H), 2,22 - 1,98 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 707,2.

ПРИМЕР 428



7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид



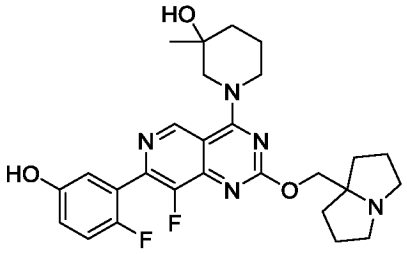
[00001120] Стадия A. 1-(1-(((7-хлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамин: К раствору 2,7-дихлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (6 г, 1,0 экв.) и (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (2,21 г, 0,9 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли DIEA (7,36 г, 3 экв.) и 4Å молекулярные сита (1 г) при -40 °C, Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, выход 35%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 409,1.

[00001121] Стадия B. 1-(1-(((7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамин: Смесь 1-(1-(((7-хлор-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамина (500 мг, 1,0 экв.), ((5-хлор-6-фтор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (1,26 г, 2,0 экв.), CuI (23,3 мг, 0,1 экв.), BINAP (152 мг, 0,2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (89,5 мг, 0,1 экв.) в толуоле (8 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в

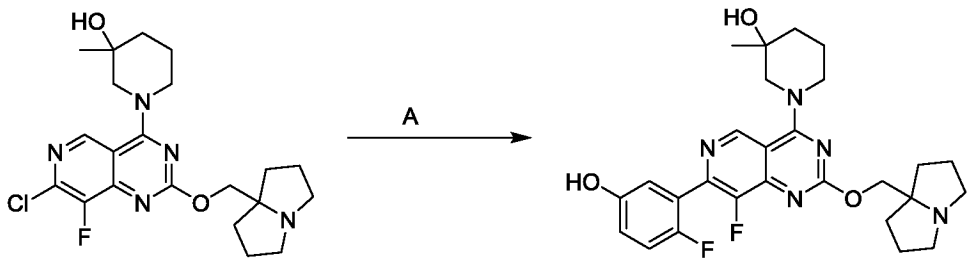
заголовке соединения (0,5 г, выход 48%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 725,3.

[00001122] Стадия C. 7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К раствору 1-(1-(((7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-N,N-диметилметанамина (157 мг, 1,0 экв.) и 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (58,0 мг, 1,1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (40 мг) и DIEA (107 мг, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] и препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30%–60%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (16,3 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,07 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 4,50-4,27 (м, 4H), 3,92 (д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,41 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,20 (дд, *J* = 3,2, 12,0 Гц, 1H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,12-1,76 (м, 4H), 0,79-0,70 (м, 2H), 0,58-0,49 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 660,0.

ПРИМЕР 429



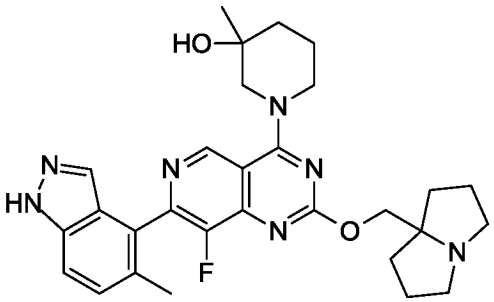
1-(8-фтор-7-(2-фтор-5-гидроксифенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



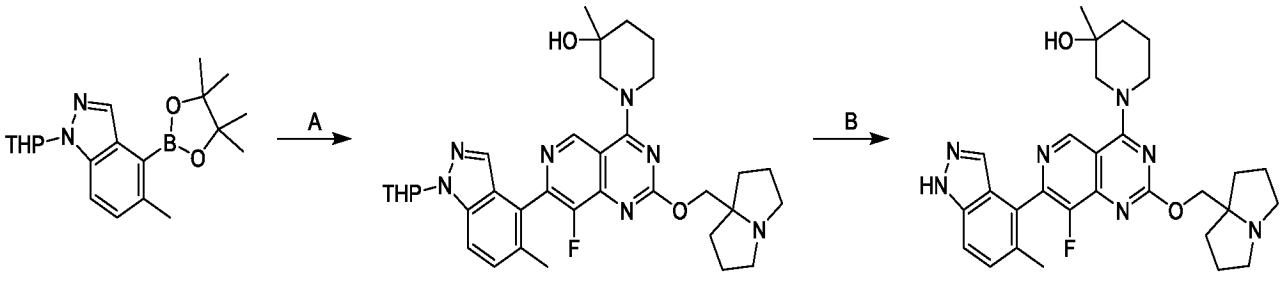
[00001123] Стадия A. 1-(8-фтор-7-(2-фтор-5-гидроксифенил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50 мг, 1,0 экв.), 4-фтор-3-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (55 мг, 2 *экв.*) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 229 мкл, 3 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли cataCXium-A-Pd-G3 (8,4 мг, 0,1 *экв.*). Смесь дегазировали и перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После завершения реакции смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN; B: 5%-35%, 11,5 мин)] с получением указанного в заголовке соединения (37,1 мг, 66,5 мкмоль, выход 56,0%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,26 (с, 1H), 8,50 (шир. с, 1H), 7,12 - 7,06 (м, 1H), 7,04 (дд, *J* = 3,0, 5,6 Гц, 1H), 6,93 (тд, *J* = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,60 (шир. д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 4,31 (шир. д, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,74 - 3,66 (м, 2H), 3,62 (д, *J* = 13,4 Гц, 1H), 3,44 - 3,36 (м, 1H), 3,30 - 3,24 (м, 2H), 2,32 (ддд, *J* = 3,1, 6,8, 12,3 Гц, 2H), 2,27 - 2,05 (м, 7H), 1,90 - 1,71 (м, 3H), 1,28 (с, 3H); LCMS(M+H): 512,3.

ПРИМЕР 430



1-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)-7-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

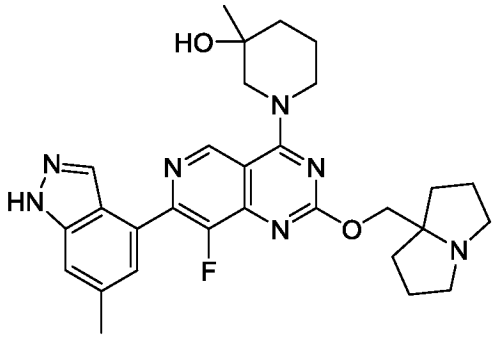


[00001124] Стадия A. 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (30 мг, 1 экв.) в n-BuOH (0,6 мл) добавляли 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (35,3 мг, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в воде, 138 мкл, 3 экв.) и X-Phos-Pd-G4 (5,92 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов

в атмосфере N_2. Смесь вылили в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 5 мл, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,225% муравьиная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 70,5%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 616,4.

[00001125] Стадия B. 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси 1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (30 мг, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 0,5 мл, 41 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь сушили в потоке N_2 и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN; B%: 8%-38%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (6,31 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,34 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,64 (с, 3H), 4,36 (м, 1H), 3,71-3,58 (м, 3H), 3,44 (шир. с, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 5H), 2,25-2,12 (м, 5H), 2,08 (м, 2H), 1,80 (шир. с, 3H), 1,30 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 532,3.

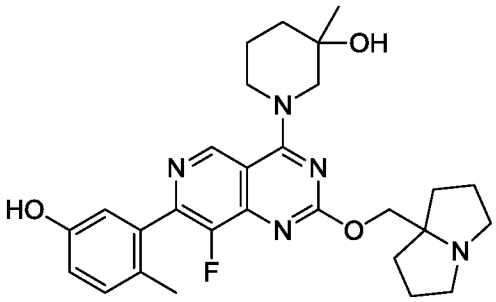
ПРИМЕР 431



1-(8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-4-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001126] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 430. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,51 (д, J = 13,6 Гц, 2H), 4,58 (с, 3H), 4,36-4,28 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 3H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 2H), 2,23-2,08 (м, 5H), 2,04 (с, 2H), 1,91-1,72 (м, 3H), 1,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 532,3.

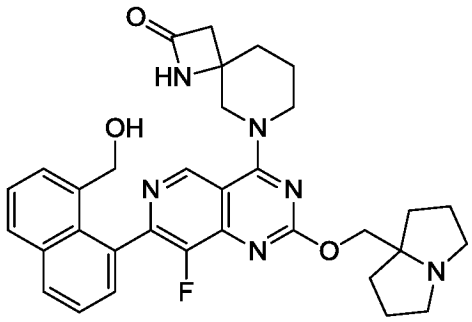
ПРИМЕР 432



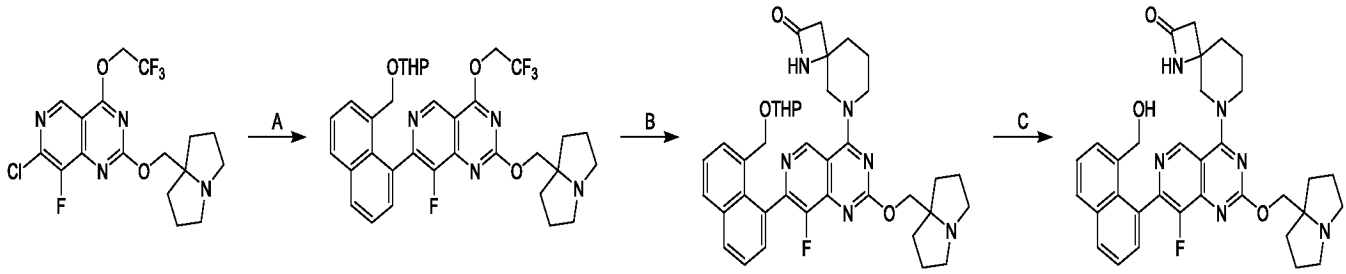
1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(5-гидрокси-2-метилфенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001127] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 429. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,24 (с, 1H), 7,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89-6,73 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,63-4,56 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,62 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,13-2,06 (м, 3H), 1,88-1,74 (м, 3H), 1,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 508,3.

ПРИМЕР 433



6-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он



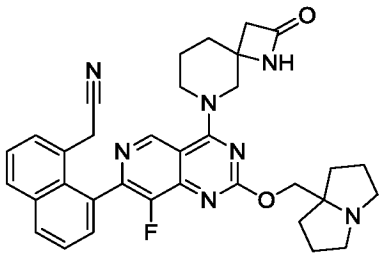
[00001128] Стадия A. 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (150 мг, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (131 мг, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 М в воде, 713 мкл, 3 экв.) в

метоксициклопентане (2,5 мл) добавляли cataCXium A Pd G3 (26,0 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь вылили в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,225% муравьиная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 35,8%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =627,3

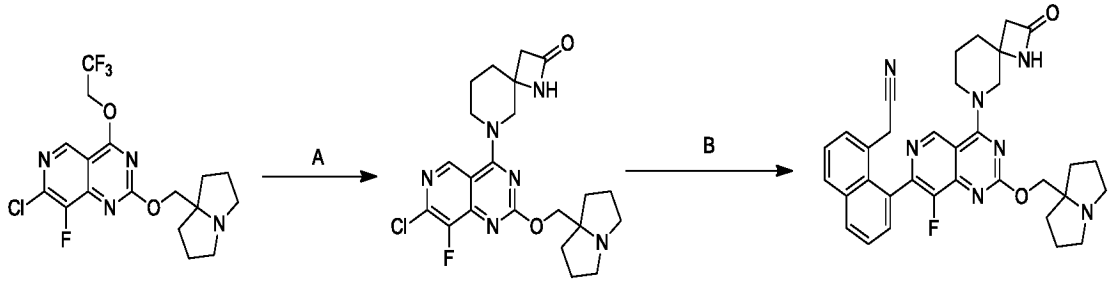
[00001129] Стадия B. 6-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: Смесь 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (80 мг, 1 экв.) и 1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (21,5 мг, 1,2 экв.) и DIEA (82,5 мг, 5 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,225% муравьиная кислота)) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 70,5%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 667,5.

[00001130] Стадия C. 6-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 6-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (30 мг, 1 экв.) в EtOH (0,5 мл) добавляли TsOH•H2O (9,41 мг, 1,1 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (5 мл). pH смеси доводили до 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм ×3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN; B%: 10%-40%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (5,75 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 9,20-9,07 (м, 1H), 8,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,02-7,93 (м, 1H), 7,73 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,48 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,64-4,54 (м, 2H), 4,46-4,22 (м, 4H), 4,05 (м, 1H), 3,98-3,82 (м, 1H), 3,56-3,55 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,97-2,73 (м, 2H), 2,29-2,00 (м, 12H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 583,5.

ПРИМЕР 434



2-(8-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)-4-(2-оксо-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)ацетонитрил

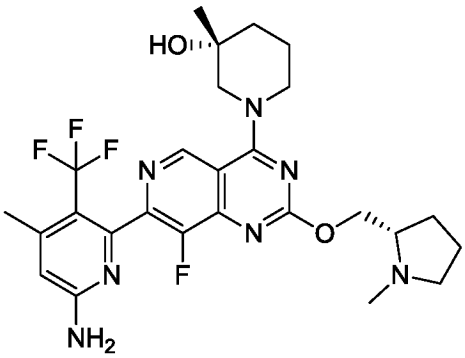


[00001131] Стадия A. 6-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.), 1,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (43,3 мг, 1,3 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (92,1 мг, 3,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (40 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил]. Желаемые фракции собирали и нейтрализовали твердым $NaHCO_3$, концентрировали в вакууме для удаления ACN. Водный слой лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 461,1.

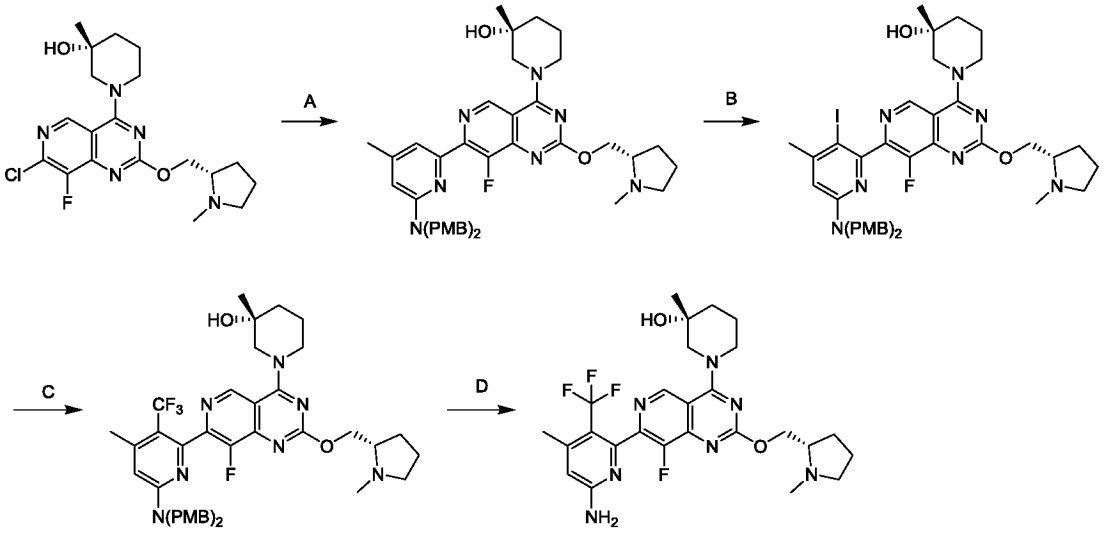
[00001132] Стадия B. 2-(8-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2-оксо-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-1-ил)ацетонитрил: Смесь 6-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (50 мг, 1,0 экв.), 2-(8-триметилстаннил-1-нафтил)ацетонитрила (71,6 мг, 2,0 экв.) и cataCXium A Pd G3 (7,90 мг, 0,1 экв.) в DMAC (0,5 мл) дегазировали, перемешивали при 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь непосредственно очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN]. Желаемые фракции повторно очищали препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 34%-64%, 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (16,6 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ВЭЖХ: >99% ee, Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм в. д., 3 мкм колонка A: 60% MeOH + 40% ACN (масс./ 0,05% DEA), B: CO_2, 3 мл/мин, 220 нм, t_R: 1,827 мин; ^{1}H ЯМР

(400 МГц, метанол-d4) δ = 9,07 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 2H), 4,27-4,15 (м, 2H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,96-3,70 (м, 2H), 3,68v3,57 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 5H), 1,84-1,79 (м, 4H), 1,62-1,53 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =592,2.

ПРИМЕР 435



(R)-1-(7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[00001133] Стадия A. (R)-1-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (1,80 г, 1,0 экв.) в DMAC (20 мл) добавляли cataCXium A Pd G3 (320 мг, 0,1 экв.) и N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-6-трибутилстаннил-пиридин-2-амин (4,20 г, 1,50 экв.). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 722,4.

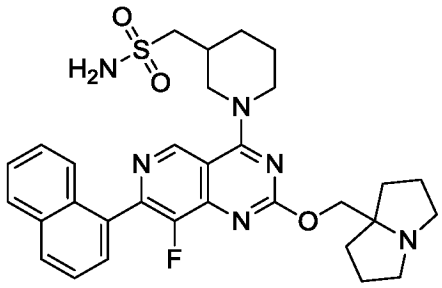
[00001134] Стадия B. (R)-1-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (R)-1-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (1,0 г, 1,0 экв.) в AcOH (20 мл) добавляли по каплям раствор NIS (467 мг, 1,5 экв.) в AcOH (5 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 848,3.

[00001135] Стадия C. (R)-1-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь CuI (225 мг, 5,0 экв.) и KF (68,5 мг, 5,0 экв.)нагревали в вакууме при осторожном встряхивании до получения зеленоватого цвета. К смеси добавляли раствор (R)-1-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 1,0 экв.) и триметил(трифторметил)силана (168 мг, 5,0 экв.) в ДМФА (3 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 790,4.

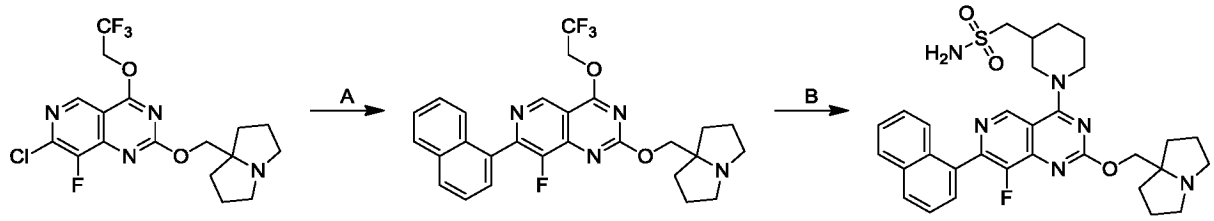
[00001136] Стадия D. (R)-1-(7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Раствор (R)-1-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (60,0 мг, 1,0 экв.) в ТФУ (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] и дополнительно повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN; B%: 12%-42%, 7 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (19,3 мг, выход 46%, соль муравьиной кислоты) в виде светло-желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,21 (с, 1H), 6,63 (с,

1H), 4,80-4,73 (м, 1H), 4,66-4,59 (м, 1H), 4,58-4,50 (м, 1H), 4,29 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,66-3,50 (м, 3H), 3,47-4,37 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,46 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,18-1,94 (м, 4H), 1,89-1,72 (м, 3H), 1,28 (с, 3H) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 550,2.

ПРИМЕР 436



(1-(8-фтор-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

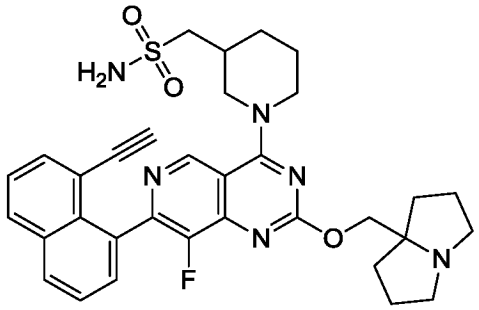


[00001137] Стадия A. 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (300 мг, 1,0 экв.), Cs_2CO_3 (1,5 M, 3,0 экв.) и нафталин-1-илбороновой кислоты (184 мг, 1,5 экв.) в метоксициклопентане (5 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (51,9 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 513,2.

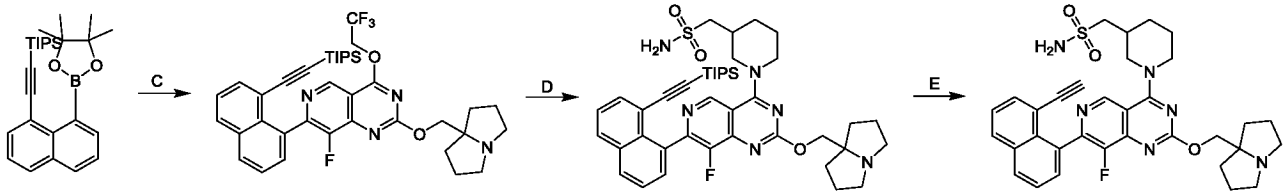
[00001138] Стадия B. (1-(8-фтор-7-(нафталин-1-ил)-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К раствору 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(нафталин-1-ил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,10 г, 1,0 экв.), пиперидин-3-илметансульфонамида (69,6 мг, 2,0 экв.) и DIEA (75,7 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 4 Å молекулярные сита (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [Waters Xbridge

150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 33% - 63%, 2 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (66,9 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,15 (с, 1H), 8,08-8,02 (м, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 3H), 7,57-7,46 (м, 2H), 4,93 (шир. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,57 (шир. д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,37 (дд, *J* = 10,4, 13,2 Гц, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 3H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 3H), 1,97-1,85 (м, 5H), 1,84-1,70 (м, 3H), 1,68-1,56 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = -139,847; ЖХМС [ИЭР, M+1, M/2+1]: 591,3, 296,2.

ПРИМЕР 437



1-(1-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

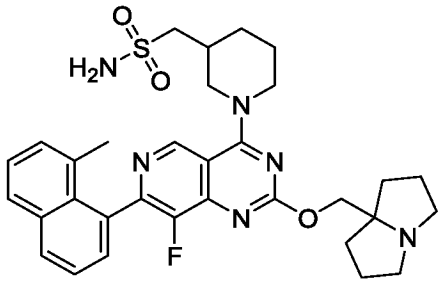


[00001139] Стадия A. 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (250 мг, 1,0 экв.), триизопропил((8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)силана (310 мг, 1,2 экв.), CataCXium A Pd G3 (43,3 мг, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M в воде, 1,19 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (3,5 мл) дегазировали, а затем нагревали до 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (60 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 40 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (158 мг, выход 36%, чистота 93%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 693,3.

[00001140] Стадия B. 1-(1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: Смесь пиперидин-3-илметансульфонамида (84,9 мг, 2,0 экв.), DIEA (154 мг, 5,0 экв.), 8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидина (165 мг, 1,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 36 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, выход 46%). Желтое твердое вещество; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 771,3.

[00001141] Стадия C. 1-(1-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: Раствор 1-(1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (95 мг, 123 мкмоль, 1,0 экв.) и CsF (281 мг, 15 экв.) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 18 °C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN] и повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN; B%: 30% - 60%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг, выход 16%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,03 (с, 1H), 8,07 (дд, *J* = 8,0, 18,4 Гц, 2H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,52 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,61-4,48 (м, 1H), 4,37-4,27 (м, 2H), 3,69-3,51 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 1H), 3,23-3,06 (м, 5H), 2,73 (м, 2H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 3H), 1,98-1,82 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,69-1,56 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 615,2

ПРИМЕР 438

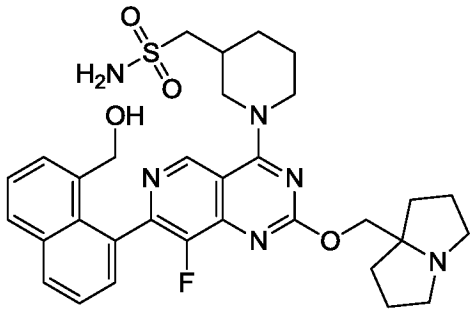


1-(1-(8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

[00001142] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,08 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,48 - 7,39 (м, 2H), 7,31 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,89 (м, 1H), 4,57 (дд, *J* = 11,2, 7,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,26 (м, 2H), 3,63

- 3,53 (м, 1H), 3,43 - 3,33 (м, 1H), 3,22 - 3,09 (м, 4H), 2,77 - 2,69 (м, 2H), 2,56 - 2,46 (м, 1H), 2,11 (дт, *J* = 12,0, 5,6 Гц, 3H), 2,04 (д, *J* = 5,2 Гц, 3H), 1,92 (тд, *J* =12,0, 6,0 Гц, 5H), 1,82 - 1,70 (м, 3H), 1,67 - 1,58 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z 605,3.

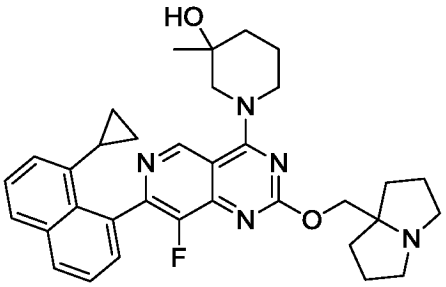
ПРИМЕР 439



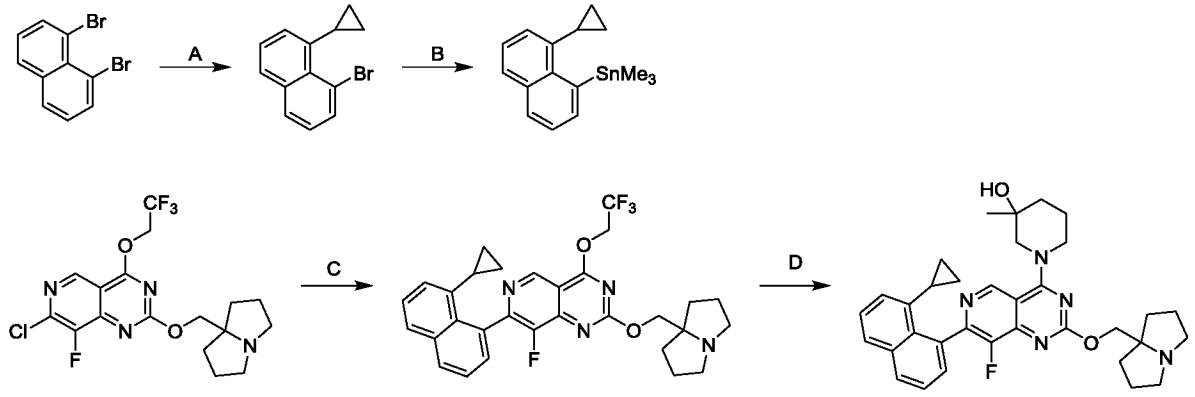
1-(1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

[00001143] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 433. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ м. д. = 9,08 (с, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,44-7,51 (м, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,64-4,52 (м, 1H), 4,42-4,28 (м, 4H), 3,69-3,53 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,25-3,08 (м, 4H), 2,85-2,68 (м, 2H), 2,61-2,44 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 3H), 1,99-1,88 (м, 5H), 1,83-1,73 (м, 3H), 1,68-1,58 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 621,2.

ПРИМЕР 440



1-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[00001144] Стадия A. 1-бром-8-циклопропилнафталин: К раствору 1,8-дибромнафталина (5,00 г, 1,0 экв.) в диоксане (45,0 мл) и воде (15,0 мл) добавляли

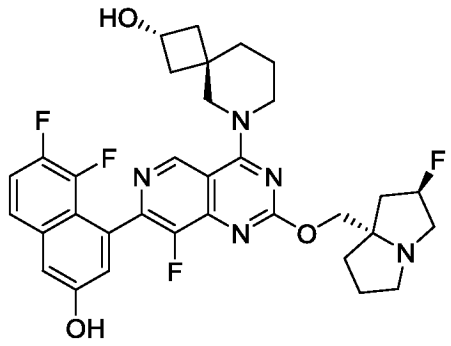
циклопропилбороновую кислоту (2,25 г, , 1,5 экв.), K_3PO_4 (13,4 г, 3,6 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (640 мг, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. После завершения реакции смесь гасили водой (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г, выход 14%, чистота 82%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,93 (дд, *J* = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 1,20-1,13 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H).

[00001145] Стадия B. (8-циклопропилнафталин-1-ил)триметилстаннан: К раствору 1-бром-8-циклопропилнафталина (4,40 г, 1,0 экв.) в толуоле (45,0 мл) добавляли триметил(триметилстаннил)станнан (31,6 г, 96,6 ммоль, 20,0 мл, 5,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (2,06 г, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 110 °C в течение 18 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир] и обращенно-фазной флэш-хроматографией C18, вода (0,1% NH3•H2O)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (2,46 г, выход 42%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,87-7,77 (м, 2H), 7,70 (шир. дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,15 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,67-2,43 (м, 1H), 1,16-1,09 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H), 0,47-0,32 (м, 9H).

[00001146] Стадия C. 7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К реакционной смеси 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (500 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляли (8-циклопропилнафталин-1-ил)триметилстаннан (1,18 г, 3,56 ммоль,3,0 экв.), CuI (67,9 мг, 356 мкмоль, 0,3 экв.), BINAP (148 мг, 238 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (86,9 мг, 119 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 10 часов в атмосфере N_2. После завершения реакции смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,23 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (т, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,44 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 5,07 (к, *J* = 8,2 Гц, 2H), 4,43 (шир. с, 2H), 3,27 (шир. с, 2H), 2,72 (шир. д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,12 (шир. дд, *J* = 5,6, 11,3 Гц, 2H), 1,94 (шир. с, 4H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,66-1,58 (м, 1H), 0,58 (кд, *J* = 4,9, 9,5 Гц, 1H), 0,51-0,40 (м, 1H), 0,37-0,27 (м, 1H), 0,04 - 0,09 (м, 1H);

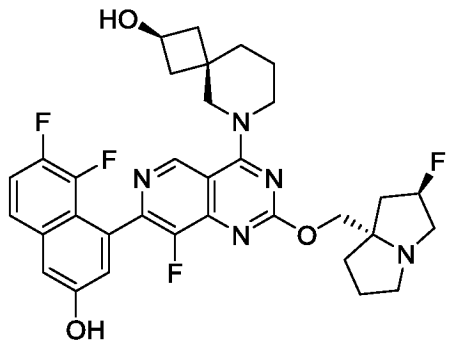
[00001147] Стадия D. 1-(7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 7-(8-циклопропилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (140 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли DIEA (164 мг, 5,0 экв.) и 3-метилпиперидин-3-ол (58,7 мг, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. После завершения реакции смесь гасили водой (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 52%-82%, 2 мин] с получением указанного в заголовке соединения (47,5 мг, выход 32%, чистота 98,5%) в виде белого твердого вещества;; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,18 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,38 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,72 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,36-4,21 (м, 1H), 4,11-3,93 (м, 3H), 3,68-3,45 (м, 1H), 3,01-2,86 (м, 2H), 2,57-2,52 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,92-1,51 (м, 13H), 1,15 (д, *J* = 9,6 Гц, 3H), 0,56 (дт, *J* = 4,4, 8,8 Гц, 1H), 0,39-0,21 (м, 2H), 0,08-0,10 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 568,3.

ПРИМЕР 441

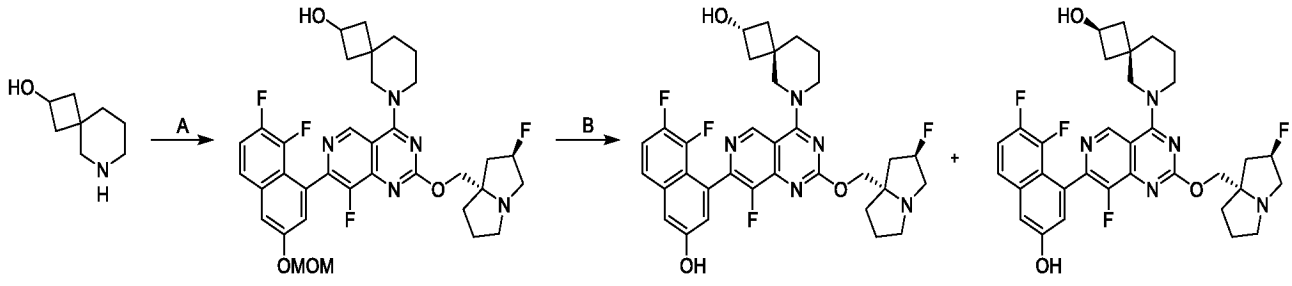


транс-6-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол

ПРИМЕР 442



цис-6-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол



Пример 441 Пример 442

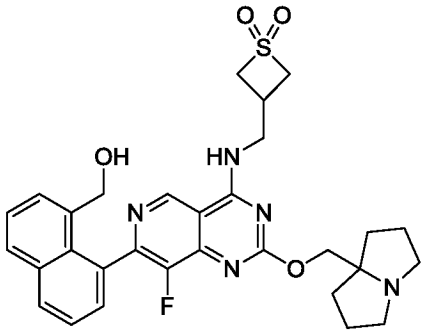
[00001148] Стадия A. 6-(7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: К раствору 6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (317 мг, 5,0 экв., HCl) в ДМФА (1,0 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (20 мг) и DIEA (461 мг, 10 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 30 минут перед тем, как добавляли 7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин (240 мг, 1,0 экв., соль муравьиной кислоты). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 668,4.

[00001149] Стадия B. 6-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ол: К смеси 6-(7-(7,8-дифтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[3.5]нонан-2-ола (90,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (308 мг, 20 экв.) одной порцией при 0 °C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (3,0 мл), водную фазу экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 40%-70%, 10 мин] и лиофилизировали с получением первого элюируемого пика – примера 441 (6,28 мг, выход 7,0%) в виде белого твердого вещества, ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,05 (с, 1H), 7,68-7,55 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,33 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,47-5,18 (м, 1H), 4,39-4,24 (м, 3H), 4,10-

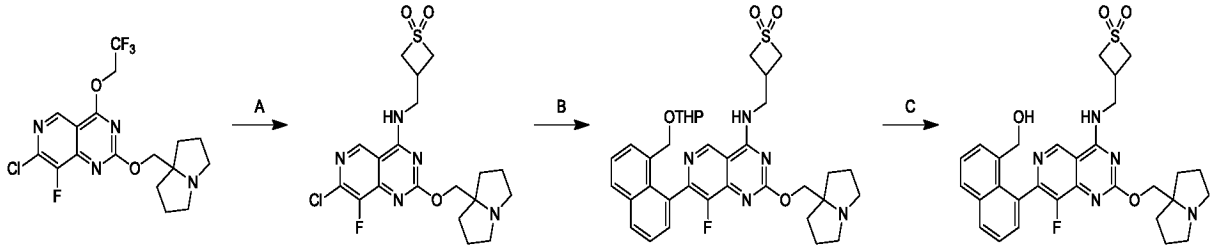
3,91 (м, 4H), 3,30-3,18 (м, 3H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,42-2,11 (м, 5H), 2,07-1,90 (м, 3H), 1,85-1,79 (м, 4H), 1,75-1,64 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,2;

и второго элюируемого пика - примера 442 (8,91 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,07 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,33 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 5,48-5,19 (м, 1H), 4,45-4,19 (м, 3H), 4,11-3,93 (м, 4H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 2H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,46-2,12 (м, 5H), 2,10-1,92 (м, 3H), 1,89-1,72 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,2; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,2.

ПРИМЕР 443



3-(((8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксид



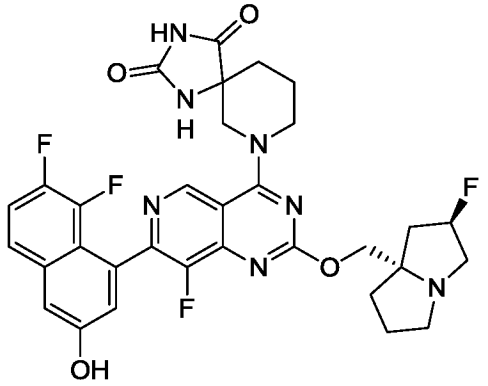
[00001150] Стадия A: 3-(((7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксид: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 3-(аминометил)тиетан-1,1-диоксид (77,1 мг, 1,2 экв.) и DIEA (307 мг, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. pH смеси доводили до 7 с помощью 1N HCl, а полученную смесь фильтровали. Фильтр-прессную лепешку сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): 456,2.

[00001151] Стадия B: 3-(((8-фтор-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксид: К раствору 3-(((7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксида (50 мг, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (60,6 мг, 1,5 экв.) в n-BuOH (1,5 мл)

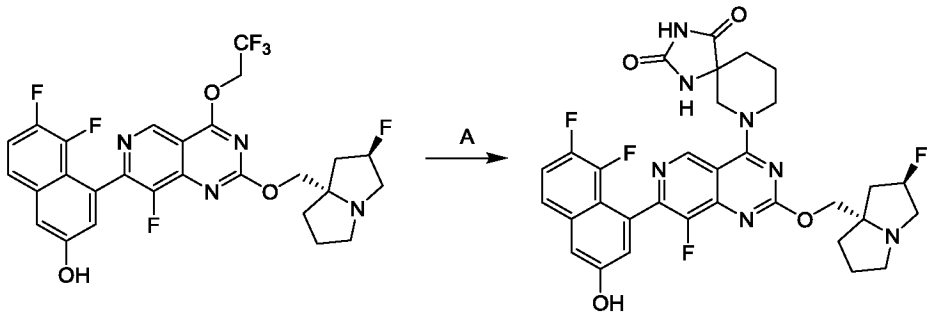
добавляли K_3PO_4 (1,5 М, 3,0 экв.) и XPhos Pd G3 (9,44 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] и препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-CAN, B%: 9%-39%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 13,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС [ИЭР, M+1]: 662,0.

[00001152] Стадия C: 3-(((8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан-1,1-диоксид: К раствору 3-(((8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тиетан- 1,1-диоксида (10 мг, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 20 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-CAN, B%: 9%-39%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,39 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 9,18 (с, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,96 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,46 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,36 (м, 2H), 4,29-4,20 (м, 2H), 4,17-4,03 (м, 4H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,28-3,26 (м, 2H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,38-2,07 (м, 8H). ЖХМС [ИЭР, M+1]: 578,3.

ПРИМЕР 444

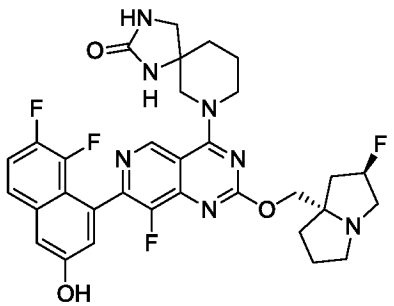


7-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион



[00001153] Стадия A. 7-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион: Смесь 5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (60 мг, 1,0 экв.), 1,3,9-триазаспиро[4.5]декан-2,4-диона (74 мг, 4,25 экв.), DIEA (40,07 мг, 54 мкл, 3,01 экв.), 4Å молекулярных сит (20 мг) в ДМФА (1 мл) дегазировали и перемешивали при 40 °C в течение 18 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 11%-41%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (34,1 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,20 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,62 (дд, *J* = 4,4, 9,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 1H), 7,34 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,50 - 5,33 (м, 1H), 4,66 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,56 - 4,35 (м, 3H), 3,83 - 3,49 (м, 5H), 3,25 - 3,14 (м, 1H), 2,56 - 1,87 (м, 10H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: 652,3.

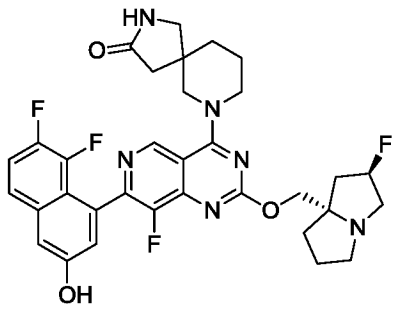
ПРИМЕР 445



7-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[00001154] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 203. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,11 (с, 1H), 7,78-7,64 (м, 1H), 7,62-7,45 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,00 (шир. с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,41-5,15 (м, 1H), 4,20-3,91 (м, 4H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,24-2,94 (м, 6H), 2,88-2,75 (м, 1H), 2,20-1,97 (м, 4H), 1,88-1,70 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 638,2.

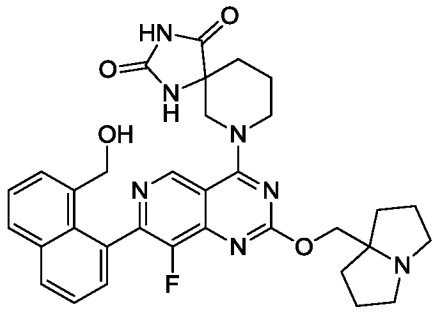
ПРИМЕР 446



7-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[4.5]декан-3-он

[00001155] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 203. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,07 (с, 1H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 5,43-5,18 (м, 1H), 4,36-4,19 (м, 2H), 4,17-3,95 (м, 4H), 3,39-3,33 (м, 2H), 3,28-3,16 (м, 3H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,43-2,10 (м, 5H), 2,05-1,82 (м, 7H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,3;

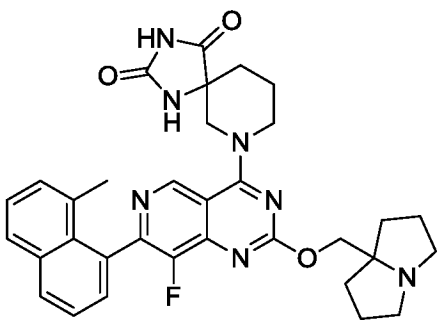
ПРИМЕР 447



7-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[00001156] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 433. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,13 - 9,07 (м, 1H), 8,08 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,48 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,63 (шир. д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,54 - 4,40 (м, 1H), 4,36 - 4,22 (м, 4H), 3,85 - 3,67 (м, 2H), 3,17 - 3,06 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,30 - 2,19 (м, 1H), 2,14 - 1,99 (м, 4H), 1,98 - 1,83 (м, 5H), 1,80 - 1,71 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 612,2.

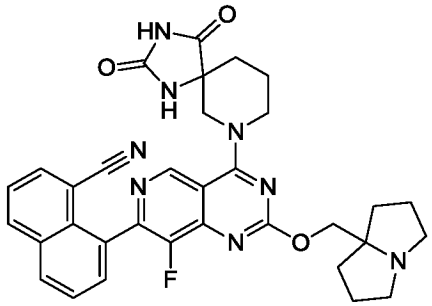
ПРИМЕР 448



7-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[00001157] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,17 - 9,06 (м, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 1H), 4,63 (шир. дд, *J* = 5,6, 13,6 Гц, 1H), 4,52-4,37 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,86-3,64 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,73 (тд, *J* = 6,4, 10,4 Гц, 2H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 5H), 2,02-1,94 (м, 3H), 1,94-1,84 (м, 4H), 1,81-1,72 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 596,1.

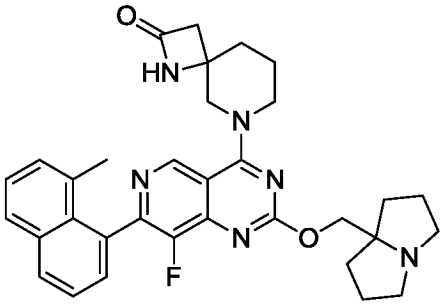
ПРИМЕР 449



8-(4-(2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрил

[00001158] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,14 (с, 1H), 8,41-8,35 (м, 1H), 8,27 - 8,20 (м, 1H), 8,07 - 8,02 (м, 1H), 7,85 - 7,78 (м, 2H), 7,73 - 7,67 (м, 1H), 4,65 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,55-4,44 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 3,88-3,66 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 2H), 2,78 (тд, *J* = 6,4, 10,4 Гц, 2H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 4H), 1,99-1,87 (м, 5H), 1,84-1,74 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 607,2.

ПРИМЕР 450

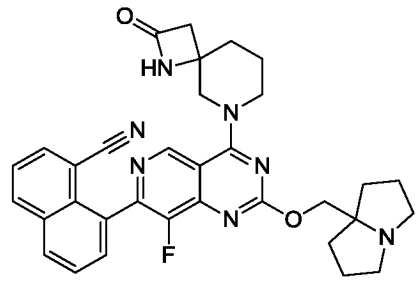


6-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001159] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,13 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,32 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,67-4,58 (м, 2H), 4,42 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м,

1H), 4,02 (дд, *J* = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,82-2,74 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,26-2,14 (м, 4H), 2,13-2,08 (м, 2H), 2,07-2,01 (м, 5H), 1,97 (шир. дд, *J* = 4,0, 7,6 Гц, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 567,1.

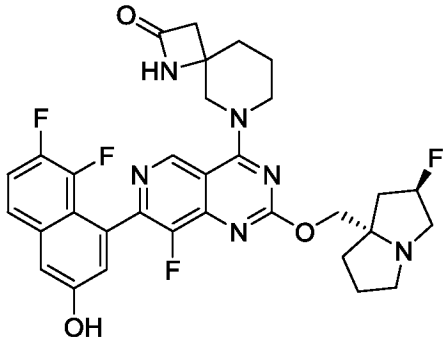
ПРИМЕР 451



8-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2-оксо-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрил

[00001160] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,11 (с, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 8,26-8,20 (м, 1H), 8,04 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 4,41-4,18 (м, 4H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,97-3,73 (м, 1H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,81-2,92 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 3H), 2,16-2,03 (м, 4H), 2,01-1,87 (м, 6H), 1,83-1,73 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 578,3.

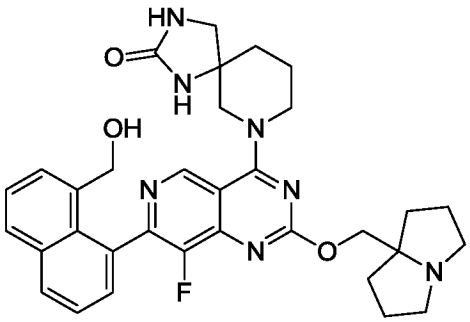
ПРИМЕР 452



6-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7aS)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001161] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 444. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,09 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,33 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 5,45-5,17 (м, 1H), 4,49-4,20 (м, 4H), 4,03-3,90 (м, 1H), 3,83-3,68 (м, 1H), 3,30-3,14 (м, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,40-2,07 (м, 4H), 2,06-1,83 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 623,2.

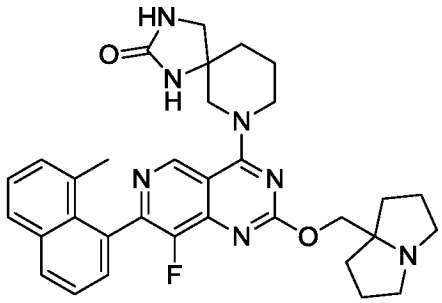
ПРИМЕР 453



7-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(гидроксиметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[00001162] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 433. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,10 (шир. д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,08 (шир. д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,95 (шир. д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (шир. с, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,49 (шир. с, 1H), 4,36-4,22 (м, 4H), 4,15-3,87 (м, 4H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,28 (шир. с, 1H), 3,16-3,05 (м, 2H), 2,78-2,67 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 2H), 2,01-1,82 (м, 8H), 1,81-1,71 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ = -139,118; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 598,3.

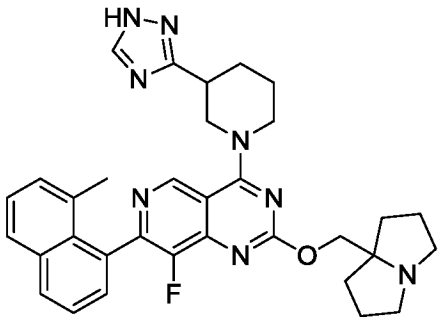
ПРИМЕР 454



7-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-он

[00001163] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,16 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J* = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,32 (дд, *J* = 3,2, 6,8 Гц, 1H), 4,70-4,65 (м, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,41 (дд, *J* = 8,8, 12,8 Гц, 1H), 4,25 (шир. дд, *J* = 4,0, 13,2 Гц, 1H), 4,06-3,93 (м, 1H), 3,88 (дд, *J* = 10,4, 12,8 Гц, 1H), 3,74-3,62 (м, 2H), 3,43 (дд, *J* = 1,6, 9,6 Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 3H), 2,37-2,27 (м, 2H), 2,26-2,14 (м, 4H), 2,09 (дд, *J* = 6,4, 12,8 Гц, 2H), 2,03 (д, *J* = 8,8 Гц, 3H), 1,98 (шир. с, 3H), 1,92-1,84 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 582,1.

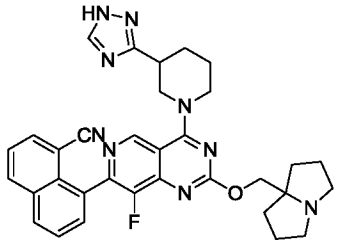
ПРИМЕР 455



4-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин

[00001164] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,65-4,50 (м, 1H), 4,35-4,19 (м, 2H), 3,78 (ддд, *J* = 10,4, 13,2, 20,0 Гц, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,70 (тд, *J* = 6,8, 10,4 Гц, 2H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 3H), 2,04 (с, 4H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 579,1.

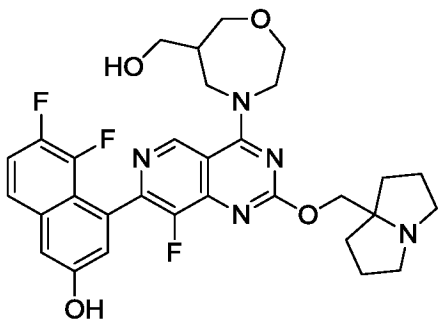
ПРИМЕР 456



8-(4-(3-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиперидин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-1-нафтонитрил

[00001165] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,12 (с, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 8,29-8,17 (м, 2H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,79-3,61 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,77-2,70 (м, 2H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,14-1,82 (м, 10H), 1,81-1,72 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 590,3.

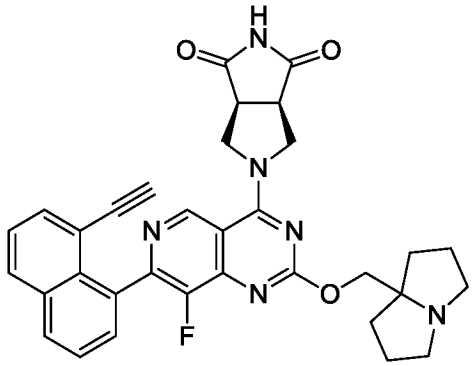
ПРИМЕР 457



5,6-дифтор-4-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001166] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 203. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,32-9,20 (м, 1H), 7,63 (шир. дд, *J* = 4,8, 8,4 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,32-7,22 (м, 1H), 4,81-4,64 (м, 3H), 4,52-4,35 (м, 1H), 4,18-4,03 (м, 2H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,27-2,16 (м, 4H), 2,15-1,99 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 596,3.

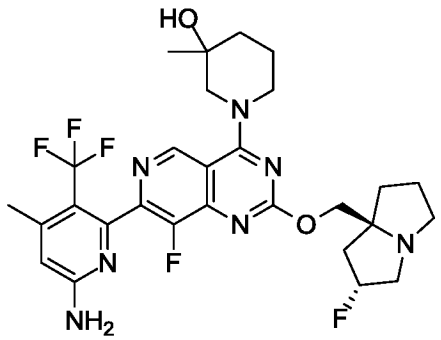
ПРИМЕР 458



(3aR,6aS)-5-(7-(8-этинилнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

[00001167] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 437. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ= 9,24 (с, 1H), 8,58-8,53 (м, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 1H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,27 (шир. дд, *J* = 9,2, 12,4 Гц, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,16-3,05 (м, 3H), 2,34-1,91 (м, 10H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 577,2.

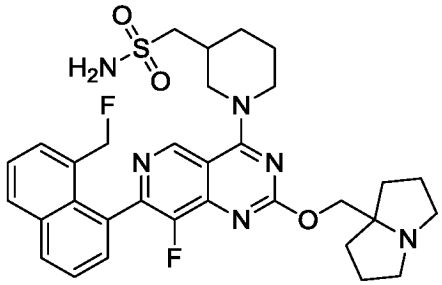
ПРИМЕР 459



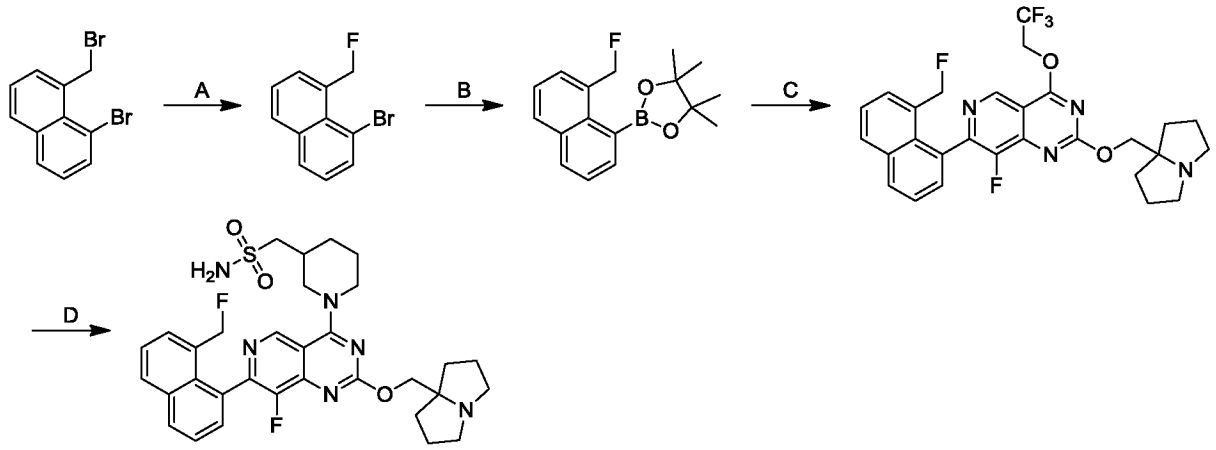
1-(7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001168] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 435, используя промежуточный продукт 48 вместо промежуточного продукта 46 на стадии A. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,13 (с, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,40-5,16 (м, 1H), 4,78-4,64 (м, 1H), 4,37-4,25 (м, 1H), 4,15 - 4,07 (м, 1H), 4,05 - 3,96 (м, 2H), 3,56 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 3H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 3H), 2,17-2,09 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 3H), 1,90-1,59 (м, 6H), 1,15 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 594,2.

ПРИМЕР 460



1-(1-(8-фтор-7-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид



[00001169] Стадия A. 1-бром-8-(фторметил)нафталин: К раствору 1-бром-8-(бромметил)нафталина (2,0 г, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (10,5 г, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (50 мл), затем разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 20 мл) и сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир] с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, выход 78%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 8,10-8,02 (м, 2H), 7,96 (дд, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,79 (шир. д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,43 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,32-6,19 (д, *J* = 47,6 Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, диметилсульфоксид-d6) δ = -195,731.

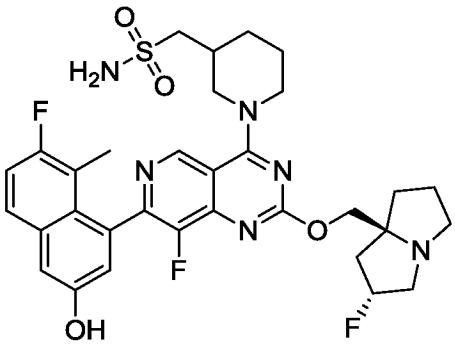
[00001170] Стадия B. 2-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: К раствору 1-бром-8-(фторметил)нафталина (1,20 г, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,91 г, 1,50 экв.) и KOAc (1,48 г, 3,0 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (367 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали препаративной ТСХ [силикагель, петролейный эфир/этилацетат 100:1] с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,93 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,55-7,43 (м, 3H), 6,15-6,02 (д, *J* = 47,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 12H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ = -204,598.

[00001171] Стадия C. 8-фтор-7-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (1,20 г, 1,0 экв.), 2-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (979 мг, 1,20 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (15 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (208 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход 18%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,26 (с, 1H), 8,05 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (м, 2H), 7,59 - 7,50 (м, 2H), 5,15 - 5,06 (м, 3H), 5,02 (с, 1H), 4,45 (шир. с, 2H), 3,40 - 3,16 (м, 2H), 2,82 - 2,67 (м, 2H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 2,02 - 1,91 (м, 4H), 1,80 - 1,74 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ = -73,277, -136,576; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 545,3.

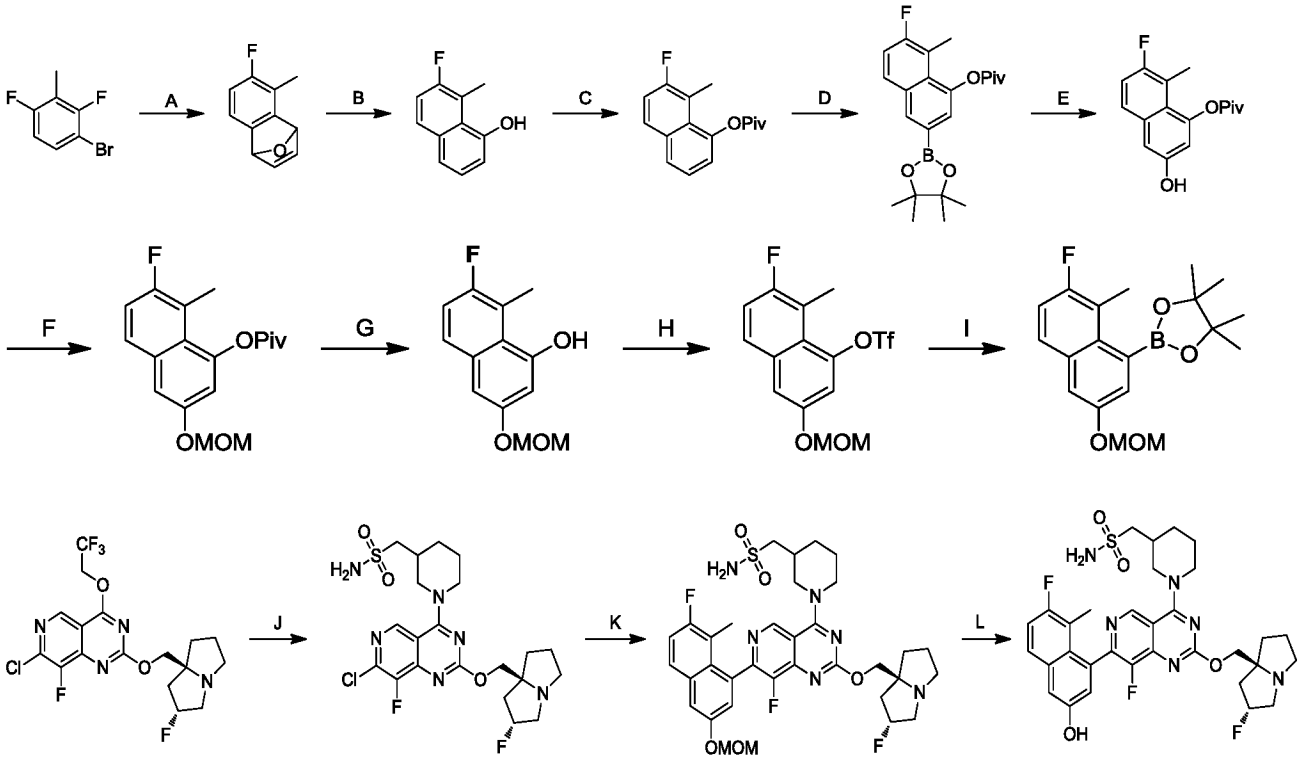
[00001172] Стадия D. 1-(1-(8-фтор-7-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К раствору 8-фтор-7-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 1,0 экв.), пиперидин-3-илметансульфонамида (24,6 мг, 1,5 экв.) и DIEA (35,6 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (8 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 31%-61%, 8 мин]. Желаемую фракцию собирали и концентрировали, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения

(30,7 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,12 (дд, *J* = 0,8, 8,0 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,61-7,52 (м, 2H), 5,16-5,01 (м, 2H), 4,98 (шир. д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,58 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,44-4,30 (м, 2H), 3,64-3,54 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 4H), 2,83-2,73 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,19-2,07 (м, 3H), 2,00-1,88 (м, 5H), 1,86-1,73 (м, 3H), 1,68-1,56 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ = -138,958, -204,127; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 623,3.

ПРИМЕР 461



1-(1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-гидрокси-8-метилнафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид



[00001173] Стадия A. 6-фтор-5-метил-1,4-дигидро-1,4-ероксинафталин: К раствору 1-бром-2,4-дифтор-3-метилбензола (80,0 г, 1,0 экв.) и фурана (52,6 г, 2,0 экв.) в толуоле (1000 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 185 мл, 1,2 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (800 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали

колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 10:1] с получением указанного в заголовке соединения (30,0 г, неочищенное) в виде желтого масла.

[00001174] Стадия B. 7-фтор-8-метилнафталин-1-ол: К раствору 6-фтор-5-метил-1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталина (30,0 г, 1,0 экв.) в EtOH (150 мл) добавляли HCl (150 мл, 36%, 8,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Смесь концентрировали и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 10:1] с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, выход 15% за две стадии) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,59 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 6,76 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 2,84 (д, *J* = 2,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 177,2.

[00001175] Стадия C. 7-фтор-8-метилнафталин-1-илпивалат: К раствору 7-фтор-8-метилнафталин-1-ола (10,0 г, 1,0 экв.), DIEA (22,0 г, 3,0 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (9,58 г, 1,4 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 20:1] с получением указанного в заголовке соединения (10,8 г, выход 73%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,74-7,65 (м, 2H), 7,39 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,03 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,64 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,46 (с, 9H).

[00001176] Стадия D. 7-фтор-8-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-илпивалат: К смеси 7-фтор-8-метилнафталин-1-илпивалата (7,00 г, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (6,83 г, 1,0 экв.), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридина (433 мг, 0,06 экв.) в гексане (240 мл) добавляли димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (891 мг, 1,34 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 15:1] с получением указанного в заголовке соединения (6,00 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

[00001177] Стадия E. 7-фтор-3-гидрокси-8-метилнафталин-1-илпивалат: К смеси 7-фтор-8-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-илпивалата (6,00 г, 1,0 экв.), ТГФ (45 мл) и воды (21 мл) добавляли H_2O_2 (13,4 г, чистота 30%, 7,6 экв.) и AcOH (46,6 г, 50 экв.) при 10 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа.

Смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1] и обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1 % NH3•H2O)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, выход 23% за две стадии) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,41 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,16 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,65 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 2,58 (д, *J* = 2,0 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H).

[00001178] Стадия F. 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-илпивалат: К раствору 7-фтор-3-гидрокси-8-метилнафталин-1-илпивалата (2,30 г, 1,0 экв.), DIEA (3,23 г, 3,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли хлор(метокси)метан (889 мг, 1,3 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенный органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1] с получением указанного в заголовке соединения (2,60 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,57 (дд, *J* = 5,2, 9,0 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,20 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,59 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 321,2.

[00001179] Стадия G. 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-ол: К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-илпивалата (2,60 г, 1,0 экв.) в MeOH (26 мл) добавляли KOH (1,37 г, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. pH смеси доводили до 5 с помощью 0,1 N HCl и экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,46 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,16 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,55 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,78 (д, *J* = 2,6 Гц, 3H).

[00001180] Стадия H. 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-илтрифторметансульфонат: К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-ола (1,60 г, 1,0 экв.), DIEA (2,63 г, 3,0 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли Tf_2O (2,48 г, 1,3 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и водой (15 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 6:1] с получением указанного в заголовке соединения (2,30 г, выход 89%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,61 (дд, *J* = 5,2,

9,2 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,73 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H).

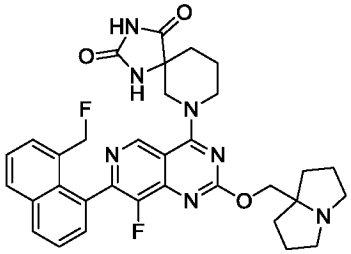
[00001181] Стадия I. 2-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: К смеси 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-илтрифторметансульфоната (1,00 г, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,38 г, 2,0 экв.), AcOK (933 мг, 3,5 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (199 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель, петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 15:1] с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 53%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,57 (дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,20 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 5,32-5,23 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,63 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 1,44 (с, 12H).

[00001182] Стадия J. 1-(1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (60,0 мг, 1,0 экв.), 3-пиперидилметансульфонамида (26,8 мг, 1,1 экв.) и DIEA (53,0 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 517,3.

[00001183] Стадия K. 1-(1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К смеси 1-(1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (60,0 мг, 1,0 экв.), 2-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (48,2 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 M в воде, 232 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) добавляли cataCXium A Pd G3 (8,45 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (42,0 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 701,2.

[00001184] Стадия L. 1-(1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-гидрокси-8-метилнафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К раствору (1-(8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-метилнафталин-1-ил)-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (39,0 мг, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 1 мл, 72 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при комнатной температуре. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и воде (3 мл). pH смеси доводили до 8 твердым $NaHCO_3$ при охлаждении смеси на ледяной бане. Смесь экстрагировали этилацетатом (2× 15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN; B%: 10%-40%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (22,3 мг, выход 57%, 0,64 соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,13 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, *J* = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,57-5,34 (м, 1H), 5,20-5,03 (м, 1H), 4,60-4,44 (м, 3H), 3,76-3,46 (м, 4H), 3,29-3,11 (м, 3H), 2,65-2,30 (м, 4H), 2,23-2,00 (м, 4H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 4H), 1,70-1,56 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 657,3.

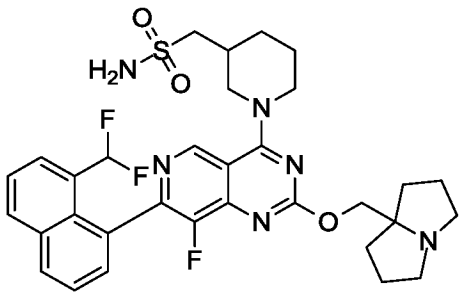
ПРИМЕР 462



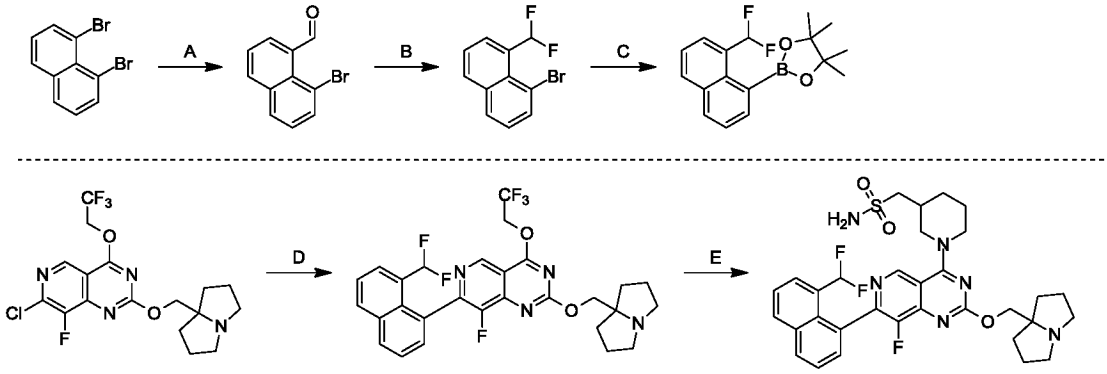
7-(8-фтор-7-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[00001185] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 460. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,17 (с, 1H), 8,19-8,05 (м, 2H), 7,74-7,50 (м, 4H), 5,12 (д, *J* = 47,6 Гц, 2H), 4,68-4,64 (м, 2H), 4,59-4,45 (м, 2H), 3,95-3,80 (м, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 2H), 2,35-1,96 (м, 12H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 614,4.

ПРИМЕР 463



1-(1-(7-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид



[00001186] Стадия A. 8-бром-1-нафтальдегид: К раствору 1,8-дибромнафталина (10,0 г, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 18,2 мл, 1,3 экв.) при -60 °C по каплям в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 5 минут при -60 °C в смесь по каплям добавляли ДМФА (25,6 г, 26,9 мл, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 25 °C и перемешивали в течение еще 25 минут. Смесь гасили водой (150 мл) и концентрировали для удаления ТГФ. Остаток экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, выход 61%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 11,44 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,93-7,87 (м, 3H), 7,57 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H).

[00001187] Стадия B. 1-бром-8-(дифторметил)нафталин: К раствору 8-бром-1-нафтальдегида (2,50 г, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли раствор DAST (6,86 г, 4,0 экв.) в ДХМ (10 мл) медленно при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь нейтрализовали насыщенным, охлажденным льдом раствором $NaHCO_3$ (300 мл), а слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле [петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 100:1] с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,56-8,56 (м, 1H), 8,12 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,33 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H).

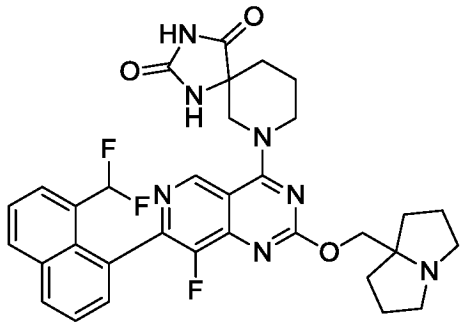
[00001188] Стадия C. 2-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан: Смесь 1-бром-8-(дифторметил)нафталина (1,50 г, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,22 г, 1,5 экв.), KOAc (1,72 г, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (427 мг, 0,1 экв.) в диоксане (30 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (4,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5,0 мл). объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле [петролейный эфир/этилацетат от 1:0 до 50:1] с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,08-7,77 (м, 5H), 7,54-7,46 (м, 2H), 1,46 (с, 12H).

[00001189] Стадия D. 7-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.), 2-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (159 мг, 1,1 экв.), CataCXium A Pd G3 (34,6 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 951 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (4,0 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (3,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 3,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,26 (с, 1H), 8,13-8,05 (м, 2H), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 1H), 6,58-6,25 (м, 1H), 5,13-5,05 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,19-3,09 (м, 2H), 2,68 (тд, *J* = 6,8, 10,0 Гц, 2H), 2,11-2,06 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,90 (к, *J* = 6,4 Гц, 4H), 1,74-1,69 (м, 2H).

[00001190] Стадия E. 1-(1-(7-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К раствору 7-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (30 мг, 1,0 экв.) и пиперидин-3-илметансульфонамида (14,3 мг, 1,50 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (20,7 мг, 3,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (10 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 40%-70%, 10 мин] и повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN, B%: 15%-45%, 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11,7 мг, выход 34%) в виде белого твердого

вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,17 (с, 1H), 8,24 - 8,15 (м, 2H), 7,94 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,68 (к, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,63-7,57 (м, 1H), 6,59-6,27 (м, 1H), 5,14 (шир. д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,64-4,54 (м, 2H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,61-3,50 (м, 2H), 3,25-3,10 (м, 4H), 2,61-2,47 (м, 1H), 2,33 (тд, *J* = 6,4, 12,8 Гц, 2H), 2,21-2,11 (м, 4H), 2,11-1,88 (м, 5H), 1,85-1,71 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 641,4.

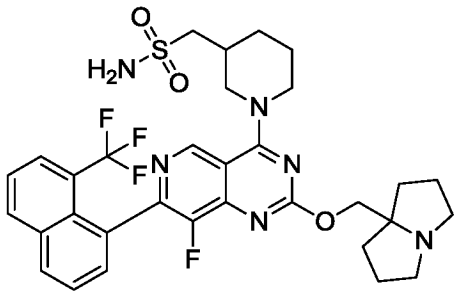
ПРИМЕР 464



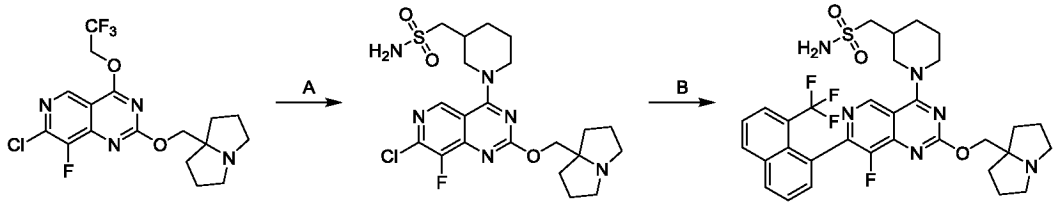
7-(7-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион

[00001191] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 463. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 1H), 6,60-6,26 (м, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,54-4,45 (м, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 3,84-3,70 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,81-2,72 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 4H), 1,99-1,87 (м, 5H), 1,84-1,74 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 632,4.

ПРИМЕР 465



1-(1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид

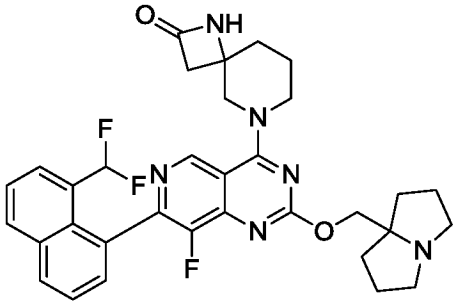


[00001192] Стадия A. 1-(1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К смеси 7-

хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.), пиперидин-3-илметансульфонамида (102 мг, 1,2 экв.), 4Å молекулярных сит (10,0 мг) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (184 мг, 248 мкл, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь фильтровали с получением раствора. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 57%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 499,2.

[00001193] Стадия B. 1-(1-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамид: К смеси (1-(1-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)метансульфонамида (135 мг, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (113 мг, 1,3 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 541 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (19,7 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (6 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (вода (0,1% муравьиная кислота) - ACN) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 36% - 66%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3,53 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,20 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,72 (м, 1H), 7,71 - 7,63 (м, 2H), 4,98 (шир. с, 1H), 4,60 - 4,48 (м, 1H), 4,40 - 4,27 (м, 2H), 3,69 - 3,54 (м, 1H), 3,40 - 3,34 (м, 1H), 3,26 - 3,07 (м, 4H), 2,79 - 2,67 (м, 2H), 2,53 (шир. дд, *J* = 4,0, 7,2 Гц, 1H), 2,11 (кд, *J* = 5,6, 12,0 Гц, 3H), 1,98 - 1,88 (м, 5H), 1,98 - 1,71 (м, 3H), 1,68 - 1,57 (м, 1H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 659,5.

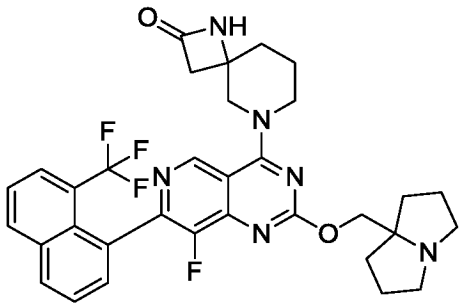
ПРИМЕР 466



6-(7-(8-(дифторметил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001194] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 463. Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,14 (с, 1Н), 8,25-8,13 (м, 2Н), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,72-7,65 (м, 2Н), 7,62-7,62 (м, 1Н), 6,59-6,26 (м, 1Н), 4,53-4,39 (м, 3Н), 4,37-4,27 (м, 1Н), 4,07-3,98 (м, 1Н), 3,91-3,78 (м, 1Н), 3,42-3,34 (м, 2Н), 3,05-2,95 (м, 2Н), 2,94-2,74 (м, 2Н), 2,24-2,15 (м, 2Н), 2,15-2,07 (м, 2Н), 2,06-1,96 (м, 6Н), 1,96-1,87 (м, 2Н); ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 603,4.

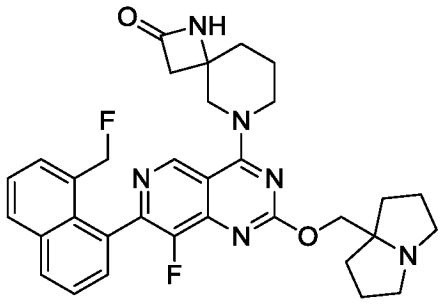
ПРИМЕР 467



6-(8-фтор-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)-7-(8-(трифторметил)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001195] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 465. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,06 (д, *J* = 3,6 Гц, 1Н), 8,31 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 8,21 (дд, *J* = 1,2, 8,4 Гц, 1Н), 8,06 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 7,80 - 7,60 (м, 3Н), 4,43 - 4,20 (м, 4Н), 4,00 (дд, *J* = 5,6, 13,2 Гц, 1Н), 3,88 - 3,71 (м, 1Н), 3,17 - 3,07 (м, 2Н), 2,94 - 2,84 (м, 1Н), 2,80 - 2,70 (м, 3Н), 2,08 (ддд, *J* = 6,0, 13,2, 19,2 Гц, 4Н), 2,01 - 1,87 (м, 6Н), 1,82 - 1,73 (м, 3Н); ЖХМС [ИЭР, М+1]: m/z = 621,4.

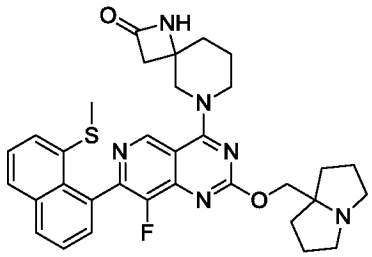
ПРИМЕР 468



6-(8-фтор-7-(8-(фторметил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001196] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 460. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4): δ = 9,14 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,16 - 8,04 (м, 2Н), 7,69 - 7,51 (м, 4Н), 5,15 - 4,98 (м, 2Н), 4,70 - 4,57 (м, 2Н), 4,42 (шир. д, *J* = 13,2 Гц, 1Н), 4,37 - 4,27 (м, 1Н), 4,00 (д, *J* = 13,2 Гц, 1Н), 3,90 - 3,80 (м, 1Н), 3,69 - 3,58 (м, 2Н), 3,26 - 3,17 (м, 2Н), 2,95 - 2,88 (м, 1Н), 2,81 - 2,73 (м, 1Н), 2,35 - 2,25 (м, 2Н), 2,24 - 2,01 (м, 8Н), 2,00 - 1,92 (м, 2Н); ЖХМС [ИЭР, М+1]: m/z = 585,3.

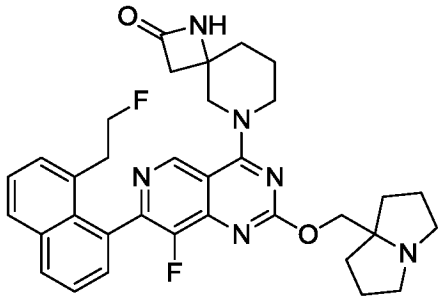
ПРИМЕР 469



6-(8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-7-(8-(метилтио)нафталин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001197] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 436. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,08 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,86-7,784 (м, 1H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 3H), 4,58-4,48 (м, 2H), 4,45-4,18 (м, 2H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,96-3,73 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 2H), 3,13-3,01 (м, 2H), 2,93-2,71 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,24-2,19 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 6H), 2,00-1,96 (м, 4H) ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 599,3.

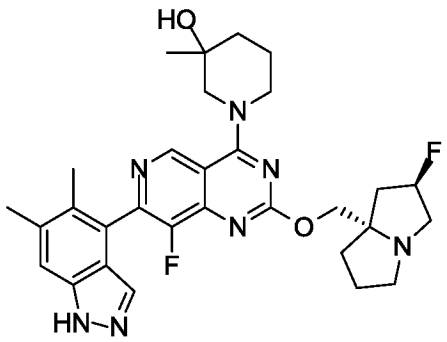
ПРИМЕР 470



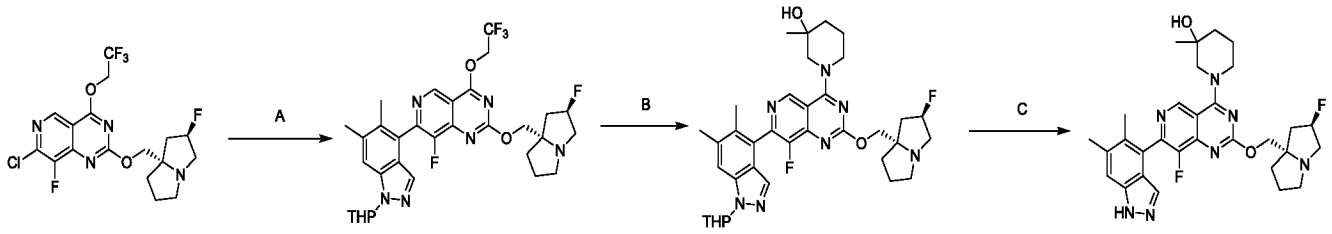
6-(8-фтор-7-(8-(2-фторэтил)нафталин-1-ил)-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001198] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 434; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 9,15 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,66-7,41 (м, 4H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,47-4,19 (м, 4H), 4,10-3,79 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,83-2,65 (м, 3H), 2,37-2,27 (м, 2H), 2,26-2,14 (м, 4H), 2,13-1,93 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 599,3.

ПРИМЕР 471



1-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



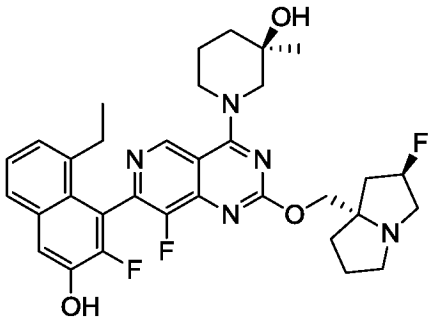
[00001199] Стадия A. 7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (406 мг, 2,5 экв.), cataCXium A Pd G3 (33,2 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 912 мкл, 3,0 экв.) в ТГФ (4,0 мл) дегазировали и перемешивали при 60 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5,0 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (176 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,35 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,54 (д, *J* = 16,9 Гц, 1H), 5,78-5,68 (м, 1H), 5,46-5,23 (м, 1H), 5,15-5,01 (м, 2H), 4,54-4,34 (м, 2H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,54-3,22 (м, 3H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,17-2,13 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 2,04-1,99 (м, 2H), 1,85-1,60 (м, 5H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 633,4.

[00001200] Стадия B. 1-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли 3-метилпиперидин-3-ол (95,9 мг, 2,0 экв., HCl), DIEA (204 мг, 5,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (173 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,28-9,19 (м, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,51 (шир. д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,77-5,68 (м, 1H), 5,39-5,15 (м, 1H), 4,52-4,37 (м, 2H), 4,35-4,18 (м, 2H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,83-3,69 (м, 1H), 3,54-3,37 (м, 1H), 3,36-3,22 (м, 3H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,63-2,52 (м, 1H),

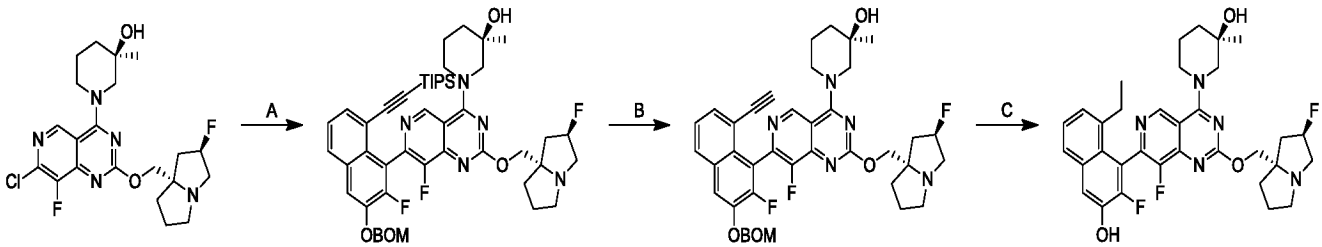
2,50 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,08 (шир. с, 1H), 1,99-1,84 (м, 5H), 1,78-1,62 (м, 5H), 1,35 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 648,6.

[00001201] Стадия C. 1-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору 1-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (50 мг, 1,0 экв.) в ACN (0,15 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 289 мкл, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH4HCO3), B: ACN, B%: 34%-64%, 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (27,2 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,28 (дд, *J* = 1,0, 7,2 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,40-5,19 (м, 1H), 4,68-4,51 (м, 2H), 4,37-4,23 (м, 3H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,51-3,37 (м, 1H), 3,24 (шир. с, 1H), 3,19 (шир. с, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,41-2,26 (м, 1H), 2,26-2,19 (м, 4H), 2,19-2,10 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,29 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 564,4.

ПРИМЕР 472



(3R)-1-(7-(8-этил-2-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



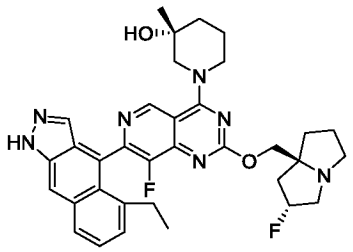
[00001202] Стадия A. (3R)-1-(7-(3-((бензилокси)метокси)-2-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К смеси (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (2,00 г, 1,0 экв.), ((6-

((бензилокси)метокси)-7-фтор-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (3,89 г, 1,5 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в воде, 8,81 мл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (30 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (321 мг, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, выход 31%) в виде коричневого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 880,5.

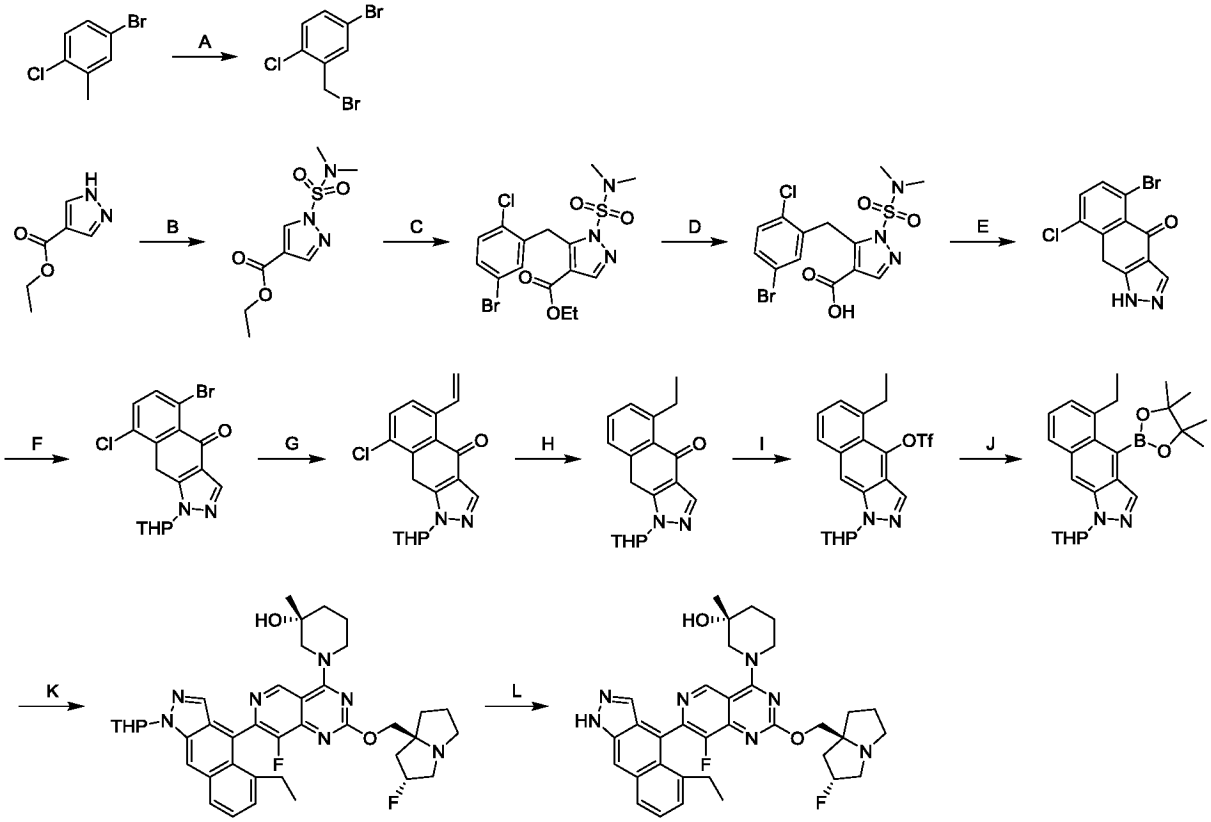
[00001203] Стадия B. (3R)-1-(7-(3-((бензилокси)метокси)-8-этинил-2-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (3R)-1-(7-(3-((бензилокси)метокси)-2-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (1,10 г, 1,0 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли CsF (1,90 г, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)/ACN] с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, выход 89%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 724,4.

[00001204] Стадия C. (3R)-1-(7-(8-этил-2-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (3R)-1-(7-(3-((бензилокси)метокси)-8-этинил-2-фторнафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (200 мг, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (40,0 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Смесь дегазировали, продували H_2 и перемешивали при 25 °C в течение 12 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,25% муравьиная кислота) - ACN; B%: 14%-44%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (37,8 мг, выход 21%, 0,5 МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,28 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,35 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,56-5,33 (м, 1H), 4,64-4,40 (м, 3H), 4,37-4,26 (м, 1H), 3,75-3,38 (м, 5H), 3,28-3,18 (м, 1H), 2,61-2,33 (м, 2H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,23-2,10 (м, 4H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,91-1,71 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 9,2 Гц, 3H), 0,89 (тд, *J* = 7,5, 9,7 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 608,4.

ПРИМЕР 473



(3R)-1-(7-(5-этил-1H-бензо[f]индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол



[00001205] Стадия A. 4-бром-2-(бромметил)-1-хлорбензол: Смесь 4-бром-1-хлор-2-метилбензола (50 г, 1,0 экв.), NBS (47,6 г, 1,1 экв.), AIBN (799 мг, 0,02 экв.) в MeCN (600 мл) перемешивали при 90 °C в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (60 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 7,61 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, *J* = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 4,54 (с, 2H).

[00001206] Стадия B. этил-1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилат: К смеси этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 1,0 экв.) и DABCO (8,81 г, 1,1 экв.) в MeCN (100 мл) добавляли N,N-диметилсульфамоилхлорид (11,3 г, 8,41 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа перед тем, как концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный

эфир/этилацетат 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (15 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 248,0.

[00001207] Стадия C. этил-5-(5-бром-2-хлорбензил)-1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилат: К раствору этил-1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (6 г, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли ЛДА (2 М, 14,6 мл, 1,2 экв.) и HMPA (5,22 г, 5,12 мл, 1,2 экв.) при -78 °C. После перемешивания при -78 °C в течение 1 часа 4-бром-2-(бромметил)-1-хлорбензол (8,28 г, 1,2 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 2 часов и при 20 °C в течение 1 часа перед тем как разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 3:1). Желаемые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением остатка, а остаток растирали с метанолом (30 мл), сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 452,1.

[00001208] Стадия D. 5-(5-бром-2-хлорбензил)-1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота: Смесь этил-5-(5-бром-2-хлорбензил)-1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (20 г, 1,0 экв.) и NaOH (44,4 г, 25 экв.) в диоксане (120 мл) и воде (120 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20,5 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00001209] Стадия E. 5-бром-8-хлор-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-он: Смесь 5-(5-бром-2-хлорбензил)-1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (22 г, 1,0 экв.) в CF_3SO_3H (220 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду (500 мл) и фильтровали. Фильтр-прессную лепешку разбавляли этилацетатом (500 мл) и фильтровали, фильтрат промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (400 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г, выход 48%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 298,8.

[00001210] Стадия F. 5-бром-8-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-он: К смеси 5-бром-8-хлор-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-она (6,5 г, 1,0 экв.) и TsOH (376 мг, 0,1 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли DHP (5,51 г, 5,99 мл, 3,0 экв.) при 15 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 15 мин перед тем, как концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная

кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, выход 40%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M-83): m/z = 298,8.

[00001211] Стадия G. 8-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-винил-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-он: Смесь 5-бром-8-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-она (550 мг, 1,0 экв.), трифтор(винил)боранида калия (579 мг, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (105 мг, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (458 мг, 3,0 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 328,9.

[00001212] Стадия H. 5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-он: Смесь 8-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-винил-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-она (300 мг, 1,0 экв.), Pd/C (10 мг, 10%, 1 экв.) и $NaHCO_3$ (76,6 мг, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 297,2.

[00001213] Стадия I. 5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-илтрифторметансульфонат: К раствору 5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4(9H)-она (50 мг, 1,0 экв.) и DIEA (87,2 мг, 4,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли Tf_2O (95,2 мг, 2,0 экв.) при -40 °C. Смесь перемешивали при -40 °C в течение 15 мин. После завершения реакции остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 429,1.

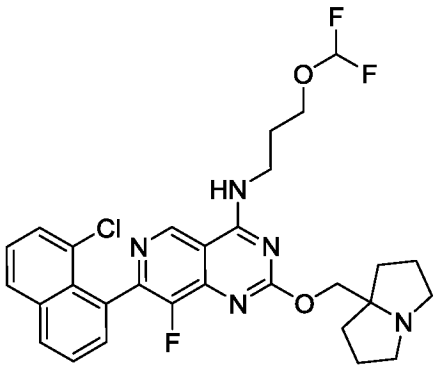
[00001214] Стадия J. 5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[f]индазол: Смесь 5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил трифторметансульфоната (30 мг, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (35,9 мг, 40,6 мкл, 4,0 экв.), TEA (28,3 мг, 4,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (5,12 мг, 0,1 экв.) в MeCN (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 5 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 71%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 407,2.

[00001215] Стадия K. (3R)-1-(7-(5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь 5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

бензо[f]индазола (15 мг, 1,0 экв.), (R)-1-(7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (33,5 мг, 2,0 экв.), CataCXium A Pd G3 (2,69 мг, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,5 М в воде, 3,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, выход 50%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 698,4.

[00001216] Стадия L. (3R)-1-(7-(5-этил-1H-бензо[f]индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (3R)-1-(7-(5-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-бензо[f]индазол-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (16 мг, 1,0 экв.) в ТФУ (1,23 г, 471 экв.) и ДХМ (0,5 мл) перемешивали при 15 °C в течение 0,5 часов. После завершения смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,225% муравьиная кислота)-ACN, B%: 16%-36%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,51 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,34 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 18,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, *J* = 6,8, 8,4 Гц, 1H), 5,49-5,31 (м, 1H), 4,61 (шир. с, 1H), 4,48- 4,33 (м, 3H), 3,75-3,60 (м, 1H), 3,55-3,37 (м, 4H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,63-2,30 (м, 4H), 2,29-1,95 (м, 5H), 1,94-1,76 (м, 3H), 1,33 (д, *J* = 10,0 Гц, 3H), 1,00 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 614,4

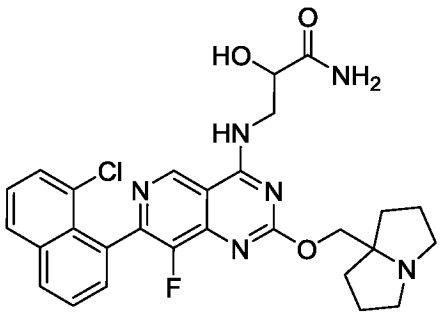
ПРИМЕР 474



7-(8-хлорнафталин-1-ил)-N-(3-(дифторметокси)пропил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

[00001217] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 101. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 572,2

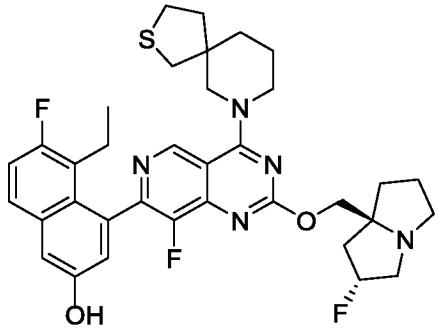
ПРИМЕР 475



3-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-гидроксипропанамид

[00001218] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 101. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 551,1

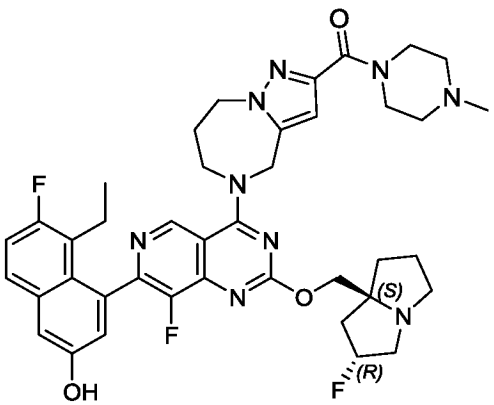
ПРИМЕР 476



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2-тиа-7-азаспиро[4.5]декан-7-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001219] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Уксусная кислота) δ = 9,50 (с, 1H), 8,16-8,09 (м, 1H), 7,71 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,29 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,22 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,69-5,49 (м, 1H), 5,02-4,73 (м, 2H), 4,72-4,52 (м, 1H), 4,51-4,26 (м, 1H), 4,21-4,09 (м, 2H), 4,07-3,63 (м, 3H), 3,49-3,36 (м, 1H), 3,07-2,74 (м, 4H), 2,72-2,46 (м, 4H), 2,39-2,25 (м, 4H), 2,08 (шир. с, 1H), 2,02-1,78 (м, 5H), 0,86 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 650,2.

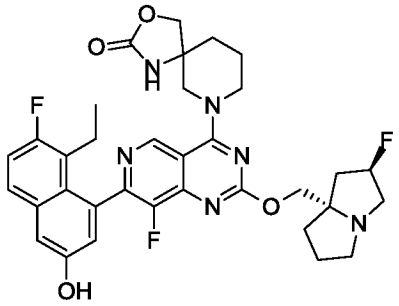
ПРИМЕР 477



(5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

[00001220] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,23 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,0, 9,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,67-5,51 (м, 1H), 5,41-5,20 (м, 3H), 5,01-4,90 (м, 2H), 4,82 (шир. с, 2H), 4,75-4,36 (м, 7H), 4,11-3,80 (м, 3H), 3,46 (тд, *J* = 5,6, 10,7 Гц, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,81 - 2,03 (м, 11H), 0,78 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H), ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 756,5.

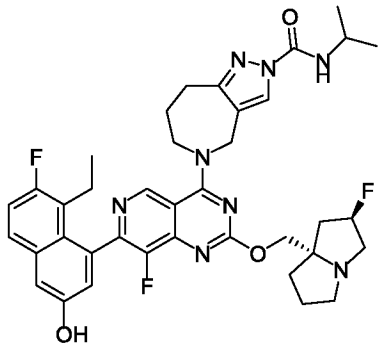
ПРИМЕР 478



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-окса-1,7-диазаспиро[4.5]декан-2-он

[00001221] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,10 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,6 Гц, 1H), 5,45-5,26 (м, 1H), 4,44-4,28 (м, 4H), 4,16 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 4,00-3,82 (м, 2H), 3,51-3,38 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,62-2,11 (м, 6H), 2,09-1,96 (м, 6H), 1,94-1,79 (м, 2H), 0,86-0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 649,2.

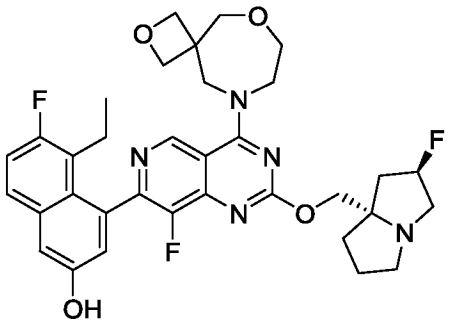
ПРИМЕР 479



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-изопропил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-c]азепин-2(4H)-карбоксамид

[00001222] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 10,16-9,72 (м, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 9,1 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,01 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,38-5,18 (м, 1H), 5,11-4,97 (м, 2H), 4,31 (шир. с, 2H), 4,17-4,05 (м, 2H), 4,00-3,89 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 2H), 3,01 (шир. с, 1H), 2,99-2,92 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,21-1,98 (м, 6H), 1,88-1,72 (м, 3H), 1,17 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,70 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 715,5.

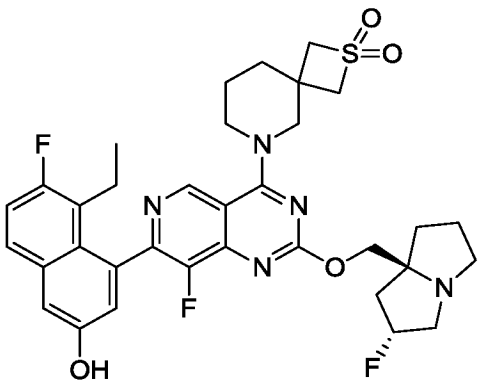
ПРИМЕР 480



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,6-диоха-9-азаспиро[3.6]декан-9-ил)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001223] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) *δ* = 9,93 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,83-7,70 (м, 1H), 7,42-7,28 (м, 2H), 7,01 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,28 (д, *J* = 64,0 Гц 1H), 4,62-4,48 (м, 3H), 4,36 (т, *J* = 6,8 Гц 3H), 4,18-4,12 (м, 1H), 4,07 (д, *J* = 1,2 Гц 1H), 4,02-3,92 (м, 4H), 3,89 (д, *J* = 4,4 Гц 2H), 3,09 (д, *J* = 10,0 Гц, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,21-2,08 (м, 2H), 2,02 (д, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,90-1,71 (м, 3H), 0,73 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС $[M+1]^+$: m/z = 636,2.

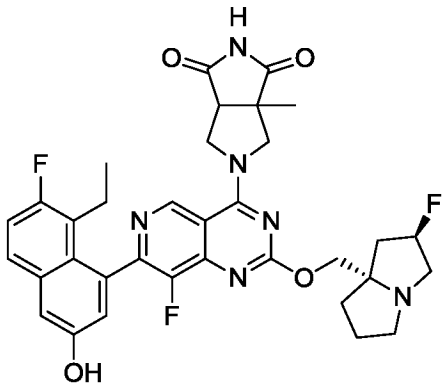
ПРИМЕР 481



6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.5]нонан-2,2-диоксид

[00001224] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 135. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,12 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,5-5,32 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,46-4,30 (м, 2H), 4,22-4,06 (м, 4H), 4,05-3,97 (м, 2H), 3,70-3,55 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,61-2,42 (м, 2H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 3H), 2,10-2,02 (м, 3H), 1,82 (шир. с, 2H), 0,80 (дт, *J* = 1,2, 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 668,4.

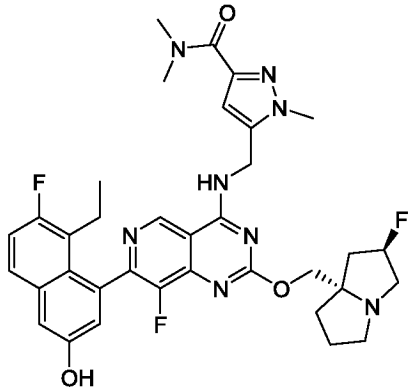
ПРИМЕР 482



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3a-метилтетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

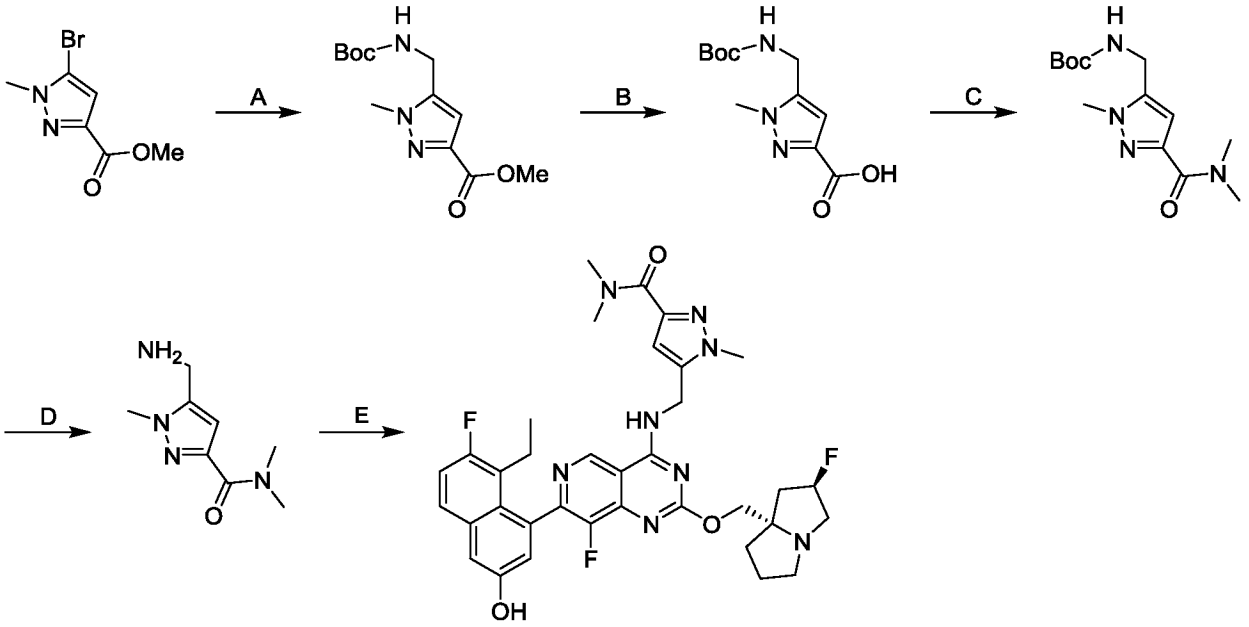
[00001225] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,85-10,93 (м, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,77 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 7,02 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,41-5,17 (м, 1H), 4,55-4,41 (м, 2H), 4,40-4,30 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,95 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,44 (с, 1H), 3,10 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,02 (с, 1H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,36-2,31 (м, 1H), 2,17-1,97 (м, 4H), 1,89-1,74 (м, 3H), 1,50 (с, 3H), 0,80-0,66 (м, 3H); ЖХМС [M+1] $^+$: m/z = 647,2.

ПРИМЕР 483



5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N,N,1-

триметил-1H-пиразол-3-карбоксамид



[00001226] Стадия A. метил-5-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-метил-пиразол-3-карбоксилат: Смесь метил-5-бром-1-метил-пиразол-3-карбоксилата (0,95 г, 1,0 экв.), (((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)трифторбората калия (1,2 г, 1,2 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (152 мг, 0,05 экв.), RuPhos (405 мг, 0,2 экв.) и Na_2CO_3 (1,4 г, 3,0 экв.) в диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) дегазировали и перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. Остаток разбавили H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 42~46%) с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, выход 70%) в виде желтой смолы; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6,71 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,37 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (м, 6H), 1,46 (с, 9H).

[00001227] Стадия B. 5-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-метил-пиразол-3-карбоновая кислота: К раствору метил-5-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-метил-пиразол-3-карбоксилата (700 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $LiOH•H_2O$ (218 мг, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. pH смеси доводили до 2~3 с помощью 1 N HCl. Полученную смесь разбавляли H_2O (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 2,19 ммоль, выход 84%) в виде желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6,76 (с, 1H), 4,89 (шир. с, 1H), 4,39 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,46 (с, 9H)

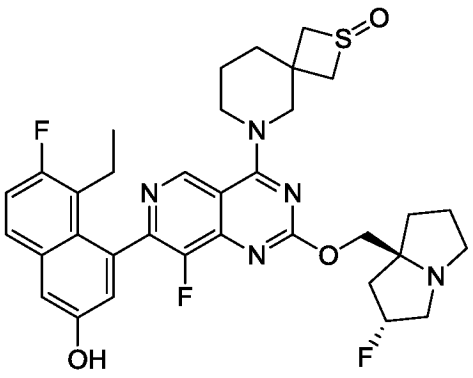
[00001228] Стадия C. трет-бутил-N-[[5-(диметилкарбамоил)-2-метил-пиразол-3-ил]метил]карбамат: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-метил-пиразол-3-карбоновой кислоты (550 мг, 1 экв.) и диметиламина (351 мг, 2,0 экв., HCl) в ДМФА (10 мл)

добавляли HATU (1,64 г, 2,0 экв.) и DIEA (1,39 г, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат в петролейном эфире 72~80%) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 96%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6,54 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,36 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,45 (с, 9H)

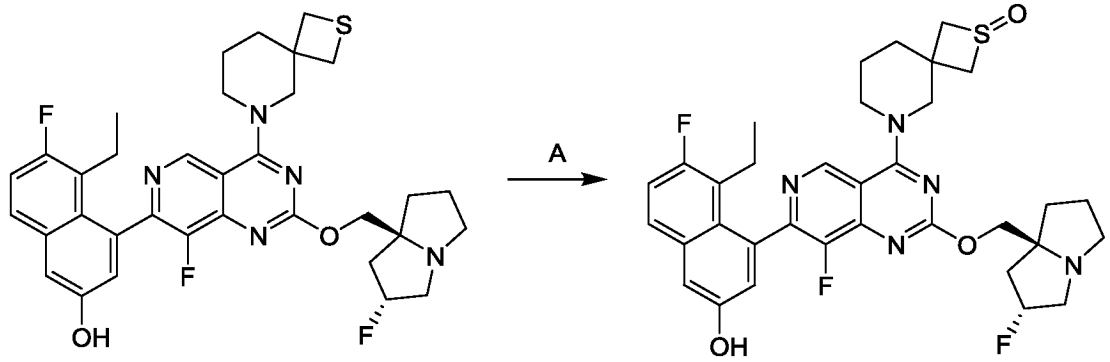
[00001229] Стадия D. 5-(аминометил)-N,N,1-триметил-пиразол-3-карбоксамид: К раствору трет-бутил-N-[[5-(диметилкарбамоил)-2-метил-пиразол-3-ил]метил]карбамата (300 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (228 мг, выход 98%, HCl) в виде белого твердого вещества.

[00001230] Стадия E. 5-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-N,N,1-триметил-1H-пиразол-3-карбоксамид: К раствору 5-(аминометил)-N,N,1-триметил-пиразол-3-карбоксамида (129 мг, 5,0 экв., HCl) в ДМСО (1,5 мл) добавляли K_2CO_3 (49,0 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа перед тем, как добавляли 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (70 мг, 1 экв.), а полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 13%-43%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг, выход 13%, чистота 93,1%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,49 (шир. т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,76 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 7,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,42-5,15 (м, 1H), 4,93-4,75 (м, 2H), 4,19-4,05 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,09 (д, *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,18-1,95 (м, 4H), 1,88-1,72 (м, 3H), 0,71 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХМС $[M+1]^+$: m/z =675,3

ПРИМЕР 484

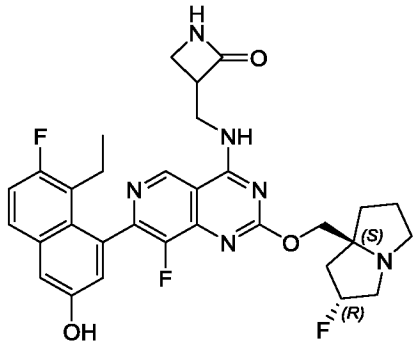


6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.5]нонан-2-оксид

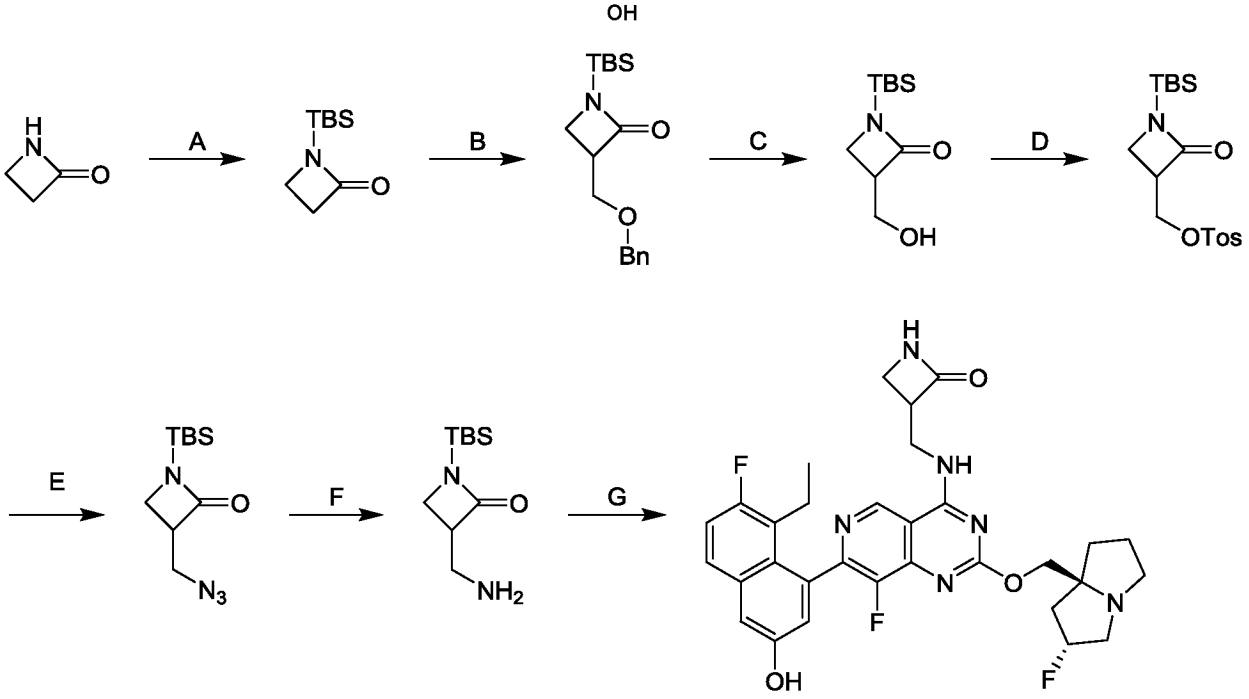


[00001231] Стадия A. 6-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-6-азаспиро[3.5]нонан-2-оксид: К раствору $NaIO_4$ (7,07 мг, 1,05 экв.) в H_2O (0,5 мл) добавляли 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2-тиа-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (20,0 мг, 1,0 экв.) при 0 °C. Затем MeOH (0,4 мл) и диоксан (0,3 мл) добавляли к смеси. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 12 часов. Остаток фильтровали, промывали MeOH (1 мл), а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 32% - 62%, 8 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (4,36 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,06 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,42-5,17 (м, 1H), 4,43-4,19 (м, 4H), 4,08-3,96 (м, 2H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,27-3,12 (м, 5H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,41-2,20 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 2H), 2,04-1,83 (м, 7H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 652,4.

ПРИМЕР 485



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)азетидин-2-он



[00001232] Стадия A. 1-[*трет*-бутил(диметил)силил]азетидин-2-он: азетидин-2-он (2,00 г, 1,0 экв.) и *трет*-бутилхлордиметилсилан (4,88 г, 1,1 экв.) растворяли в дихлорметане (25 мл) при 20 °C в атмосфере азота. Раствор диизопропилэтиламина (5,46 г, 1,5 экв.) в дихлорметане (15 мл) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 часов. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли петролейным эфиром/этилацетатом (1:1, 100 мл), а смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (4,90 г, выход 94%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3,21 - 3,17 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 0,95 (д, J = 0,8 Гц, 9H), 0,23 (д, J = 1,2Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 186,2.

[00001233] Стадия B. 3-(бензилоксиметил)-1-[*трет*-бутил(диметил)силил]азетидин-2-он: К раствору ((хлорметокси)метил)бензола (1,86 г, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли диизопропиламид лития (2,0 M в ТГФ, 1,2 экв.) при -70 °C в атмосфере азота. После перемешивания при -70 °C в течение 0,5 часа, раствор 1-[*трет*-

бутил(диметил)силил]азетидин-2-она (2,00 г, 1,0 экв.) *в* тетрагидрофуране (8 мл) добавляли к указанной выше смеси при -70 °C. Полученную смесь перемешивали при -70 °C в течение 1 часа, а затем нагревали до 25 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл) при 0 °C в атмосфере азота и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 39%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 306,2.

[00001234] Стадия C. 1-[*трет*-бутил(диметил)силил]-3-(гидроксиметил)азетидин-2-он: К раствору 3-(бензилоксиметил)-1-[*трет*-бутил(диметил)силил]азетидин-2-она (2,06 г, 1,0 экв.) в метаноле (40 мл) добавляли палладий/уголь (2,00 г, чистота 10%, влажный) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15,0 фунтов на кв. дюйм) при 40 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (2 × 20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, выход 66%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 216,1.

[00001235] Стадия D. [1-[*трет*-бутил(диметил)силил]-2-оксо-азетидин-3-ил]метил-4-метилбензолсульфонат: К раствору 1-[*трет*-бутил(диметил)силил]-3-(гидроксиметил)азетидин-2-она (0,20 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (195 мг, 1,1 экв.) и триэтиламин (188 мг, 2,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем неосыщенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 37%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,78 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 3,67-3,59 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 2,93 (м, 1H),2,43 (с, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,17 (с, 3H), 0,13 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 370,2.

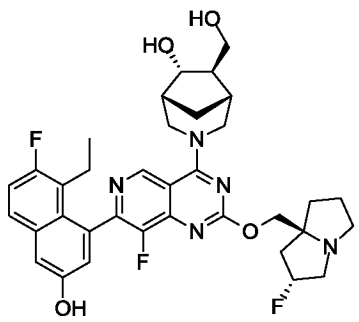
[00001236] Стадия E. 3-(азидометил)-1-(*трет*-бутилдиметилсилил)азетидин-2-он: К раствору [1-[*трет*-бутил(диметил)силил]-2-оксо-азетидин-3-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (130 мг, 1,0 экв.) *в* диметилформамиде (2 мл) добавляли азид натрия (68,6 мг, 3,0 экв. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Смесь вылили в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 10

мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, неочищенное) в виде бесцветной жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 240,1.

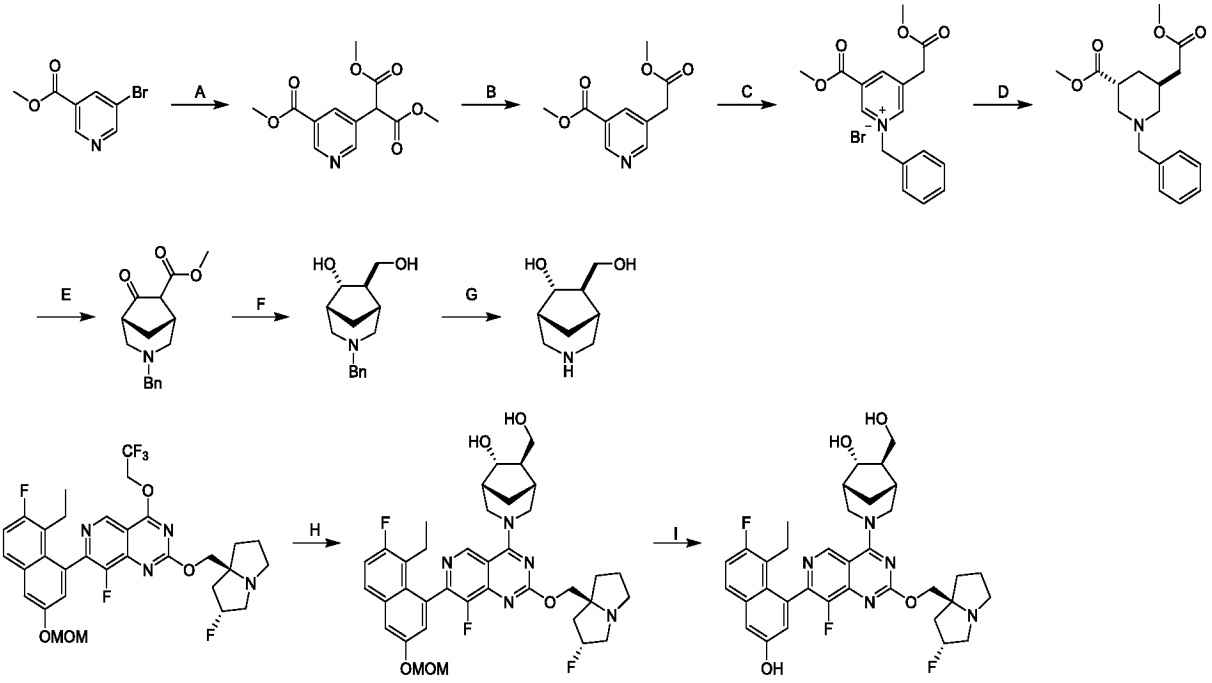
[00001237] Стадия F. 3-(аминометил)-1-[*трет*-бутил(диметил)силил]азетидин-2-он: К раствору 3-(азидометил)-1-[*трет*-бутил(диметил)силил]азетидин-2-она (80,0 мг, 1,0 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли палладий/уголь (40,0 мг, чистота 10%, влажный) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15,0 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровали. Фильтр-прессную лепешку промывали метанолом (2 × 5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, неочищенное в 1 мл *N*,*N*-диметилформамида) в виде белой жидкости; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 215,1.

[00001238] Стадия G. 3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)азетидин-2-он: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (30,0 мг, 1,0 экв.) и 3-(аминометил)-1-[*трет*-бутил(диметил)силил]азетидин-2-она (21,7 мг, 2,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (19,6 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (30 мг) при 25 °C. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ гидрокарбонат аммония)/ацетонитрил, B%: 34% - 64%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (2,33 мг, выход 7,7%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ =9,95 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,20 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 (дд, *J* = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,00 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,46-5,24 (м, 1H), 4,25-4,10 (м, 2H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,14 (м, 2H), 2,94-2,75 (м, 2H), 2,44-2,23 (м, 2H), 2,22-2,04 (м, 4H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,24 (шир. с, 1H), 0,72 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 593,4.

ПРИМЕР 486:



(1R,5R,6S,7R)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол



[00001239] Стадия A. диметил-2-(5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)малонат: Смесь метил-5-бромпиридин-3-карбоксилата (25 г, 1,0 экв.), диметил-малоната (45,9 г, 3,0 экв.), дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (11,0 г, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (73,7 г, 3,0 экв.) в толуоле (500 мл) дегазировали и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (10,6 г, 11,57 ммоль,0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (4 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода 0(0,1 % муравьиная кислота)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (25 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 268,1.

[00001240] Стадия B. метил-5-(2-метокси-2-оксоэтил)никотинат: К раствору диметил-2-(5-метоксикарбонил-3-пиридил)пропандиоата (25 г, 1,0 экв.) в ДМСО (250 мл) добавляли LiCl (7,93 г, 2,0 экв.) и H_2O (1,69 г, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (4 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, выход 34%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 8,98 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,31-8,30 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,71 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 210,1.

[00001241] Стадия C. 1-бензил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-я: Смесь метил-5-(2-метокси-2-оксоэтил)никотината (800 мг, 1,0 экв.), TEA (1,06 г, 3,0 экв.) в ДХМ (8 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, BnCl (1,79 г, 3,0 экв.) добавляли в смесь при -40 °C. Затем смесь перемешивали при -40 °C в течение 0,5 часа в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (4 × 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1 г, неочищенное) в виде желтого масла.

[00001242] Стадия D. (3R, 5S)-метил-1-бензил-5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин -3-карбоксилат: К раствору метил-1-бензил-5-(2-метокси-2-оксо-этил)пиридин-3-карбоксилата (4 г, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли PtO_2 (1,19 г, 0,4 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Kromasil Eternity XT 250 × 80 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% гидроксид аммония)-ACN; B%: 45%-75%, 20 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 22%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 7,33-7,23 (м, 5H), 3,65-3,60 (м, 6H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,93-2,91 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 1H), 2,08-2,07 (м, 2H), 2,05-2,04 (м, 2H), 1,95-1,63 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,14-1,01 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 306,0.

[00001243] Стадия E. метил-3-бензил-7-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат: К раствору (3R, 5S)-метил-1-бензил-5-(2-метокси-2-оксо-этил) пиперидин-3-карбоксилата (1,0 г, 1,0 экв.) в ТГФ (90 мл) добавляли t-BuOK (1,0 М, 9,82 мл, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (4 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 15:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 24%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 274,0.

[00001244] Стадия F. (6S, 7R)-3-бензил-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору метил-3-бензил-7-оксо-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата (350 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли $LiAlH_4$ (146 мг, 3,0 экв.). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% гидроксид аммония)-ACN; B%: 23%-53%, 9 мин] с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 63%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 248,0.

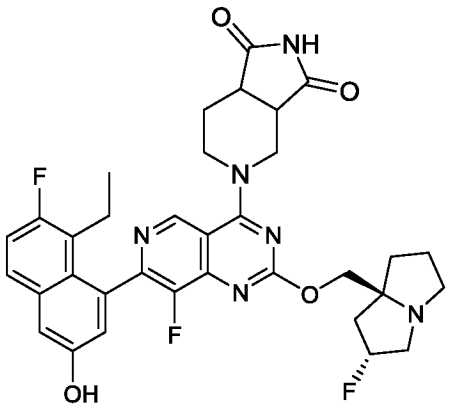
[00001245] Стадия G. (6S,7R)-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору 3-бензил-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (200 мг, 1,0 экв.) в

MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12 часов перед тем, как фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 79%) в виде белого масла.

[00001246] Стадия H. (1R,5R,6S,7R)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору 7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (100 мг, 1,0 экв.) и (1R,5R,6S,7R)-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (44,4 мг, 1,8 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (60,9 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (20 мг). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота), / ACN; B%: 15%-45%, 2 мин] с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

[00001247] Стадия I (1R,5R,6S,7R)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ол: К раствору (1R,5R,6S,7R)-3-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-6-ола (50 мг, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl•MeOH (4 M, 2 мл, 111 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Остаток фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% гидроксид аммония)/ACN; B%: 28%-58%, 9 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (37,8 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,31-9,18 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 5,40-5,21 (м, 1H), 5,07-4,95 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,39-4,15 (м, 2H), 3,90-3,68 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,57-3,41 (м, 2H), 3,29-3,11 (м, 3H), 3,19-2,99 (м, 1H), 2,51-2,30 (м, 1H), 2,38-2,07 (м, 6H), 2,05-1,74 (м, 6H), 0,86-0,72 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 650,4.

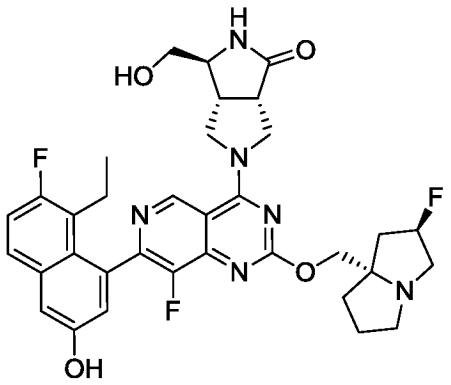
ПРИМЕР 487



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1,3(2H)-дион

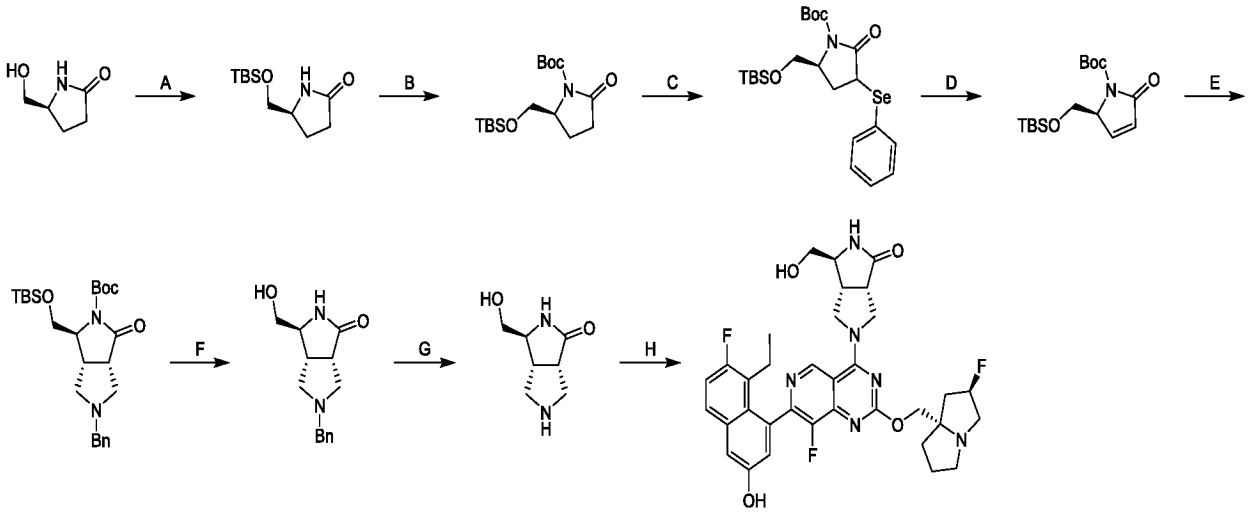
[00001248] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,22 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08 (т, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,43-5,21 (м, 1H), 4,75 (шир. дд, *J* = 3,6, 13,6 Гц, 1H), 4,41-4,24 (м, 2H), 4,20-4,04 (м, 2H), 4,04 - 3,92 (м, 1H), 3,36 (шир. д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 3,32-3,23 (м, 3H), 3,15 (шир. д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 3,05-2,99 (м, 1H), 2,52-2,39 (м, 2H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,33 - 2,25 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 3H), 2,04-1,91 (м, 3H), 1,28-1,20 (м, 1H), 0,81 (к, *J* = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =647.

ПРИМЕР 488



(3R,3aR,6aS)-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-

(гидроксиметил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-1(2H)-он



[00001249] Стадия A. (S)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-2-он: К раствору (5S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (10,0 г, 1,0 экв.) и имидазола (8,80 г, 1,5 экв.) в дихлорметане (100 мл) порциями добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (15,7 г, 1,2 экв.) при 0-5 °C. Полученную смесь оставляли нагреваться до 25-30 °C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (150 мл), а слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле [этилацетат/петролейный эфир от 50 до 100%] с получением указанного в заголовке соединения (17,5 г, выход 83%) в виде бесцветной жидкости; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d_4) δ = 5,98 (шир. с, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,62 (дд, J = 4,0, 10,0 Гц, 1H), 3,44 (дд, J = 7,6, 10,0 Гц, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,06 (с, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 230,2.

[00001250] Стадия B. *трет*-бутил-(S)-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-оксопирролидин-1-карбоксилат: К раствору (5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пирролидин-2-она (2,0 г, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) добавляли *трет*-бутилдикарбонат (2,8 г, 1,5 экв.), триэтиламин (1,7 г, 2,0 экв.) и 4-диметиламинопиридин (106 мг, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле [этилацетат/петролейный эфир 1:4] с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г, выход 78%) в виде бесцветного масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d_4) δ = 4,22-4,13 (м, 1H), 3,92 (дд, J = 4,0, 10,4 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 2,0, 10,4 Гц, 1H), 2,78-2,64 (м, 1H), 2,38 (ддд, J = 2,0, 9,6, 17,6 Гц, 1H), 2,16-1,96 (м, 2H), 1,54 (с, 9H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (д, J = 5,2 Гц, 6H); ЖХМС (ИЭР, M-99): m/z = 230,2.

[00001251] Стадия C. *трет*-бутил-(5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-оксо-3-(фенилселанил)пирролидин-1-карбоксилат: К раствору *трет*-бутил-(2S)-2-[[трет-

бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-оксо-пирролидин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли гексаметилдисилазид лития (1 М, 3,3 мл, 1,1 экв.) по каплям при -60 °С в атмосфере азота. Раствор перемешивали при -60 °С в течение 0,5 часа перед тем, как добавляли раствор фенилселенохлорит (1,0 г, 1,75 *экв.)* в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли при -60 °С. Полученную смесь перемешивали при -60 еще 1 час, затем нагревали до 25 °С и перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) при 0-5 °С в атмосфере азота, нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле [этилацетат/петролейный эфир от 10 до 15%] с получением указанного в заголовке соединения (740 мг, выход 50%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, М-99): m/z = 386,2.

[00001252] Стадия D. трет-бутил-(S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил-(5S)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-оксо-3-фенилселанил-пирролидин-1-карбоксилата (740 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли пиридин (362 мг, 3,0 экв.) при -70 °С с последующим медленным добавлением пероксида водорода (606 мг, 30% в воде, 3,5 экв.). Полученной смеси давали нагреться до 25 °С и перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором сульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле [этилацетат/петролейный эфир от 10 до 15%] с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 34%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, М-99): m/z = 228,1.

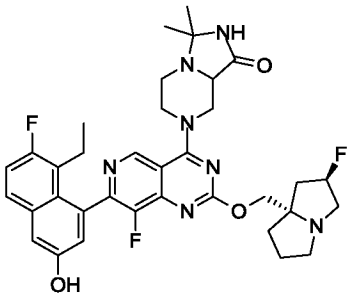
[00001253] Стадия E. *трет*-бутил-(1S,3aS,6aR)-5-бензил-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-оксогексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат: К раствору *трет*-бутил-(2S)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-оксо-2Н-пиррол-1-карбоксилата (180 мг, 1,0 экв.) и *N*-(метоксиметил)-1-фенил-*N*-(триметилсилилметил)метанамина (391 мг, 3,0 экв.) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли ТФУ (25 мг, 0,4 экв.) при 0 °С. После добавления полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCl)-CH_3CN, B%: 39% -59%, 6 мин] с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, М+1): m/z = 461,4.

[00001254] Стадия F. (3S,3aR,6aS)-5-бензил-3-(гидроксиметил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-1(2H)-он: К раствору *трет*-бутил-(3aS,6S,6aR)-2-бензил-6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4-оксо-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррол-5-карбоксилата (102 мг, 1 экв.) в метаноле (1,0 мл) добавляли HCl•MeOH (1,0 мл, 4M). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, неочищенное, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 247,1.

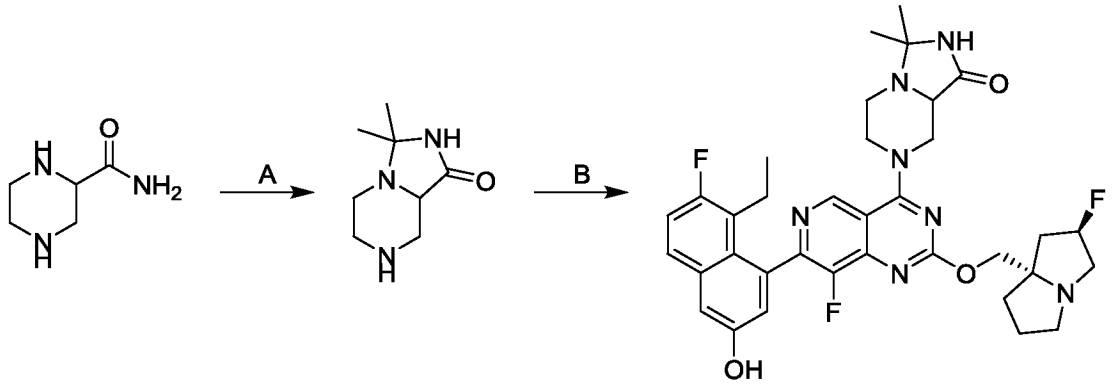
[00001255] Стадия G. (3S,3aR,6aS)-5-бензил-3-(гидроксиметил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-1(2H)-он: В колбу, загруженную Pd/C (20 мг, чистота 10%), добавляли раствор (1S,3aS,6aR)-5-бензил-1-(гидроксиметил)-1,2,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-3-она (65 мг, 1,0 экв., гидрохлорид) в метаноле (2,0 мл). Смесь дегазировали и перемешивали при 70 °C в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли ацетонитрил/вода (об./об., 1/2) и непосредственно лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, неочищенное, гидрохлорид) в виде белой смолы; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 157,2.

[00001256] Стадия H. (3R,3aR,6aS)-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-(гидроксиметил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-1(2H)-он: К раствору (3aS,6S,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,3,3a,5,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррол-4-она (32,5 мг, 2,5 экв., гидрохлорид) и 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (40 мг, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (34,9 мг, 4,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (80 мг). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 12 часов. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% HCl)-CH_3CN; B%: 19%-39%, 6 мин] с получением указанного в заголовке соединения (13,8 мг, выход 29%, гидрохлорид) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 9,48 (шир. с, 1H), 7,73 (шир. дд, J = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (шир. т, J = 9,2 Гц, 1H), 7,17 (шир. с, 1H), 5,73-5,47 (м, 1H), 4,55 (шир. с, 6H), 4,30-3,81 (м, 4H), 3,70 (шир. с, 3H), 3,48 (шир. с, 2H), 2,88-2,11 (м, 8H), 0,86 (шир. с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 649,4.

ПРИМЕР 489



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3,3-диметилгексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-1(5H)-он

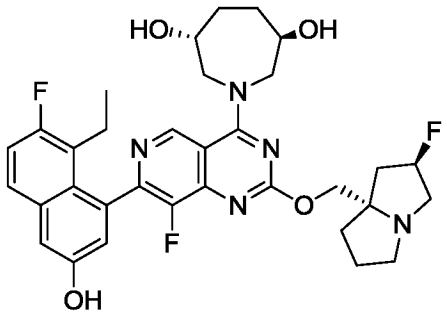


[00001257] Стадия A. 3,3-диметилгексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-1(5H)-он: К раствору пиперазин-2-карбоксамида (300 мг, 1,0 экв.) в ацетоне (3,0 мл) добавляли 2-метоксиэтанол (265 мг, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 25 °C, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 170,1.

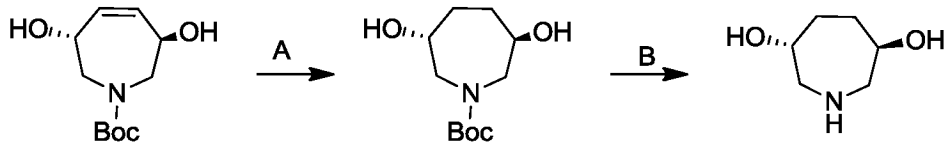
[00001258] Стадия B. 7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-3,3-диметилгексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-1(5H)-он: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (60,0 мг, 1,0 экв.) и 3,3-диметил-2,5,6,7,8,8a-гексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-1-она (85,7 мг, 5,0 экв.) в ДМФА (0,50 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (10 мг) и диизопропилэтиламин (39,3 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25 °C, фильтрат, а фильтрат распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN]; B%: 14%-44%, 10 мин) с получением указанного в заголовке

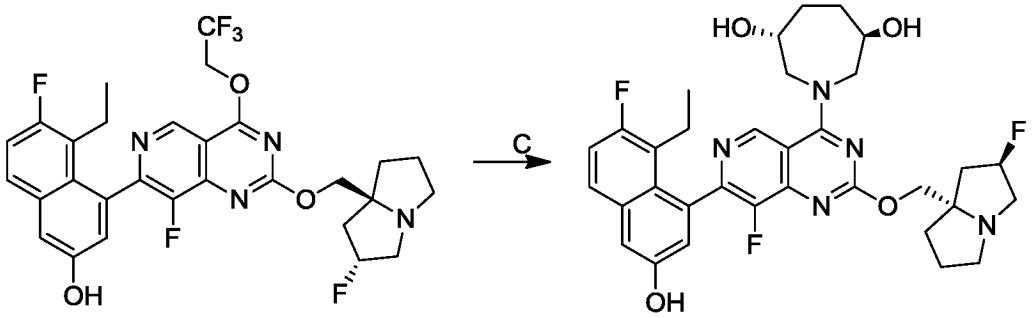
соединения (2,88 мг, выход 4,23%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = 9,16 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,26 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,53-5,36 (м, 1H), 4,58 (шир. с, 3H), 4,55-4,44 (м, 2H), 3,70 -3,64 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,46 (шир. с, 2H), 3,17 (шир. д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,59-1,99 (м, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 0,83-0,76 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 662,4.

ПРИМЕР 490



(3R,6R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-3,6-диол





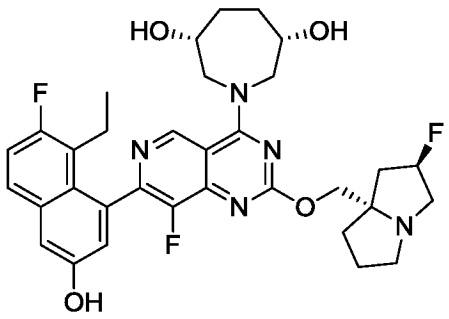
[00001259] Стадия A. (3R,6R)-трет-бутил-3,6-дигидроксиазепан-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил-3,6-дигидрокси-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилата (500 мг, 2,18 ммоль,1,0 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10% чистота) в атмосфере Ar. Суспензию дегазировали и продували H_2. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм) при 30 °C в течение 16 часа. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, неочищенное) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 3,84 (шир. с, 2H), 3,63 (шир. дд, *J* = 4,8, 14,4 Гц, 1H), 3,53 (шир. дд, *J* = 4,8, 14,2 Гц,

1H), 3,35 (с, 1H), 3,14 (шир. дд, *J* = 7,6, 14,0 Гц, 1H), 2,02 - 1,89 (м, 2H), 1,74 - 1,59 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,45 - 1,38 (м, 1H).

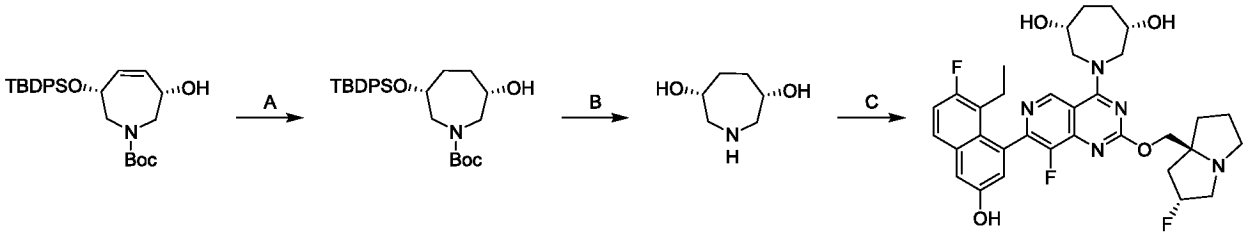
[00001260] Стадия B. (3R,6R)-азепан-3,6-диол: К раствору трет-бутил-3,6-дигидроксиазепан-1-карбоксилата (500 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (283 мг, неочищенное, HCl) в виде желтого масла.

[00001261] Стадия C. (3R,6R)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)azepane-3,6-диол: Суспензию азепан-3,6-диола (111 мг, 660 мкмоль, 3,9 экв., HCl), DIEA (109 мг, 844 мкмоль, 5,0 экв.) и 4Å молекулярных сит (10 мг) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. Затем 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (100 мг, 169 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли к данной смеси, а смесь перемешивали при 40 °C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (5 мл) и водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл), а объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат 3:1, затем дихлорметан: Метанол 5:1). Затем смесь повторно очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, B%: 34% - 54%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, выход 5,47%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,57-9,43 (м, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,41-5,20 (м, 1H), 4,38-4,19 (м, 6H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,29-3,16 (м, 3H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,56-2,42 (м, 1H), 2,40 - 2,06 (м, 6H), 2,05-1,86 (м, 3H), 1,70-1,58 (м, 2H), 0,84-0,76 (м, 3H); 1,53-1,31 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,4.

ПРИМЕР 491



(3R,6S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)азепан-3,6-диол

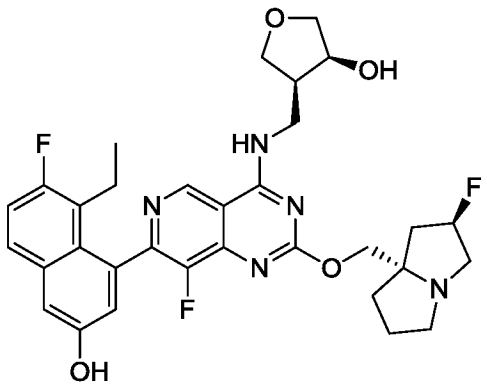


[00001262] Стадия A. (3R,6S)-трет-бутил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-гидроксиазепан-1-карбоксилат: К смеси Pd/C (20 мг, чистота 10%) в MeOH (5 мл) добавляли (3R,6S)-трет-бутил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-гидрокси-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (0,20 г, 1,0 экв.). Смесь дегазировали и продували H_2 перед тем, как перемешивали при 25 °C в течение 16 часов (50 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 470,2.

[00001263] Стадия B. (3R,6S)-азепан-3,6-диол: К раствору (3R,6S)-трет-бутил-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6-гидроксиазепан-1-карбоксилата (160 мг, 1,0 экв.) в ACN (2 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 2,0 мл) при 0 °C. Раствор перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и растирали с этилацетатом (2 мл) при 25 °C в течение 0,5 часа с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

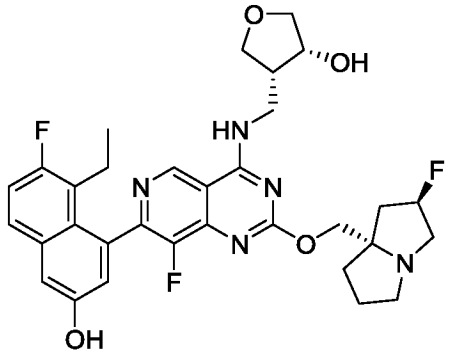
[00001264] Стадия C. (3R,6S)-1-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)azepane-3,6-диол: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (150 мг, 1,0 экв.) и (3R,6S)-азепан-3,6-диола (39,8 мг, 1,2 экв.) в ДМФА (0,3 мл) добавляли DIEA (98,1 мг, 132 мкл, 3,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (20 мг). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (15,8 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,37 (с, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,56-4,40 (м, 2H), 4,37-4,13 (м, 4H), 3,92-3,83 (м, 2H), 3,29-3,16 (м, 3H), 3,05-2,88 (м, 1H), 2,56-2,42 (м, 1H), 2,39-2,10 (м, 4H), 2,07-1,88 (м, 5H), 1,86-1,74 (м, 2H), 0,80 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,1.

ПРИМЕР 492

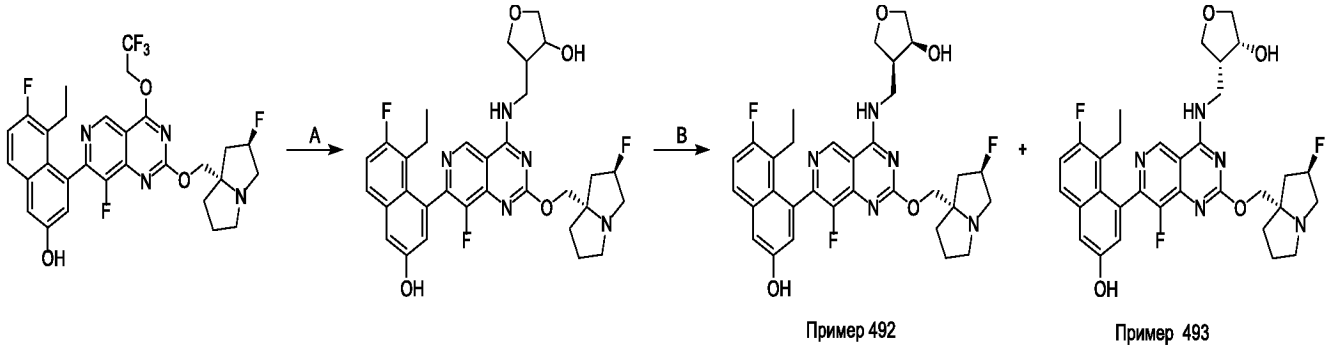


(3S,4S)-4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тетрагидрофуран-3-ол

ПРИМЕР 493



(3R,4R)-4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тетрагидрофуран-3-ол

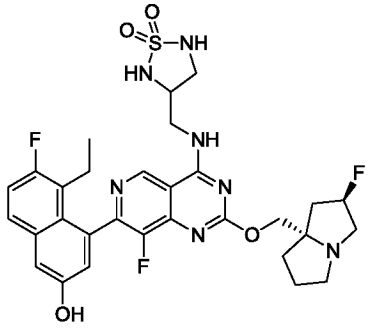


[00001265] Стадия A. 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тетрагидрофуран-3-ол: К раствору 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (200 мг, 337 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли 4Å молекулярные сита (50 мг), цис-4-(аминометил)тетрагидрофуран-3-ол (79,1 мг, 2,0 экв.) и DIPEA (175 мг, 1,35 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2

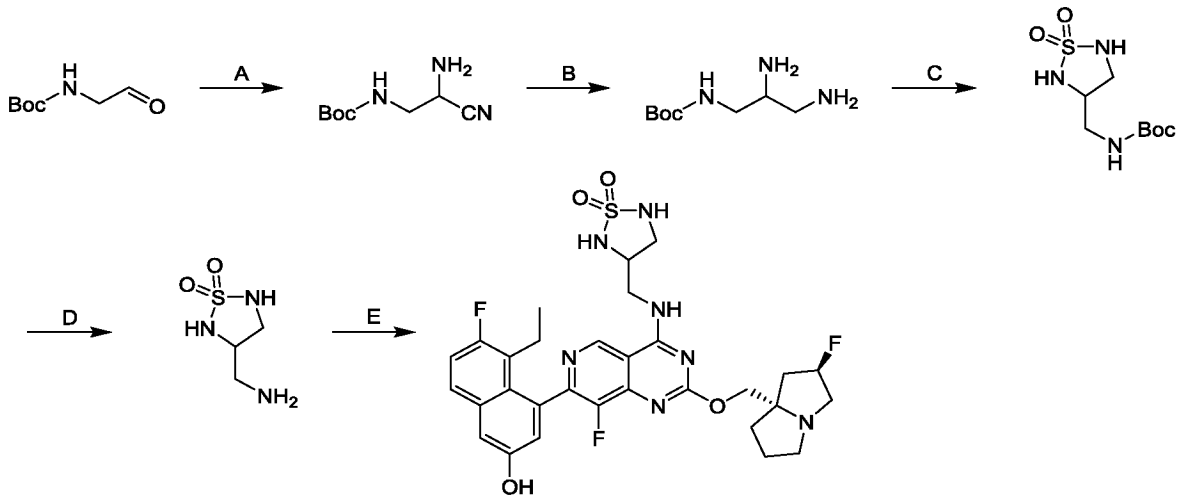
часов и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% муравьиная кислота),-ACN; B%: 12%-42%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,2.

[00001266] Стадия B. (3S,4S)-4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тетрагидрофуран-3-ол: Смесь 4-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)тетрагидрофуран-3-ола (120 мг, 196,84 мкмоль, 1,0 экв.) разделяли хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: A: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$, B: ИПС; B%: 25%-25%, 10,6; 159 мин) с получением примера 492, второго элюируемого пика (33,4 мг, выход 24%, HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,94 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,98-8,94 (м, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,35-5,16 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,16 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91-3,74 (м, 3H), 3,64-3,54 (м, 3H), 3,14-3,08 (м, 2H), 3,02 (с, 1H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,37-2,32 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 3H), 2,04-1,91 (м, 2H), 1,85-1,77 (м, 3H), 1,74 (с, 1H), 0,71 (т, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,2, и примера 493, первого элюируемого пика (35,7 мг, выход 26%, HCOOH) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,96 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,96 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,76 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,34-5,16 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,15 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 4H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,83-2,82 (м, 2H), 2,33 (с, 1H), 2,19-1,94 (м, 4H), 1,90-1,77 (м, 3H), 0,71 (т, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 610,2.

ПРИМЕР 494



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксид



[00001267] Стадия A. трет-бутил-(2-амино-2-цианоэтил)карбамат: К раствору трет-бутил-(2-оксоэтил)карбамата (1,00 г, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (1,79 г, 1,0 экв.) и NH_3 в метаноле (7,00 М, 2,0 экв.). TMSCN (1,25 г, 2,0 экв.) добавляли по каплям к смеси при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, выход 83%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 7,14 (шир. т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,75 (шир. с, 1H), 3,21-3,06 (м, 2H), 2,36 (шир. с, 2H), 1,38 (с, 9H).

[00001268] Стадия B. трет-бутил-(2,3-диаминопропил)карбамат: Смесь трет-бутил-(2-амино-2-цианоэтил)карбамат (500 мг, 1,0 экв.) и Ni Ренея (694 мг, 3,0 экв.) в MeOH (5 мл) и NH_3 в метаноле (7,00 М, 1 мл) дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, неочищенное) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 6,71 (шир. с, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,57 (шир. с, 1H), 2,45 (шир. д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

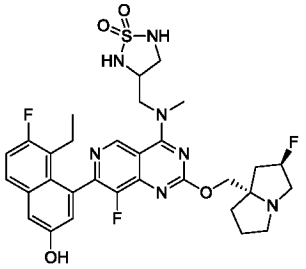
[00001269] Стадия C. трет-бутил-((1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-3-ил)метил)карбамат: К раствору трет-бутил-(2,3-диаминопропил)карбамата (400 мг, 1,0 экв.) в пиридине (4 мл) добавляли по каплям сульфамид (203 мг, 1,0 экв.) при 25 °C. Полученную смесь перемешивали при 115 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 16% за две стадии) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 6,96-6,85 (м, 3H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 3H), 1,38 (с, 9H).

[00001270] Стадия D. 3-(аминометил)-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксид: К раствору трет-бутил-((1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-3-ил)метил)карбамата (41,0 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (0,50 мл) добавляли HCl•диоксан (4 М, 12,6 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при

25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 98%, HCl) в виде коричневого твердого вещества.

[00001271] Стадия E. 3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксид: К смеси 3-(аминометил)-1,2,5-тиадиазолидин 1,1-диоксид (30,0 мг, 1,0 экв., HCl), 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (47,4 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (31,0 мг, 3,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (10 мг). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. Смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Waters xbridge 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (10 мМ NH_4HCO_3), B: ACN, B%: 29%-59%, 8 мин] с получением указанного в заголовке соединения (10,4 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 9,94 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,13 (шир. д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J* = 6,4, 9,2 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,05 (шир. т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,48-5,18 (м, 1H), 4,31-3,97 (м, 3H), 3,76-3,59 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 1H), 3,22 (шир. дд, *J* = 5,2, 11,2 Гц, 5H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 3H), 1,97-1,72 (м, 3H), 0,71 (шир. т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 644,0.

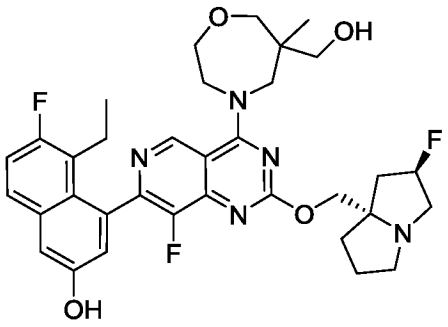
ПРИМЕР 495



3-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)метил)-1,2,5-тиадиазолидин-1,1-диоксид

[00001272] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 494, используя трет-бутилметил(2-оксоэтил)карбамат вместо трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата на стадии A. ^{1}H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид-d_6) δ = 9,95 - 9,87 (м, 1H), 9,35 - 9,24 (м, 1H), 7,81 - 7,70 (м, 1H), 7,40 - 7,27 (м, 2H), 7,25 - 7,15 (м, 1H), 7,08 - 7,02 (м, 1H), 7,02 - 6,98 (м, 1H), 5,42 - 5,17 (м, 1H), 4,30 - 3,99 (м, 4H), 3,98 - 3,82 (м, 1H), 3,67 - 3,58 (м, 3H), 3,57 - 3,45 (м, 1H), 3,23 - 2,96 (м, 5H), 2,94 - 2,77 (м, 1H), 2,19 - 2,02 (м, 4H), 1,91 - 1,75 (м, 3H), 0,78 - 0,70 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 658,2.

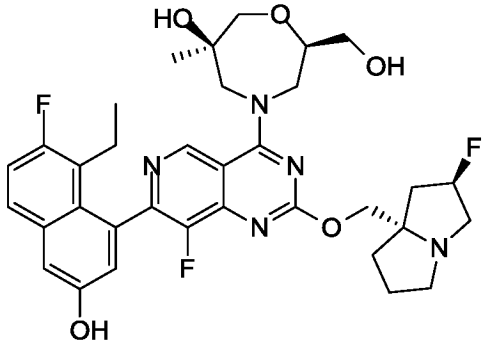
ПРИМЕР 496



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(6-(гидроксиметил)-6-метил-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001273] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,19 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,24 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,43-5,25 (м, 1H), 4,49-4,23 (м, 4H), 4,22-3,98 (м, 4H), 3,77-3,65 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 2H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,58-2,34 (м, 2H), 2,34-2,09 (м, 4H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,97-1,87 (м, 1H), 0,98 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 3H), 0,84-0,74 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 638,2

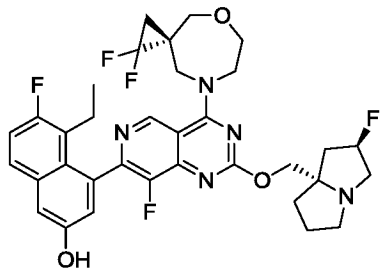
ПРИМЕР 497



(2R,6R)-4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-(гидроксиметил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

[00001274] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) *δ* = 9,67 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,30 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 5,49-5,35 (м, 1H), 4,54 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,44 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 4,32 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,18-4,02 (м, 3H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 3H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 1H), 2,56-2,11 (м, 8H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,25 (д, *J* = 4,0 Гц, 3H), 0,84-0,75 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 654,4.

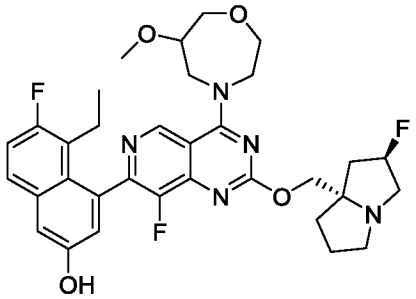
ПРИМЕР 498



4-(4-((S)-1,1-дифтор-5-окса-8-азаспиро[2.6]нонан-8-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[00001275] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,95 (с, 1H), 9,15 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,05-6,93 (м, 1H), 5,41-5,17 (м, 1H), 4,40-4,28 (м, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 2H), 4,02-3,91 (м, 2H), 3,86-3,73 (м, 2H), 3,15-3,03 (м, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,90-1,68 (м, 5H), 0,73 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 656,1.

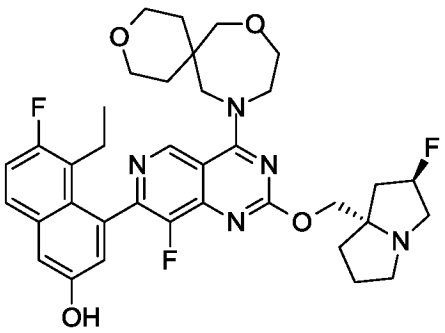
ПРИМЕР 499



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(6-метокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001276] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,04-9,84 (м, 1H), 9,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 6,0, 9,2 Гц, 1H), 7,42-7,25 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 2,0, 5,6 Гц, 1H), 5,40-5,16 (м, 1H), 4,50-4,32 (м, 1H), 4,24-3,98 (м, 6H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,76-3,64 (м, 1H), 3,38 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 3,14-3,05 (м, 2H), 3,02 (с, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,21-1,93 (м, 5H), 1,90-1,75 (м, 3H), 0,73 (д, J = 3,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 624,2.

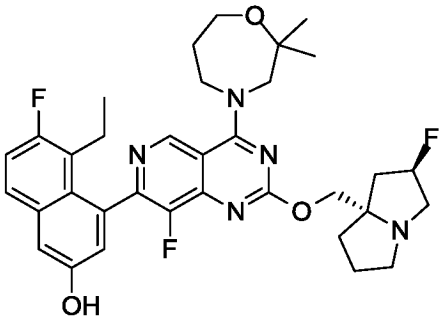
ПРИМЕР 500



5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(3,8-диокса-11-азаспиро[5.6]додекан-11-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол

[00001277] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,94 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,48-7,18 (м, 2 H), 7,03 (д, J = 2,4 Гц, 1 H), 5,29 (д, J = 54,0 1 H), 4,55 (д, J=14,0 Гц, 1 H), 4,26-4,12 (м, 2 H), 4,11-4,02 (м, 4 H), 3,68-3,47 (м, 6 H), 3,18-3,00 (м, 3 H), 2,86-2,80 (м, 1 H), 2,54 (с, 1 H), 2,41-2,34 (м, 1 H), 2,20-1,94 (м, 4 H), 1,89-1,89 (м, 3 H), 1,54-1,27 (м, 4 H), 0,72 (т, J = 7,38 Гц, 3 H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 664,3.

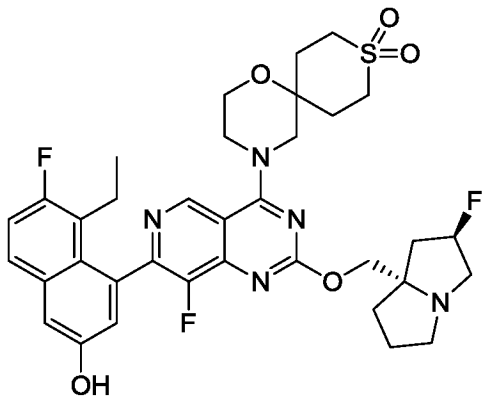
ПРИМЕР 501



4-(4-(2,2-диметил-1,4-оксазепан-4-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[00001278] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,05-9,87 (м, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76 (дд, J = 5,2, 8,4 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,03 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 4,19-4,00 (м, 4H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,08 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,67 (с, 1H), 2,33 (с, 2H), 2,17-1,96 (м, 7H), 1,89-1,75 (м, 3H), 1,21-1,08 (м, 6H), 0,73 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,2.

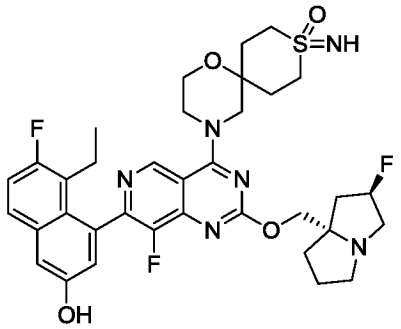
ПРИМЕР 502



4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1-окса-9-тиа-4-азаспиро[5.5]ундекан-9,9-диоксид

[00001279] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,16 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,37 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,36-5,22 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 4,10-4,07 (м, 1H), 4,02-4,00 (м, 2H), 3,96-3,90 (м, 4H), 3,17-3,14 (м, 2H), 3,11 (с, 1H), 3,07 (т, J = 3,2 Гц, 1H), 3,02 (с, 1H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,53-2,52 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 3H), 2,15-2,01 (м, 6H), 1,87-1,77 (м, 3H), 0,73 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 698,3.

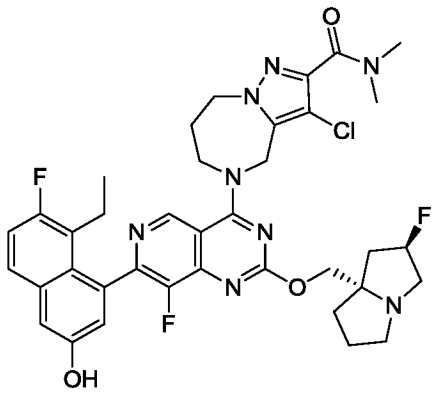
ПРИМЕР 503



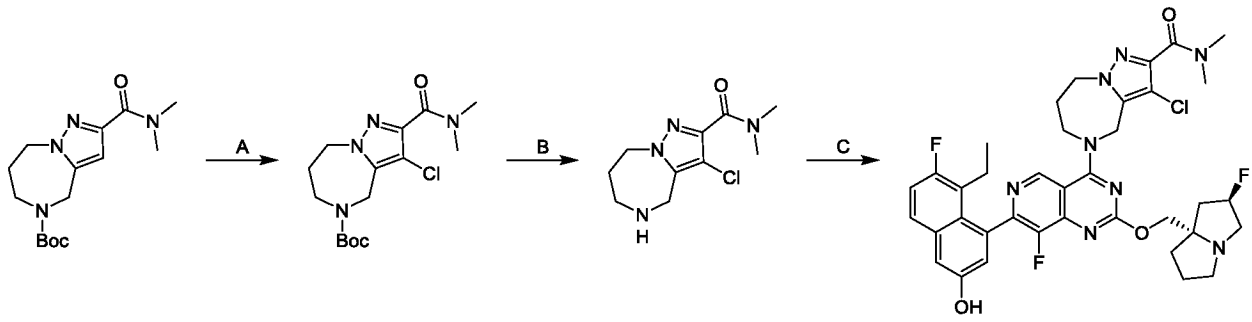
4-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-9-имино-1-окса-9-тиа-4-азаспиро[5.5]ундекан-9-оксид

[00001280] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10,08-9,84 (с, 1H), 9,22-9,06 (с, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 64,0 Гц, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,95-3,84 (м, 4H), 3,53 (с, 1H), 3,11-3,00 (м, 5H), 2,95 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,26 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,10-1,94 (м, 5H), 1,87-1,74 (м, 3H), 0,72 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 697,7.

ПРИМЕР 504



3-хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид

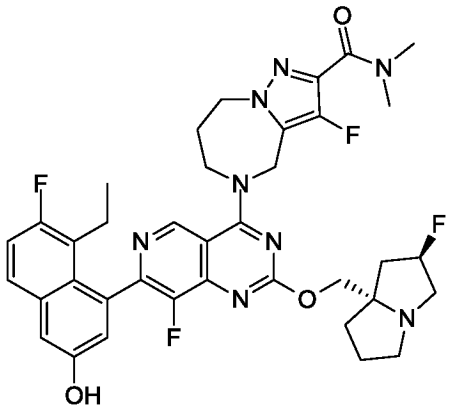


[00001281] Стадия A. трет-бутил-3-хлор-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилат: К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (1,2 г, 1,0 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли NCS (779 мг, 1,5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 55 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир/этилацетат от 10:1 до 1:1] с получением указанного в заголовке соединения (740 мг, выход 51%) в виде светло-желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 4,50 (с, 2H), 4,45-4,35 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,10 (с, 6H), 1,97 (с, 2H), 1,44 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =343,4.

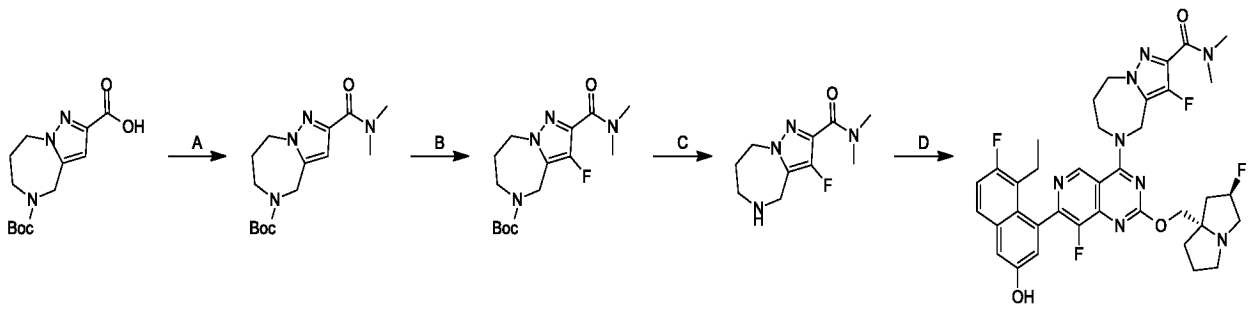
[00001282] Стадия B. 3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: Смесь трет-бутил-3-хлор-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (100 мг, 292 мкмоль, 1,0 экв.) в HCl•диоксане (1,0 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 50%, HCl) в виде белого твердого вещества, ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =243,0.

[00001283] Стадия C: 3-хлор-5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: Смесь 3-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (45 мг, 3,5 экв., HCl), 4Å молекулярных сит (100 мг) и DIEA (16,4 мг, 3,0 экв.) в ДМФА (0,05 мл) перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ол (25 мг, 1,0 экв.) добавляли, а смесь перемешивали при 40 °C в течение 36 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN; B%: 15%-45%, 9 минут] с получением указанного в заголовке соединения (8,52 мг, выход 24%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,93 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 9,2 Гц, 6,0 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,45-5,35 (м, 1H), 5,31-5,09 (м, 3H), 4,47 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,40-4,30 (м, 2H), 4,25-4,06 (м, 2H), 3,21-3,04 (м, 3H), 2,99 (д, J = 15,2 Гц, 6H), 2,96-2,72 (м, 2H), 2,42-2,37 (м, 2H), 2,17-1,77 (м, 8H), 0,72 (т, J = 7,6 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 735,2.

ПРИМЕР 505



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид



[00001284] Стадия A. трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилат: К раствору 5-трет-

бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 1,0 экв.) в Me_2NH (2 М в ТГФ, 8,89 мл, 5,0 экв.) добавляли DIEA (689 мг, 1,5 экв.) и HATU (2,03 г, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Смесь разбавляли H_2O (4 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)/ацетонитрил] с получением указанного в заголовке соединения (981 мг, выход 89%) в виде желтого масла; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6,67-6,39 (м, 1H), 4,61-4,31 (м, 4H), 3,80-3,60 (м, 2H), 3,45-3,20 (м, 3H), 3,18-2,93 (м, 3H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,41 (с, 9H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 308,9.

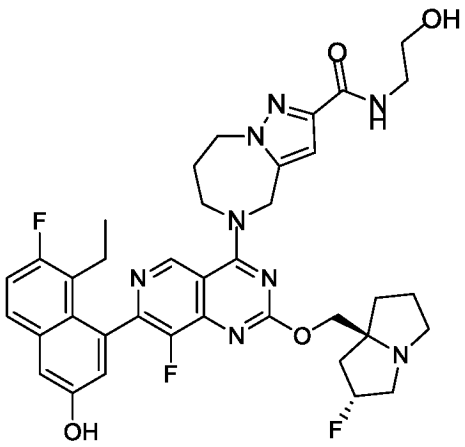
[00001285] Стадия B. трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-3-фтор-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилат: К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (760 мг, 1,0 экв.) в ACN (10 мл) добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана (4,37 г, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 200 × 40 мм × 10 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% муравьиная кислота)-MeCN; B%: 25%-55%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, выход 13%) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 326,9.

[00001286] Стадия C. 3-фтор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)-3-фтор-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (56 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (0,25 мл) и ТФУ (0,25 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, неочищенное, ТФУ) в виде желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): 226,9.

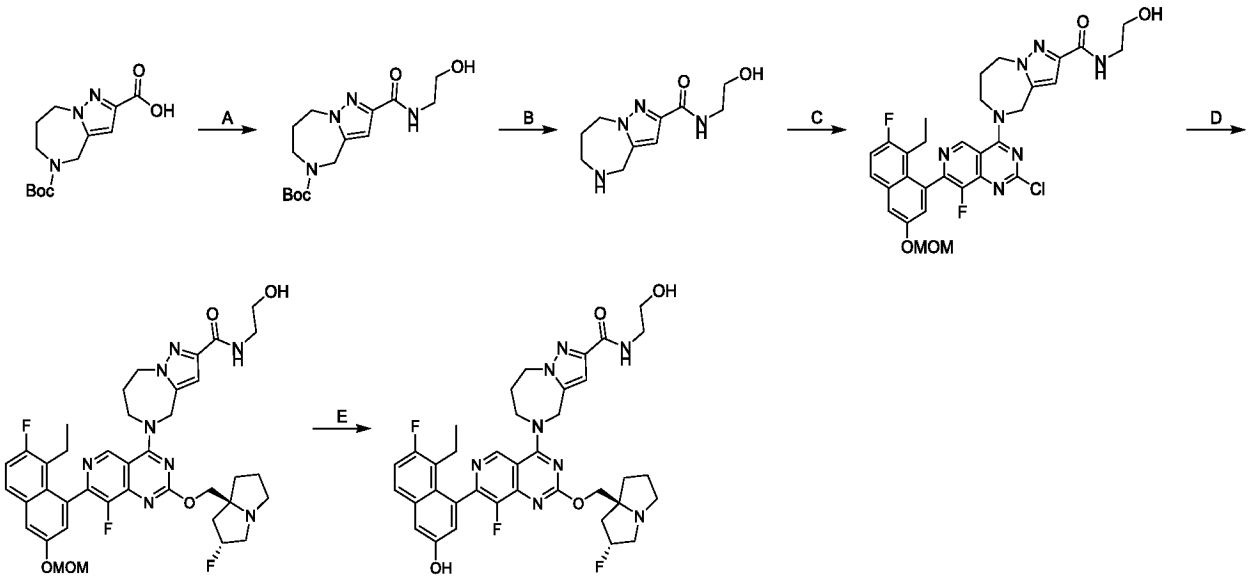
[00001287] Стадия D: 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-фтор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: Смесь 5-этил-6-фтор-4-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)нафталин-2-ола (31,7 мг, 1,0 экв.), 3-фтор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (91 мг, неочищенное), 4Å молекулярных сит (10 мг) и K_2CO_3 (37,0 мг, 5,0 экв.) в ДМСО (0,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex luna C18 100 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% муравьиная кислота)-MeCN; B%: 10%-40%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (8,89 мг, выход 20%, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d_6) δ = 9,94 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,40-7,29 (м, 2H), 7,00 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,47-5,26 (м, 1H), 5,26-5,19 (м, 1H), 5,18-5,09 (м, 1H), 4,46 (д, J = 6,0 Гц, 4H), 4,29-3,95 (м, 2H), 3,14-3,09 (м, 3H), 2,98-2,91 (м, 3H), 2,42-2,28 (м, 4H), 2,27-1,53 (м, 9H), 0,71 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): 719,1.

ПРИМЕР 506



5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид



[00001288] Стадия A. <u>трет-бутил-2-((2-гидроксиэтил)карбамоил)-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5(6H)-карбоксилат</u>: К раствору 5-трет-бутоксикарбонил-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 1,0 экв.) и TEA (108 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (405 мг, 1,5 экв.) и 2-аминоэтанол (174 мг, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2, петролейный эфир / этилацетат **1:1**) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 69%) в виде бесцветного масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z=325,1

[00001289] Стадия B. N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: Раствор трет-бутил-2-(2-гидроксиэтилкарбамоил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-5-карбоксилата (160 мг, 1,0 экв.) в HCl•диоксане (2 M, 2 мл, 8,1 экв.) перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: A: вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1%-10%, 8 минут) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 225,2.

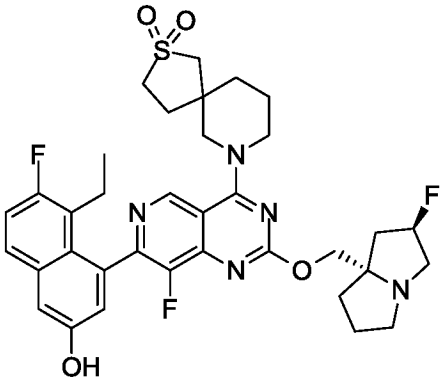
[00001290] Стадия C. 5-(2-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (70,0 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 2,4-дихлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин (141 мг, 1,0 экв.) и DIEA (121 мг, 3,0 экв.), а затем смесь перемешивали при -40 °C в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (C18, вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР,M+1):m/z = 638,3.

[00001291] Стадия D. 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору 5-[2-хлор-7-[8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)-1-нафтил]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (30,0 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) добавляли ((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанол (11,0 мг, 1,5 экв.), DIEA (18,0 мг, 3,0 экв.) и 4 Å молекулярные сита (10 мг). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z =761,5.

[00001292] Стадия E. 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамид: К раствору 5-(7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-карбоксамида (25,0 мг, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl•MeOH (4 моль/л, 1,0 мл, 122 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Реакционную

смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза: water (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-55%, 8 минут) с получением указанного в заголовке соединения (16,0 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,19 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,81-7,57 (м, 1H), 7,36-7,21 (м, 2H), 7,05 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,43-5,15 (м, 3H), 4,68-4,16 (м, 9H), 3,67 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,49-3,44 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,53-2,32 (м, 4H), 2,33-2,15 (м, 3H), 2,12-1,91 (м, 3H), 0,78 (шир. т, *J* = 6,8 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР,M+1): m/z =717,5.

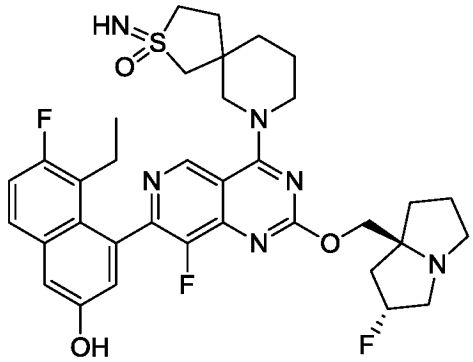
ПРИМЕР 507



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-7-азаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

[00001293] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,08 (с, 1H), 7,66 (дд, J = 5,6, 9,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,42 - 5,18 (м, 1H), 4,49 - 4,31 (м, 2H), 4,30 - 4,14 (м, 2H), 4,06 - 3,83 (м, 2H), 3,44 - 3,33 (м, 1H), 3,29 - 3,12 (м, 5H), 3,08 - 2,96 (м, 2H), 2,58 - 2,42 (м, 1H), 0,85 - 0,73 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 682,4.

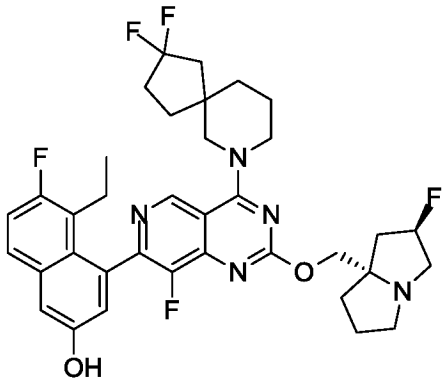
ПРИМЕР 508



7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-imino-2-тиа-7-азаспиро[4.5]декан-2-оксид

[00001294] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ = 9,16 - 9,04 (м, 1H), 7,74 - 7,63 (м, 1H), 7,37 - 7,20 (м, 2H), 7,12 - 6,99 (м, 1H), 5,40 - 5,38 (м, 1H), 5,28 - 5,25 (м, 1H), 4,52 - 4,14 (м, 4H), 4,09 - 3,88 (м, 2H), 3,34 (шир. с, 4H), 3,26 - 2,98 (м, 4H), 2,49 (шир. с, 6H), 2,12 - 1,84 (м, 8H), 0,85 - 0,74 (м, 3H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 681,3.

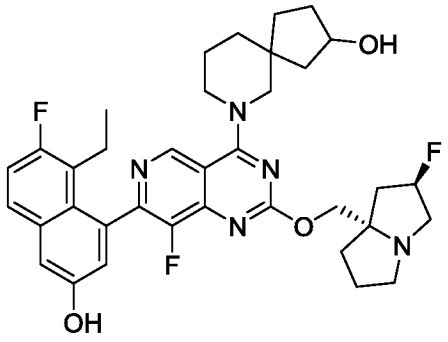
ПРИМЕР 509



4-(4-(2,2-дифтор-7-азаспиро[4.5]декан-7-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

[00001295] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,10 (с, 1H), 8,58-8,46 (м, 1H), 7,70 (дд, *J* = 6,0, 8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,53-5,31 (м, 1H), 4,53-4,36 (м, 2H), 4,33-4,17 (м, 1H), 4,16-3,95 (м, 2H), 3,95-3,79 (м, 1H), 3,63-3,39 (м, 3H), 3,27-3,12 (м, 1H), 2,57-2,34 (м, 3H), 2,28-2,09 (м, 7H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,93-1,66 (м, 6H), 0,87-0,77 (м, 3H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = -76,89 (шир. с, 1F), -88,50--94,55 (м, 1F), -121,07 (шир. д, *J* = 5,7 Гц, 1F), -137,84--141,32 (м, 1F), -173,71 (шир. с, 1F); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 668,5.

ПРИМЕР 510

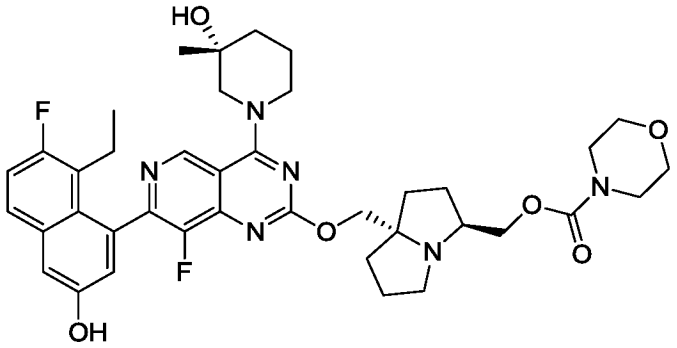


7-(7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-7-азаспиро[4.5]декан-2-ол

[00001296] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 330. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) *δ* = 0,69-0,47 (м, 3 H) 1,15 (с, 1 H) 1,30-1,64 (м, 7 H) 1,71-1,86 (м, 6 H) 2,00-2,15 (м, 4 H) 2,78-2,86 (м, 1 H) 3,01 (с, 1 H) 3,08 (д, *J* =11,6 Гц, 2 H) 3,76 (м, 2 H) 3,93 (с, 1 H) 4,03-4,19 (м, 4 H) 4,42-4,56 (м, 1

H) 5,17-5,38 (м, 1 H) 7,03 (с, 1 H) 7,28-7,40 (м, 2 H) 7,76 (с, 1 H) 8,23 (с, 1 H) 9,12 (с, 1 H) 9,93 (с, 1 H); ЖХМС [M+1] $^{+}$: m/z = 648,3.

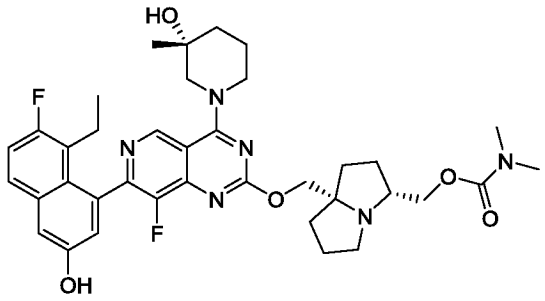
ПРИМЕР 511



((3S,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилморфолин-4-карбоксилат

[00001297] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 313. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,21 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,07 (т, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,71-4,41 (м, 2H), 4,34-4,19 (м, 3H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,06-3,92 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 5H), 3,49-3,42 (м, 4H), 3,10-2,97 (м, 2H), 2,91-2,70 (м, 1H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 3H), 1,87-1,72 (м, 5H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,29 (д, *J* = 10,4 Гц, 3H), 0,88-0,74 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 733,4.

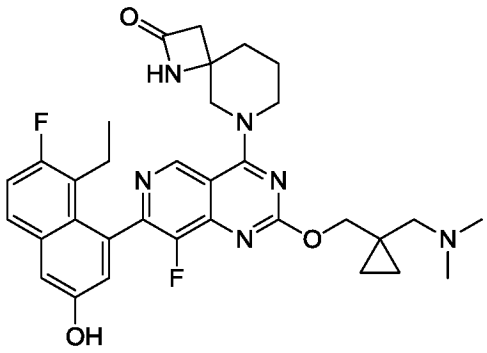
ПРИМЕР 512



((3R,7aS)-7a-(((7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-4-((R)-3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)гексагидро-1H-пирролизин-3-ил)метилдиметилкарбамат

[00001298] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 362. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,21 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,07-7,06 (м, 1H), 4,59-4,49 (м, 2H), 4,39-4,19 (м, 3H), 4,18-3,92 (м, 2H), 3,71-3,55 (м, 1H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,93-2,88 (м, 6H), 2,53-2,39 (м, 1H), 2,30-2,10 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 3H), 1,88-1,63 (м, 6H), 1,30-1,28 (м, 3H), 0,84-0,78 (м, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 691,4.

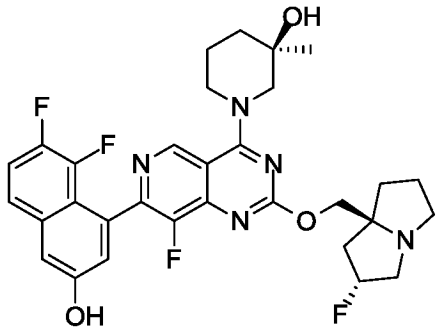
Пример 513



6-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-7-(8-этил-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001299] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 364. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,07 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 5,6, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,21 (м, 4H), 3,96 (дд, J = 13,2, 18,4 Гц, 1H), 3,84 - 3,64 (м, 1H), 2,88 (дд, J = 6,0, 14,8 Гц, 1H), 2,78 - 2,68 (м, 1H), 2,50 - 2,36 (м, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,21 - 2,04 (м, 2H), 2,04 - 1,86 (м, 3H), 0,79 (дт, J = 2,8, 7,2 Гц, 3H), 0,75 - 0,71 (м, 2H), 0,56 - 0,50 (м, 2H); ЖХМС [ИЭР, M+1]: m/z = 603,4.

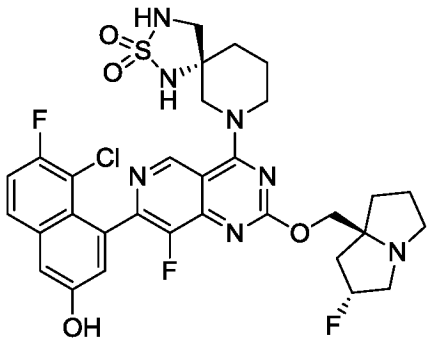
ПРИМЕР 514



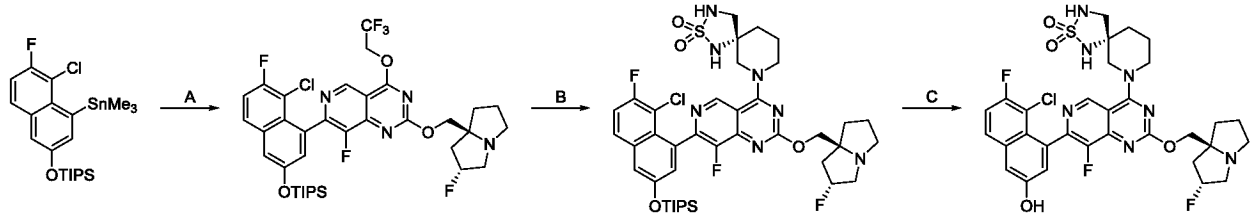
(R)-1-(7-(7,8-дифтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

[00001300] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 133. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,20 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,32 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 5,30 (д, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,53 (шир. д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,37-4,21 (м, 3H), 3,63 (дд, *J* = 2,4, 13,2 Гц, 1H), 3,45 (шир. т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,30-3,12 (м, 3H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,40-2,09 (м, 4H), 2,05-1,71 (м, 6H), 1,29 (д, *J* = 5,2 Гц, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 598,2.

ПРИМЕР 515



(*R*)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7a(5*H*)-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан2,2-диоксид



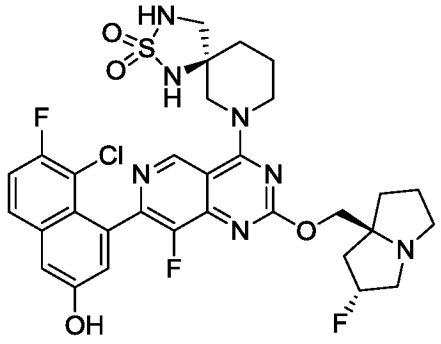
[00001301] Стадия A. 7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7a(5*H*)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (800 мг, 1,0 экв.), ((5-хлор-6-фтор-4-(триметилстаннил)нафталин-2-ил)окси)триизопропилсилана (1,40 г, 1,49 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (133 мг, 0,1 экв.), BINAP (227 мг, 0,2 экв.) и CuI (104 мг, 0,3 экв.) в толуоле (30 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 6 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией препаративной ТСХ (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 14%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 754,9.

[00001302] Стадия B. (*R*)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7a(5*H*)-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан 2,2-диоксид: К раствору 7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7a(5*H*)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (230 мг, 1,0 экв.), (*R*)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (87,3 мг, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (196 мг, 5,0 экв.) и 4Å молекулярные сита (300 мг). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4,

фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (262 мг, неочищенное) в виде желтого масла.

[00001303] Стадия C. (*R*)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5*H*)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К раствору (*R*)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2*R*,7a*S*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7a(5*H*)-ил)метокси)пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (260 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) добавляли CsF (46,6 мг, 1,0 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4, затем смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 × 30 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN; B%: 20%-30%, 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, выход 50,4%) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,81 (ддд, *J* = 3,4, 5,5, 9,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,34 (м, 2H), 7,21 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 5,59 - 5,34 (м, 1H), 4,76 - 4,37 (м, 5H), 3,86 - 3,54 (м, 5H), 3,42 (дд, *J* = 2,4, 11,9 Гц, 1H), 3,22 (дд, *J* = 3,2, 11,9 Гц, 1H), 2,65 - 2,37 (м, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,27 - 2,15 (м, 2H), 2,13 - 1,99 (м, 3H), 1,98 - 1,93 (м, 1H), 1,92 - 1,83 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 690,2.

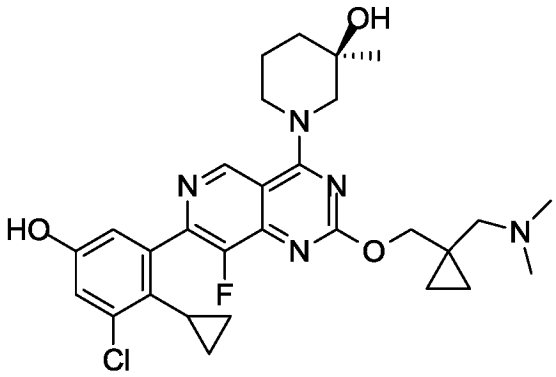
ПРИМЕР 516



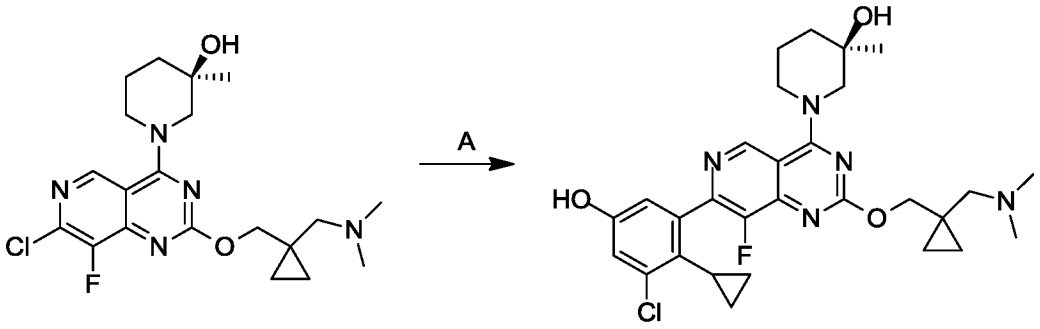
(S)-7-(7-(8-хлор-7-фтор-3-гидроксинафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид

[00001304] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 515. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,12 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,81 (ддд, J = 3,5, 5,5, 9,1 Гц, 1H), 7,47-7,34 (м, 2H), 7,21 (дд, *J* = 2,5, 4,2 Гц, 1H), 5,60-5,37 (м, 1H), 4,77-4,32 (м, 5H), 3,89-3,53 (м, 5H), 3,41 (дд, *J* = 3,1, 12,0 Гц, 1H), 3,22 (дд, J = 3,4, 11,9 Гц, 1H), 2,65-2,40 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,96 (шир. д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 690,2.

ПРИМЕР 517

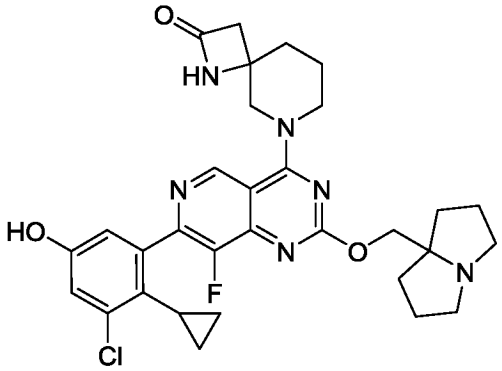


(R)-1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

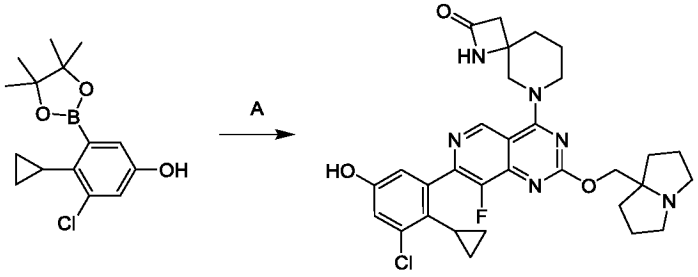


[00001305] Стадия A. (R)-1-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (R)-1-(7-хлор-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ола (100 мг, 1,0 экв.), 3-хлор-4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (104 мг, 1,5 экв.), cataCXium® A Pd G3 (34,4 мг, 0,2 экв.), Cs_2CO_3 (1,0 М, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (1,0 мл) дегазировали и перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN; B%: 13%-43%, 10 мин] и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (53,4 мг, выход 39%) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,24 (с, 1H), 6,97 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,61-4,52 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,60 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,49-3,37 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 2H), 2,79 (с, 6H), 2,22-2,08 (м, 1H), 1,91-1,72 (м, 4H), 1,29 (с, 3H), 0,94-0,88 (м, 2H), 0,79-0,76 (м, 2H), 0,67-0,61 (м, 2H), 0,10-0,07 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 556,2.

ПРИМЕР 518

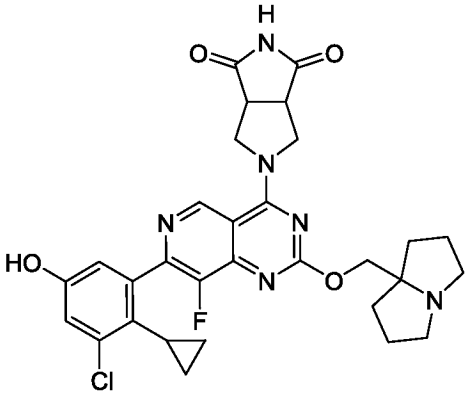


6-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

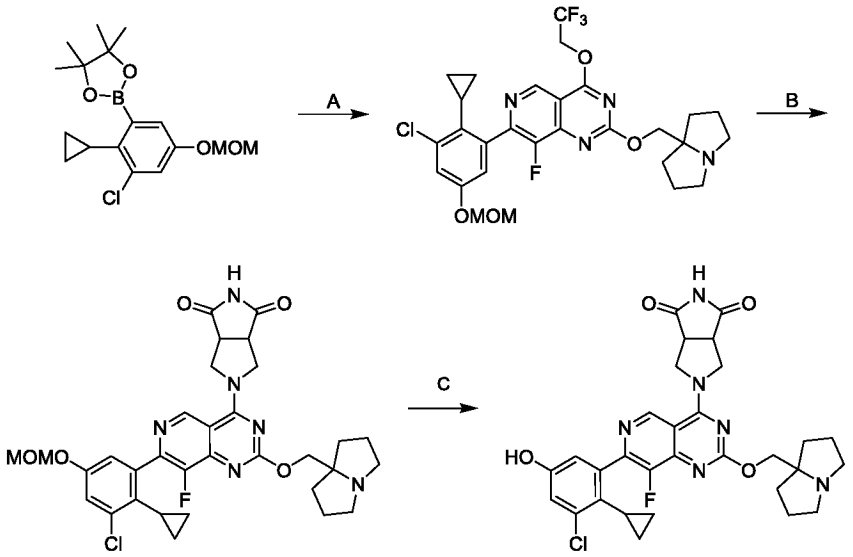


[00001306] Стадия A. 6-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он: К раствору 6-(7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-она (50,0 мг, 1,0 экв.) в CPME (1 мл) добавляли CataCXium A Pd G3 (15,8 мг, 0,2 экв.), 3-хлор-4-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (47,9 мг, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (1,5 M, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 2 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли MeOH (1 мл). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN, B%: 12%-42%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (11,8 мг, выход 17%, соль муравьиной кислоты) в виде желтого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,13 (с, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 6,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 4,69-4,58 (м, 2H), 4,44-4,28 (м, 2H), 4,01 (шир. дд, J = 2,9, 13,0 Гц, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,73-3,60 (м, 2H), 3,26 (тд, J = 6,0, 11,6 Гц, 2H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,36-2,28 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 4H), 2,08 (тд, J = 6,5, 12,6 Гц, 4H), 1,97 (шир. с, 2H), 1,89-1,81 (м, 1H), 0,67-0,47 (м, 2H), 0,13-0,02 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 593,3.

ПРИМЕР 519



5-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион

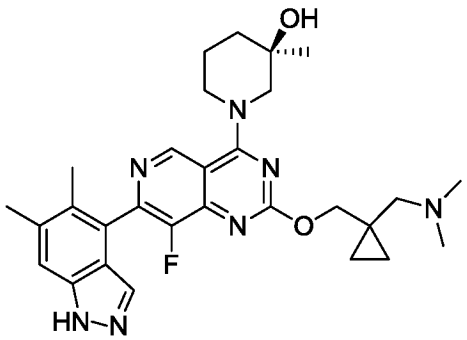


[00001307] Стадия A. 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидин: К раствору 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (600 мг, 1,0 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли 2-[3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (579 мг, 1,2 экв.), K_3PO_4 (1,5 M, 3,0 экв.) и CataCXium A Pd G3 (104 мг, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией [SiO_2, петролейный эфир / этилацетат от 10:1 до 0:1] с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 41%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 597,3.

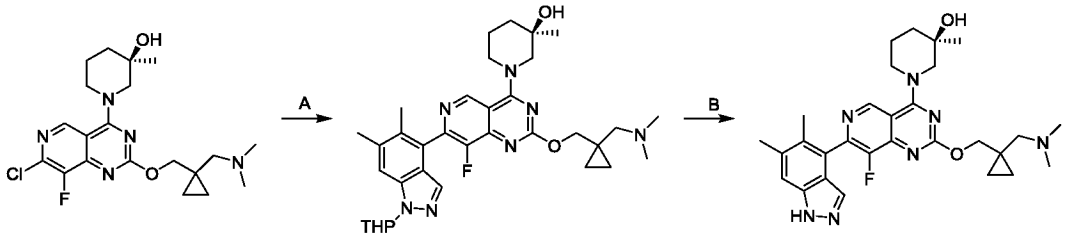
[00001308] Стадия B. 5-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион: К раствору 7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (50,0 мг, 1,0 экв.) и 2,3,3a,6a-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиррол-4,6-диона (14,1 мг, 1,2 экв.) в ДМФА (0,25 мл) и ACN (0,25 мл) добавляли K_3PO_4 (53,3 мг, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 10 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, неочищенное) в виде светло-желтого масла; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 637,4.

[00001309] Стадия C. 5-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-гидроксифенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион: К раствору 5-(7-(3-хлор-2-циклопропил-5-(метоксиметокси)фенил)-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)тетрагидропирроло[3,4-c]пиррол-1,3(2H,3aH)-диона (50,0 мг, 1,0 экв.) в ACN (1,0 мл) добавляли HCl•диоксан (4 M, 102 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN, B%: 8%-38%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг, выход 36%, МУРАВЬИНАЯ КИСЛОТА) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 9,29 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 6,98 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,64 (шир. д, J = 13,9 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,41-4,29 (м, 2H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 2H), 2,15 (тт, J = 6,6, 13,3 Гц, 4H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 1H), 0,69-0,53 (м, 2H), 0,06 (шир. с, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 593,2.

ПРИМЕР 520



(3R)-1-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол

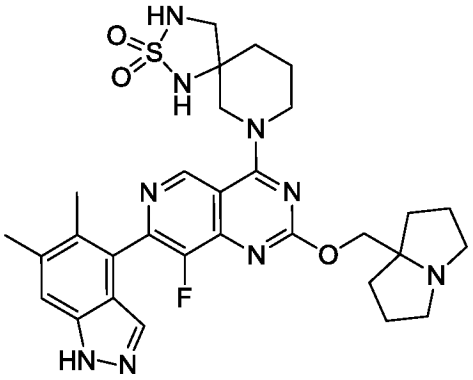


[00001310] Стадия A. (3R)-1-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: Смесь (3R)-1-[7-хлор-2-[[1-[(диметиламино)метил]циклопропил]метокси]-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (120 мг, 1,0 экв.), 5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (111 мг, 1,10 экв.), K_3PO_4 (1,5 М в воде, 0,5 мл, 2,70 экв.) и CataCXium A Pd G3 (20,6 мг, 0,1 экв.) в метоксициклопентане (2 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 4 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (10 мл), а водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 618,5.

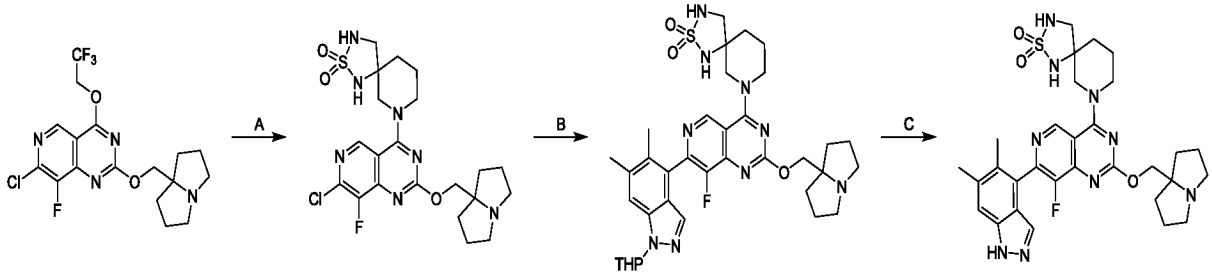
[00001311] Стадия B. (3R)-1-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторпиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-ол: К раствору (3R)-1-[2-[[1-[(диметиламино)метил]циклопропил]метокси]-7-(5,6-диметил-1-тетрагидропиран-2-ил-индазол-4-ил)-8-фтор-пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил]-3-метил-пиперидин-3-ола (120 мг, 194 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,0 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 139 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (60 мл), а pH доводили до 8. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл), органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 × 50 мм × 3 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN, B%: 3%-33% на протяжении 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (45,8 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,30 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H),

7,51 (с, 1H), 4,67-4,53 (м, 1H), 4,49-4,39 (м, 2H), 4,32 (шир. д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 3,62 (дд, *J* = 4,4, 13,2 Гц, 1H), 3,49-3,34 (м, 1H), 3,17-3,02 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,51 (с, 3H), 2,23 (д, *J* = 3,2 Гц, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,91-1,72 (м, 3H), 1,29 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H), 0,96-0,88 (м, 2H), 0,83-0,75 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 534,4.

ПРИМЕР 521



7-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан 2,2-диоксид



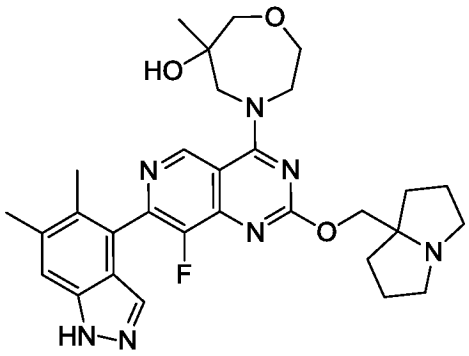
[00001312] Стадия A. 7-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: Смесь 7-хлор-8-фтор-2-((тетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[4,3-d]пиримидина (0,4 г, 1 экв.), 2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксида (200 мг, 1,1 экв.), DIPEA (246 мг, 2 экв.) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в ДМФА (2,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 13 часов в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 512,2.

[00001313] Стадия B. 7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан- 2,2-диоксид: К смеси 7-(7-хлор-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан- 2,2-диоксида (140 мг, 1,0 экв.), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (100 мг, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (1,5 M, 547 мкл, 3,0 экв.) в метоксициклопентане (2,5 мл) добавляли

CataCXium A Pd G3 (20 мг, 0,1 экв.), а смесь дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Смесь разбавляли H_2O (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 2 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией [C18, вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN] с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 706,4.

[00001314] Стадия C. 7-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,2-диоксид: К раствору 7-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-2-тиа-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан- 2,2-диоксида (85 мг, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФУ (1,2 мл) по каплям при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,75 часа. Смесь выливали в ДХМ (10 мл) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) при 0 °C. pH смеси доводили до 9 с помощью твердого Na_2CO_3, поддерживая температуру ниже 10 °C. Смесь экстрагировали ДХМ (4 × 5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиная кислота)-ACN; B%: 7%-37%, 10 минут] с получением указанного в заголовке соединения (66,6 мг, выход 83%, 0,6 соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества; ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,63 (шир. д, *J* = 17,2 Гц, 1H), 7,52 (шир. с, 1H), 4,75 (шир. д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,64-4,54 (м, 2H), 3,82-3,67 (м, 4H), 3,45-3,36 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (дт, *J* = 7,2, 12,0 Гц, 2H), 2,27-2,13 (м, 7H), 2,10-1,87 (м, 6H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 622,4.

ПРИМЕР 522

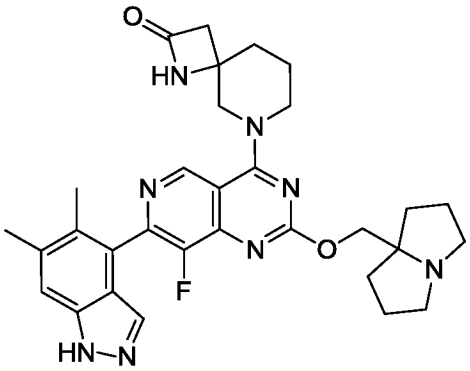


4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-6-метил-1,4-оксазепан-6-ол

26. Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 521. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,67 (шир. д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,67-4,51 (м, 4H), 4,27-4,15 (м, 1H), 4,09-

3,85 (м, 3H), 3,78-3,66 (м, 4H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,26-2,09 (м, 9H), 1,29 (с, 3H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 562,4.

ПРИМЕР 523



6-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-8-фтор-2-((гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-он

[00001315] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для примера 521. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ = 9,21 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,69-4,58 (м, 2H), 4,41-4,39 (м, 1H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 2H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,81-2,73 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,25-2,20 (м, 4H), 2,20-2,11 (м, 4H), 2,11-2,02 (м, 3H), 2,07-1,95 (м, 2H); ЖХМС (ИЭР, M+1): m/z = 571,4.

ПРИМЕР A: Анализ связывания KRas

[00001316] Данный пример иллюстрирует, что иллюстративные примеры соединений по данному изобретению связываются с KRas и способны замещать меченый индикаторный лиганд, занимающий сайт связывания KRas. В данном анализе использовали $KRas^{WT}$, $KRas^{G12A}$, $KRas^{G12C}$, $KRas^{G12D}$, $KRas^{G12R}$, $KRas^{G12S}$, $KRas^{G12V}$, $KRas^{G13D}$ или $KRas^{Q61H}$.

[00001317] Способность соединения связываться с KRas измеряли с помощью анализа замещения TR-FRET. Биотинилированные KRas (соответствующие аминокислотам 1-169, произведенные в Accelegan Inc.) инкубировали с изготовленным на заказ меченным Cy5 индикатором, стрептавидином тербия (Cisbio Inc.) и соединением (1% ДМСО конечная) в буфере (50 мМ HEPES, pH 7,5, 5 мМ $MgCl_2$, 0,005% твин-20 и 1 мМ DTT). После 60-минутной инкубации при высокой температуре реакцию измеряли с помощью BMG LABTECH CLARIO star Plus путем TR-FRET. 100-процентный контроль (POC) определяют с помощью контроля ДМСО, а 0 POC определяют с использованием концентрации контрольного соединения, которая полностью ингибирует связывание индикатора с KRas. Значения POC соответствовали 4-параметрическому уравнению IC_{50}, и приведено значение IC_{50}.

Таблица 2

Связывание с KRas (IC_{50} нМ) иллюстративными примерами соединений формулы (I)

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
1	330	565	866						
2	632	1006	2179						
3	8181	11740	20400						
4	43	21	31				23		
5	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
6	29	19	14	16	20	18	22	21	23
7	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	3	3	3
8	2242	2626	5406						
9	456	333	354						
10	≤2	≤2	3						
11	15510	20810	40130						
12	3	3	4						
13	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
14	29	52	109	58	58	51	51	61	80
15	24	42	81	38	42	37	41	42	52
16	26	39	60	29	31	29	32	33	40
17	746	1488	2227	961	921	1188	956	925	1861
18	23950	4446	6776	7540	4981	8795	6809	9372	13160
19	≥100 000	64510	84320						
20	2395	3398	7389	2779	2982	3178	2967		
21	14850	9727	10720	12570	18800	12710	11430	12570	19430
22	9970	12130	14880			62060			
23	5275	4301	6176			4737			
24	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2		
25	433	633	1312			679			
26	845	1261	2317						
27	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
28	3	≤2	3	≤2	≤2	≤2	3	3	3
29	20540	1965	4382	6198	3114	4319	5842	8190	13860
30	209	800	1271	1758	1452	1287	1743	1999	2900
31	14040	13200	12810						
32	98600	≥100 000	86270						

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
33	6373	6612	10050						
34	11090	14960	≥100 000	48730	53460	34950	28140		
35	12110	2522	1611					1659	4013
36	9	20	24						
37	41	57	93	52	63	56	68	88	88
38	≤2	≤2	≤2						
39	12520	25480	19750						
40	54950	66350	76920						
41	6477	3407	6391						
42	1861	1614	3088						
43	3782	1301	2270						
44	3229	2987	6238						
45	89	189	362						
46	14070	24030	22490					8793	18460
47	63390	70100	≥100 000						
48	18360	20350	24070					16010	19890
49	69970	27940	18940						
50	39000	22590	22670						
51	21	35	69	36	38	35	32	36	50
52	235	25	39						
53	66380	49380	90250						
54	162	321	528						
55	139	212	410			295			
56	2614	3757	8341						
57	≤2	≤2	≤2					3	≤2
58	6	≤2	≤2						
59	≤2	≤2	≤2						
60	≤2	≤2	≤2						
61	≤2	≤2	≤2						
62	3	≤2	≤2					3	≤2
63	3	≤2	4					5	3
64	568	1356	2551	1303	1149	1059	997	1359	1547
65	14090	14990	45130			21030			

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
66	26920	44540	67780						
67	10370	11520	16100			14240			
68	11610	16950	27560						
69	2089	2733	4168						
70	14070	397	215	403	418	224	2857	11660	10840
71	3	≤2	6						
72	14050	10770	14020						
73	5	≤2	≤2						
74	≤2	≤2	3						
75	63100	2393	977			1835			
76	15490	3148	8872						
77	12820	1350	2205	1065	1172	1640	1410	1208	1907
78	677	1532	1759	2198	1242	1263	2676	3797	3297
79	15460	539	650						
80	29790	1595	1475	1576	2566	1253	6843	6313	10670
81	3564	802	1039	759	531	891	864	860	1168
82	≤2	≤2	≤2						
83	392	498	992	735	703	509	1195	1885	1992
84	12740	1864	2499	1647	2073	863	4288	5071	5864
85	44020	3704	2118	2845	4641	2153	4518	4656	10870
86	6901	3098	8490	2245	2391	3078	2408	3001	4775
87	3363	3657	11910	7119	10850	5938	6086	5257	9503
88	30710	2177	4367	1821	4239	2509	7175	9308	14660
89	2283	1021	2600	1252	1548	1061	1399	1811	3272
90	40220	3466	4190	5138	6483	4182	7236	8214	19550
91	≥100 000	12660	2197	12700	17910	11350	14140	36630	31360
92	20760	1718	1976	6549	6867	3411	8804	8557	17330
93	83570	2935	3386	7842	10190	4053	14880	20410	21820
94	4510	146	115	240	368	183	1395	1246	1846
95	54980	4991	3061	4996	4122	3619	3994	7183	10350
96	62940	1944	3191	2497	3229	1947	5709	10730	22110
97	175	189	348	227	272	192	333	297	412
98	1889	3009	6415	2908	4014	2841	3356	3207	4765
99	≥100	3967	16650	13590	21750	8334	32380	59770	98550

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
	000								
100	11810	17290	≥100 000	50370	28810	39930	40320	49290	42010
101	15310	966	615	994	1343	679	3032	4233	2578
102	2289	365	479	634	191	399	1168	769	1178
103	15520	1834	1503	2086	2452	1891	3946	4212	4944
104	7613	2868	2819	1742	2018	2300	2333	3638	3208
105	9051	2806	5925	6703	5754	3511	8005	13840	13810
106	3631	612	1507	722	369	1125	2098	2335	2340
107	10750	3414	4619	6518	6848	3519	8525	8792	8776
108	19720	8102	4192						
109	10160	7426	4113	4275	7389	4250	3991	4340	4944
110	26900	3974	2482	9285	4365	5222	8814	9330	10080
111	2716	2012	3717	2416	2696	1742	2324	3624	3445
112	37540	25940	28120	25320	30990	27470	36620	13260	20740
113	14250	12000	16010	9476	10570	7110	8467	12060	12230
114	4380	2856	3747	2645	2806	2475	2705	29890	43270
115	30890	5804	4636	10530	10860	6558	11600	21170	22290
116	3309	4089	6267	2743	3593	4411	3449	2698	5199
117	31970	11110	10080	9152	11010	6570	9856	5679	8239
118	16100	7531	11350	8142	6237	7451	8554	8813	13960
119	31940	18040	15560	14400	14580	11600	15680	17210	27610
120	≥100 000	≥100 000	≥100 000	33300	85290	19770	34070	≥100 000	≥100 000
121	42820	6637	12320	15460	18580	9100	12990	17330	25370
122	≥100 000	6909	12450	14410	21750	3471	25970	86370	88200
123	4436	3192	7503	3181	2760	2341	3499	3484	4979
124	12620	1507	2190	2068	3869	1483	7022	7821	7135
125	60420	3923	4394	5517	7425	4250	13310	29060	39020
126	67250	≥100 000	18430	13800	3967	9288	5967	7293	7502
127	25080	1698	2578	2681	1715	2192	4220	8699	11080
128	48980	8793	4142	11460	7803	9569	12810	13400	18430
129	2255	2795	4434	2687	2795	2531	3113	2496	4359

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
130	8361	10850	18260	10510	14240	9076	11430	25770	21930
131	14640	8300	2793	4463	9294	3453	8212	6561	7694
132	9	5	6						
133	≤2	≤2	≤2						
134	17	≤2	≤2						
135	31	3	3						
136	3	≤2	≤2						
137	≤2	≤2	3						
138	12	5	5						
139	8	≤2	≤2						
140	≤2	≤2	≤2						
141	≤2	≤2	≤2						
142	14	≤2	≤2						
143	4	≤2	≤2						
144	43	48	96	71	65	77	74	60	82
145	9	6	3						
146	≤2	≤2	3						
147	4	3	3						
148	3	≤2	≤2						
149	4	≤2	3						
150	≤2	≤2	≤2						
151	12	8	9						
152	175	8	10						
153	6	5	10	7	7	7	6	8	7
154	33	28	66	42	43	43	54	34	53
155	118	4	3						
156	≤2	≤2	≤2						
157	12	≤2	≤2						
158	152	78	81	85	69	41	103	83	102
159	39	3	5						
160	15	≤2	≤2						
161	68	7	9	12	15	7	20	16	17
162	31	≤2	3						
163	95	14	17						
164	28	3	3						

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
165	51	7	13	17	17	12	13	13	14
166	7	≤2	≤2						
167	16	≤2	≤2						
168	5	≤2	≤2						
169	4	≤2	≤2						
170	≤2	≤2	≤2						
171	89	3	9						
172	9	≤2	≤2						
173	6	4	6						
174	89	4	13						
175	38	≤2	≤2						
176	108	20	30						
177	3	≤2	≤2						
178	18	7	14						
179	12	4	3						
180	4	≤2	4						
181	29	17	10						
182	9	≤2	≤2						
183	4	4	5						
184	≤2	≤2	3						
185	11	9	9						
186	21	9	10						
187	12	5	6						
188	48	19	23						
189	32	18	18						
190	3	≤2	≤2						
191	9	4	4						
192	≤2	≤2	≤2						
193	≤2	≤2	≤2						
194	≤2	≤2	≤2						
195	16600	4909	1714						
196	≤2	≤2	≤2						
197	≤2	≤2	≤2						
198	86	9	8						
199	3	≤2	≤2						

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
200	≤2	≤2	≤2						
201	≤2	≤2	≤2						
202	≤2	≤2	≤2			≤2			
203	≤2	≤2	≤2						
204	1287	43	21	38	51	20	233	317	283
205	307	8	7	13	16	10	80	69	95
206	≤2	≤2	≤2						
207	17270	6166	13080	18100	46210	11750	26720	30390	46370
208	17450	824	494	1297	2263	677	4011	6246	7154
209	63350	2345	1615	3699	10080	2517	4957	13260	12720
210	≥100 000	2940	37770	66550	≥100 000	43260	≥100 000	≥100 000	≥100 000
211	≥100 000	14680	8034	12240	18720	10400	16940	20220	29830
212	15590	1349	880	2831	6449	3124	8356	10070	17370
213	≥100 000	5573	4252	6194	7252	4198	16840	20540	17690
214	≥100 000	12550	16350	28800	34560	9588	60030	95150	81100
215	≥100 000	17000	8948	26070	23480	17750	33970	47090	57470
216	≥100 000	17890	2571	13750	41050	6302	30890	59030	83190
217	64450	5159	7568	8986	11330	9878	13980	11610	19530
218	65930	2844	6534	14830	23180	6879	28910	≥100 000	84810
219	65290	8833	4777	16210	13130	5652	15020	18130	20180
220	10820	6067	8672	6749	6309	8246	5570	6699	7473
221	586	556	191	271	313	498	284	308	231
222	≥100 000	18230	31250	17790	26890	8984	35880	70090	52900
223	21110	930	665	1357	1801	1189	5601	6870	8654
224	64760	8476	4018	8455	7111	11710	6285	4834	9675
225	21660	6241	9389	14900	9898	8121	16590	23510	26140
226	6070	14070	51930						
227	1242	2430	3056			2718	3386		

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
228	147	148	224	1212	202	1019	2698	465	822
229	85340	3121	2117			4724	36850		
230	38750	7987	9849	11260	19660	10640	28440	35510	23350
231	97900	24560	8681	52100	31620	29610	49370	61490	62320
232	11920	7781	9993	17340	19370	13600	19190	17970	25900
233	6699	4635	5563	2647	7451	6154	4303	7383	5348
234	2022	1603	1846	2302	1764	1622	2640	1979	2587
235	2660	1700	2870	2152	2011	1650	2653	2714	3356
236	2331	623	3352	3395	897	2043	3497	2462	4439
237	9560	7612	9743	5337	8916	7594	4362	8292	6382
238	≥100 000	19350	9182						
239	8653	4934	4812	1978	2212	1608	1830	1640	2673
240	1138	1550	777	586	492	597	478	350	498
241	17150	13610	8624						
242	8032	7632	12950	8192	6226	6956	11010	7859	13620
243	25360	2187	1056	1049	1808	1146	3320	2963	3585
244	18210	3574	3095	1848	3061	2823	5138	4856	5077
245	2991	11710	9831						
246	6414	22140	11260						
247	429	1827	2555	2108	2152	2682	1585	1182	2058
248	6807	9778	10530						
249	7856	1287	424	981	742	979	1061	1280	808
250	7315	3408	3992	3927	3799	6839	3579	3513	5313
251	6831	3870	14580	6125	5753	6401	3841	3784	6246
252	11	17	27	5	8	17	7	6	9
253	67330	4353	4082	3032	3589	2408	6002	14090	7718
254	2839	10830	7908						
255	6227	11010	15130						
256	2416	4536	8144	4627	5308	4048	4031	3796	6017
257	2432	3793	6914	5493	5219	4004	4026	3957	6028
258	320	858	1183	2066	1014	1381	3249	4383	4614
259	158	380	769	1521	649	825	2208	3299	3181
260	61	204	455	294	419	591	864	1173	1062
261	1606	3984	2606	5743	2317	2392	7099	9609	10650

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
262	960	1790	1663				1534		
263	1981	4033	3038	4936	3554	4408	9086	10960	12120
264	8160	13570	9856						
265	5309	2735	1923	3019	2505	3311	2458	2384	3188
266	6061	5255	13860						
267	4369	1712	1719	2496	2074	2253	1565	1367	2430
268	11350	6442	8884						
269	1909	1000	1056	1052	725	608	1063	1494	1826
270	2627	2095	7593			2834	4194		
271	2429	2444	7693				3001		
272	194	130	120	138	132	141	116	134	144
273	5150	2309	5202				3068		
274	375	867	2762				14700		
275	1656	9053	7165				24340		
276	212	303	1215				3219		
277	765	1801	4911				5287		
278	801	1985	1860				3673		
279	34330	3388	3624						
280	≥100 000	≥100 000	≥100 000	≥100 000	≥100 000	9859	≥100 000	≥100 000	≥100 000
281	213	170	81	59	67	75	61	125	51
282	30	15	18	16	15	16	15	18	17
283	97	90	129	97	91	77	113	157	142
284	38	41	58	46	45	44	46	54	50
285	976	864	350	367	359	426	323	447	293
286	313	521	674	370	407	410	608	498	555
287	8169	225	225	648	590	321	838	423	1158
288	53	67	78	95	82	68	89	71	113
289	5610	807	754	607	520	407	818	960	1071
290	582	171	176	183	147	207	276	236	290
291	140	277	439	229	192	161	269	209	218
292	21	61	180	97	26	88	68	55	77
293	10	4	5	5	6	6	6	7	5
294	9	9	15	13	12	13	14	16	14
295	2454	948	593	1801	2385	1896	2851	2873	3259

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
296	4	≤2	≤2						
297	54	≤2	9						
298	1516	133	99						
299	3	≤2	≤2						
300	≤2	≤2	≤2						
301	≤2	≤2	≤2						
302	≤2	≤2	≤2						
303	≤2	≤2	≤2						
304	≤2	≤2	≤2						
305	25	6	14						
306	7	4	4						
307	≤2	≤2	≤2						
308	6	4	10						
309	4	≤2	3						
310	8	≤2	≤2						
311	≤2	≤2	≤2						
312	388	254	203	156	172	212	202	242	280
313	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
314	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
315	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	3	≤2
316	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
317	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
318	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
319	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
320	3	≤2	3	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
321	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
322	≤2	≤2	≤2			≤2	≤2		
323	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
324	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
325	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
326	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
327	≤2	≤2	≤2						
328	9	6	18			9	9		
329	6602	1784	3379			2618	1029		
330	≤2	≤2	≤2			≤2	≤2		

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
331	≤2	≤2	≤2						
332	≤2	≤2	3						
333	≤2	≤2	5						
334	1480	699	738						
335	7827	≥100 000	84490						
336	≤2	≤2	≤2						
337	3	3	5						
338	≤2	3	4						
339	≤2	≤2	≤2						
340	≤2	≤2	≤2						
341	≤2	3	≤2						
342	3	≤2	≤2						
343	≤2	≤2	≤2						
344	138	83	94						
345	5	3	4						
346	≤2	≤2	≤2						
347	3	3	3						
348	6	3	≤2						
349	20	4	7						
350	30	8	8						
351	13	15	11						
352	≤2	≤2	≤2						
353	≤2	≤2	≤2						
354	≤2	≤2	≤2						
355	≤2	≤2	≤2						
356	≤2	≤2	≤2						
357	≤2	≤2	≤2						
358	≤2	≤2	≤2						
359	≤2	≤2	≤2						
360	5	≤2	≤2						
361	≤2	≤2	≤2						
362	3	3	4						
363	201	57	10						
364	≤2	≤2	≤2						

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
365	≤2	≤2	≤2						
366	3	3	9						
367	≤2	≤2	≤2						
368	4	24	11						
369	5	3	4						
370	11	≤2	5						
371	7	≤2	5						
372	56	5	13						
373	5	≤2	≤2						
374	≤2	9	15						
375	44	8	9						
376	16	3	4						
377	≤2	3	12						
378	104	14	25						
379	111	14	34			21	26		
380	275	51	71			54	18		
381	23	11	21			16	5		
382	9	≤2	3						
383	13	3	8						
384	38	12	32						
385	≤2	≤2	≤2						
386	7	5	6						
387	124	130	125	128	113	96	106	130	153
388	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
389	≤2	≤2	3	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
390	≤2	≤2	≤2						
391	≤2	≤2	≤2						
392	≤2	3	3						
393	≤2	≤2	≤2						
394	≤2	≤2	≤2						
395	≤2	≤2	≤2						
396	≤2	3	3						
397	≤2	≤2	≤2						
398	≤2	≤2	≤2						
399	≤2	≤2	≤2						

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
400	≤2	≤2	≤2						
401	≤2	≤2	≤2						
402	≤2	≤2	≤2						
403	6	≤2	≤2						
404	≤2	≤2	≤2						
405	≤2	≤2	≤2						
406	4	5	11						
407	≤2	≤2	≤2						
408	≤2	≤2	≤2						
409	≤2	≤2	≤2						
410	≤2	≤2	≤2						
411	≤2	≤2	≤2						
412	≤2	≤2	≤2						
413	≤2	≤2	3						
414	≤2	≤2	4						
415	≤2	40	3						
416	≤2	≤2	≤2						
417	≤2	≤2	≤2			≤2	≤2		
418	≤2	≤2	3						
419	3	3	8						
420	3	≤2	4						
421	3	≤2	≤2						
422	7	≤2	5						
423	≤2	≤2	≤2						
424	3	4	8						
425	≤2	≤2	≤2						
426	≤2	≤2	≤2						
427	≤2	≤2	≤2						
428	≤2	≤2	≤2						
429	2456	4438	8253						
430	6452	4764	8774	6824	7717	7825	8049	5493	8858
431	9624	15880	34430	19620	19670	17850	19720	13300	22220
432	1139	1930	3036	2267	2405	2413	2476	1675	2808
433	8780	10030	15370						
434	2203	3209	4510	5619	3523	3480	5130	6601	9266

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
435	3886	5440	6857	4911	5636	4839	4452	2062	6096
436	798	652	331	204	217	271	193	212	173
437	1432	2681	2764	1359	904	1401	715	754	897
438	238	239	99	109	106	130	95	117	87
439	7966	5785	2833	2145	2258	2528	2035	2435	1905
440	510	844	1722	758	690	550	714	767	940
441	3	≤2	≤2						
442	≤2	≤2	≤2						
443	53010	4206	6379	8474	6309	8200	18790	22220	32610
444	5	≤2	≤2						
445	4	≤2	≤2						
446	4	≤2	4						
447	1100	744	964	665	587	608	557	578	752
448	87	54	61	59	49	53	53	62	60
449	8394	3659	4382	5620	4163	3604	4072	5528	6403
450	250	238	344	356	276	235	335	481	388
451	2577	2856	4173	3123	2061	1902	2271	1994	3814
452	4	≤2	≤2						
453	274	569	1119	559	459	484	467	503	679
454	105	191	421	176	167	157	163	200	213
455	6352	5153	4506	5987	8171	8469	11720	13070	11620
456	48800	10680	6371						
457	31	6	10						
458	15	39	172	97	28	75	53	46	67
459	537	766	1006	815	821	822	688	586	793
460	2322	1469	548	760	759	916	693	763	664
461	≤2	≤2	≤2						
462	880	350	418	321	311	430	493	393	567
463	6494	3064	1362	1549	1401	2145	2402	1908	1685
464	986	469	513	507	355	459	661	506	717
465	15640	6097	10060						
466	2323	1656	2255	3312	2135	2313	2684	3579	3508
467	915	651	1015	968	1136	1110	1477	1800	1648
468	2876	2311	2902	2807	2482	2406	3018	4191	5109
469	127	105	149	180	146	135	196	256	231

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
470	406	355	503	347	341	348	475	565	663
471	309	427	1072	332	391	459	362	319	451
472	6	16	18						
473	11	8	14	8	9	9	10	11	11
474	8598	1751	3628	2953	3452	2386	6166	5974	6350
475	8546	1455	2621	3676	2748	2749	4600	7516	8141
476	≤2	≤2	4						
477	≤2	≤2	≤2						
478	≤2	≤2	5						
479	5	4	12						
480	38	7	6						
481	4	4	7						
482	≤2	≤2	3						
483	≤2	≤2	≤2						
484	23	28	48						
485	9	≤2	3						
486	336	170	186						
487	14	5	6						
488	22	27	51						
489	221	151	310						
490	≤2	≤2	3						
491	4	4	6						
492	84	15	14						
493	130	12	9						
494	3	≤2	≤2						
495	8	≤2	7						
496	24	11	6						
497	13	3	≤2						
498	5	3	3						
499	27	8	6						
500	235	104	103						
501	606	169	176						
502	638	457	607						
503	305	82	124						
504	≤2	≤2	≤2						

Пр. №	G12D	G12V	G12R	G12A	G12S	G12C	WT	G13D	Q61H
505	≤2	≤2	≤2						
506	≤2	≤2	≤2						
507	≤2	≤2	4						
508	5	12	14						
509	6	6	12						
510	10	8	9						
511	≤2	≤2	≤2						
512	5	5	8						
513	≤2	≤2	3						
514	≤2	≤2	≤2						
515	≤2	≤2	≤2						
516									
517	≤2	3	6						
518	≤2	≤2	≤2						
519	≤2	≤2	≤2						
520	692	614	1749						
521	4	≤2	3						
522	292	390	759						
523	166	129	217						

ПРИМЕР B: Ингибирование KRas фосфорилирования ERK иллюстративными примерами соединений формулы (I)

[00001318] Данный пример иллюстрирует, что иллюстративные примеры соединений по данному изобретению ингибируют фосфорилирование ERK ниже по ходу от KRas WT, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D, Q61H.

[00001319] Клетки AsPC-1 (G12D, ATCC CRL-1682), A549 (G12S, ATCC CCL-185), HCT116 (G13D, ATCC CCL-247) выращивали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки и пенициллина/стрептомицина. Клетки NCI-H358 (G12C, ATCC CRL-5807), NCI-H460 (Q61H, ATCC HTB-117), NCI-H727 (G12V, ATCC CRL-5815), MKN1 (WTdep, JCRB JCRB0252), PSN-1 (G12R, ATCC CRM-CRL-3211) выращивали в среде RPMI с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 10 мМ HEPES, 10 мМ пирувата натрия и пенициллина/стрептомицина. Клетки высевали в черные лунки с прозрачным дном, обработанные тканевой культурой 96-луночные планшеты (Corning, 3904) при плотности 20 000 клеток/лунку и оставляли для прикрепления на 12-14 часов. Затем добавляли разбавленные соединения в конечной концентрации 0,5% ДМСО. Через

3 часа добавляли 50 мкл 4,0% формальдегида, а планшеты инкубировали при температуре окружающей среды в течение 20 минут. Затем содержимое планшетов отбрасывали, а планшеты пропитывали 150 мкл ледяного 100% метанола в течение 10 минут. Неспецифическое связывание антител с планшетами блокировали с помощью 100 мкл блокирующего буфера Odyssey (LI-COR Biosciences, 927-60010) в течение 1 часа при комнатной температуре.

[00001320] Количество фосфо-ERK определяли с использованием антитела, специфичного к фосфорилированной форме ERK, и сравнивали с количеством GAPDH. Первичные антитела, используемые для обнаружения, добавляли следующим образом: Фосфо-ERK (Cell Signaling CS-9101), разведенный 1:500, и GAPDH (Millipore MAB374), разведенный 1:5000 в блокирующем буфере Odyssey + 0,05% твин 20. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4 °C. Планшеты промывали 3 раза 150 мкл PBS + 0,1% твин 20.

[00001321] Вторичные антитела, используемые для визуализации первичных антител, добавляли следующим образом: Goat Anti-Rabbit-800 (LI-COR, 926-32211) и Goat Anti-Mouse-680 (LI-COR, 926-68070) разбавляли 1:800 в блокирующем буфере Odyssey + 0,05% твин 20 и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали 3 раза 150 мкл PBS + 0,1% твин 20. Планшеты визуализировали сухими на планшет-ридере Li-COR Odyssey CLX.

[00001322] Сигнал фосфо-ERK (Thr202/Tyr204) нормализовали к сигналу GAPDH для каждой лунки и рассчитывали процент контрольных значений ДМСО. Значения IC50 получали с использованием 4-параметрической аппроксимации кривой доза-эффект.

Таблица 3

Ингибирование (IC_{50}, нМ) KRas-опосредованного фосфорилирования ERK, иллюстративные примеры соединений формулы (I)

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
4	519							
5	9	29	3	681	11	12	23	6
7	802	530	32	3592	1094	416	627	199
10	297							
12	497							
13	18	44	10	773	140	13	42	11
14	847	4585	1383	≥10 000	≥10 000	≥10 000	1594	725
15	731	≥10 000	1255	≥10 000	3635	≥10 000	5157	495

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
16	654	≥10 000	802	≥10 000	1758	113	2176	1179
24	1684	4725	406	3687	≥10 000	2825	1368	454
27	45	232	20	2924	300	33	88	22
28	78	308	24	≥10 000	523	54	153	60
36	1544	3387	1181	≥10 000	2151	557	1610	1127
37	2213	≥10 000	1674	≥10 000	8947	≥10 000	4358	1719
38	966	1187	143	7617	3274	573	814	324
51	586	7226	873	≥10 000	2638	≥10 000	3719	715
57	82	115	22	4143	668	119	1075	50
58	24	242	23	1312	455	111	1457	24
59	577	769	107	≥10 000	3562	296	1272	176
60	3892	1265	230	≥10 000	5533	1031	3600	389
61	306	1109	46	≥10 000	699	550	518	162
62	591	178	7	≥10 000	87	154	410	24
63	15	56	5	1043	139	38	44	27
71	4734	2237	140	≥10 000	≥10 000	2170	1947	361
73	3494	756	23	≥10 000	191	176	128	98
74	72	355	8	≥10 000	63	55	662	10
82	18	65	10	1741	25	180	216	3
132	104	≥10 000	27	≥10 000	≥10 000	206	≥10 000	131
133	156	612	171	≥10	55	49	650	41

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
				000				
134	≥10 000	≥10 000	178	≥10 000	1489	666	≥10 000	48
135	2061	≥10 000	53	≥10 000	2458	647	3272	37
136	351	181	7	≥10 000	19	75	631	4
137	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	2035
138	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000
139	≥10 000	≥10 000	307	≥10 000	≥10 000	7514	≥10 000	115
140	27	28	2		1	9	17	11
141	210	≥10 000	282	≥10 000	875	1108	≥10 000	88
142	2866	≥10 000	45	≥10 000	≥10 000	212	6959	78
143	≥10 000	≥10 000	300	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	527
145	≥10 000	≥10 000	258	≥10 000	≥10 000	847	≥10 000	379
146	22	≥10 000	22	2526	1057	204	1003	15
147	≥10 000	≥10 000	65	≥10 000	1951	383	≥10 000	79
148	105	260	76	3785	550	68	≥10 000	15
149	9	206	16	1758	83	71	292	10
150	435	626	13	≥10 000	45	362	996	4
152	≥10 000	≥10 000	6290	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000
153	233	500				306		
154		≥10 000		≥10 000	8447		1455	840

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
155	1724	2666	196	≥10 000	≥10 000	399	≥10 000	329
156	335	189	14	≥10 000	33	141	323	10
157	751	4725	31	≥10 000	448	585	893	31
159	≥10 000	1997	133	≥10 000	4070	1508	2112	139
160	5520	727	146	≥10 000	974	471	1597	149
162	4526	4166				6769		
164	≥10 000	≥10 000	207	≥10 000	≥10 000	6825	≥10 000	602
165	≥10 000	≥10 000	412	≥10 000	≥10 000	2923	≥10 000	701
166		≥10 000		≥10 000	≥10 000		≥10 000	328
167	6763	1252				623		
168		1805		≥10 000	≥10 000		821	156
169	2892	1807				931		
170		3395		≥10 000	≥10 000		2353	470
171		≥10 000		≥10 000	≥10 000		≥10 000	≥10 000
172	481	192				79		
173	180	304				145		
174		≥10 000		≥10 000	4952		≥10 000	1288
175	1725	756				675		
176	≥10 000	3954	701	≥10 000	≥10 000	3511	≥10 000	1254
177		≥10 000		≥10 000	764		1699	54
178	606	2110				728		

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
179	785	675				274		
180	205	623				113		
181	1543	1613				584		
182	547	355				157		
183	399	720				137		
184	66	201				30		
185	306	481				424		
186	1593	1062				592		
187	470	550				133		
188	2067	2136				478		
189	1241	1426				377		
190	189	272				62		
191	665	714				230		
192	90	191				51		
193	94	133	4		12	44	63	41
194	92	89	7			65		
196	361	452				48		
197	144	841	11			293		
198	2686	1754				803		
199	1318	798				314		
200	47	67	3		3	22	21	13
201	91	110	2			100		
202	60	159	3			74		
203	8014	1266				758		
206	6961	3330				3384		
296	2195	2085				619		
297	3430	450				660		
298	≥10 000	≥10 000	2712	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000	5008
299		126		≥10 000	108		333	29
300	251	372	37			71		
301	216	520	15			416		
302	152	360	5			193		

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
303	3288	3687				4115		
304	1369	2576				804		
305	≥10 000	≥10 000				≥10 000		
306	405	461				306		
307	117	215				11		
308	489	627				372		
309	176	272				59		
310	≥10 000	3372				3793		
311	738	2603				501		
386	1185	1024				299		
388		16				16		
441	119	139				70		
442	134	234				124		
444	2438	1736				656		
445	1615	2934				1189		
446	3669	2500				2194		
452	182	793				154		
457		3954				9409		
459	9936	≥10 000				≥10 000		
473		320				325		

ПРИМЕР C

Ингибирование фосфорилирования KRas ERK (HTRF) иллюстративными примерами соединений формулы (I)

Анализ Cisbio HTRF Advanced pERK № по каталогу 64AERPEH

- Клетки: MKN1, PSN1

Методика:

- День 1: Посев 6000 клеток/лунку -25 мкл/лунку в 384-луночном планшете с белым твердым дном; RPM1_10% FBS. Инкубирование в течение ночи при 37 °C/5% CO2.

- День 2: Эхо-перенос 25 нл 10 мМ соединения 10-точечного разведения в соотношении 1:3 (Cf = 10 мкМ) и инкубирование в течение 3 часов при 37 °C/5% CO2.
- Добавьте 8,5 мкл/лунку 4X буфер для лизиса/25X блокирующий реагент (среда не отбрасывается) и инкубируйте в течение 30 мин при температуре окружающей среды на шейкере.
- Добавьте смесь конъюгатов 1X-pERK-D2 и 1X-pERK-K по 4,25 мкл/лунку, разведенных в буфере для детекции, всего 8,5 мкл/лунку.
- Инкубируйте в течение 4 часов при комнатной температуре закрытыми.
- Считайте HTRF, используя ClarioStar

➢ Клетки: ASPC1, H727, A549, H460, HCT116, H358

Среда для культивирования/анализа: RPMI-1640 + 10% FBS

Методика:

Высевание клеток

1. Для сбора клеток из колбы с использованием 0,05% раствора трипсина/ЭДТА. Добавьте 10 мл среды, чтобы остановить трипсинизирование. Пипетируйте клетки в коническое дно 50 мл центрифужной пробирки и центрифугируйте 5 мин x 1000 об./мин.
2. Повторно суспендируйте клеточный осадок в среде, подсчитайте количество клеток, а затем отрегулируйте плотность клеток, используя свежую среду.
3. Высейте 6000 клеток в планшет для культивирования клеток с 50 мкл среды.
4. Инкубируйте клеточный планшет в течение ночи в инкубаторе при 37 °C, 5% CO2.

Титрование соединений

1. Используйте Tecan для завершения добавления соединения. Концентрации соединений начинаются с 10 мкМ, 3-кратное разведение и 10 доз. Конечная концентрация ДМСО составляет 0,8%. Введено 0,2 мкМ траметиниба в качестве минимального контроля.
2. Инкубируйте планшет для клеток в течение 3 часов в инкубаторе.

Детекция набором cisbio pERK HTRF

1. Разбавьте 1 объем 4x лизирующего буфера 3 объемами деионизированной воды. Затем добавьте 100-кратный блокирующий реагент. Держите буфер для лизиса на льду.
2. В конце обработки соединением снимите среду.

3. Добавьте 35 мкл буфера для лизиса на лунку с помощью Multidrop Combi. Затем поместите на мешалку для планшетов, встряхивая при 300 об./мин при 4 °C в течение 40 мин.

4. Приготовьте буфер антител HTRF. Для каждого планшета смешайте 50 мкл d2-конъюгата антител с 950 мкл буфера для детекции. Аналогичным образом смешайте 50 мкл антитела Cryptate с 950 мкл буфера для детекции. Затем смешайте два разбавленных антитела вместе.

5. Внесите 3,4 мкл буфера для антител в лунки пустого планшета. Закройте герметично планшет и отцентрифугируйте планшет 30 сек x 1000 об./мин.

6. В конце лизиса при 4 °C отцентрифугируйте планшеты с лизатом 3 минуты x 1500 об./мин.

7. Используйте Bravo для переноса 13,6 мкл лизата из планшета для клеточных культур в планшет для анализа. Затем инкубируйте планшет для анализа в течение 2 ч при комнатной температуре.

8. В конце инкубации считайте планшет на Envision после центрифугирования планшета 30 сек x 1000 об./мин.

Таблица 4

Ингибирование (HTRF IC_{50}, нМ) KRas-опосредованного фосфорилирования ERK, иллюстративные примеры соединений формулы (I)

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
4		943	113	≥10 000				
5	2	6	1	364	2	5	10	2
10			13	3341				
12			26	≥10 000				
13	4	13	5	1090	43	27	33	
16			275	≥10 000				
25	≥10 000	≥10 000						
26	≥10 000	≥10 000						
28	20	159	21	7246	156	101	155	
57	32	55			175	119	2011	

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
58	75	45				69	179	
61	126	250				336	1644	
63	4	28			19	21	63	
71	2103	1924						
74	65	84				151	336	
82	15	16	6	2325	15	22	106	10
132	623	912						
133	144	246					360	
136	318	52				83	243	
140	7	4	1	922	2	4	7	
141	641	2134						
146	92	400				327	607	
148	59	110				132	2209	
149	25	111			290	180	276	
150	66	12				167	115	
156	125	72				143	349	
162			187	≥10000				
167			3	≥10000				
169			100	≥10000				
172	96	26	41	≥10000		32	170	6
173	56	263	42	5542		176	454	95
175			39	≥10000				
178			49	≥10000				
179			10	6955				
180			10	6905				
181			139	6701				
182			5	6896				
183			2	4234				
184	7	90	7	1228	44	39	91	15

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
185			17	4837				
186			108	≥10000				
187			38	≥10000				
188			77	≥10000				
189			29	5543				
190			11	4990				
191			15	5847				
192			4	7340				
193	8	36	7	3789	44	42	82	
194	20	34	3	1346	63	55	686	4
196	97	167	39	314		33	114	31
197	57	348	23	≥10000		183	620	112
198			183	≥10000				
199			7	≥10000				
200	3	6	2	1010	5	5	11	
201	23	42	15	2388	223	118	187	12
202	7	33	5	2493	9	28	47	4
203			35	3711				
206			34	≥10000				
296			53	≥10000				
297			154	≥10000				
300	38	89	7	1378				14
301	54	199	14	3928		216	456	46
302	31	82	3	2533	65	120	179	26
303			358	≥10000				

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
304			29	≥10 000				
306			57	6803				
307	58	85	5	106		12	33	15
308	155	278	40	≥10 000			284	
309	54	37	2	8328	113	57	26	26
311			15	≥10 000				
313	13	28	7	2120	38	38	42	4
314	9	21	3	407	19	14	21	2
315	20	20	5	1959	28	34	24	5
316	8	32	1	2040	51	69	30	9
317	40	46	20	3931	197	287	98	985
318	133	69	13	877		65	60	
319	433	808	120	≥10 000			6358	
320	115	82	10	5182		100	65	
321	16	30	3	7757	99	71	39	7
322	484	255	32	9090			300	
323	8	8	2	600	19	11	22	2
324	35	22	3	1442	95	99	61	14
325	49	45	17	5152		61	56	164
326	10	26	8	≥10 000	138	253	274	18
327	23	98	14	6687	238	206	381	10
328	1719		271	≥10 000			1278	
329	≥20 000		≥10 000	≥10 000			≥20 000	
330	29	61	8	305	84	52	57	11
331	4	35	1		6	16	27	3
332	6	31	2	710	13	22	48	3
333	603	2108	425	≥10 000			9189	

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
336	32	129	4	4120	75	162	208	59
337	514	395	49	1843			438	
338	695	377	24	2878			487	
339	48	72	12	≥10000	557	991	826	95
340	39	149	26	≥10000	353	373	999	55
341	472	1036	86	≥10000			1320	
342	23	46	4	2245	167	203	470	62
343	60	24	4	5928	91	128	128	7
344	3407	4815	796	≥10000				
345	83	138	13	8785		82	296	20
346	99	113	11	7392		166	133	57
347	118	73	98	4458		127	195	
348	275	273	7	≥10000			245	
349	475	1856	149	≥10000			2251	
350	241	334	209	≥10000			797	
351	228	551	48	7176	185	182	346	
352	948	1267	46	≥10000				
353	7	34	24	4807	80	149	396	19
354	14	48	14	≥10000	65	304	623	17
355	8	30	17	6773	140	270	471	16
356	16	63	40	9301	232	458	767	20
357	13	63	71	7478	576	805	1354	27
358	12	15	4	9767	44	131	167	3
359	345	782	60	4095			576	
360	49	62	2	9186		54	140	19
361	8	49	3	6817	122	85	231	17

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
362	73	313	37	5130	629	404	763	113
363	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000				
364	121	578	26	≥10 000	219	117	645	
365	17	24	10	2856	11	17	77	6
366	60	185	11	5531		108	321	61
367	505	244	58	≥10 000			375	
368	4683	617	191	≥10 000				
369	1341	471	294	≥10 000				
370	2985	516	330	≥10 000				
371	≥20 000		387	≥10 000			9341	
372			660	≥10 000				
373	4066		103	≥10 000			3841	
374	9382						≥10 000	
376	≥10 000						6491	
377	≥10 000	7783	2298	≥10 000				
378	≥10 000						≥10 000	
379	≥20 000		≥10 000	≥10 000			≥20 000	
380	≥20 000		1103	≥10 000			3215	
381	≥20 000		282	≥10 000			741	
382	≥10	5899	781	≥10				

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
	000			000				
383	≥10 000						≥10 000	
384	≥10 000	≥10 000						
385	≥10 000	4648	421	≥10 000				
386			44	2877				
388	14	5	8	409	18	21	9	1
389	268	970	95	≥10 000			1090	
390	195	16	8	748	114	175	190	
391	61	74	12	3987		143	563	22
392	1184	1371	336	6019			2250	
393	68	24	8	449	133	110	68	20
394	158	368	46	≥10 000	567	1072	1715	
395	477	1377	299	≥10 000				
396	3075	7481	525	≥10 000				
397	903	1000					1460	
398	25	26	7	6694	102	387	348	10
399	3	16	1	357	14	18	23	4
400	27	87	7	3538	62	41	113	9
401	162	253	82	9961			1146	
402	12	14	3	514	34	51	46	4
403	426	79	20	3815	96	182	487	
404	136	822	55	≥10 000			1375	
405	238	114	45	6734	247	155	2214	
406	880	748	306	≥10 000				
407	27	15	15	1333	27	26	41	3
408	721	570	351	≥10				

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
				000				
409	398	593	94	≥10 000			1176	
410	365	603	157	3146			602	
411	63	83	40	146		48	92	9
412	19	51	34	5981	242	413	586	11
413	479	408	33	2530			484	
414	1334	269	32	3475			514	
415	548	903	46	≥10 000			2557	
416	141	83	3	1305		283	2194	
417	182	57	20	110		63	79	
418	25	32	3	596	74	52	60	11
419	71	154	14	3481		182	319	58
420	859	366	56	≥10 000			1313	
421	61	26	4	1498	39	73	70	16
422	430	112	26	1813		303	539	
423	556	2218	110	≥10 000				
424	817	1300	95	2815				
425	42	37	5	921	54	99	73	12
426	652	1220	264	≥10 000				
427	32	59	84	7684	379	878	916	52
428	339	425	28	3280	183		896	
441			6	2884				
442			9	2847				
444	1690	1161	37	≥10 000	734	1559	1761	
445			8199	≥10 000				
446			786	≥10 000				
452	204	165	41	4084	224	639	1512	

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
461	1148	239	18	3759			172	
472	89	406	80	9295		414	1072	231
476	36	148	14	3592		99	275	35
477	61	456	67	≥10 000	865	1571	2835	180
478	192	871	80	≥10 000	1247	713	5434	
479	203	115	328	≥10 000		987		
480	240	100	6	≥10 000	215	47	111	
481	387	643	49	5411		827	3150	
482	546	128	26	≥10 000	390	124		
483	890	339	83	≥10 000		1589		
484	4859	3034	1059	≥10 000				
485	6623	1221						
486	≥10 000	≥10 000						
487	≥10 000	4993						
488	≥10 000		≥10 000	≥10 000				
490	395	205	41	≥10 000	298	305	368	
491	1705	1532	182	≥10 000				
492	3519		254	≥10 000				
493	≥10 000		622	≥10 000				
494	354	795	135	≥10 000		982	2169	

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
495	1350	1821						
496	95	407	68	8288	261	245	525	117
497	987	503	43	≥10 000				
498	47	64	13	≥10 000	48	66	168	21
499	109	100	13	≥10 000	145	162	474	
500	1103	1898	239	≥10 000				
501	2064	3234	225	≥10 000				
502	2102	6458	1938	≥10 000				
503	≥10 000	≥10 000	≥10 000	≥10 000				
504	4	6	8	4834	11	53	81	2
505	14	50	31	≥10 000		327		16
506	302	2221	703	≥10 000		8909	≥10 000	
507	25	262	7	1952	345	179	341	40
508	1552	2191						
509	144	338	89	6139	211	206	314	
510	186	388	73	5103	515	397	954	
511	8	25	2	1041	23	27	45	6
512	55	80	14	2827	68	130	291	53
513	1313	869	221	≥10 000				
514	15	19	5	859	20	60	30	11
515	35	19			36	19	24	7
516	9316	5686						
517	203	321	42	≥10 000				
518	≥10	9212						

Пр. №	AsPC-1	H727	MKN1	PSN1	A549	H460	HCT116	H358
	000							
519	≥10 000	≥10 000						
520	≥10 000	≥10 000						
521	≥10 000	≥10 000						
522	≥10 000	≥10 000						
523	≥10 000	≥10 000						

ПРИМЕР D: Антипролиферативная активность ингибиторов Pan-KRas в отношении мутаций, придающих устойчивость к адаграсибу

[00001323] Для проверки антипролиферативной активности прототипа ингибитора pan KRas в отношении мутаций, придающих устойчивость к адаграсибу, фибробласты мыши 3T3 трансдуцировали ретровирусами, экспрессирующими различные сконструированные мутантные конструкции KRas человека. Клетки отбирали с помощью пуромицина для отбора клеток, которые были успешно трансдуцировали ретровирусом, и высевали на чашки со сверхнизким прикреплением, причем клетки росли в виде трехмерных культур. Клетки обрабатывали серийными разведениями MRTX849 или примера 5 и рассчитывали значения 50% ингибирующей концентрации (IC50) (таблица 5). Пример 5 продемонстрировал активность в отношении многочисленных мутаций кодона 12, включая мутацию G12W, которая, как предсказано, возникает в результате замены одного нуклеотида в кодоне 12 цистеина.

Таблица 5

Значения IC50 для ингибитора KRas G12C MRTX849 и ингибитора Pan KRas, пример 5, в 5-дневном анализе жизнеспособности клеток 3T3, сконструированных для экспрессии мутаций устойчивости к MRTX849

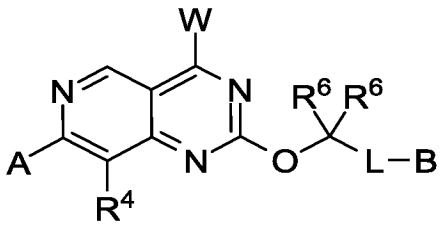
	MRTX849 (нМ)	Пример 5 (нМ)
G12A	>3000	32
G12C	16,62	28,1
G12D	>3000	20,25

G12R	>3000	1742
G12V	>3000	94
G12W	>3000	50
G13D	>3000	610
Q61H	>3000	58

[00001324] Хотя данное изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, путей применения или адаптаций настоящего изобретения, следуя, в целом, принципам настоящего раскрытия и включая такие отклонения от настоящего раскрытия, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным в настоящем документе выше и далее в объеме прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



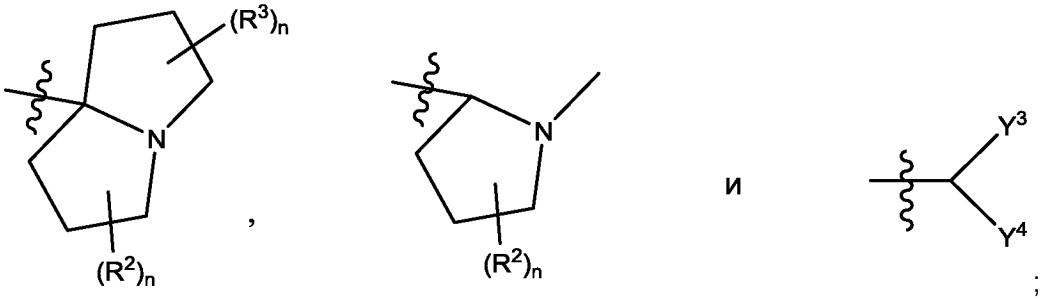
Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой:

A представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен 1–4 R^1;

B выбран из:

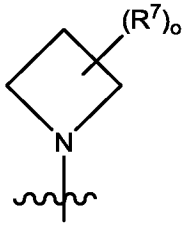


;

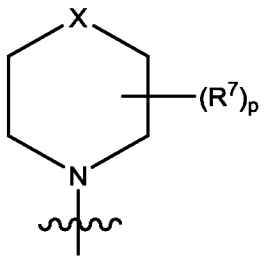
Y^1 представляет собой водород, L-гидрокси, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-алкокси, необязательно замещенный 1–4 R^8, галоген, L-C3-C6 циклоалкил, необязательно замещенный 1–4 R^9, L-гетероарил, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-арил, необязательно замещенный 1–4 R^8, L-C(O)-NH_2, и L-гетероцикл, замещенный 1–2 оксо (=O) или оксосодержащий заместитель и необязательно дополнительно замещенный 1–2 R^8;

Y^2 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

или Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



или

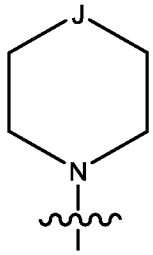


где X выбран из: связи, -S-, -O-, -N< связи с конденсированным кольцом, $-CH_2-$, $-CH_2-N-$, $-CH_2-N-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-$ и $-S-CH_2-$;

Y^3 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

Y^4 представляет собой водород или C1-C4 алкил;

или Y^3 и Y^4 соединяются с образованием:



где J выбран из: связи, -O-, -NH-, $-CH_2-$, -C(C1-C3 алкила)$_2$-, -CH(C1-C3алкила)- и -N(C1-C3 алкила)-;

каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1-C4 алкил, -S-C1-C3 алкил, C2-C4 алкенил, C2-C4 алкинил, C2-C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1-C3 галогеналкил, -O-C1-C3 галогеналкил, -S-C1- C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галогенC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-OC(O)N$(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-OC(O)N$(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил, или два R^5 соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидрокси, C1-C4 гидроксиалкил или гетероарил,

или два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, C1-C3 галогеналкил, $-L-NH_2$,

-NH(C1-C3 алкил), -N(C1-C3 алкил)$_2$, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R^{10})$_2$, -NHC(O)H , -CN, арил, -$(CH_2)_{1-2}$S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -NH-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -O-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, S(O)$_2$$R^{10}$ или гетероарил, или гетероцикл, необязательно независимо замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила, -CN и C(O)NH_2,

два R^7 на одном и том же атоме необязательно соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, где указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галоген, гидрокси, C1-C3 алкила и -O-(C1-C3 алкила),

два R^7 на соседних атомах соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков;

каждый R^8 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, -N(R10)$_2$, -N(R10)C(O)R10, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R10)$_2$, гетероарил или -CN;

каждый R^9 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 алкил), -C(O)N(C1-C3 алкил)$_2$ или -CN;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, C1-C3 алкил, или два R^{10} соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла, необязательно замещенного 1–2 C1-C3 алкилами;

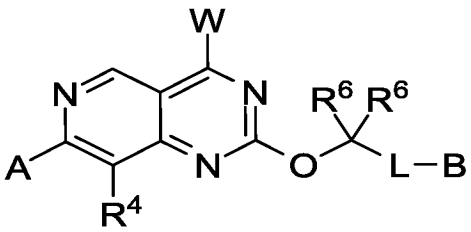
каждый L независимо представляет собой связь, -C1-C4 алкил-, -C1-C4 алкил-NH-, -NH-, -N(C1-C3 алкил)- или циклопропил-CH_2-;

каждый n равен 0–3;

o равен 1–6; и

p равен 1–8.

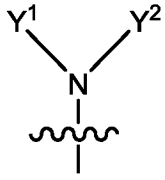
2. Соединение формулы (I):



Формула (IA)

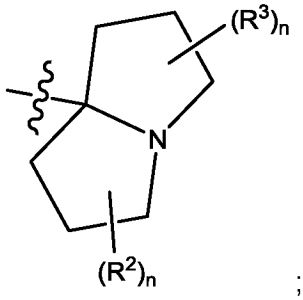
или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой:



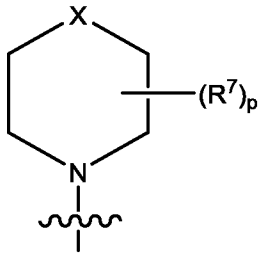
A представляет собой нафтил, необязательно замещенный 1–4 R^1;

B выбран из:



;

Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



где X выбран из: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ и $-O-CH_2-$;

каждый R^1 независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, C1-C4 алкил, -S-C1-C3 алкил, C2-C4 алкенил, C2-C4 алкинил, C2-C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1-C3 галогеналкил, -O-C1-C3 галогеналкил, -S-C1- C3 галогеналкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$, -C3-C4 алкинил$(NR^5)_2$, $-N(R^5)_2$, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галогенC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где указанный C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-$OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, гидрокси, галоген, циано, C1-C3 алкил, C1-C3 цианоалкил, C1-C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -L-$OC(O)N(R^5)_2$, $-CO_2R^5$ или $-CO_2N(R^5)_2$;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1-C3 алкил, или два R5 соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, гидрокси, C1-C4 гидроксиалкил или гетероарил,

или два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, C1-C3 галогеналкил, -L-NH_2, -NH(C1-C3 алкил), -N(C1-C3 алкил)$_2$, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R^{10})$_2$, -NHC(O)H , -CN, арил, -(CH_2)$_{1-2}$S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -NH-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -O-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, S(O)$_2$$R^{10}$ или гетероарил, или гетероцикл, необязательно независимо замещенный 1–2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила, -CN и C(O)NH_2,

два R^7 на одном и том же атоме необязательно соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, где указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено 1–4 заместителями, независимо выбранными из оксо (=O), галоген, гидрокси, C1-C3 алкила и -O-(C1-C3 алкила),

два R^7 на соседних атомах соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

два R^7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков;

каждый R^8 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, -N(R10)$_2$, -N(R10)C(O)R10, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)N(R10)$_2$, гетероарил или -CN;

каждый R^9 независимо представляет собой C1-C3 алкил, гидрокси, галоген, оксо (=O), -O-(C1-C3 алкил), -(C1-C3 алкил)-OH, -C(O)OH, -C(O)O(C1-C3 алкил), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 алкил), -C(O)N(C1-C3 алкил)$_2$ или -CN;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, C1-C3 алкил, или два R^{10} соединяются с образованием циклоалкила или гетероцикла, необязательно замещенного 1–2 C1-C3 алкилами;

каждый L независимо представляет собой связь, -C1-C4 алкил-, -C1-C4 алкил-NH-, -NH-, -N(C1-C3 алкил)- или циклопропил-CH_2-;

каждый n равен 0–3;

o равен 1–6; и

p равен 1–8.

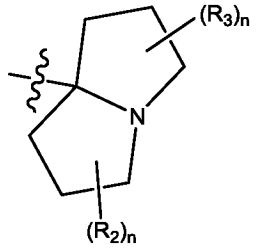
3. Соединение или соль по п. 2, где каждый R1 независимо выбран из галогена, гидрокси, C1-C3 алкокси и C1-C4 алкила.

4. Соединение или соль по п. 2, где каждый R2, если присутствует, выбран из водорода и галогена, и при этом каждый R3, если присутствует, выбран из водорода и галогена.

5. Соединение или соль по п. 2, где каждый R7 независимо выбран из водорода, C1-C4 алкила, гидрокси, C1-C3 алкокси, и где два R7 на несмежных атомах необязательно соединяются с образованием 1–2 углеродных мостиков.

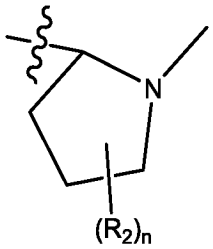
6. Соединение или соль по п. 2, где каждый R6 независимо представляет собой водород или гидрокси.

7. Соединение или соль по п. 1, где B представляет собой:



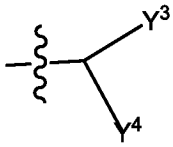
.

8. Соединение или соль по п. 1, где B представляет собой:



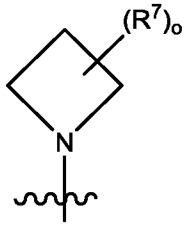
.

9. Соединение или соль по п. 1, где B представляет собой:

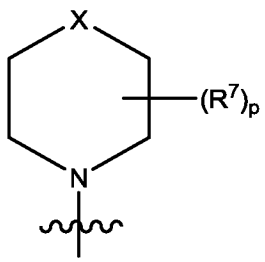


.

10. Соединение или соль по любому из пп. 1–3, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:

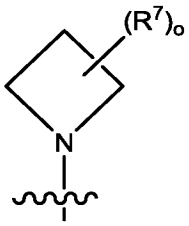


или

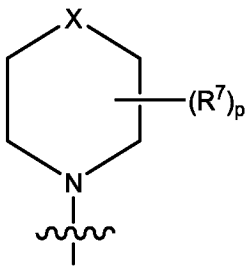


.

11. Соединение или соль по п. 4, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



12. Соединение или соль по п. 4, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием:



13. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где A представляет собой нафтил.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где A представляет собой индазолил.

15. Соединение или соль по любому из пп. X, где A представляет собой фенил.

16. Соединение или соль по любому из пп. X, где A представляет собой пиридил.

17. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^1 представляет собой C1-C4 алкил.

18. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^1 представляет собой галоген.

19. Соединение или соль по п. 10, где указанный галоген представляет собой фтор.

20. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^1 представляет собой гидрокси.

21. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где один R^2 представляет собой C1-C4 алкил.

22. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^2 представляет собой галоген.

23. Соединение или соль по п. 14, где указанный галоген представляет собой фтор.

24. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^2 представляет собой гидрокси.

25. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^3 представляет собой C1-C4 алкил.

26. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген.

27. Соединение или соль по п. 18, где указанный галоген представляет собой фтор.

28. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^3 представляет собой гидрокси.

29. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где R^4 представляет собой галоген.

30. Соединение или соль по п. 21, где указанный галоген представляет собой фтор.

31. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^5 представляет собой C1-C4 алкил.

32. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^5 представляет собой водород.

33. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где один или оба R^6 представляют собой C1-C4 алкил.

34. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где один или оба R^6 представляют собой водород.

35. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где два R^6 соединяются с образованием C3-C6 циклоалкила или гетероцикла.

36. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где Y^1 представляет собой L-C3-C6 циклоалкил, L-гетероарил, L-арил или L-гетероцикл, где L представляет собой связь, C1-C4 алкил, NH или N(C1-C3) алкил.

37. Соединение или соль по п. 27, где Y^1 представляет собой L-гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой тиетандиоксид, изотиазолидиндиоксид, имидазопиразин, пиридин или пиримидин.

38. Соединение или соль по п. 27, где Y^1 представляет собой L-C3-C6 циклоалкил.

39. Соединение или соль по п. 30, где циклоалкил представляет собой циклобутан, циклопентан, циклогексан или циклогептан.

40. Соединение или соль по п. 27, где Y^1 представляет собой L-гетероцикл.

41. Соединение или соль по п. 32, где гетероцикл представляет собой пирролидинон.

42. В определенных вариантах осуществления данного изобретения Y^2 представляет собой водород.

43. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где Y^2 представляет собой C1-C4 алкил;

44. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^8 представляет собой C1-C4 алкил.

45. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^8 представляет собой гидрокси или C1-C3 алкил-гидрокси.

46. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где один или два R^8 представляют собой оксо (=O).

47. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^8 представляет собой арил или гетероарил.

48. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^8 представляет собой C(O)OH.

49. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^8 представляет собой -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 алкил) или -C(O)N(C1-C3 алкил)$_2$.

50. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^8 представляет собой -NH_2, -NH(C1-C3 алкил); -N(C1-C3 алкил)$_2$.

51. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^9 представляет собой C1-C4 алкил.

52. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^9 представляет собой гидрокси или C1-C3 алкил-гидрокси.

53. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где один или два R^9 представляют собой оксо (=O).

54. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^9 представляет собой арил или гетероарил.

55. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^9 представляет собой C(O)OH.

56. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где по меньшей мере один R^9 представляет собой -C(O)NH_2, -C(O)NH(C1-C3 алкил) или -C(O)N(C1-C3 алкил)$_2$.

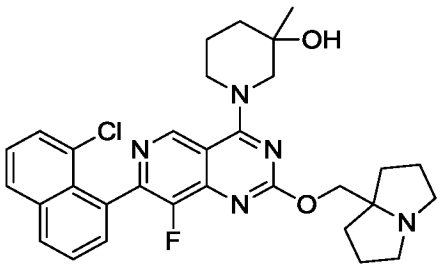
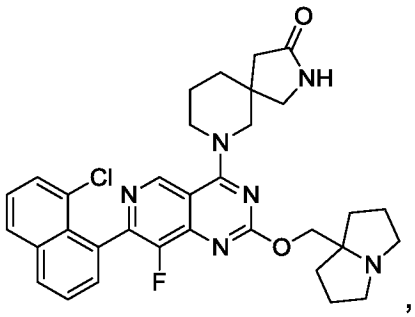
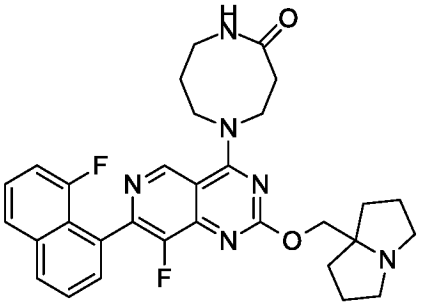
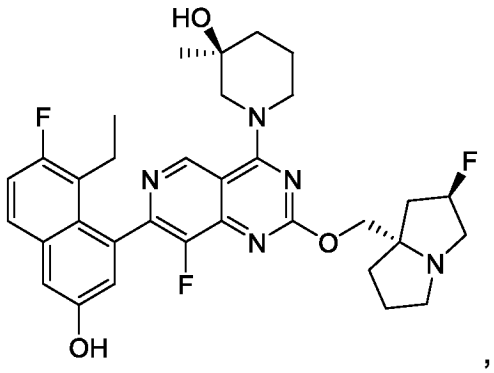
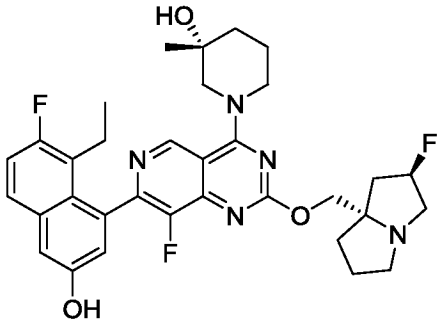
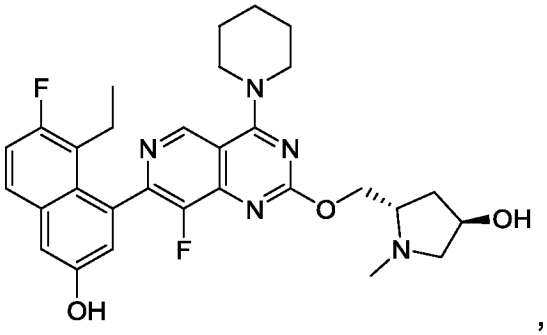
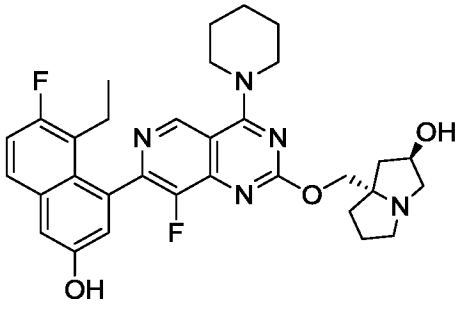
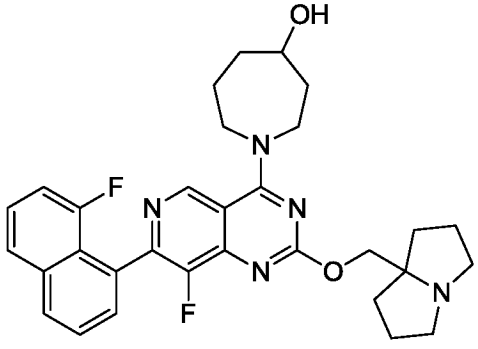
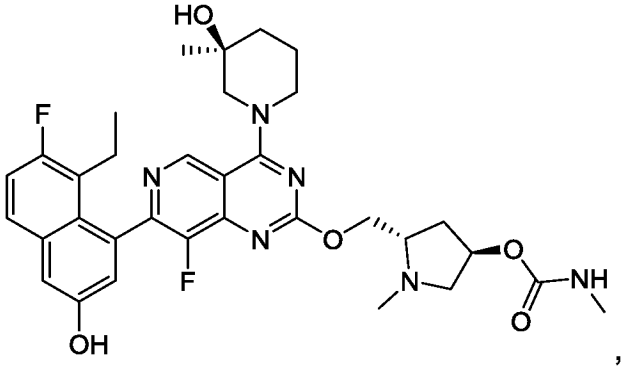
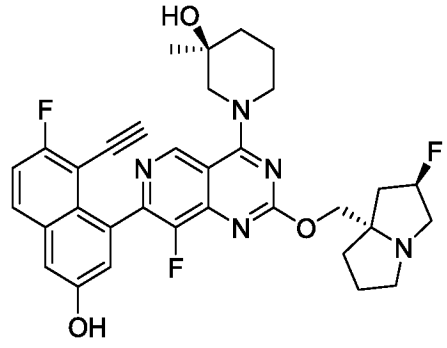
57. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где Y^1 и Y^2 соединяются с образованием пиперидина, азепана, азокана, тиазепина, диазепана, оксазепана, азетидина, пирролидина, пиперазина, связанных в конденсированное кольцо через атом азота или тиоморфолин.

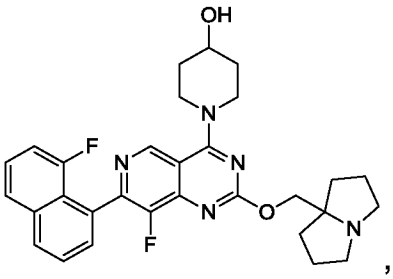
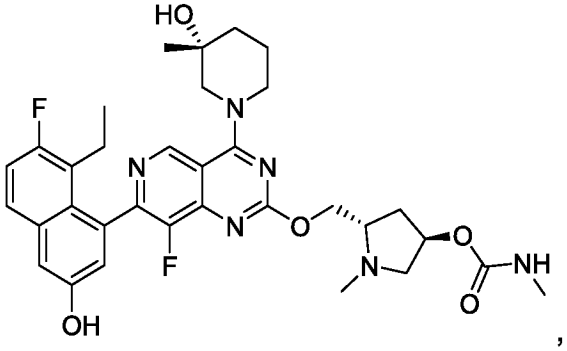
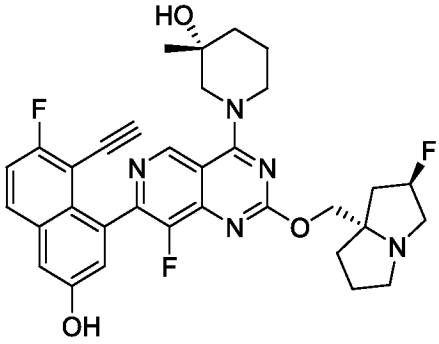
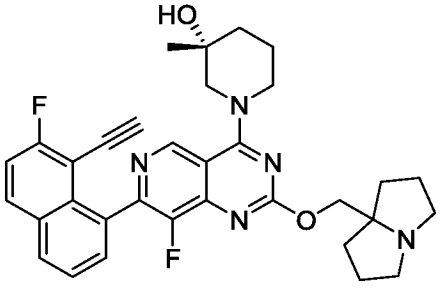
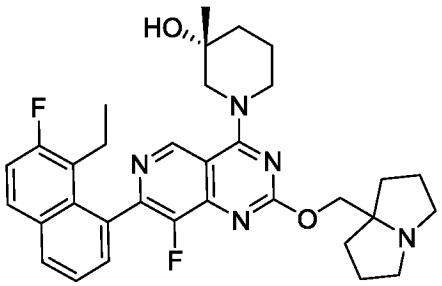
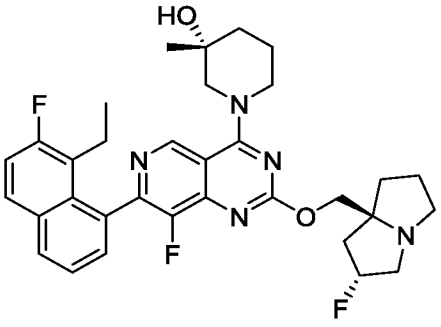
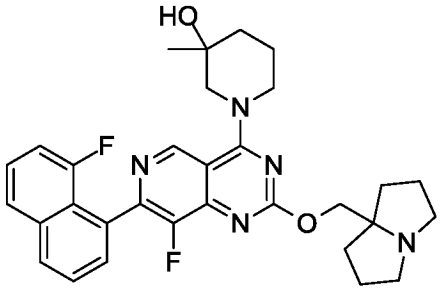
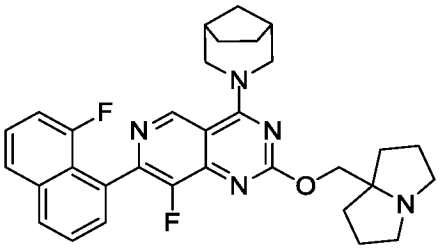
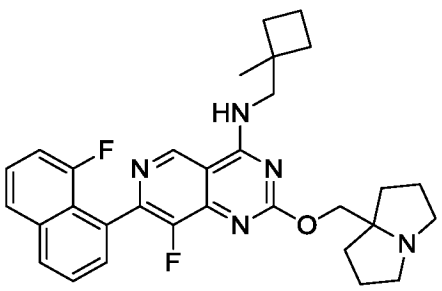
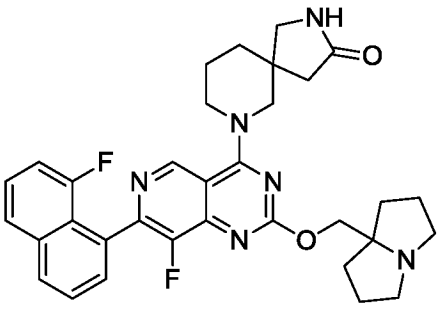
58. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где два R^7 на одном и том же атоме соединяются с образованием спироциклического кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила и гетероцикла, причем указанное спироциклическое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O), галогена, гидрокси, C1-C3 алкила и -O-(C1-C3 алкила).

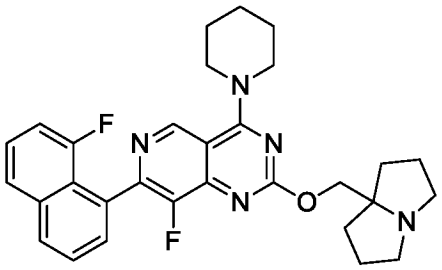
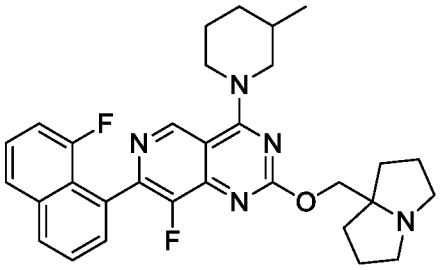
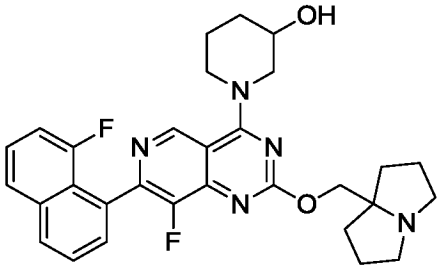
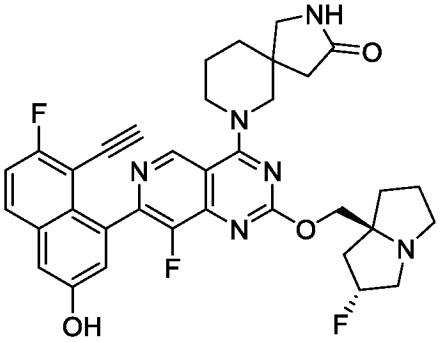
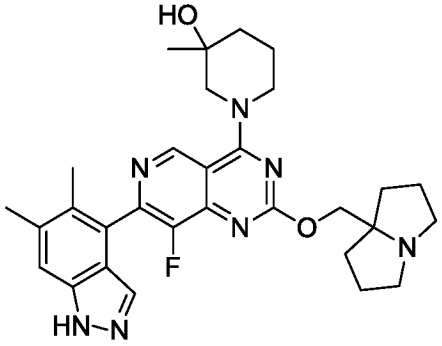
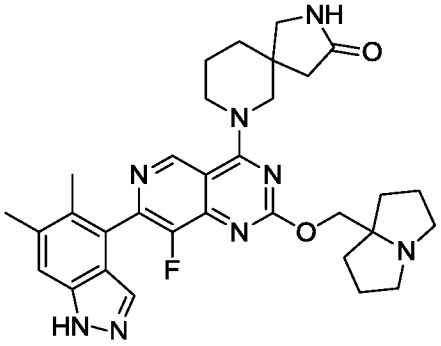
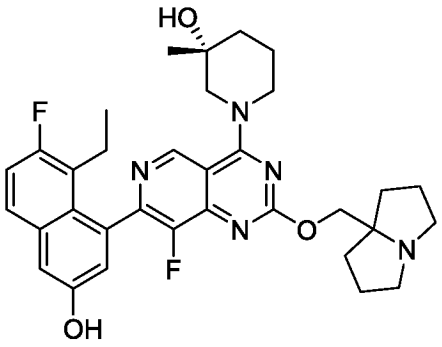
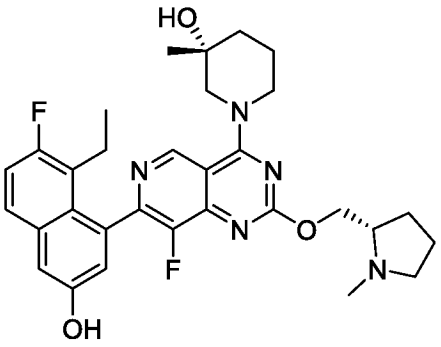
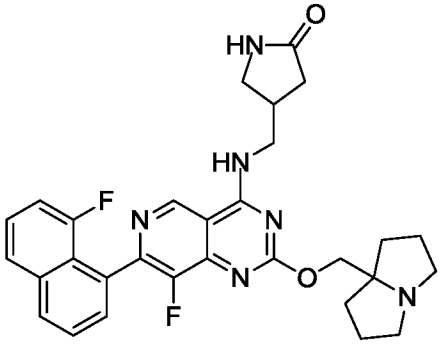
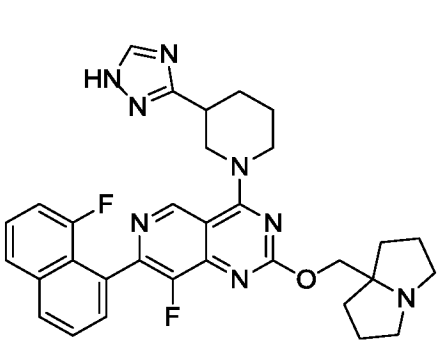
59. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где два R^7 на соседних атомах соединяются с образованием связи или конденсированного кольца, выбранного из C3-C6 циклоалкила, необязательно замещенного 1–4 R^8; гетероарила, необязательно замещенного 1–4 R^8; арила, необязательно замещенного 1–4 R^8 и гетероцикла, необязательно замещенного 1–4 R^8.

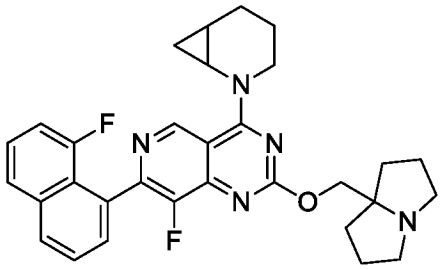
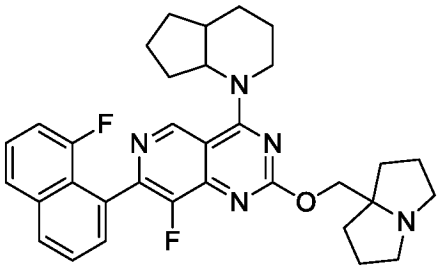
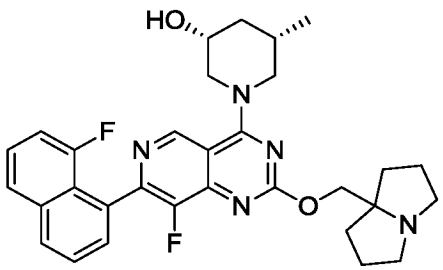
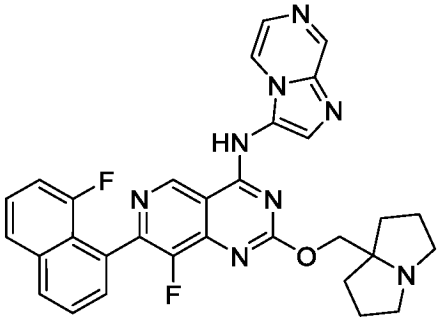
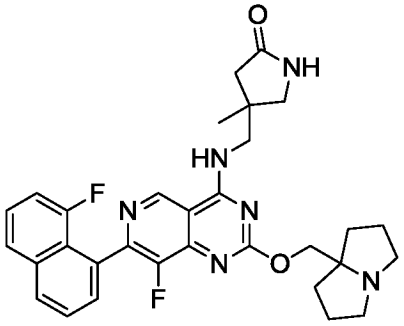
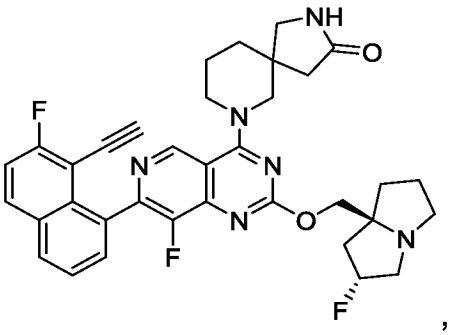
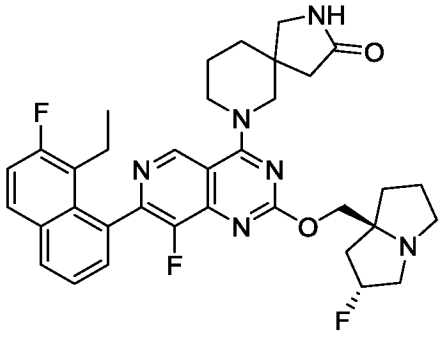
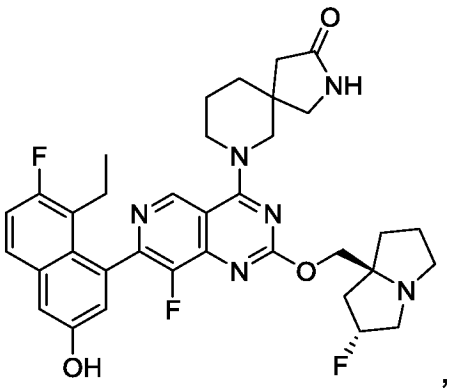
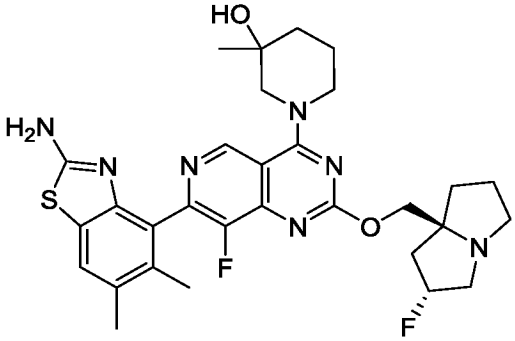
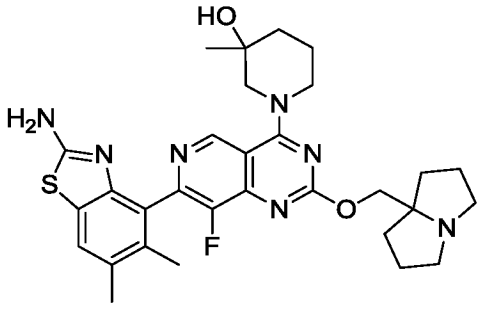
60. Соединение или соль по любому из пп. 1–6, где два R^7 на несмежных атомах соединяются с образованием 1–2 углеродного мостика.

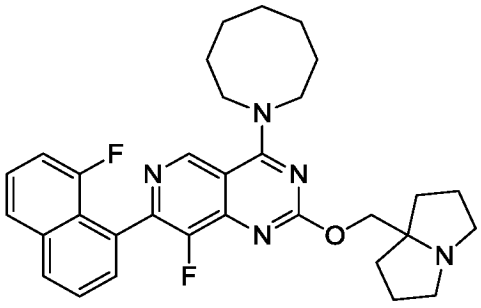
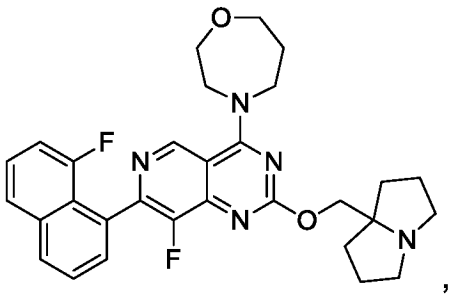
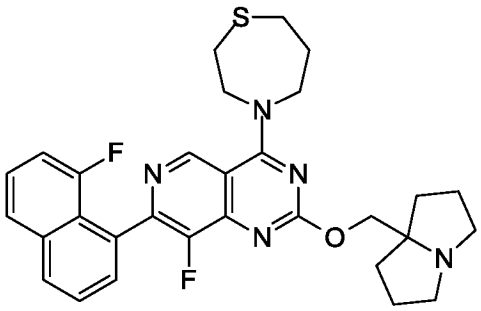
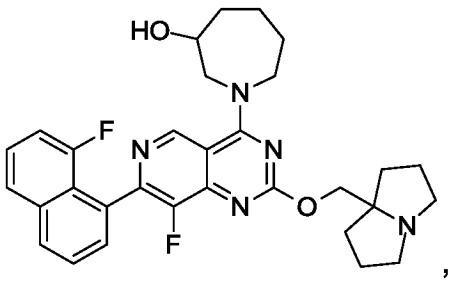
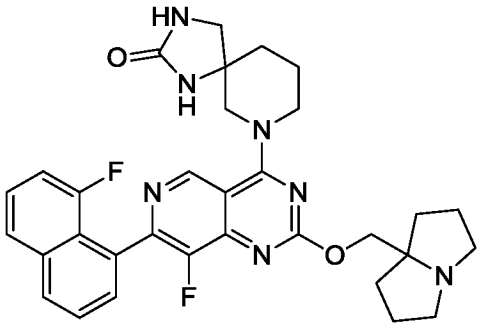
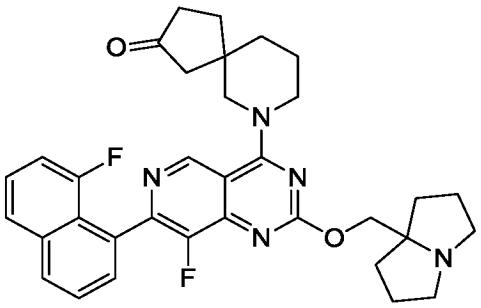
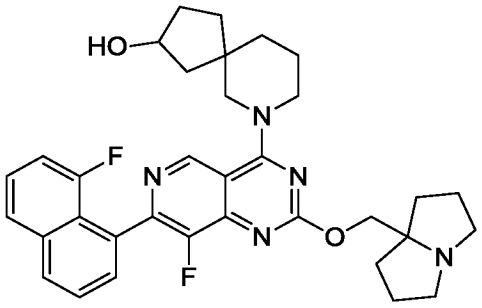
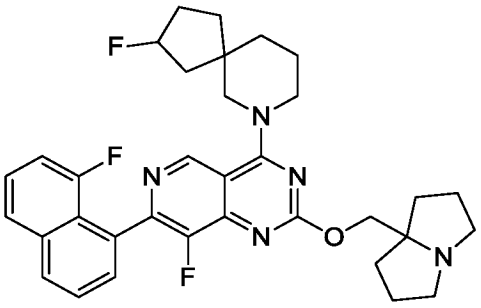
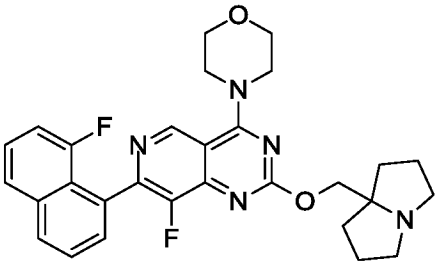
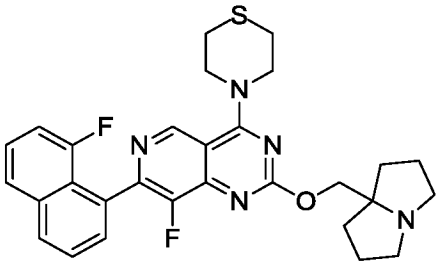
61. Соединение, выбранное из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

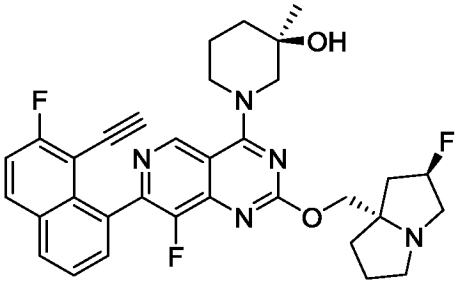
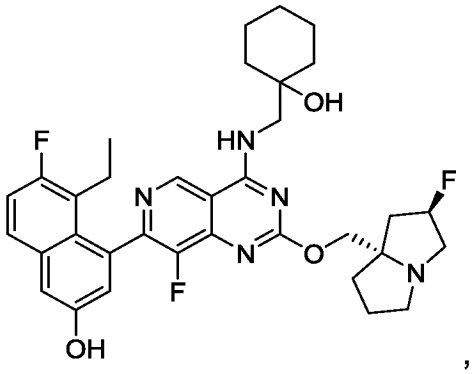
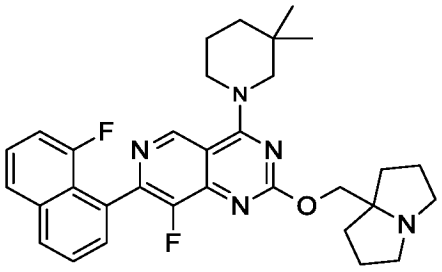
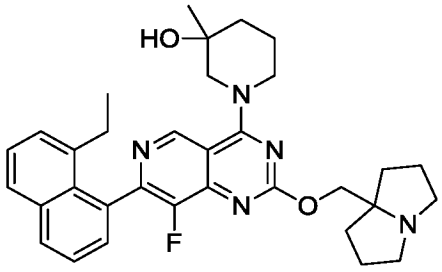
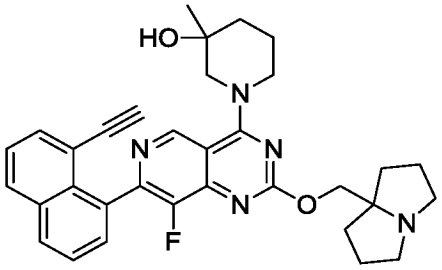
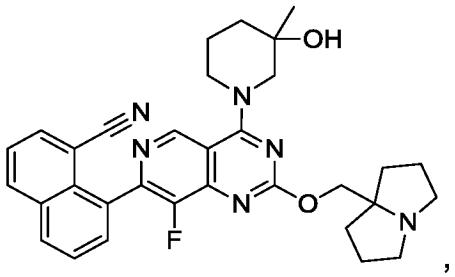
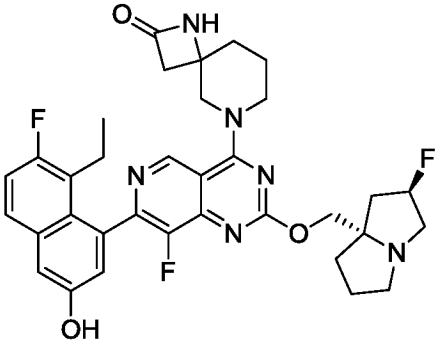
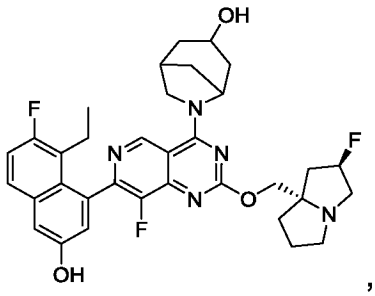
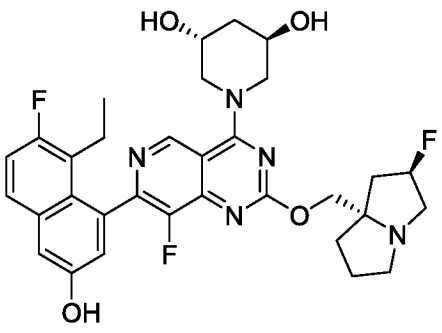
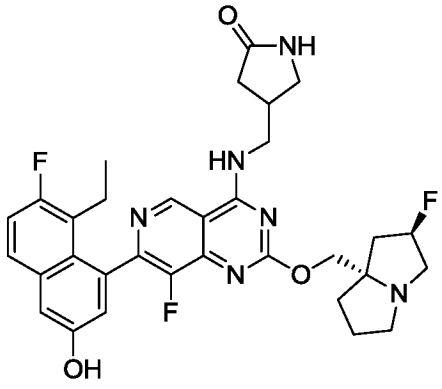

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

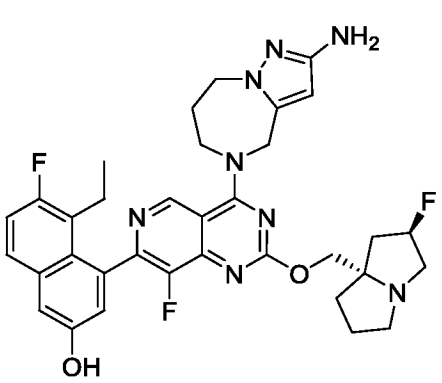
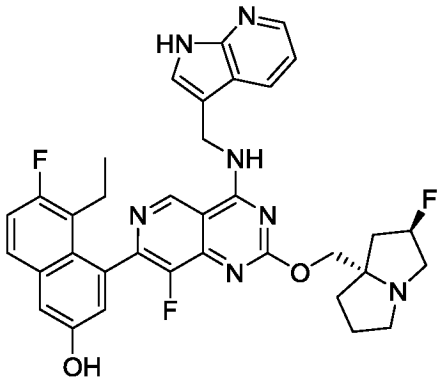
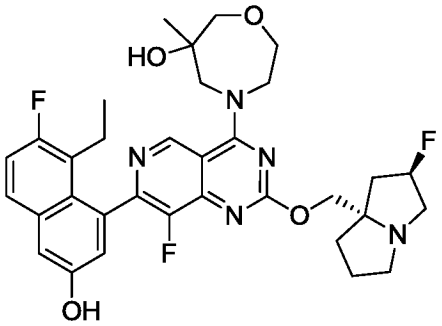
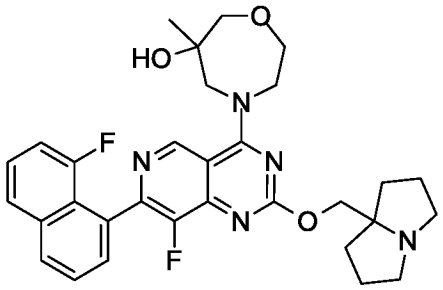
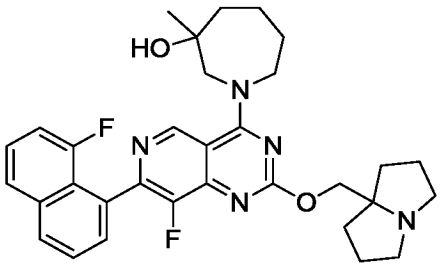
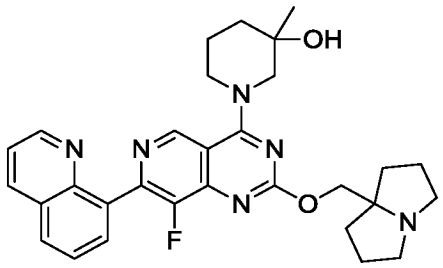
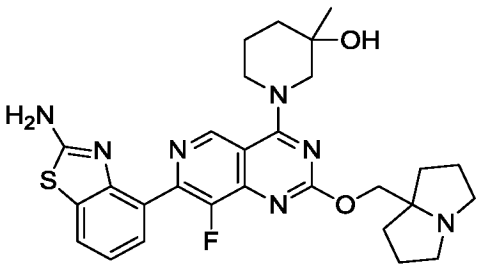
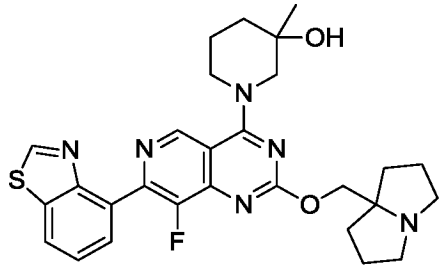
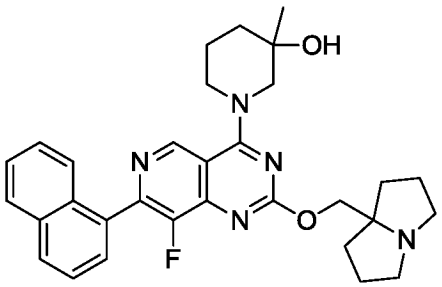
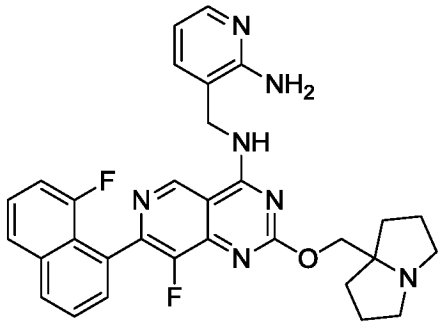

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

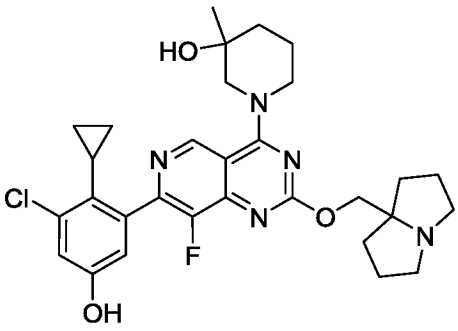
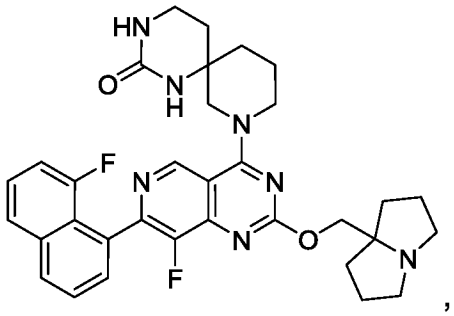
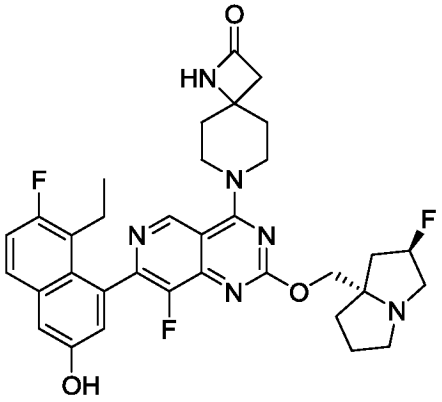
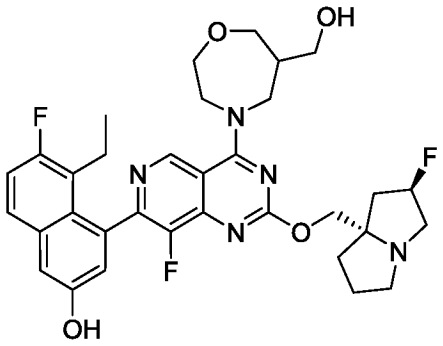
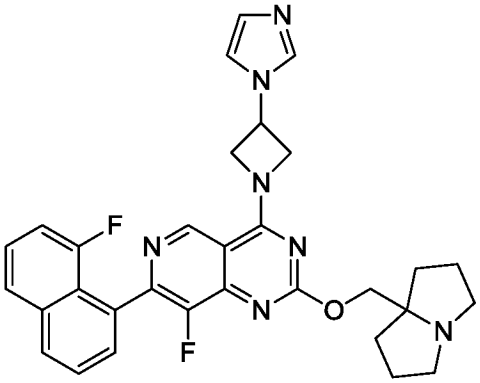
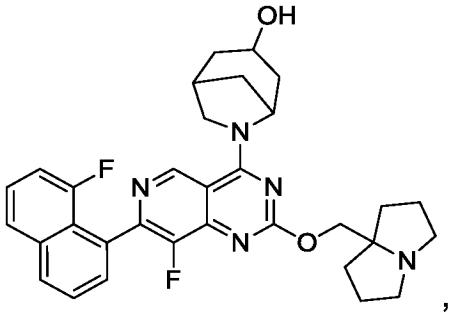
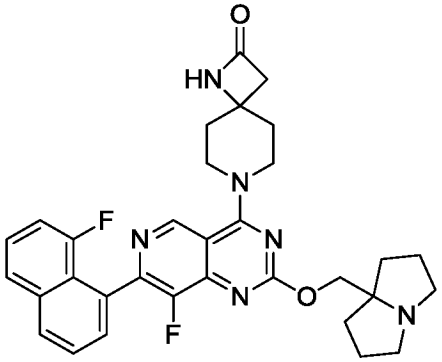
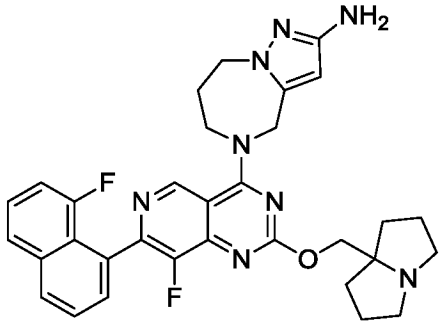

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

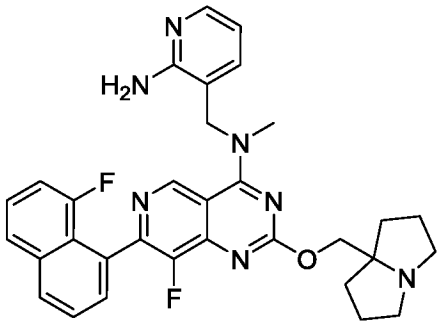
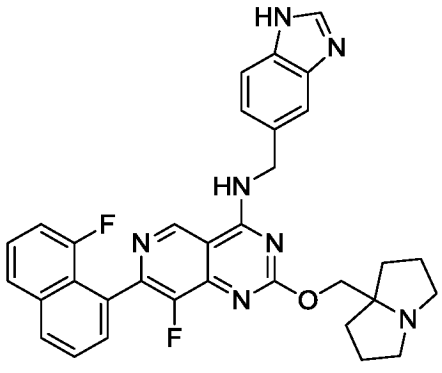
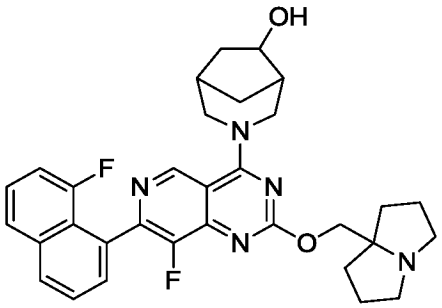
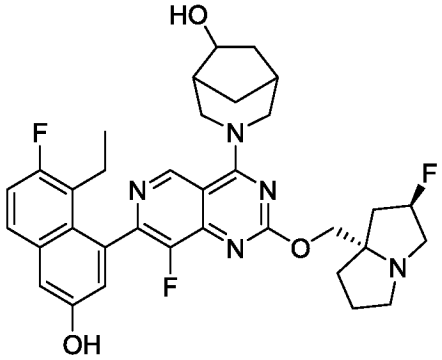
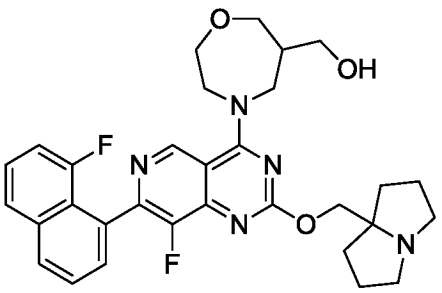
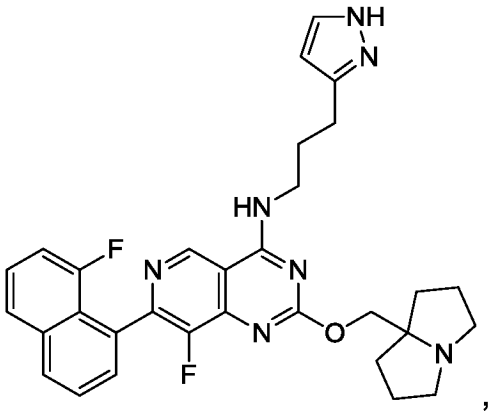
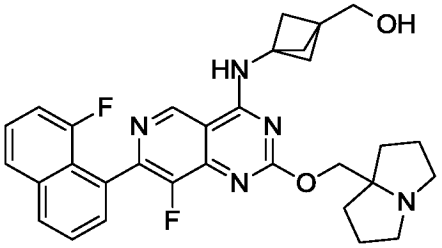
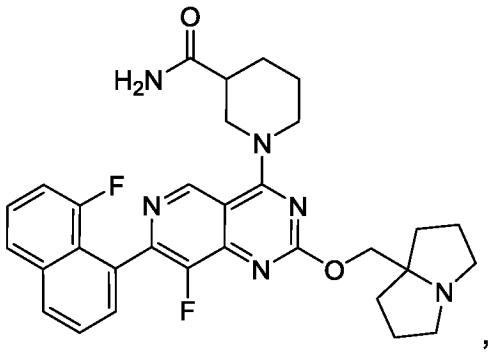

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

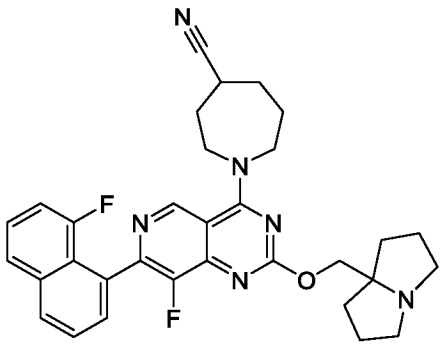
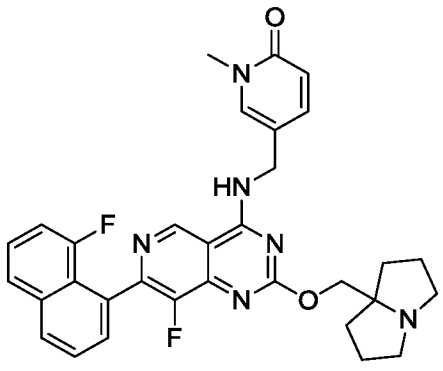
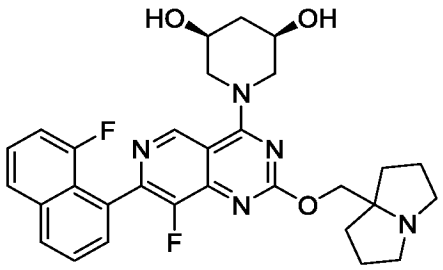
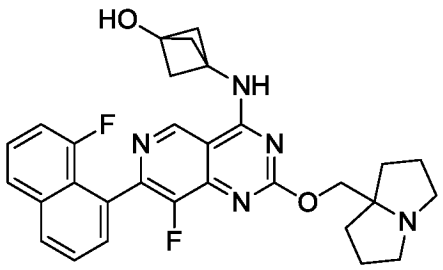
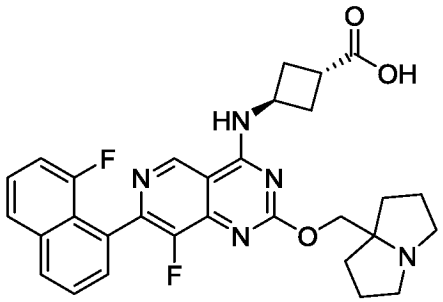
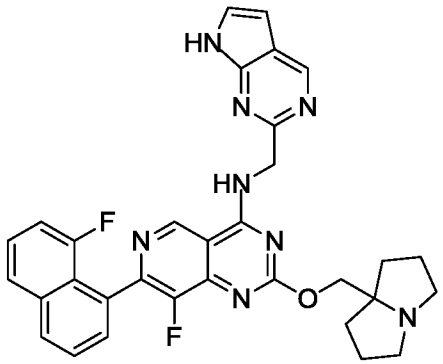
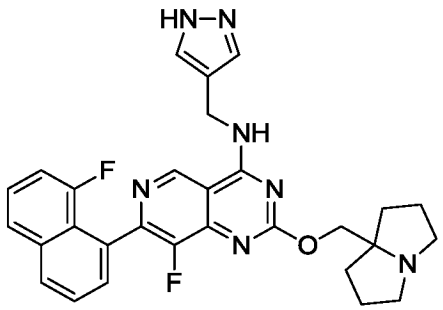
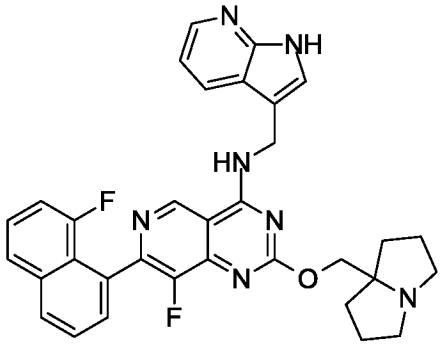
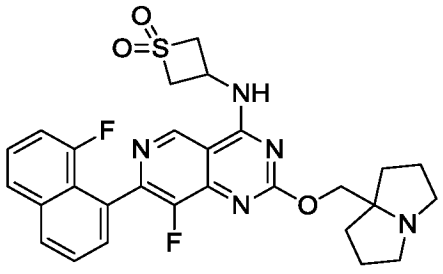
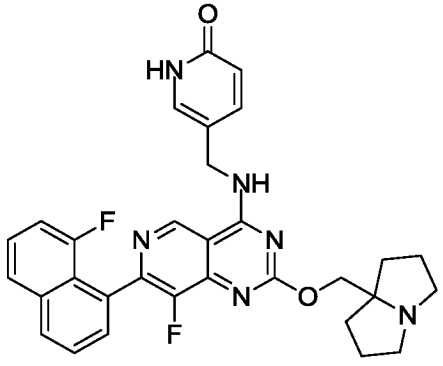
5

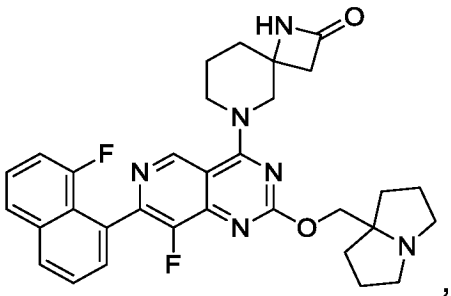
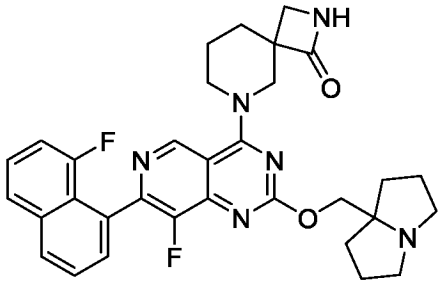
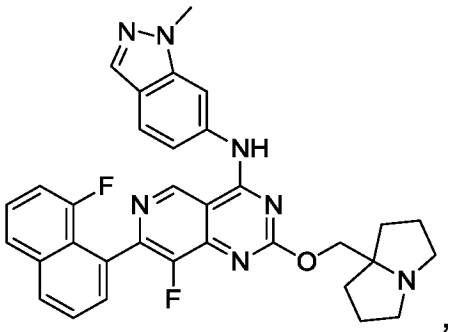
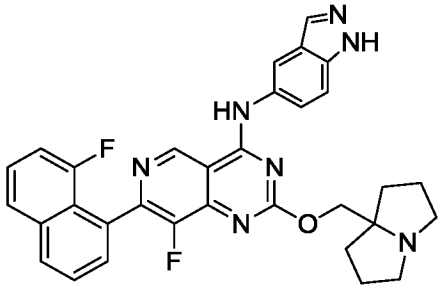
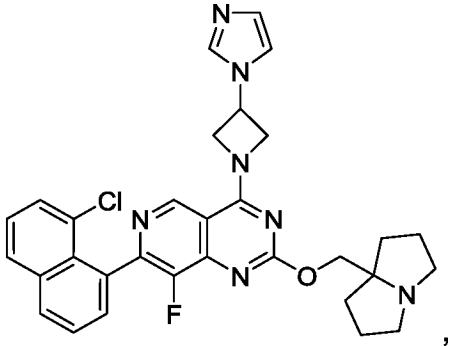
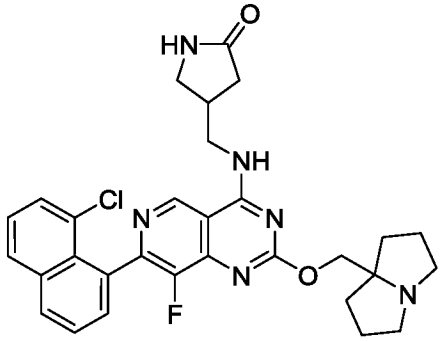
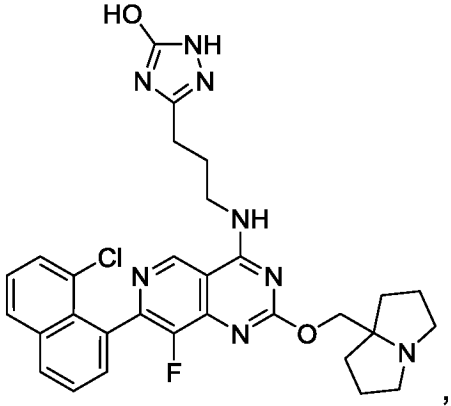
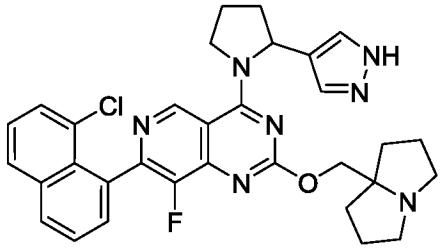
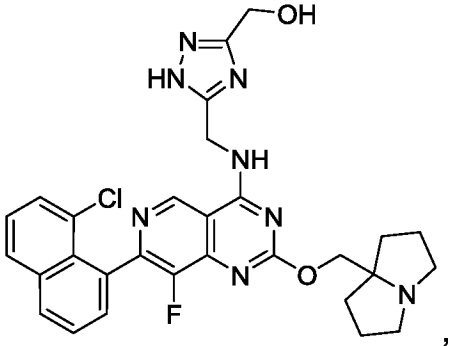
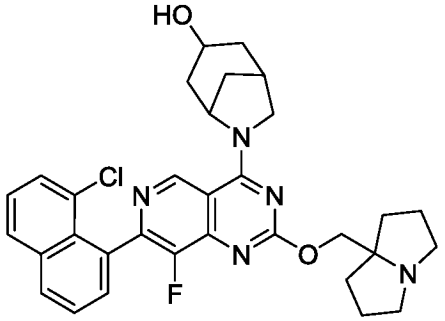

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

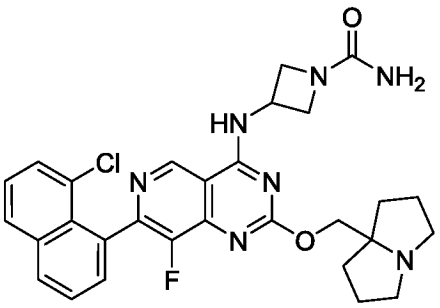
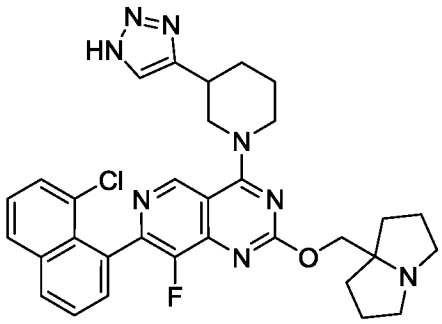
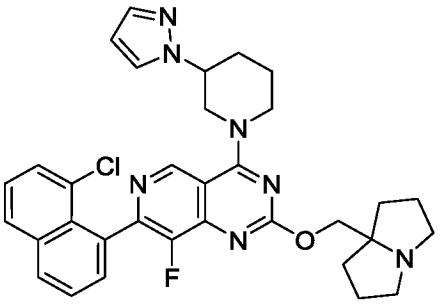
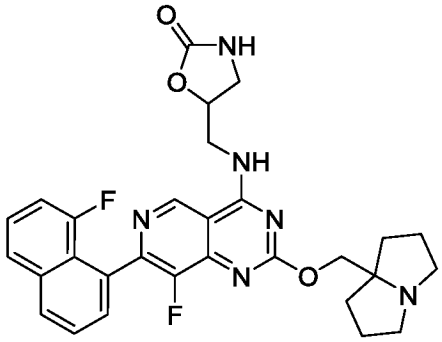
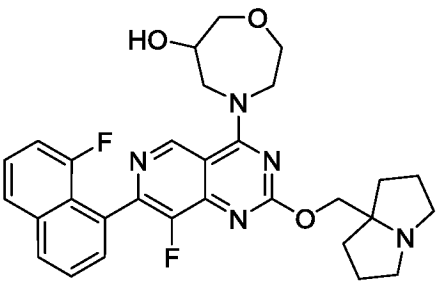
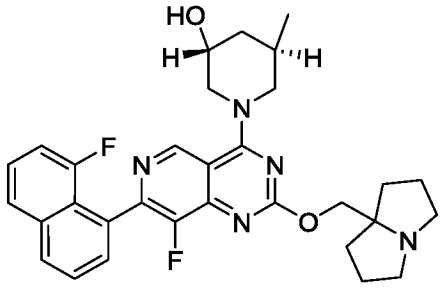
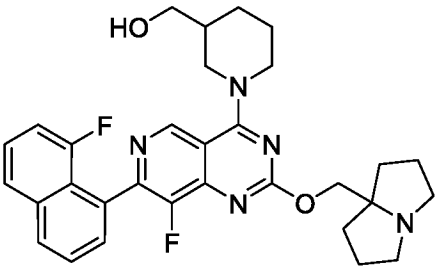
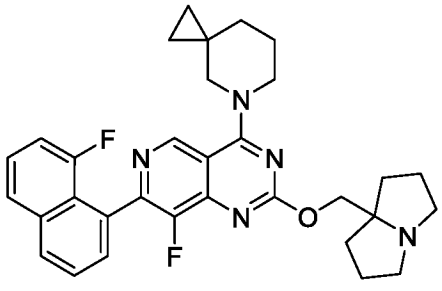
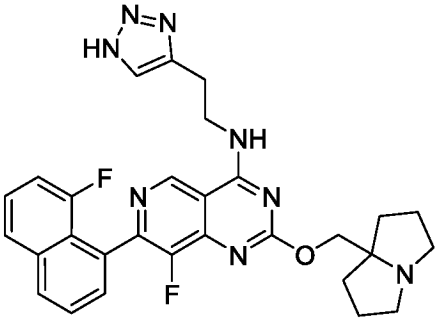
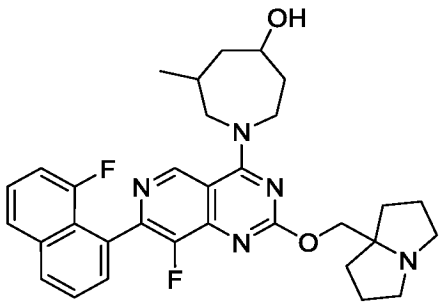

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

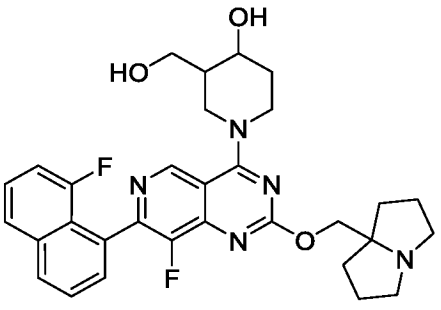
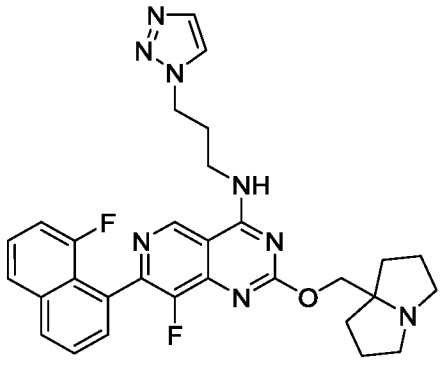
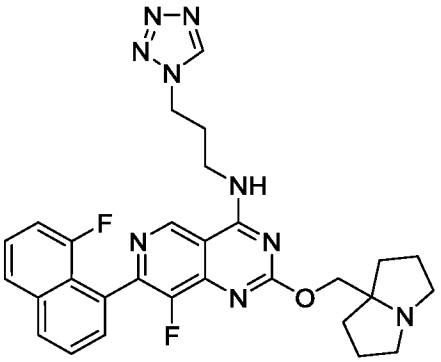
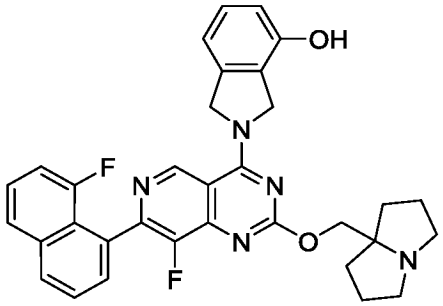
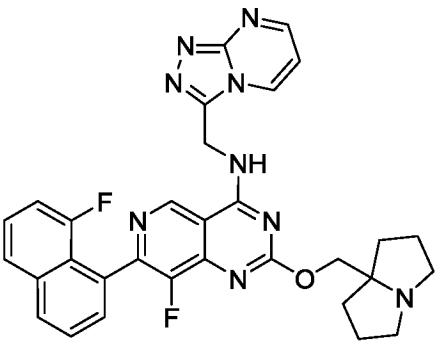
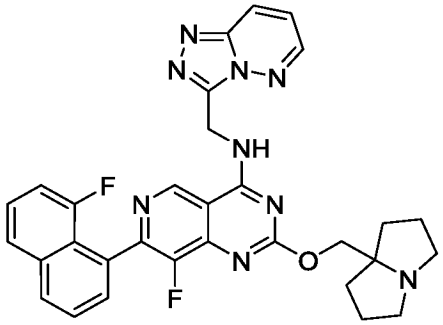
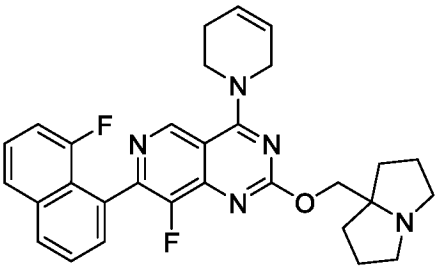
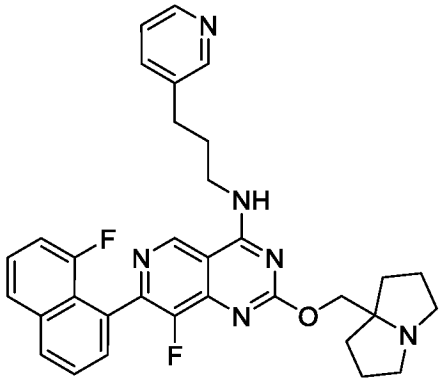

HO
N
N
N
N
Cl
F
O
N
OH
,

HN
O
N
H
N
F
N
N
N
O
F
N
,

O
HN
N
F
N
N
N
O
F
N
F
F
OH
,

OH
O
N
F
N
N
N
O
F
N
F
OH
,

N
N
N
F
N
N
N
O
F
N
F
,

OH
N
F
N
N
N
O
F
N
,

O
HN
N
F
N
N
N
O
F
N
,

NH2
N
N
N
F
N
N
N
O
F
N
,

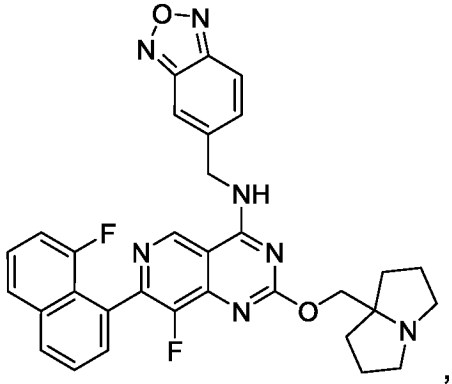
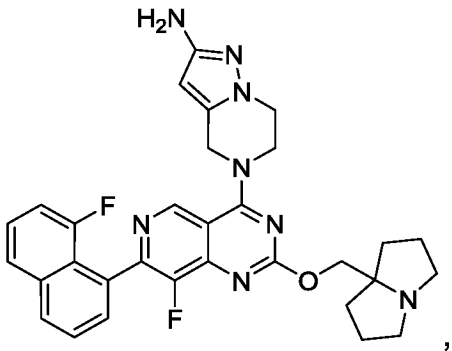
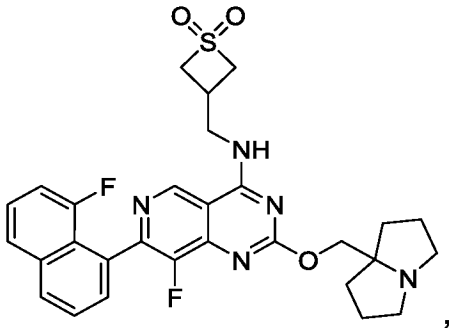
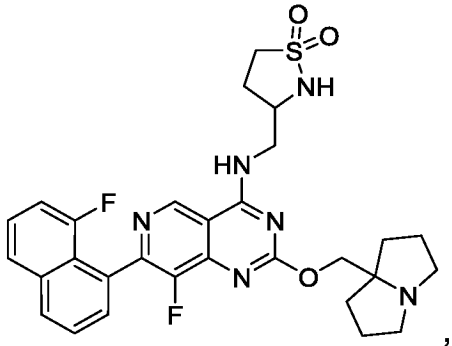
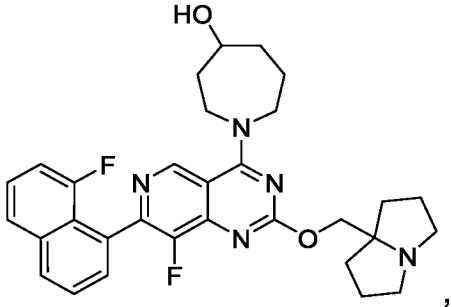
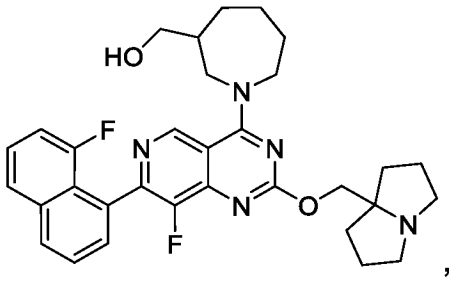
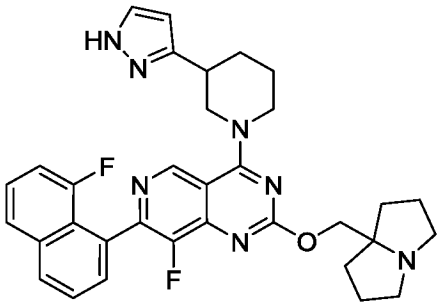
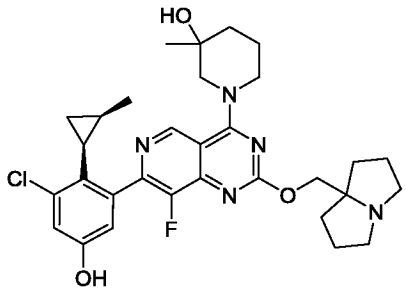
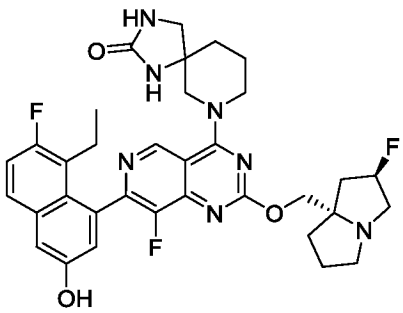
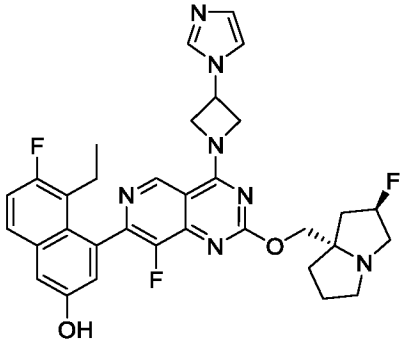
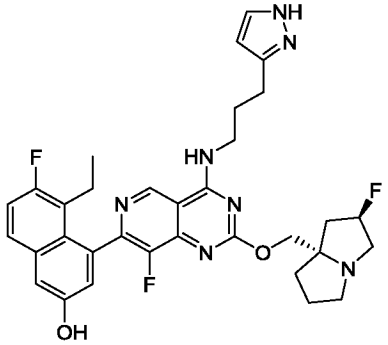

,

,

,

,

,

,

,

,

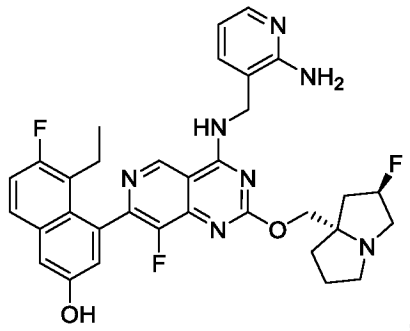
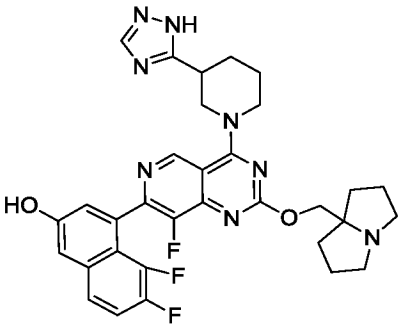
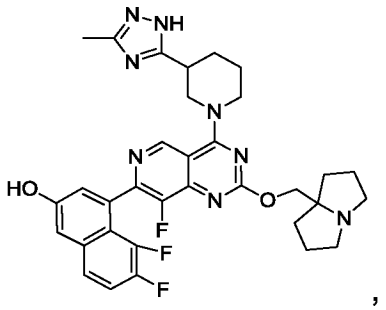
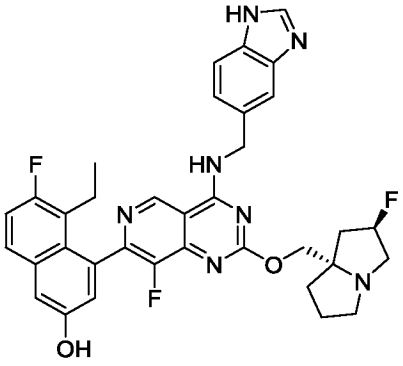
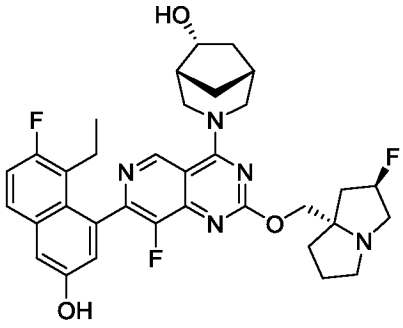
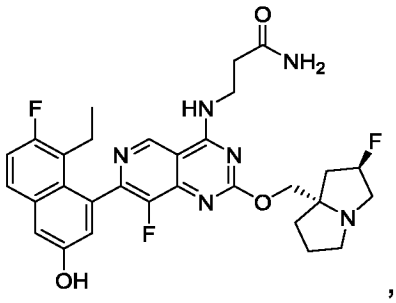
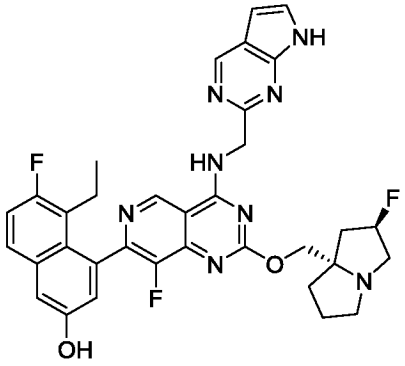
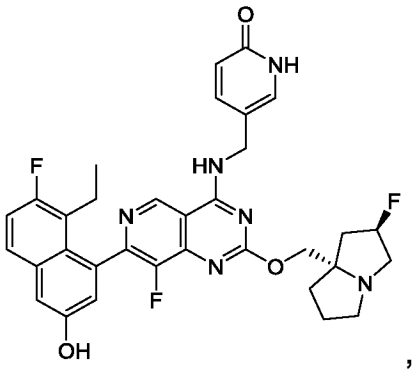
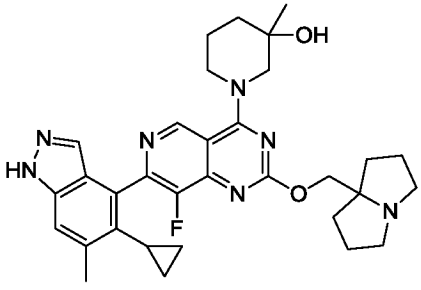
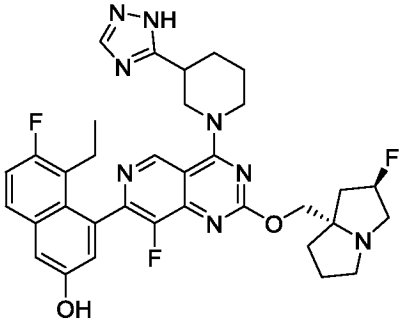
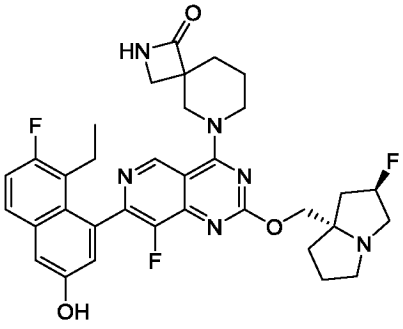
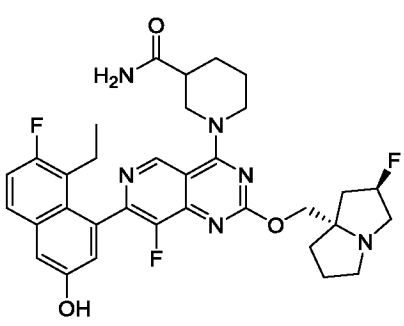
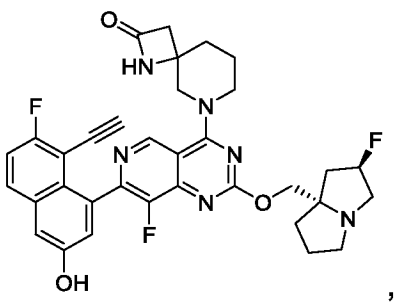

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

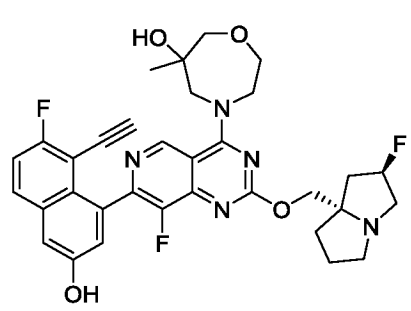
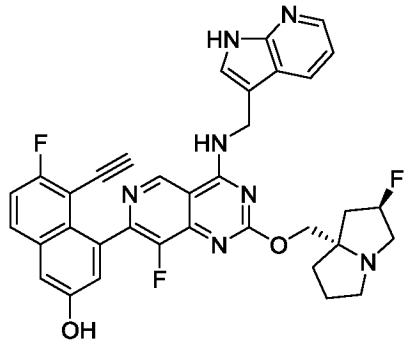
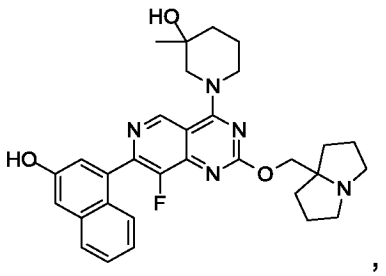
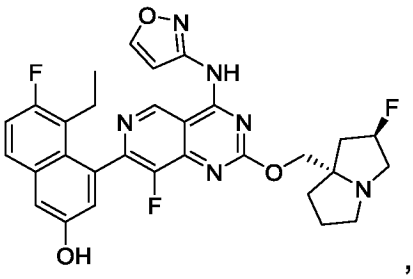
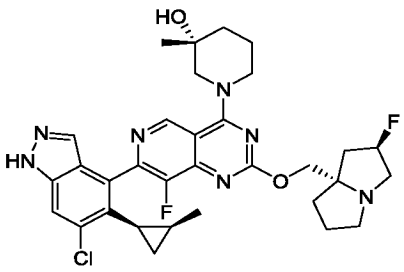
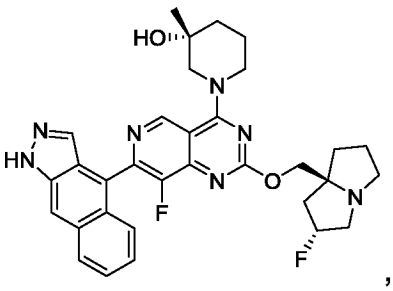
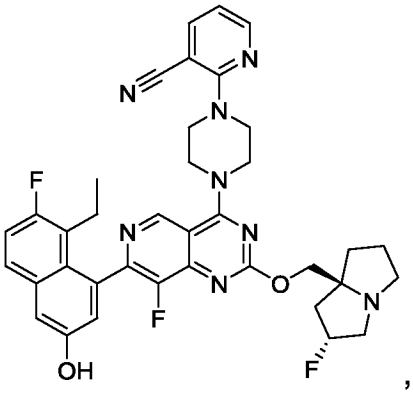
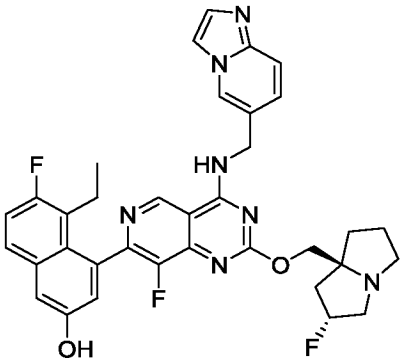
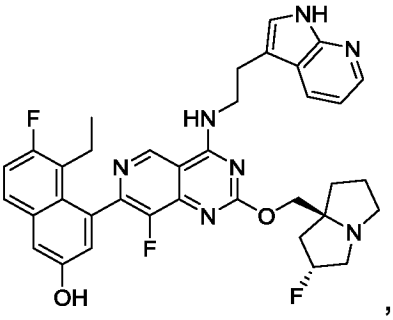
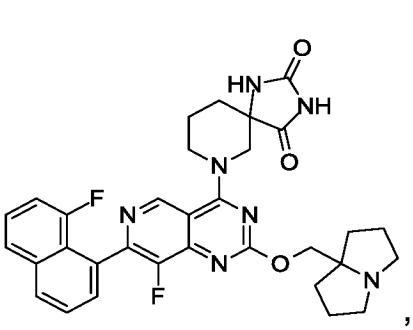
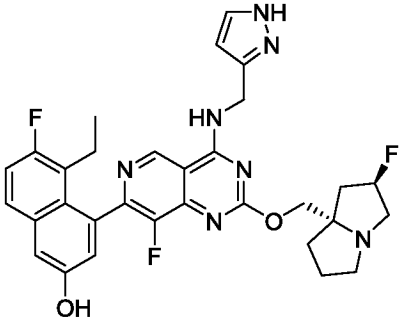
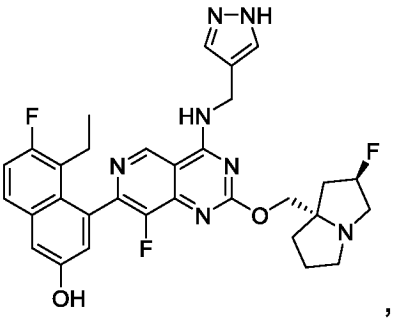
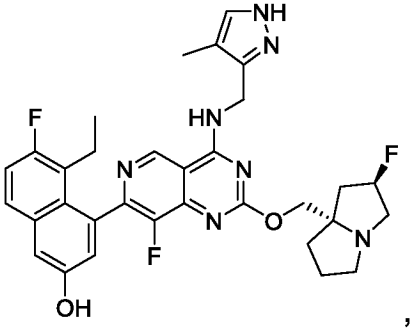
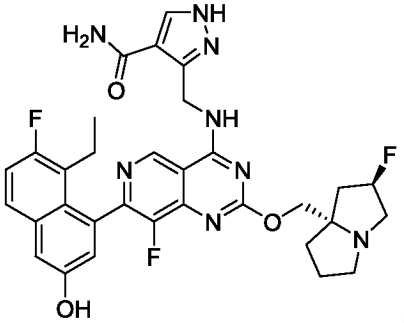
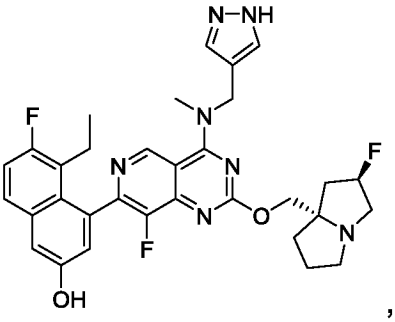

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

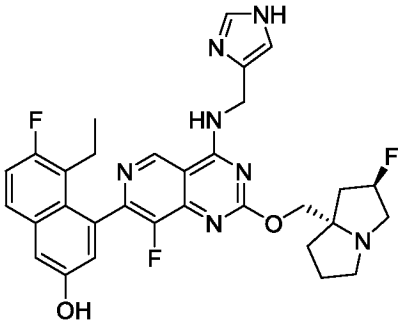
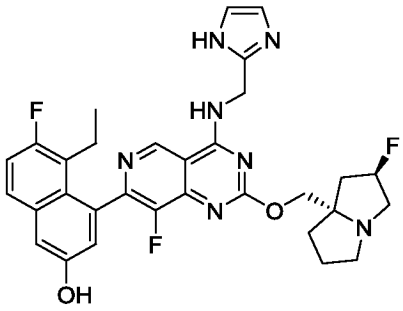
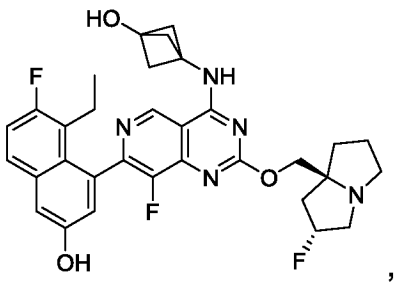
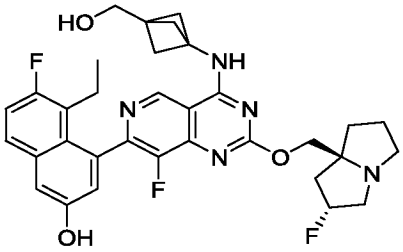
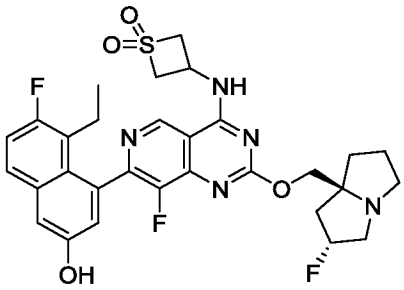
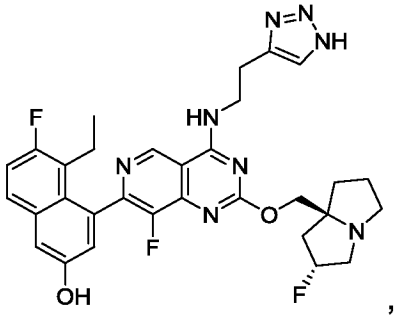
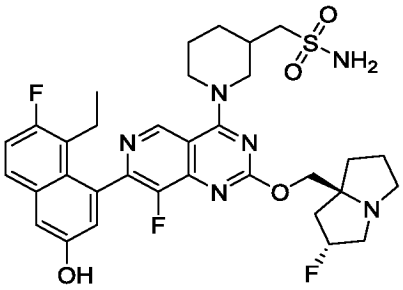
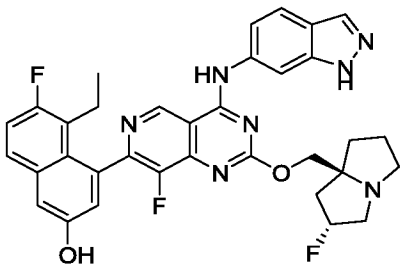
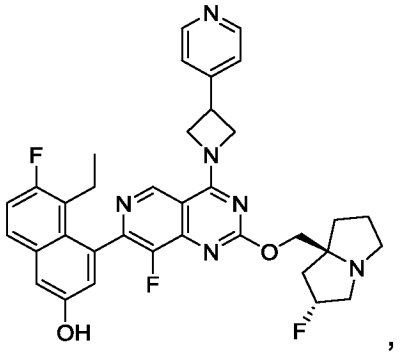
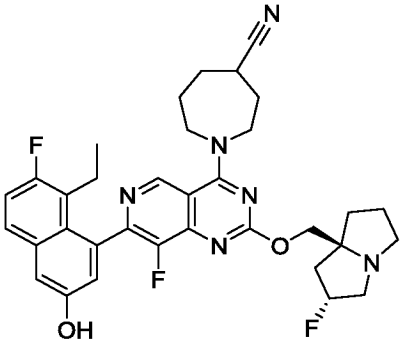
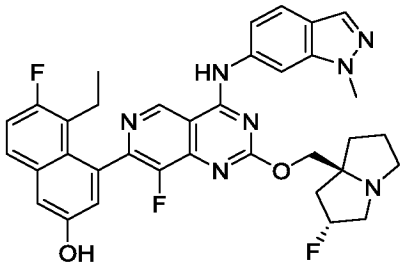
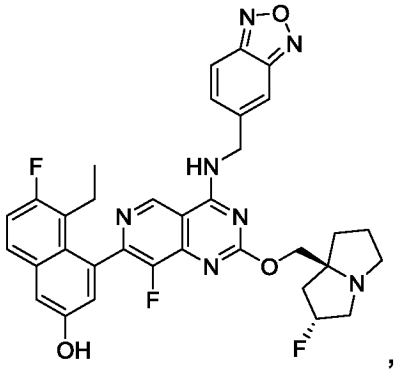
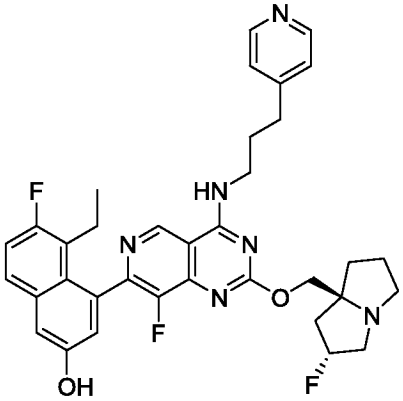
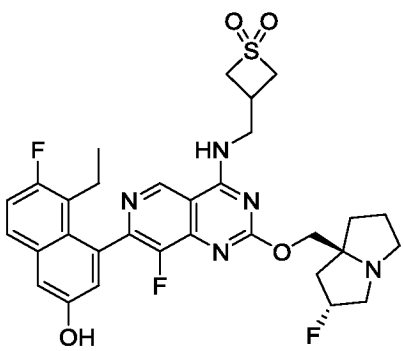
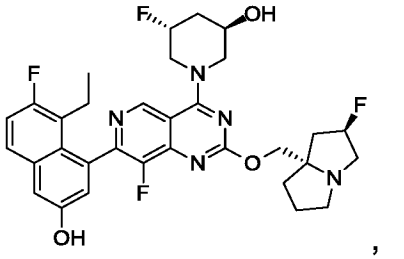

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

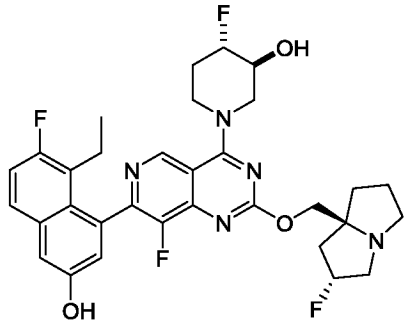
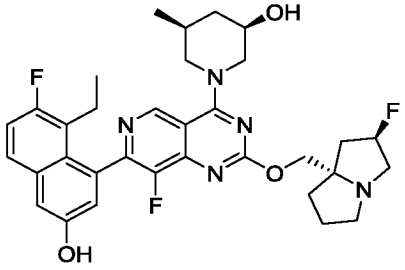
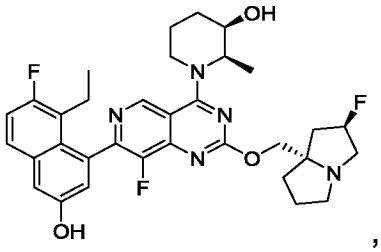
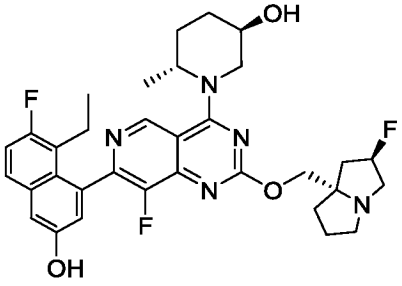
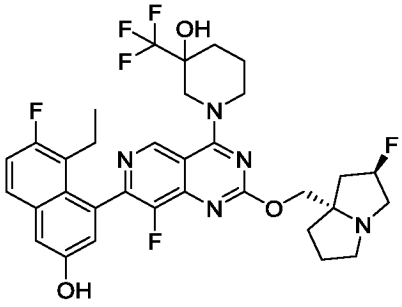
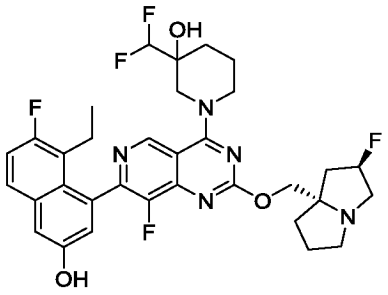
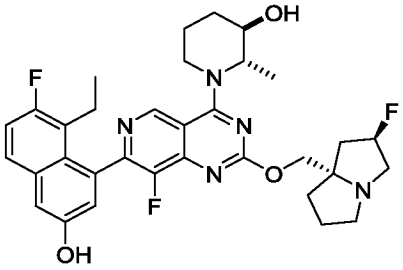
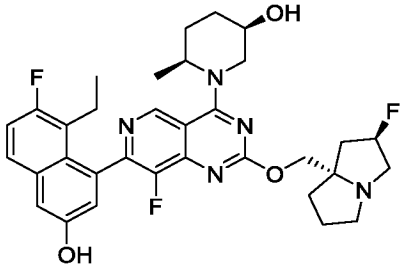
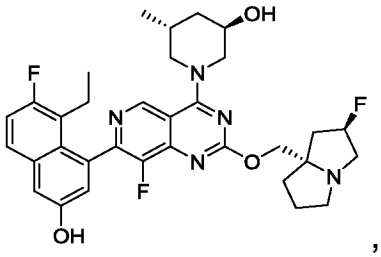
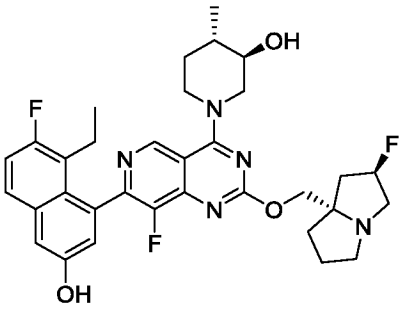
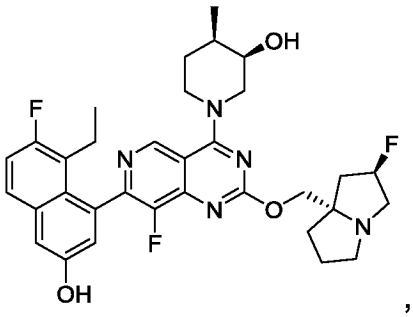
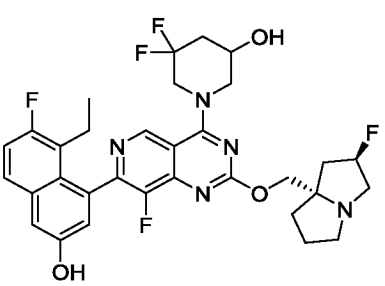
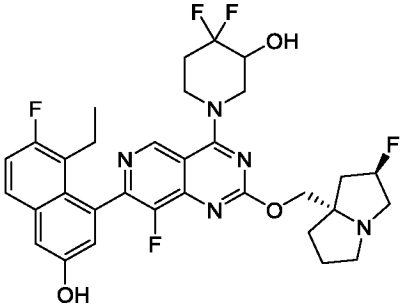
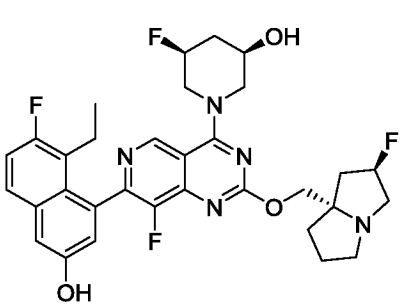
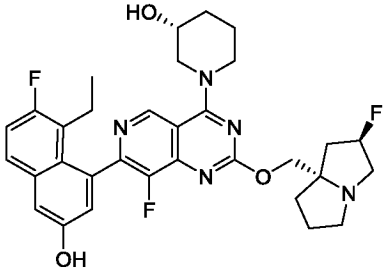

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

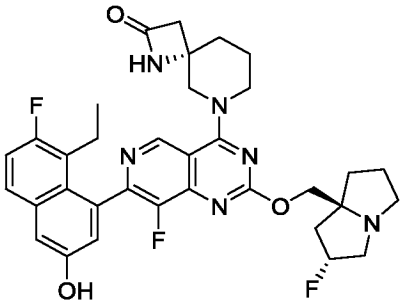
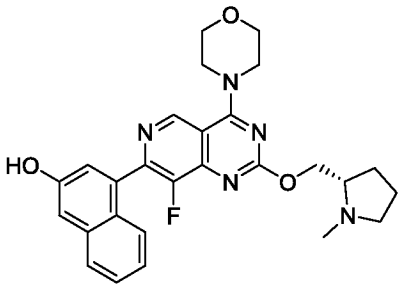
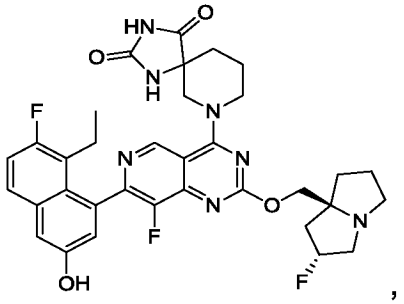
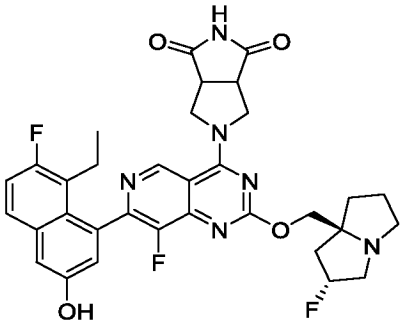
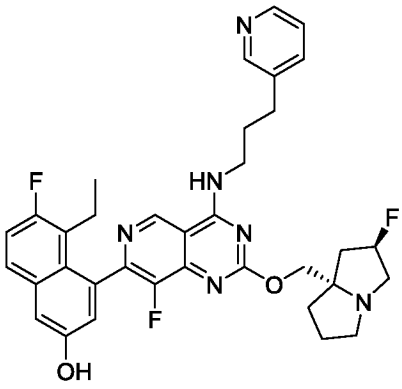
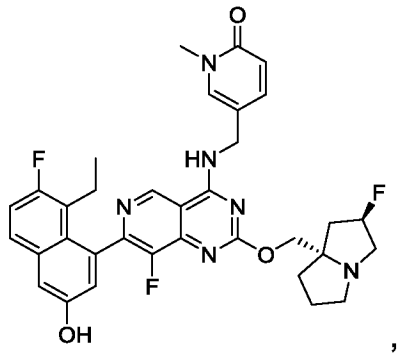
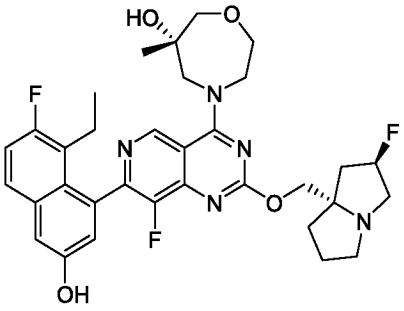
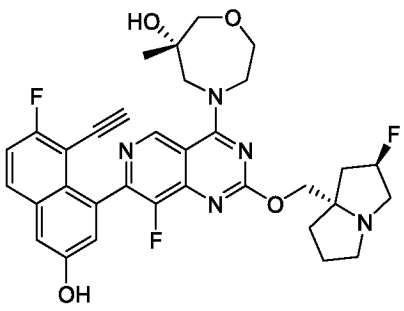
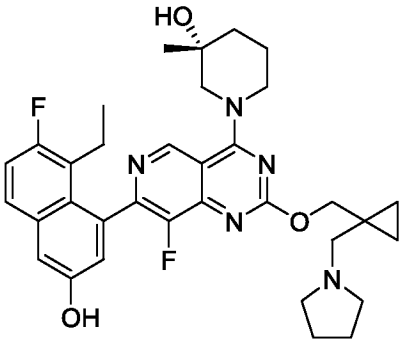
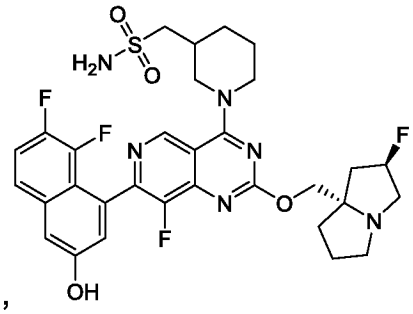
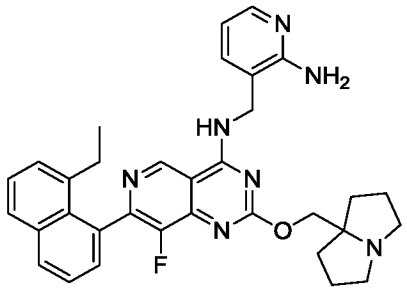
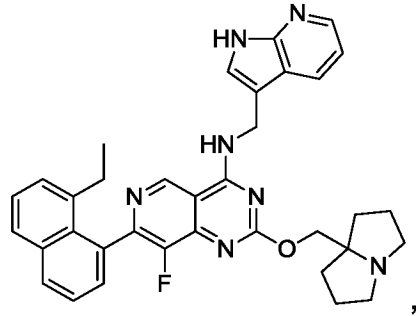

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

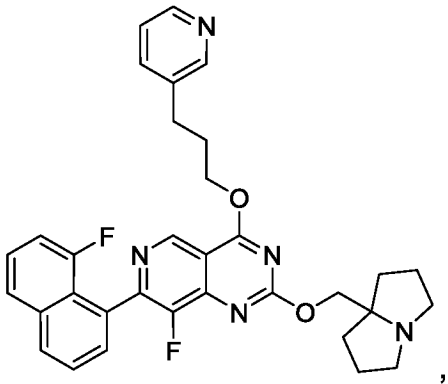
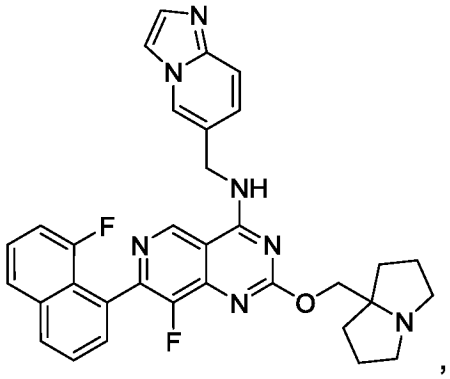
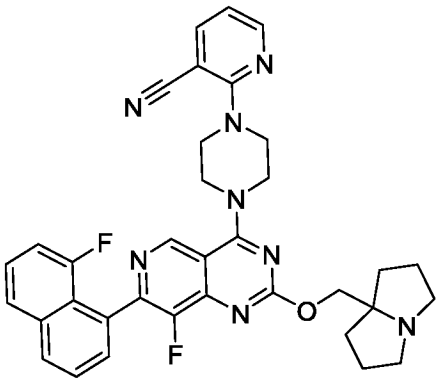
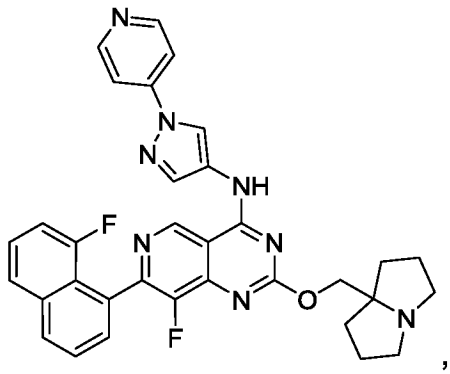
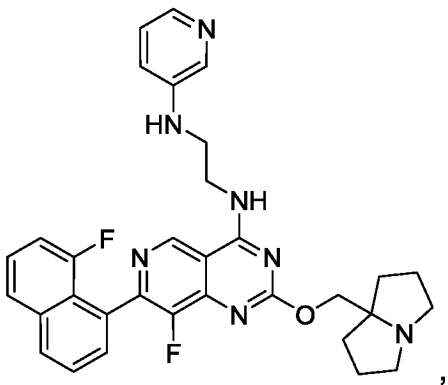
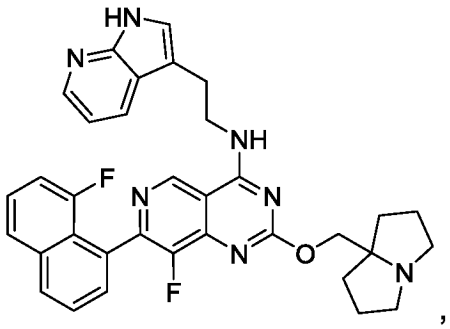
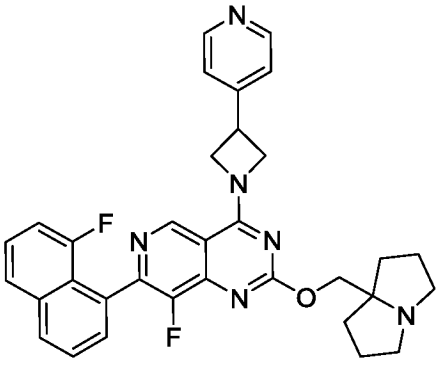
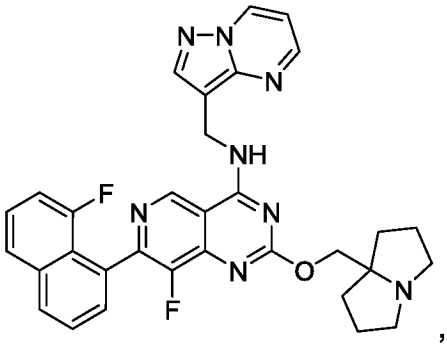
,

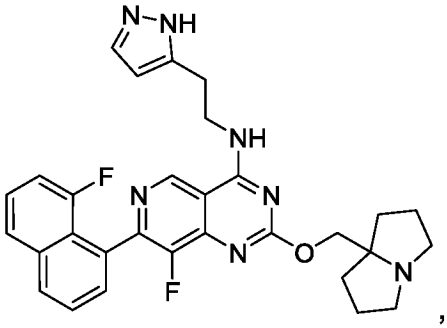
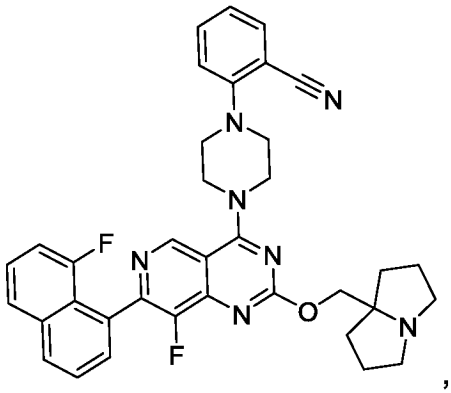
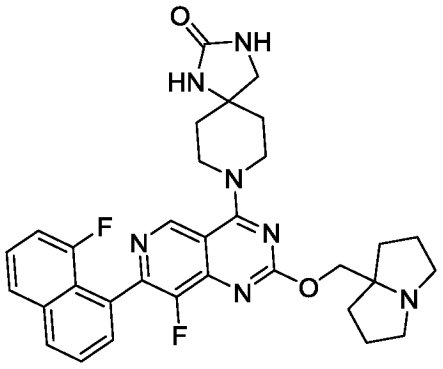
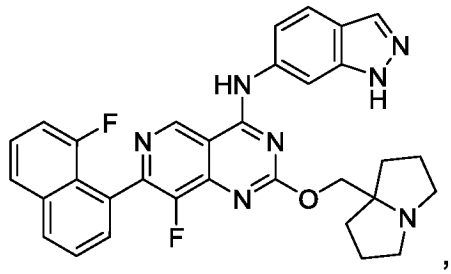
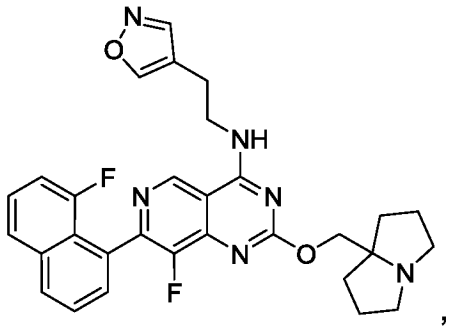
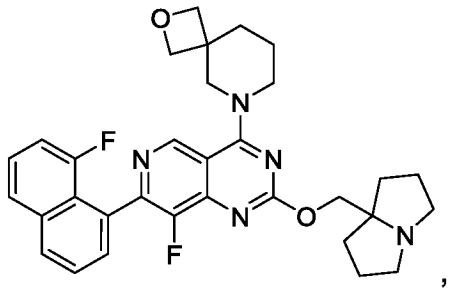
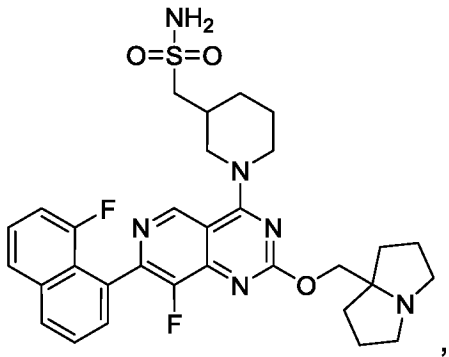
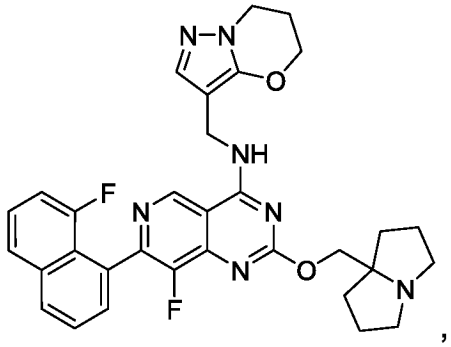
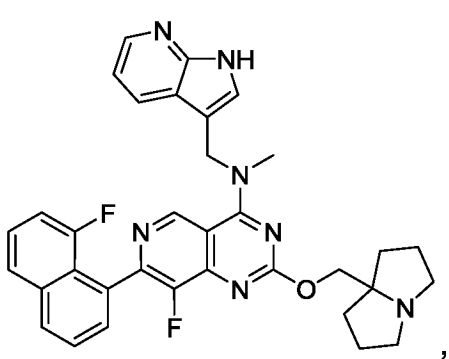
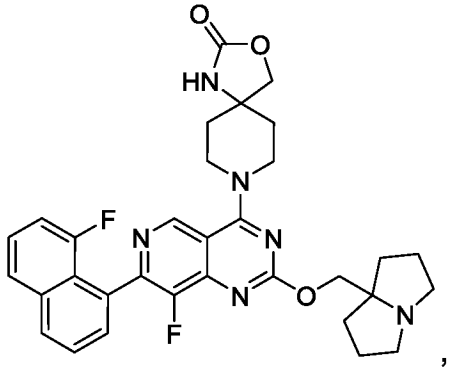
,

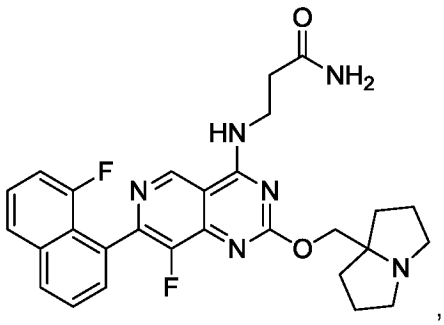
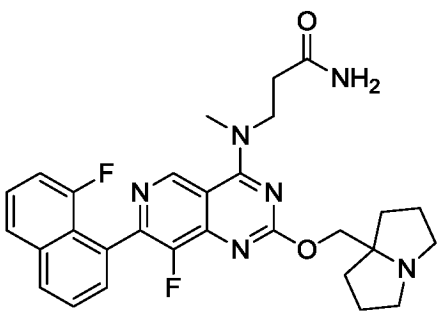
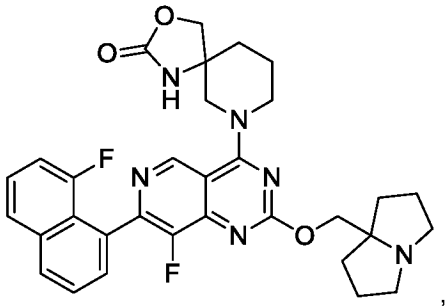
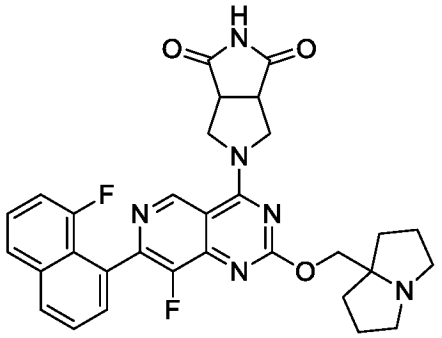
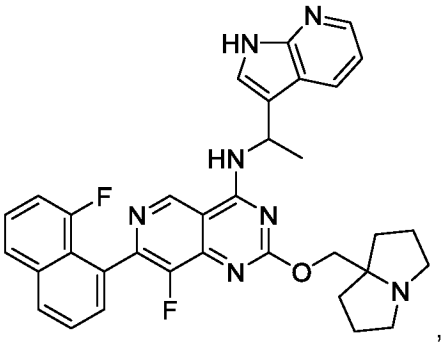
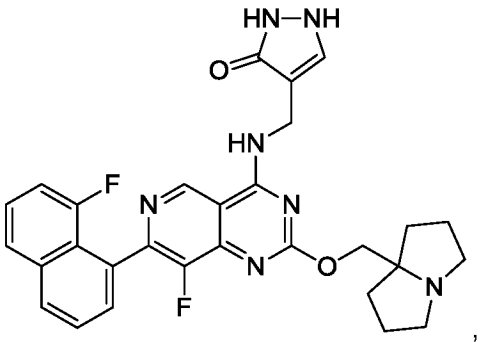
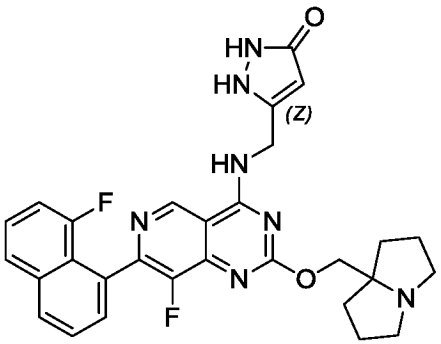
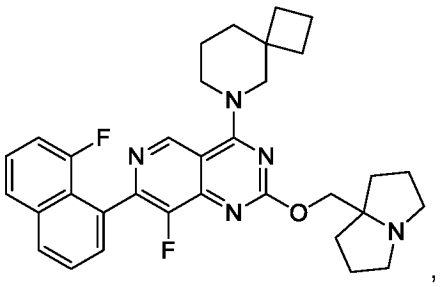
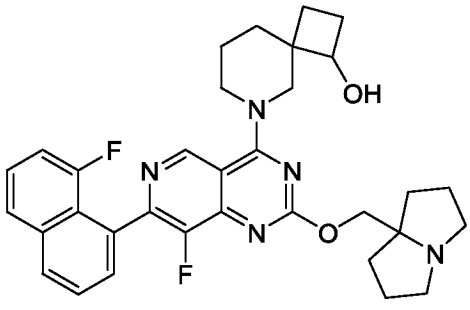
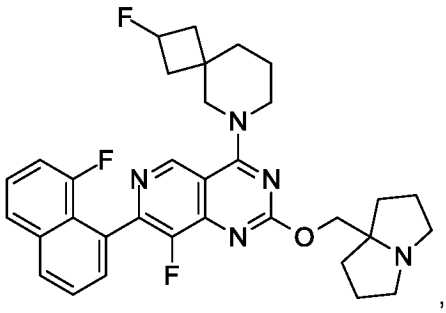
,

,

,

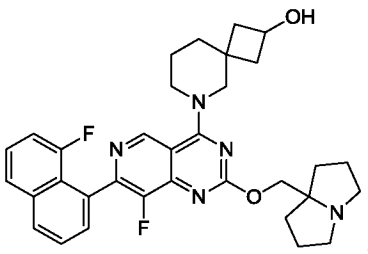
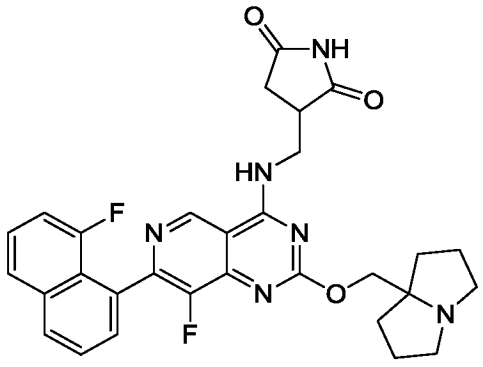
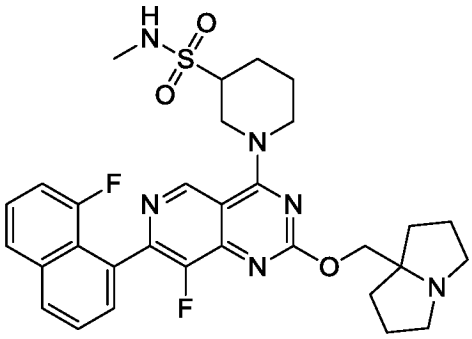
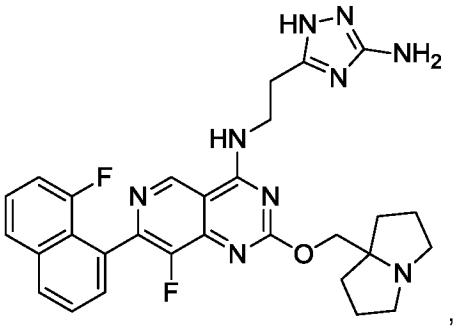
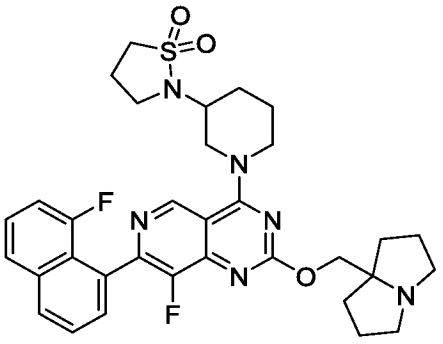
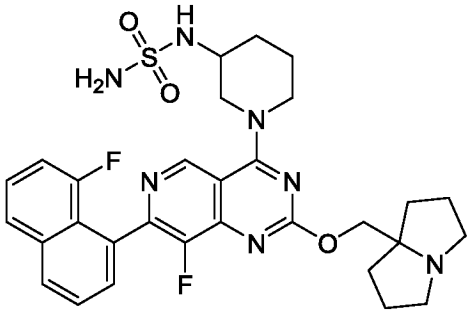
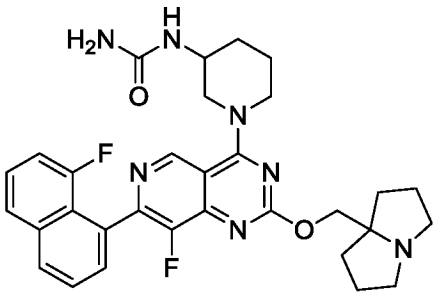
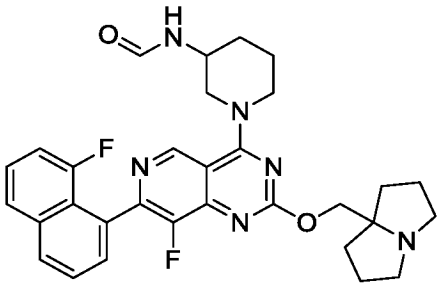
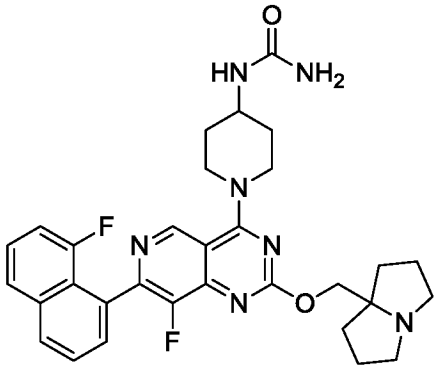
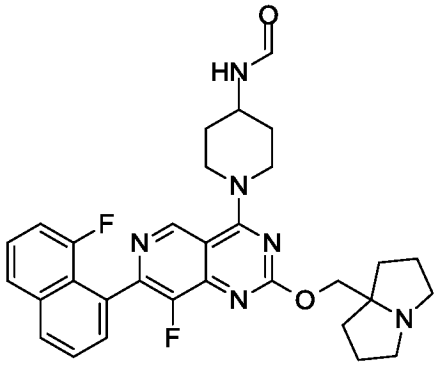

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

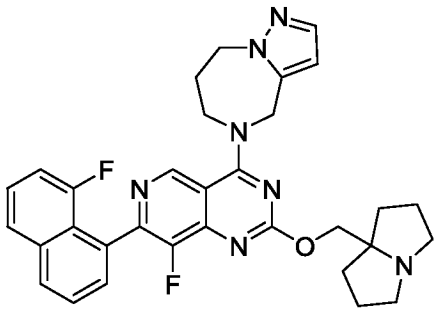
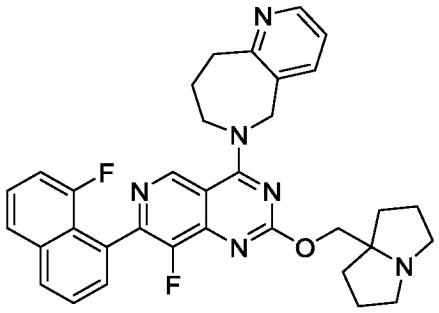
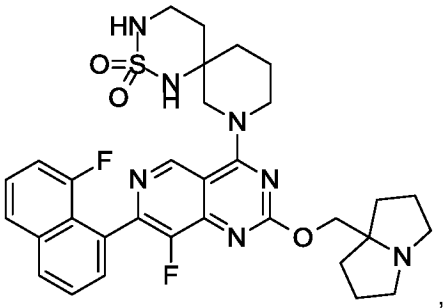
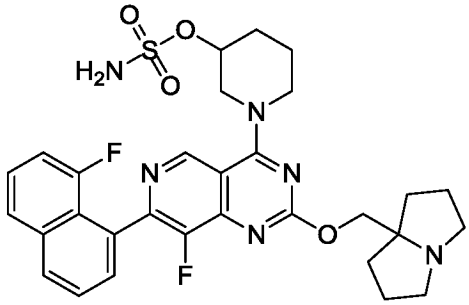
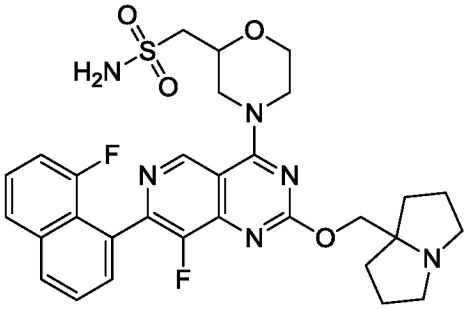
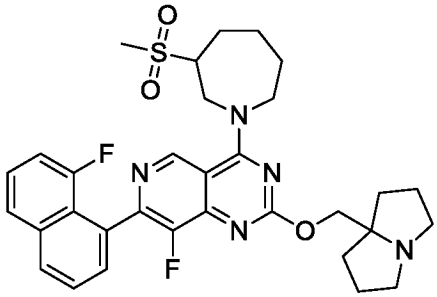
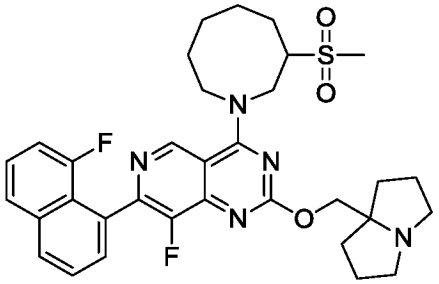
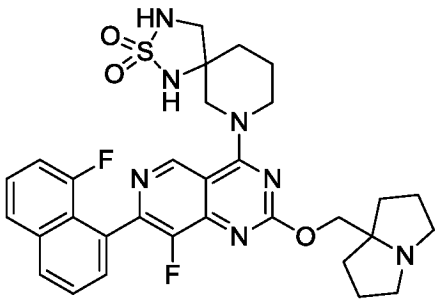
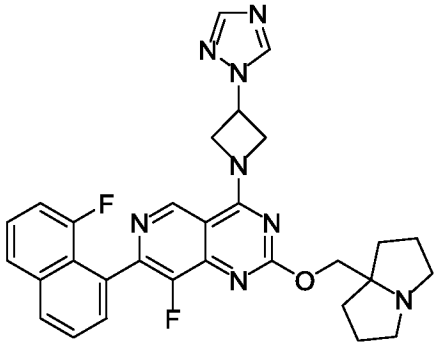
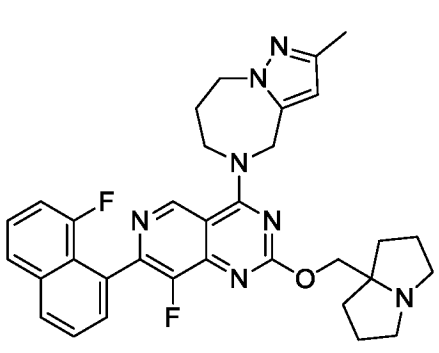

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

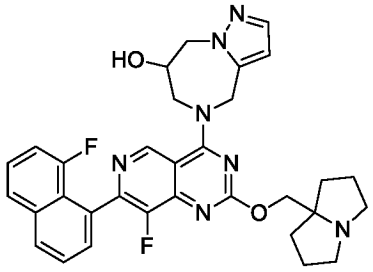
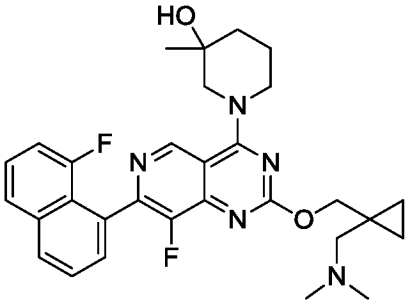
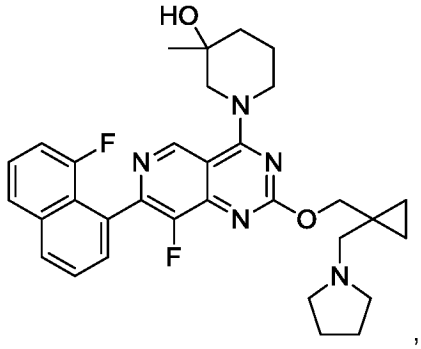
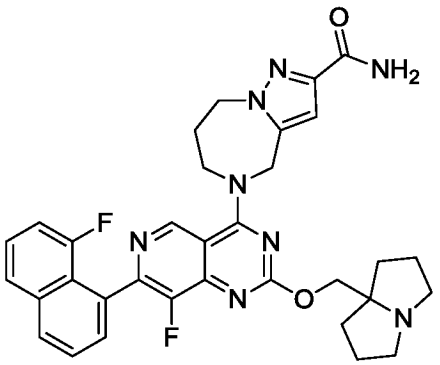
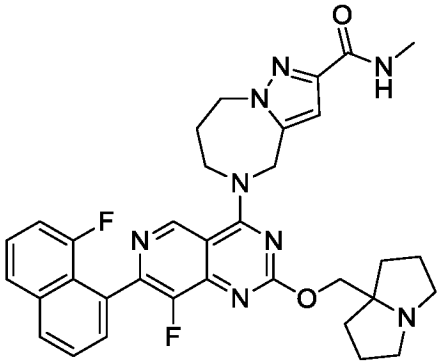
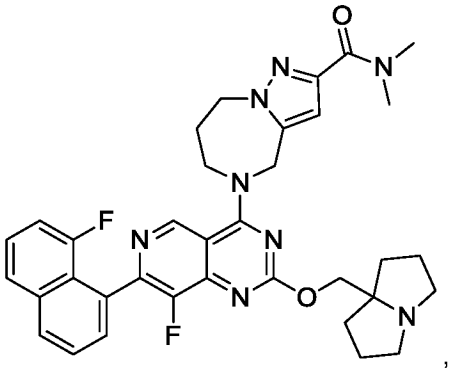
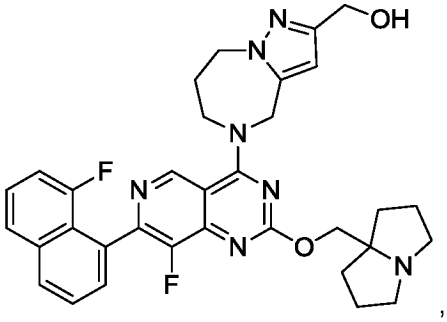
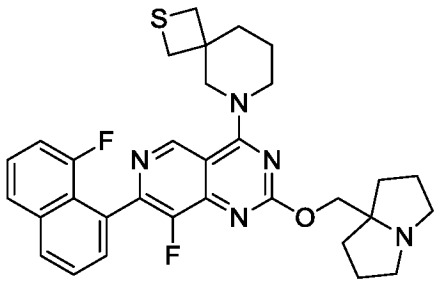
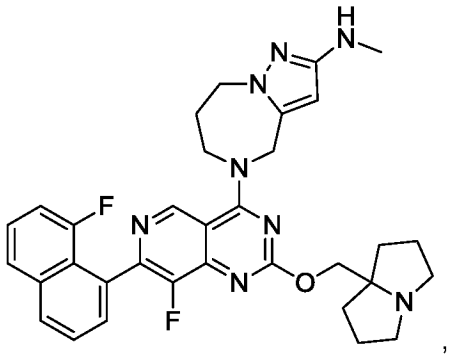
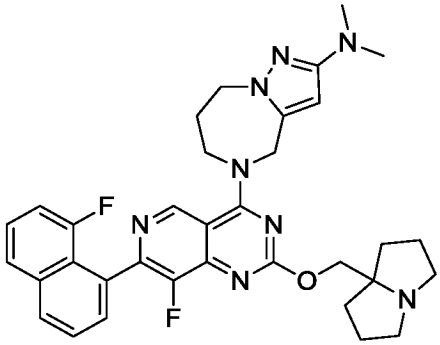
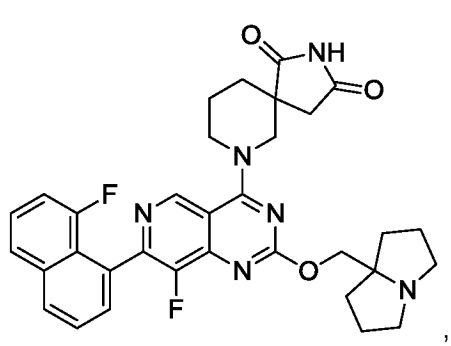

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

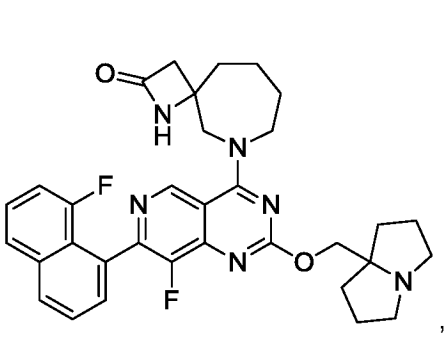
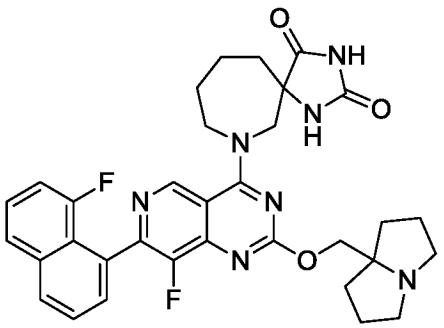
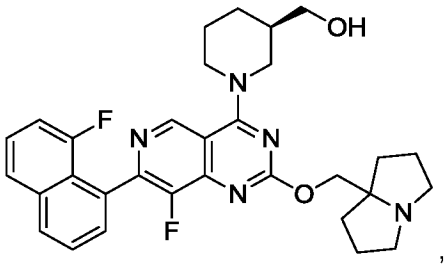
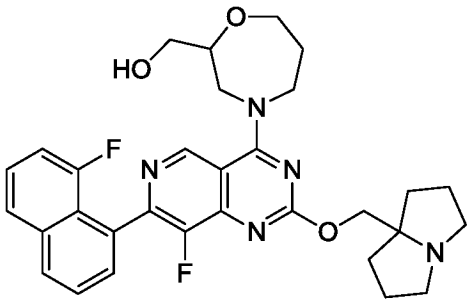
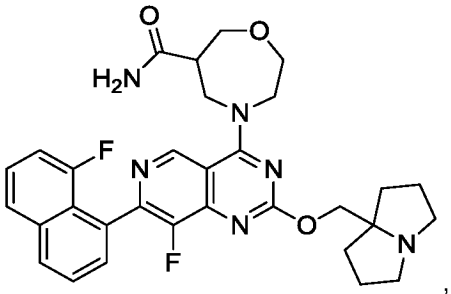
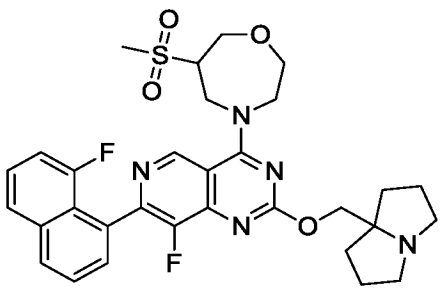
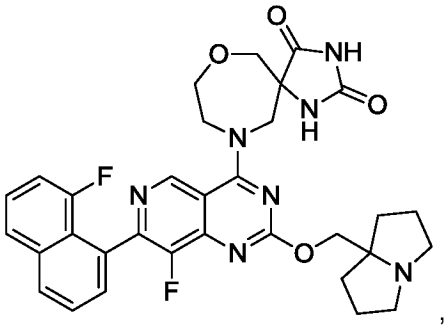
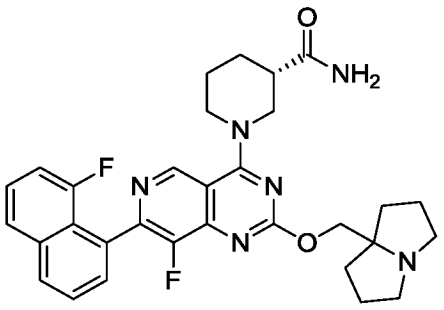
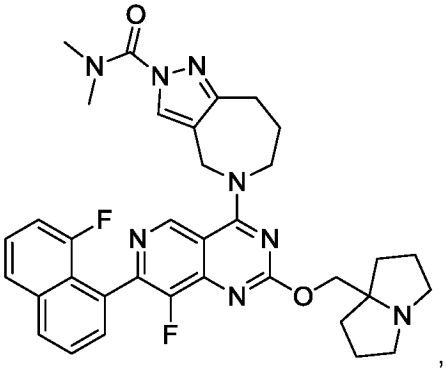
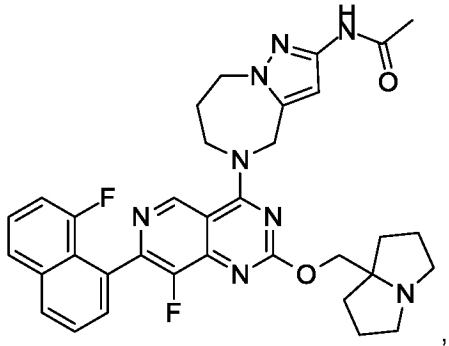
,

,

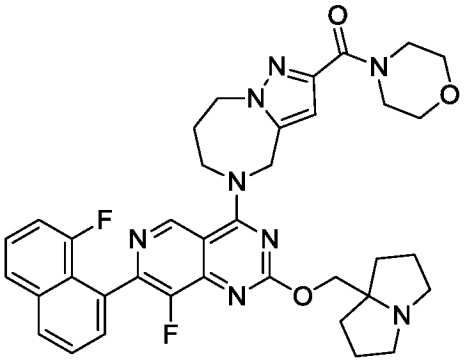
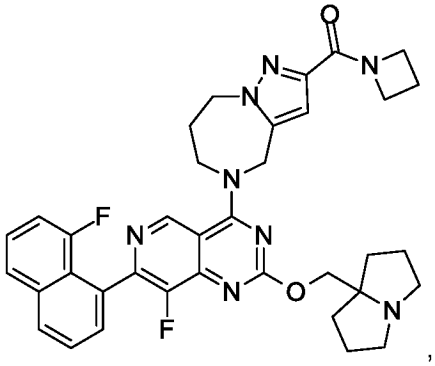
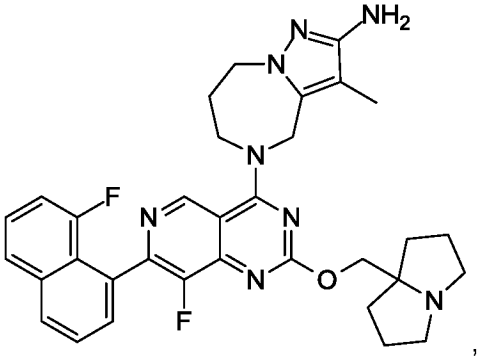
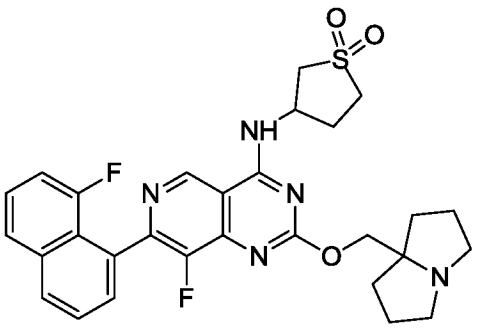
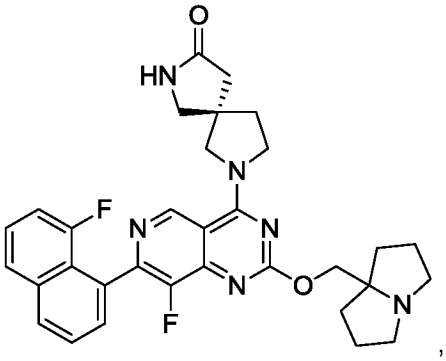
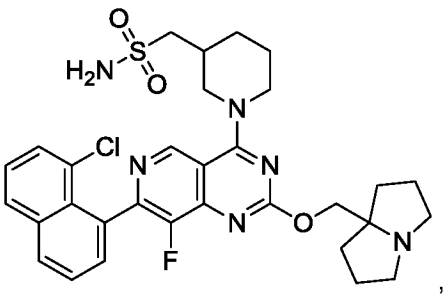
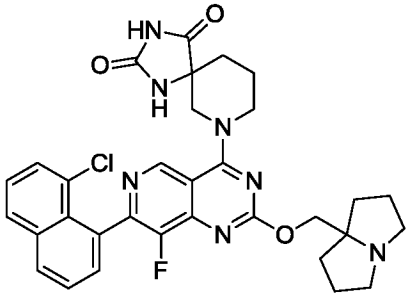
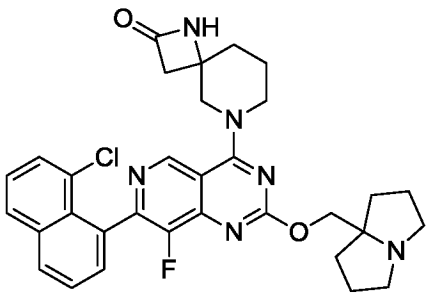
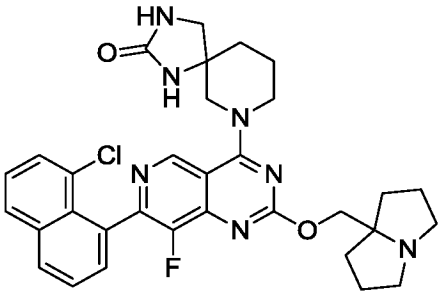
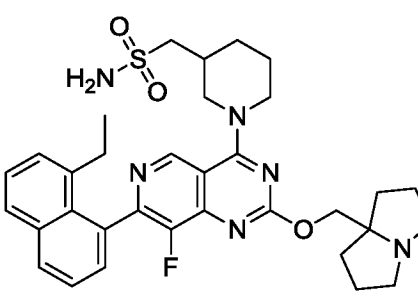

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

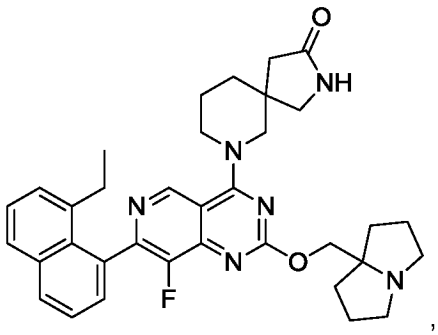
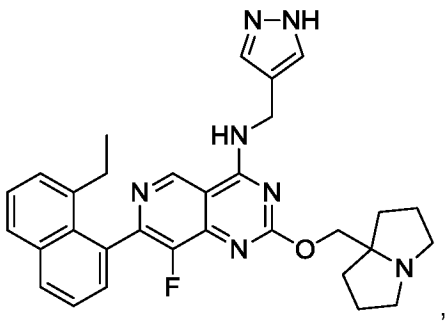
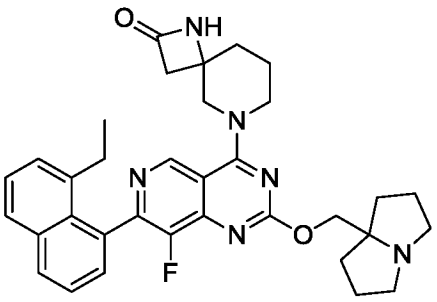
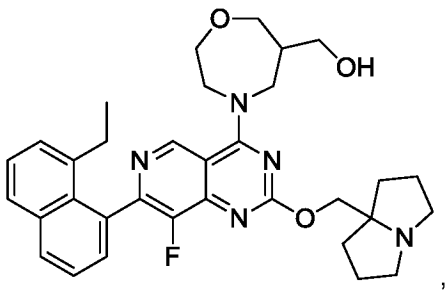
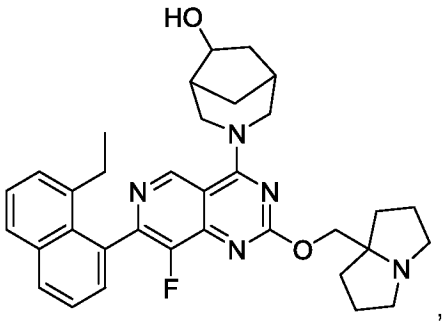
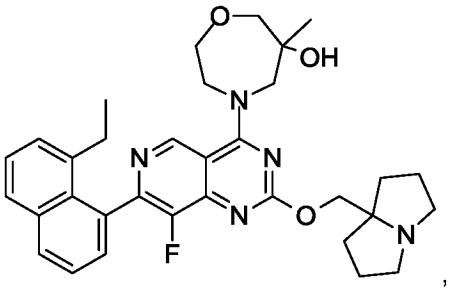
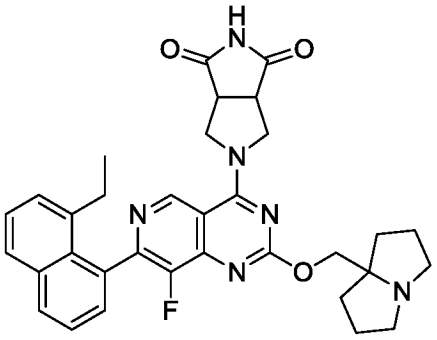
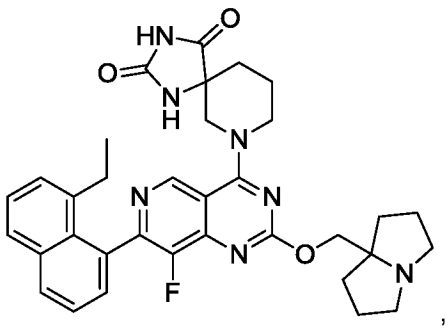
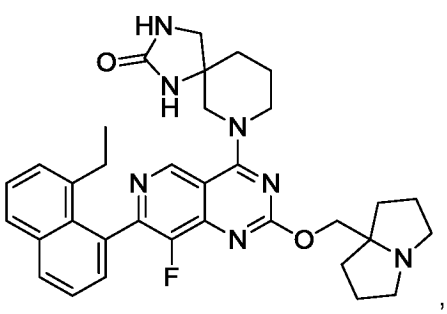
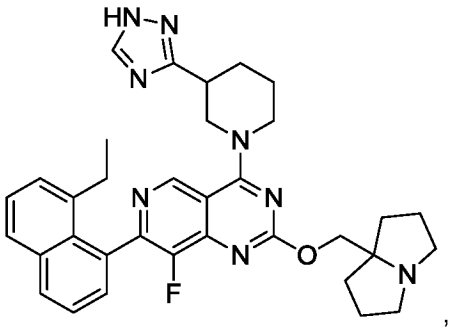
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

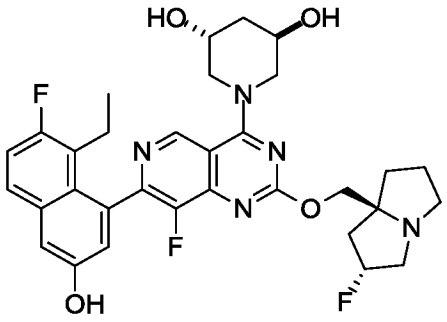
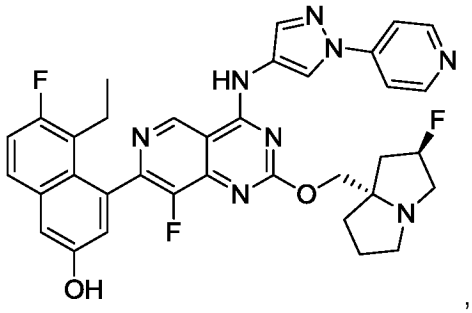
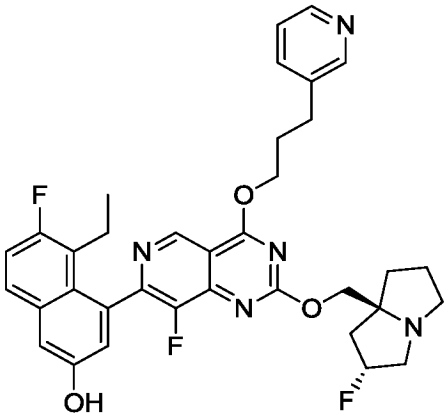
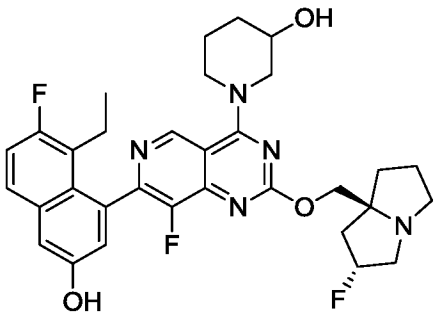
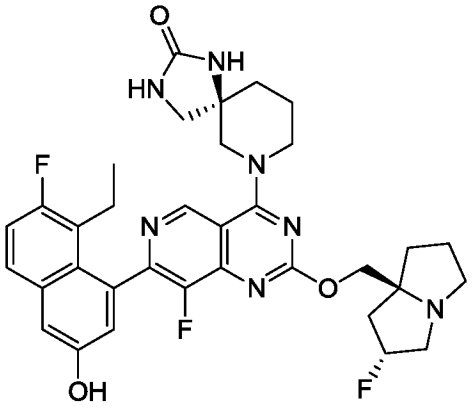
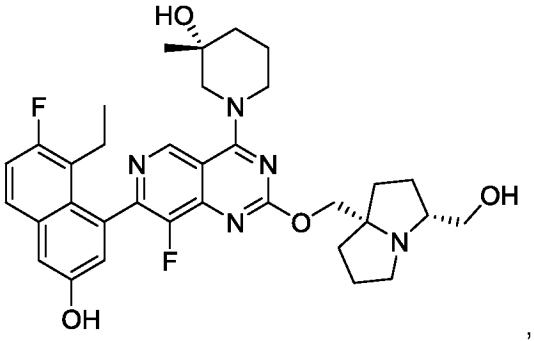
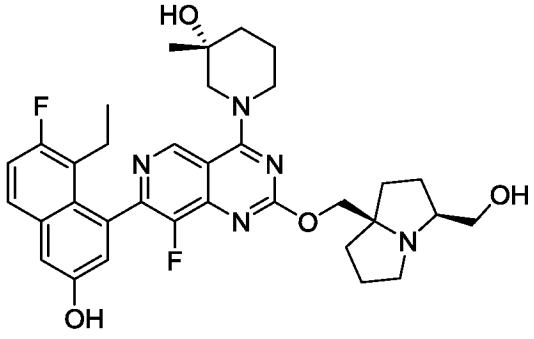
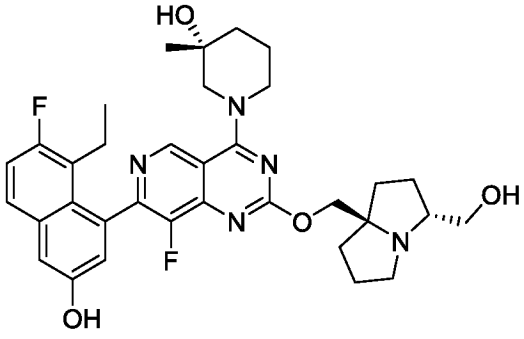
5

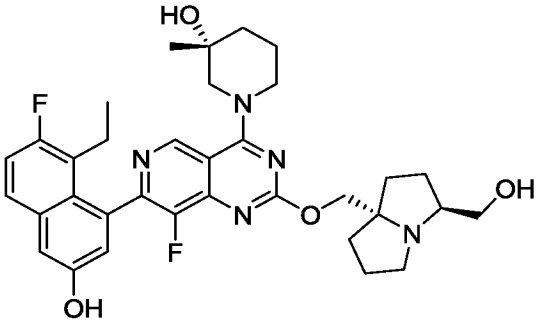
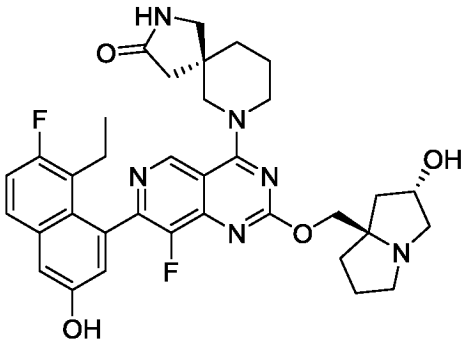
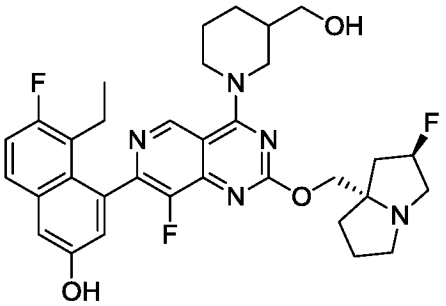
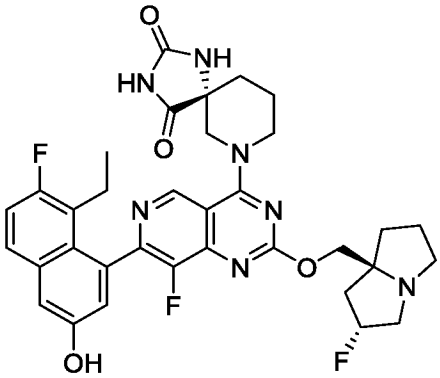
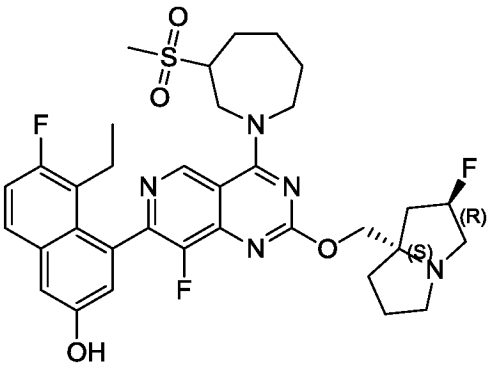
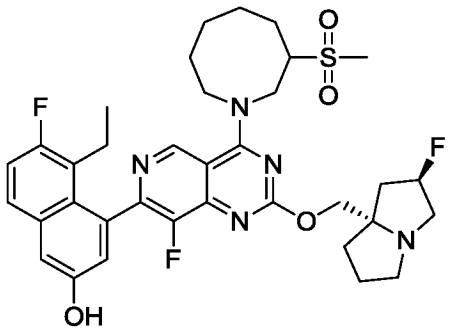
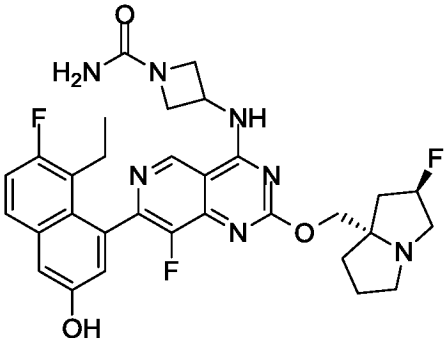
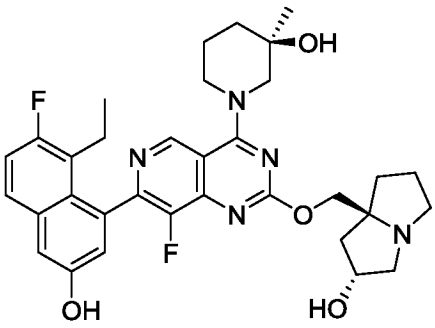
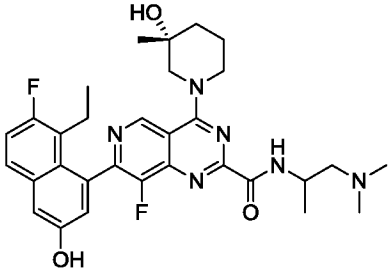
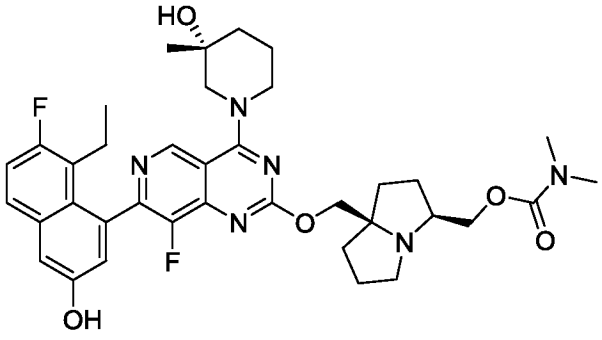

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

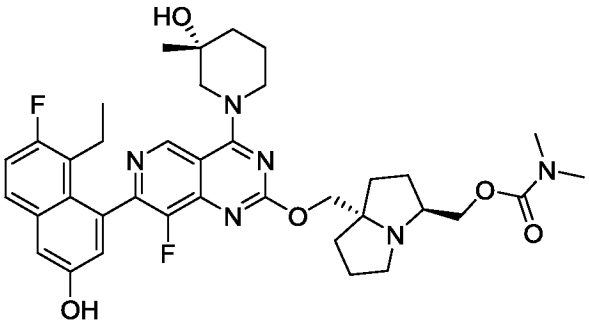
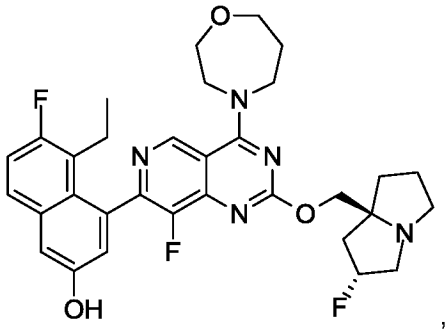
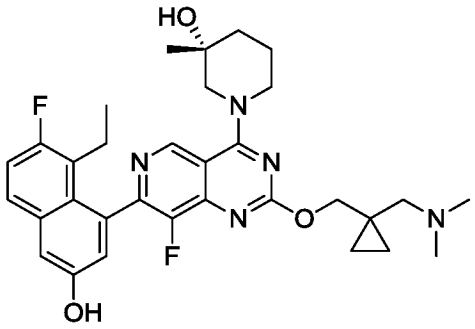
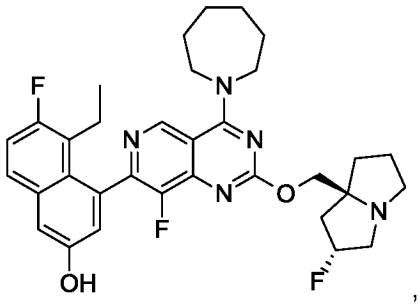
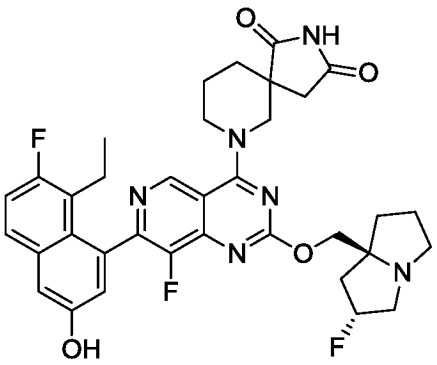
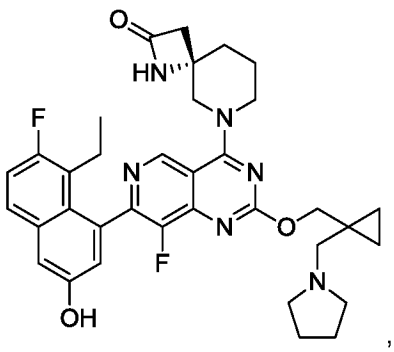
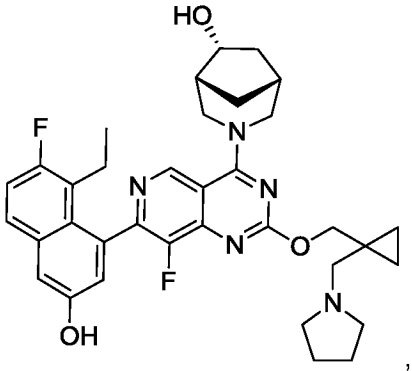
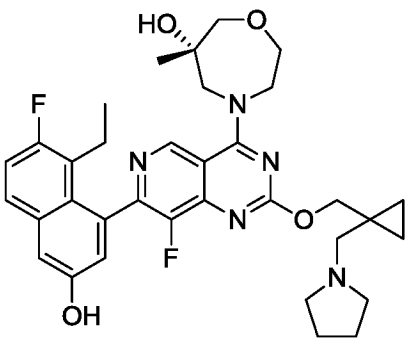
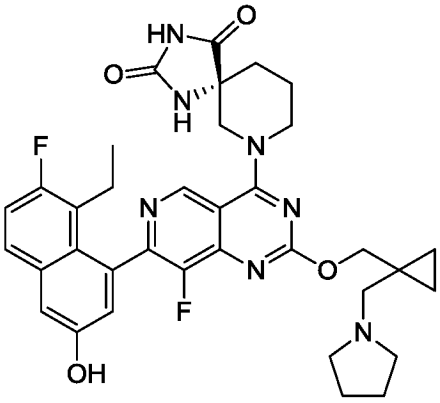
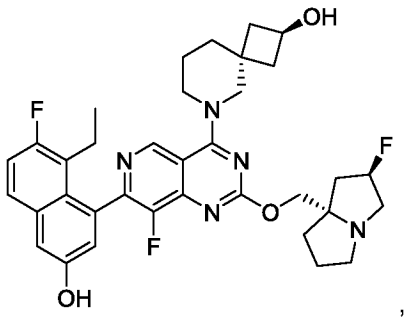
5

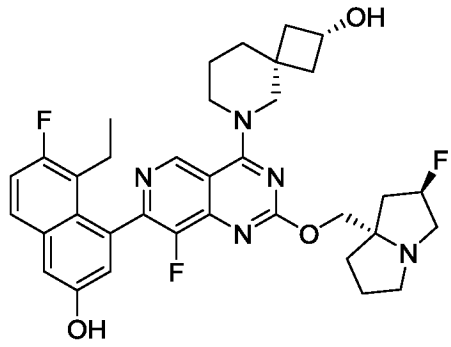
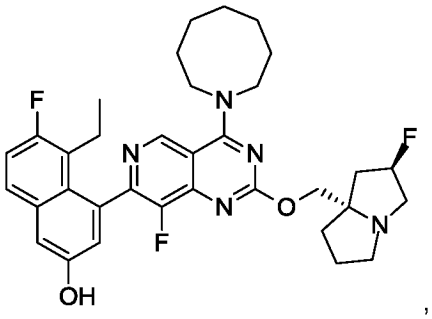
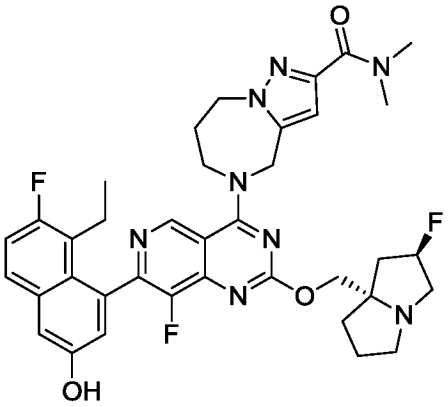
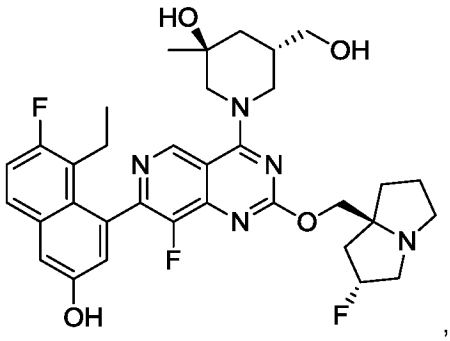
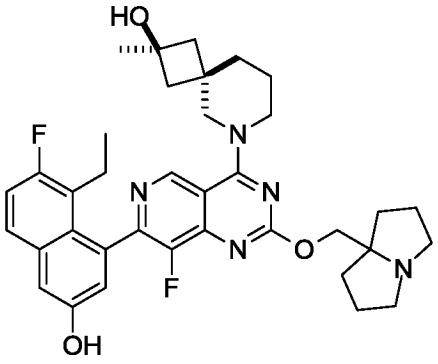
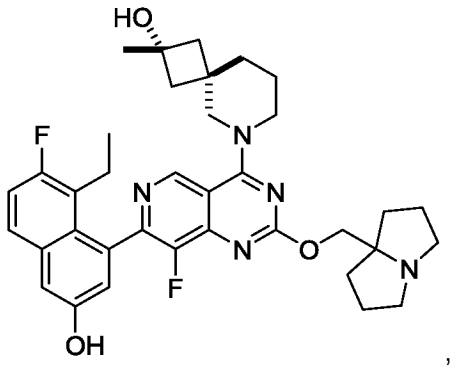
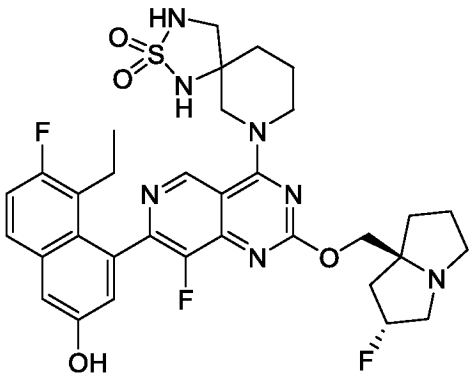
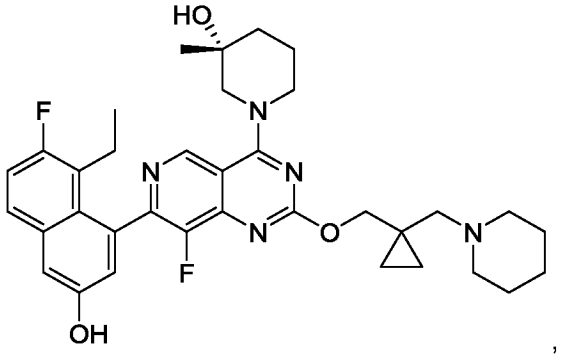

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

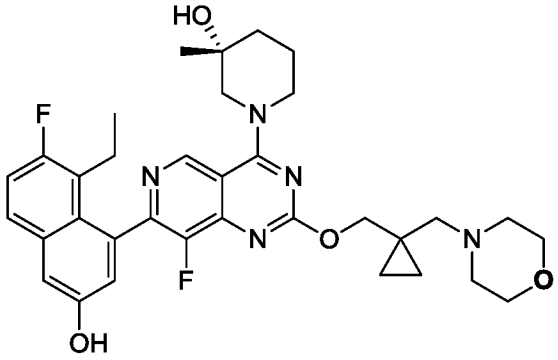
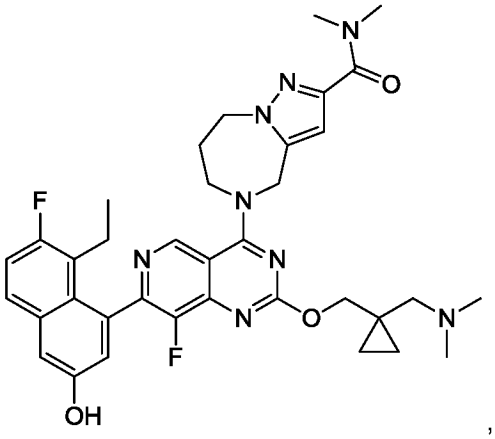
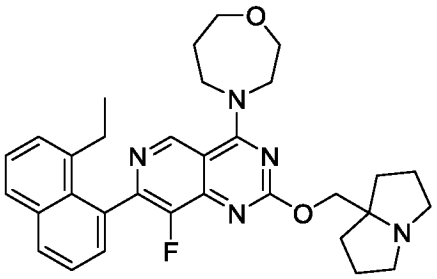
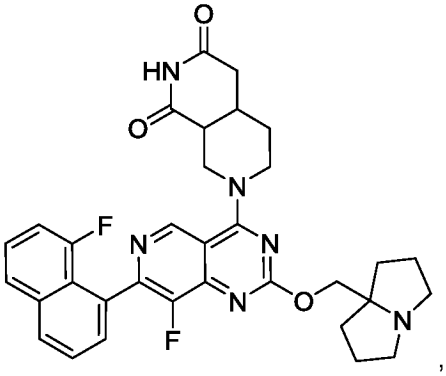
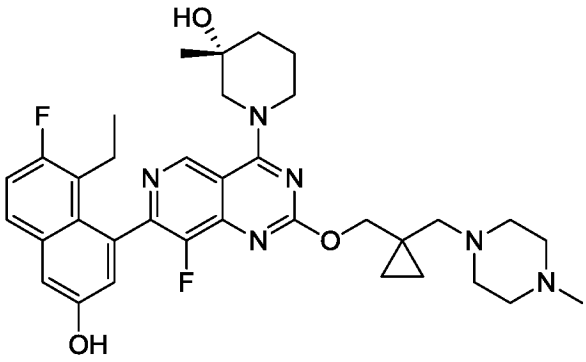
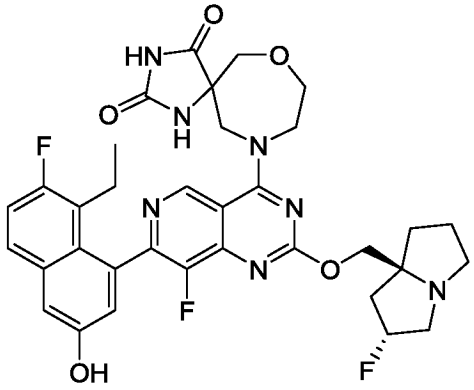
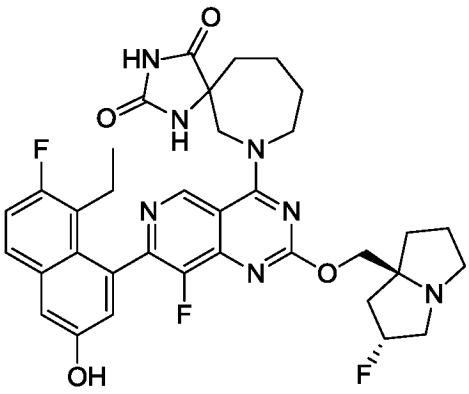
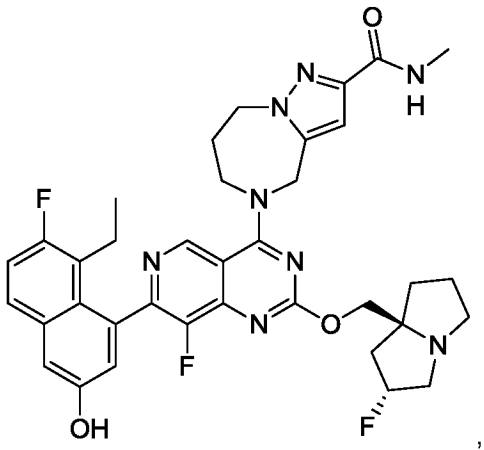
5

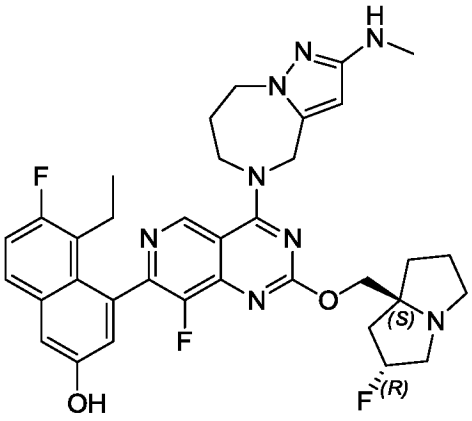
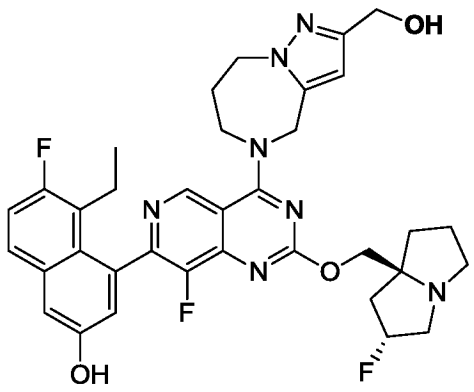
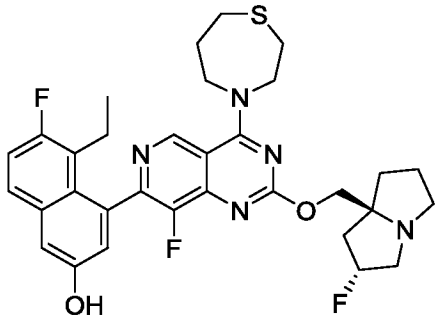
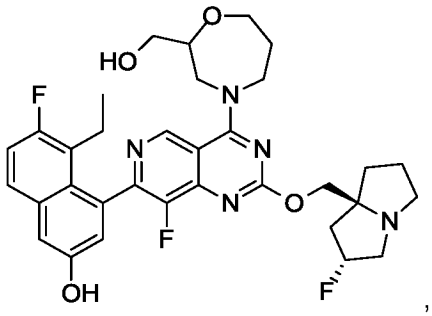
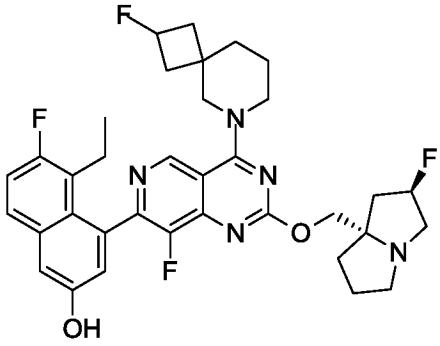
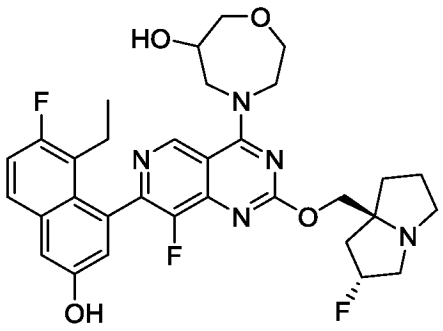
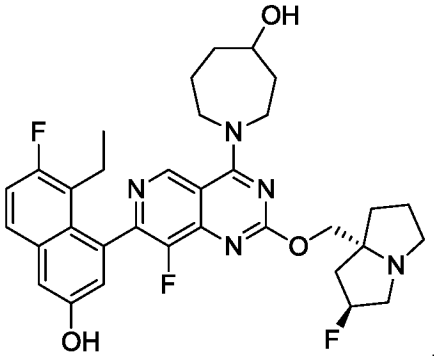
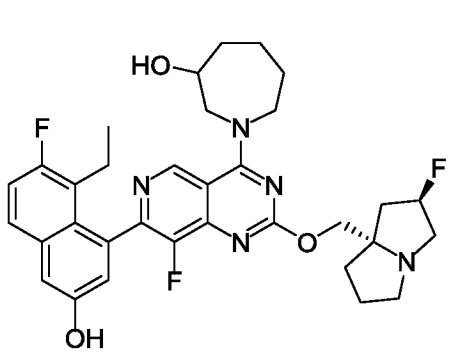

,

,

,

,

,

,

,

,

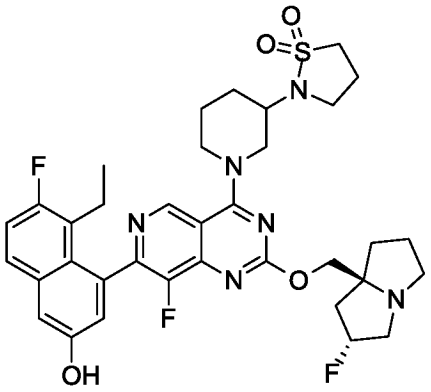
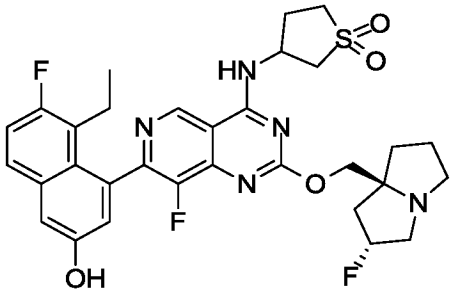
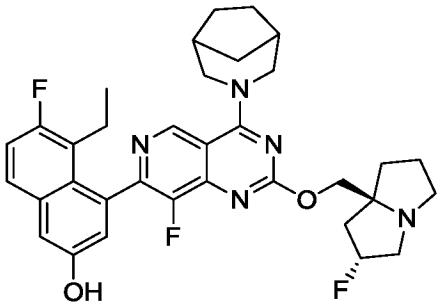
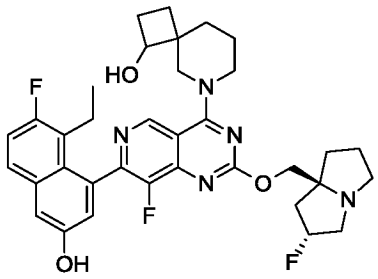
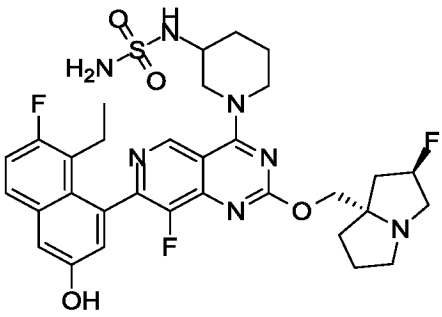
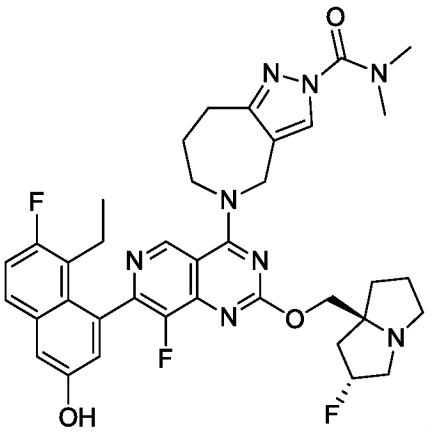
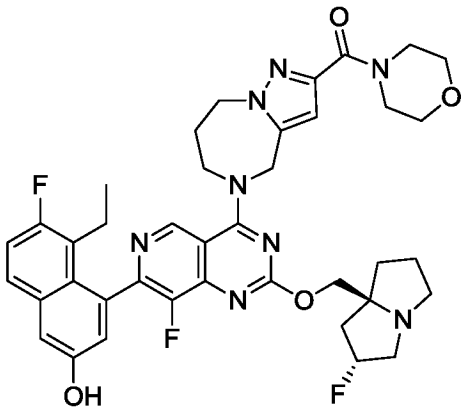
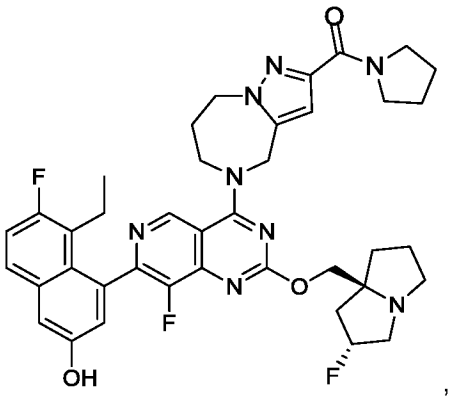

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

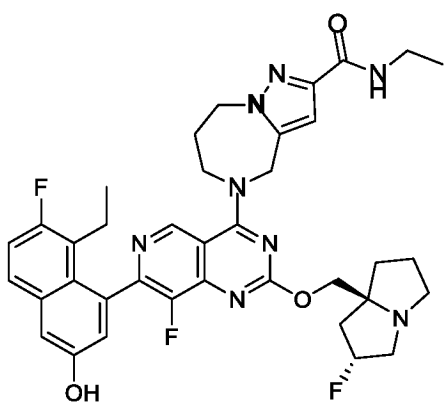
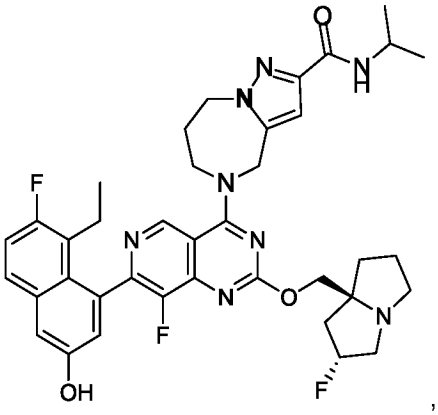
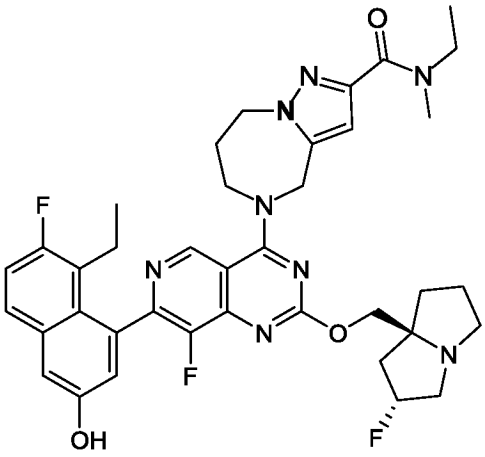
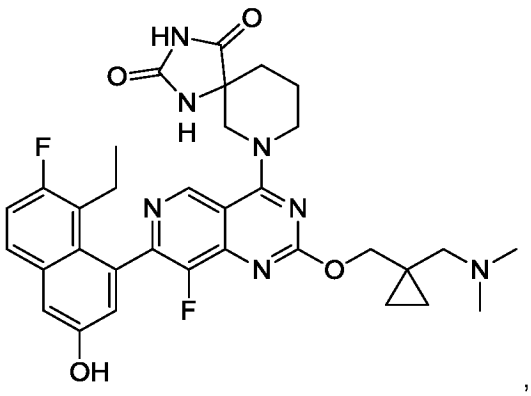
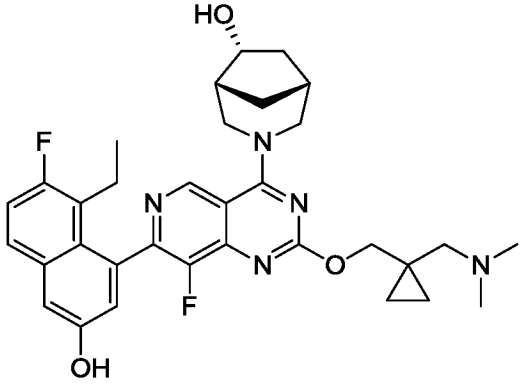
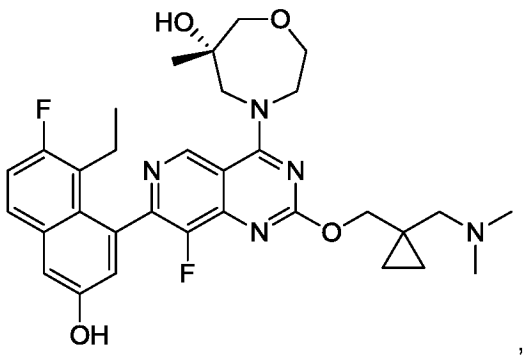
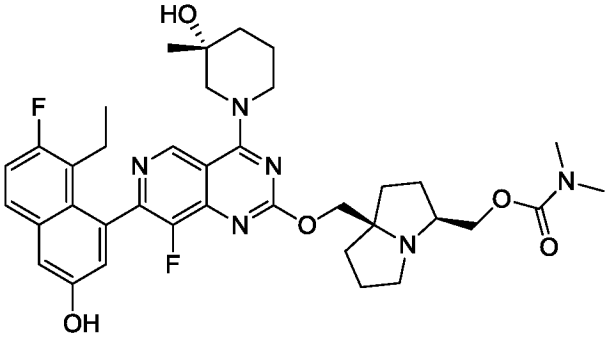
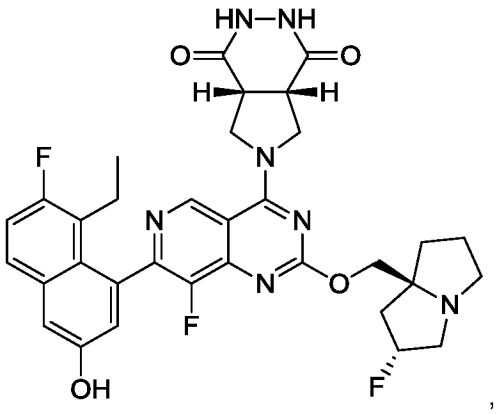

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

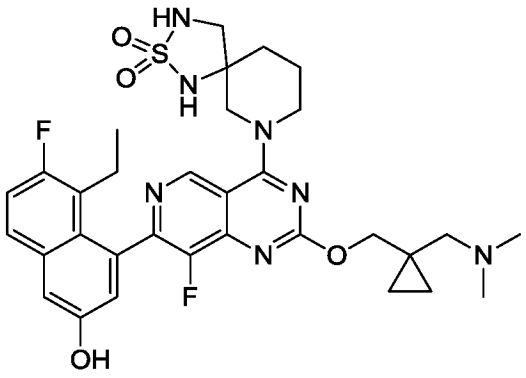
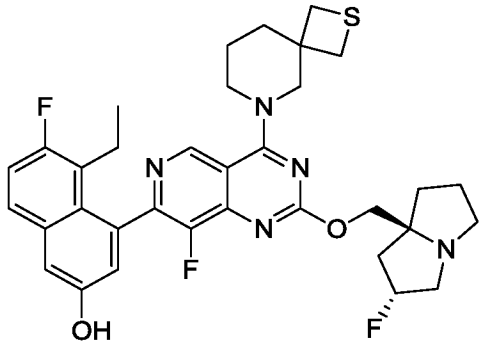
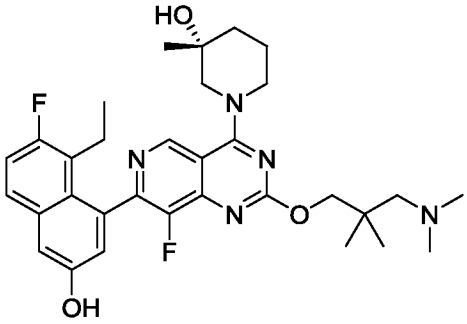
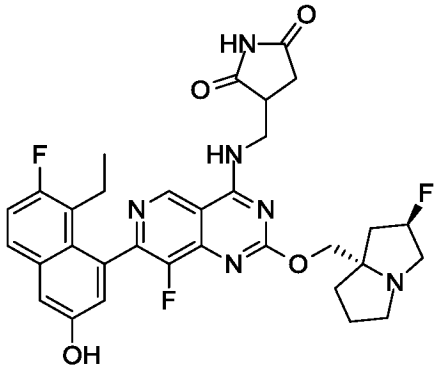
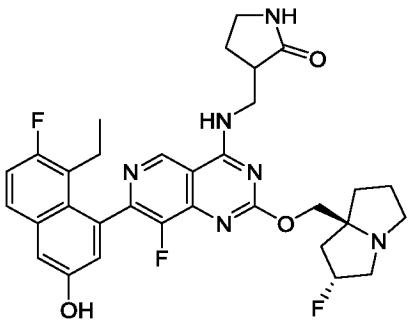
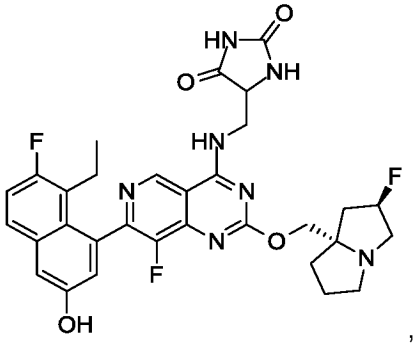
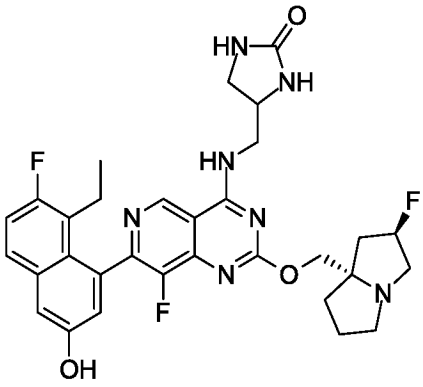
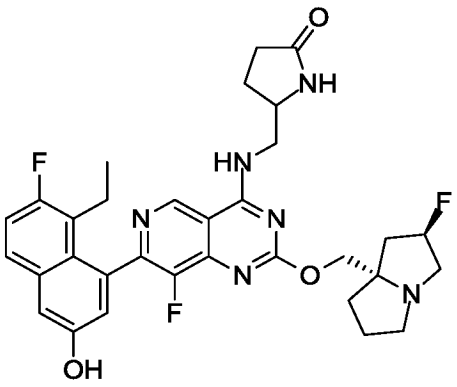

,

,

,

,

,

,

,

,

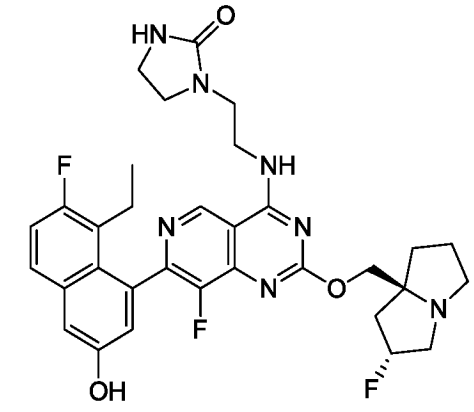
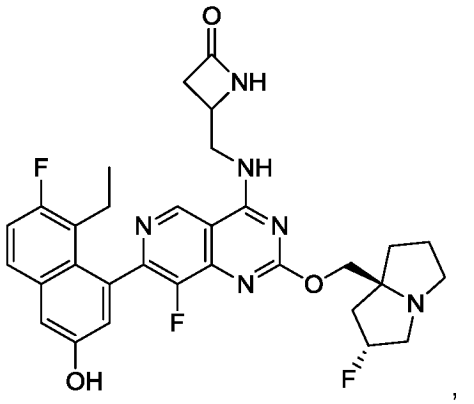
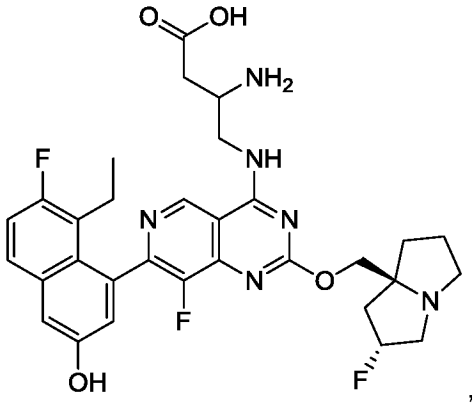
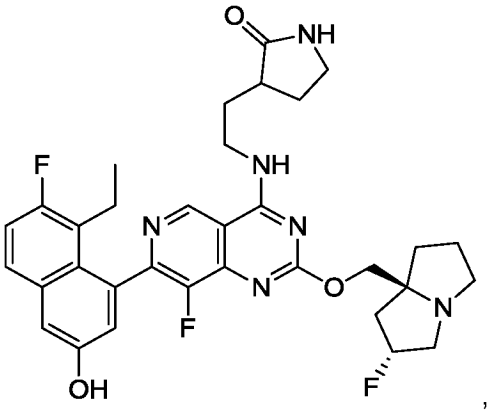
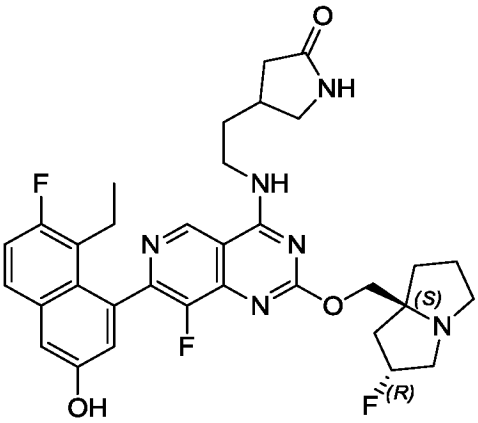
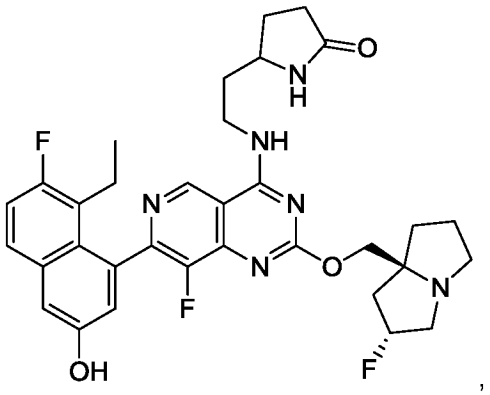
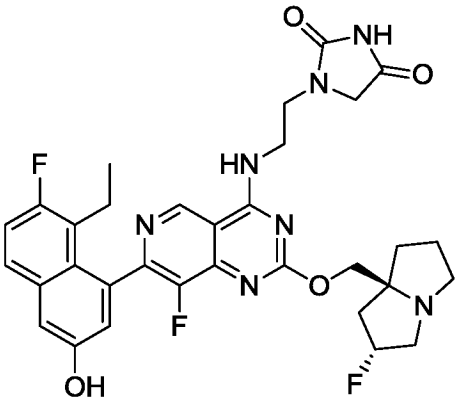
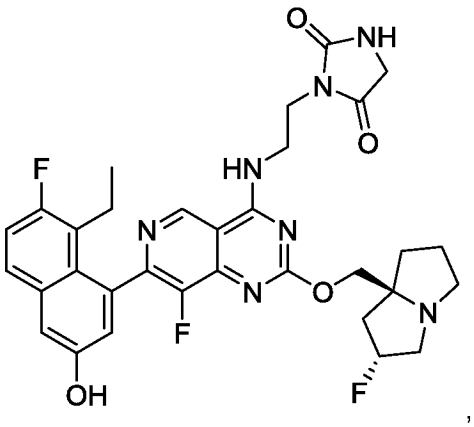









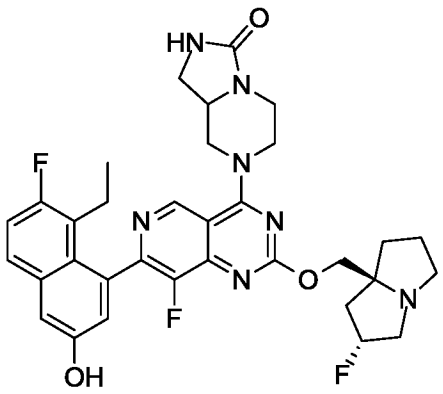
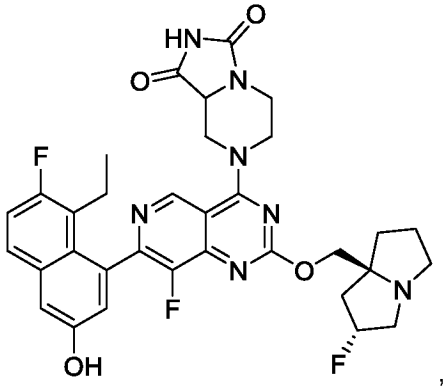
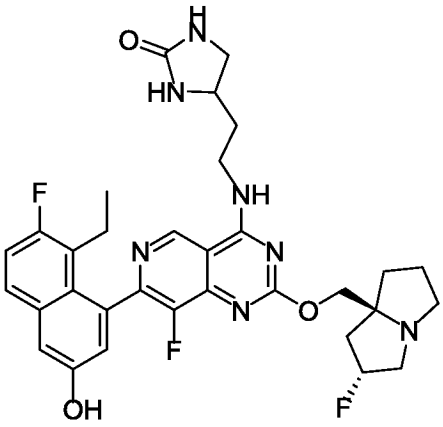
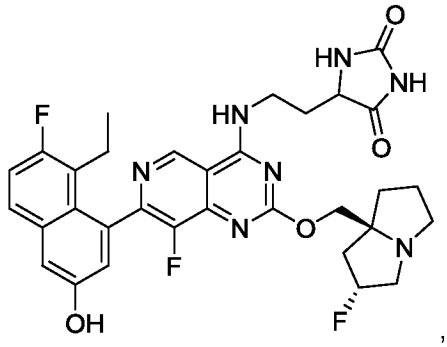
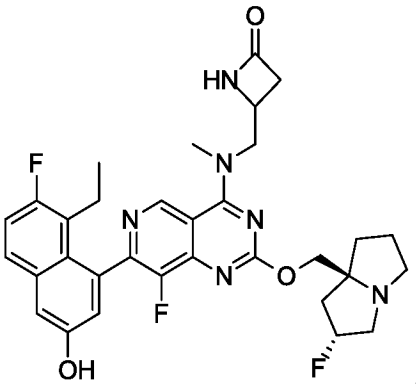
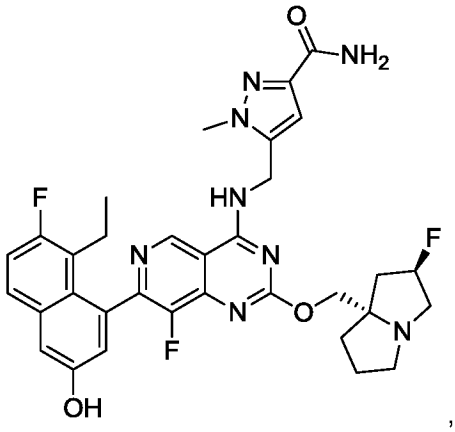
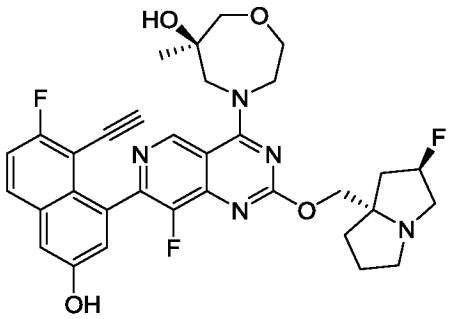
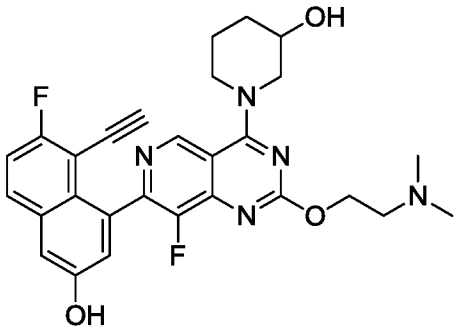









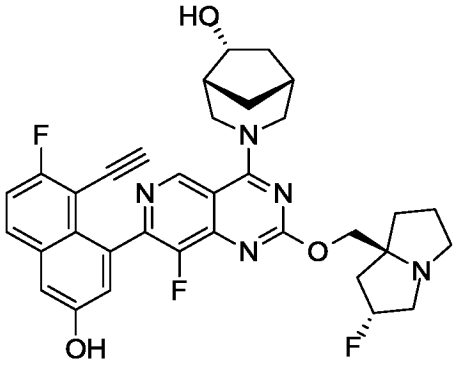
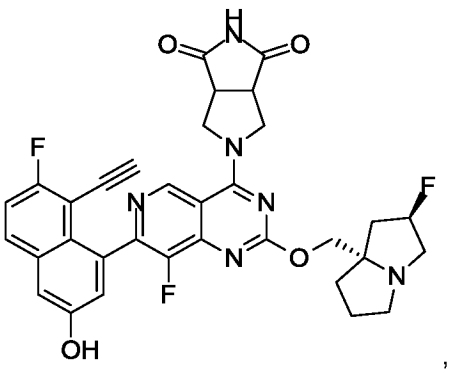
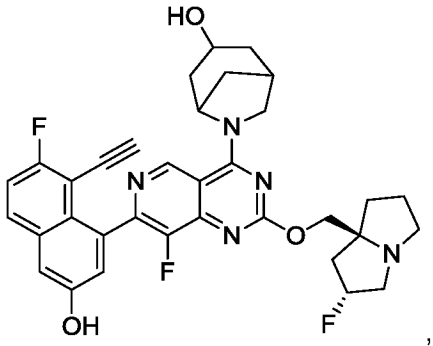
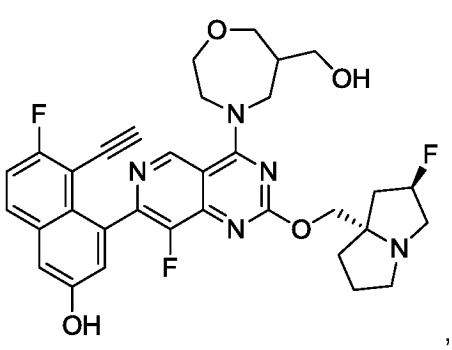
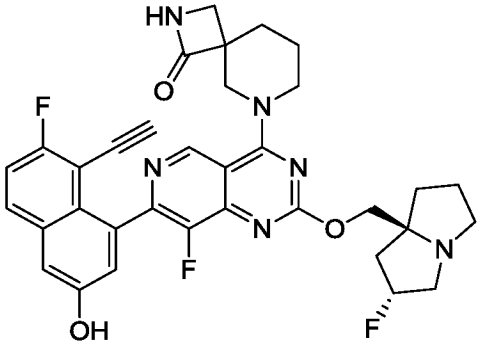
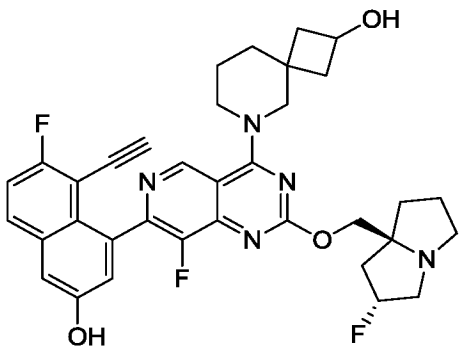
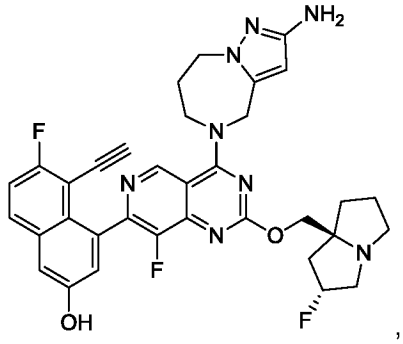
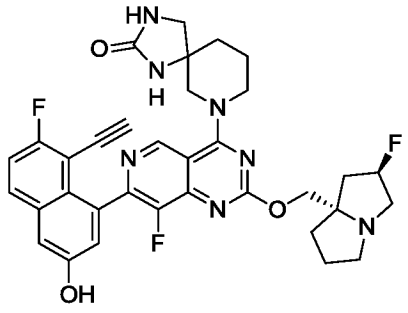
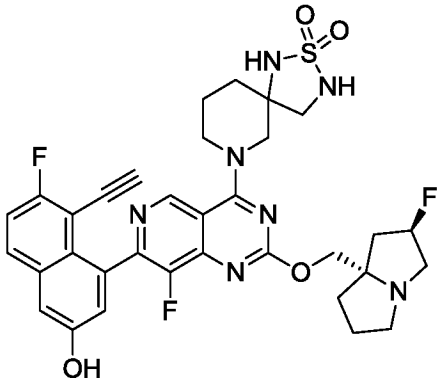
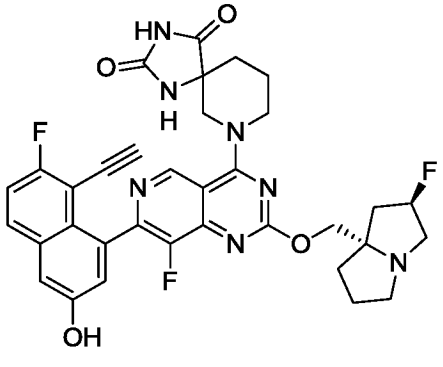

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

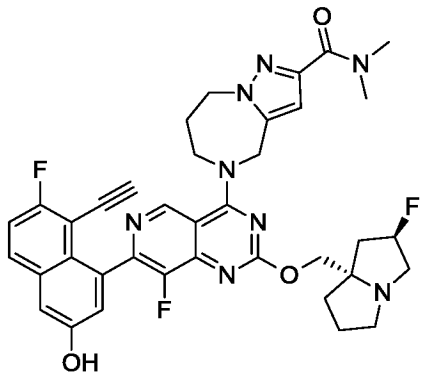
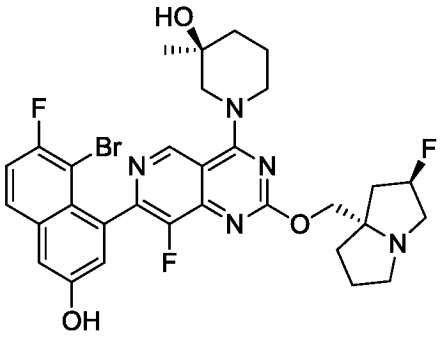
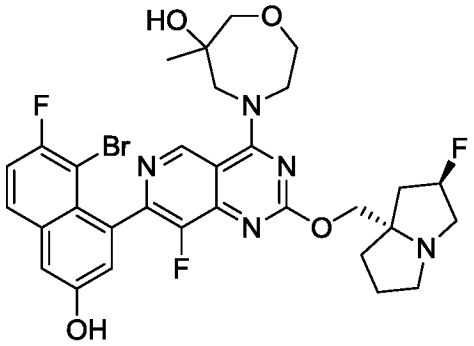
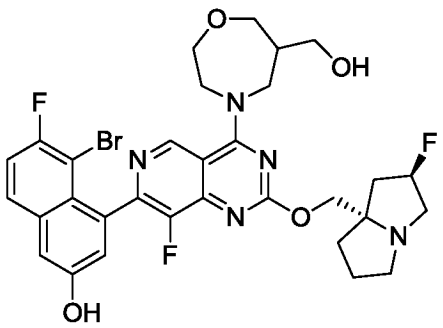
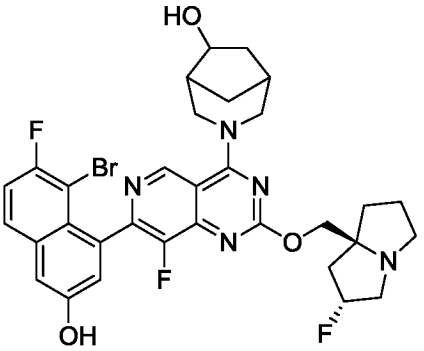
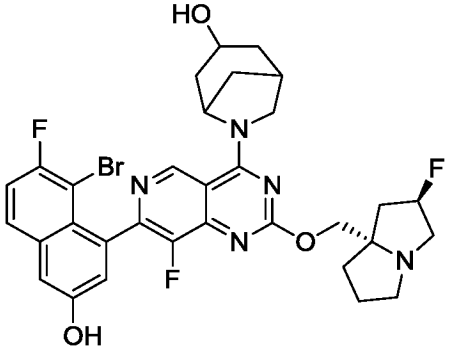
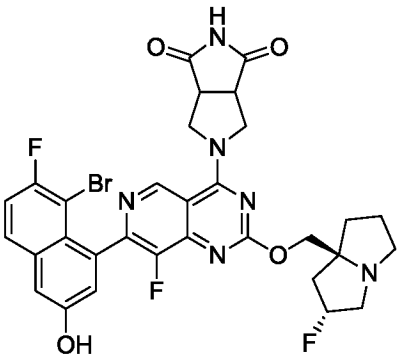
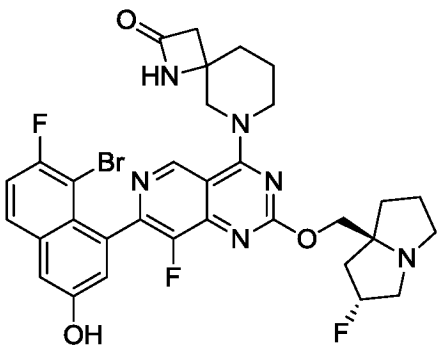
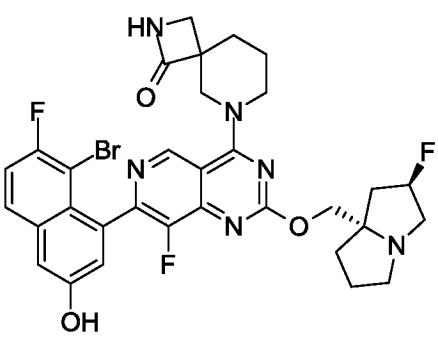
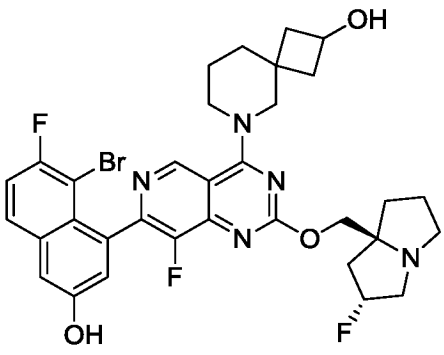









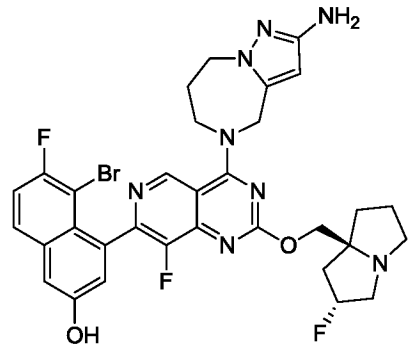
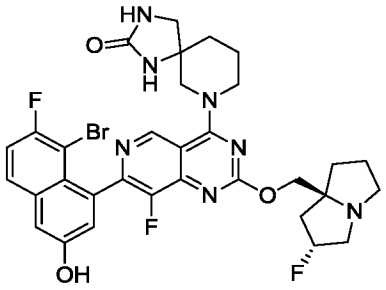
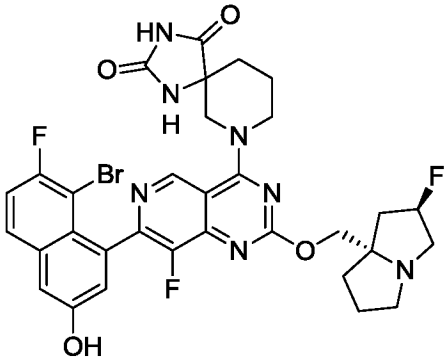
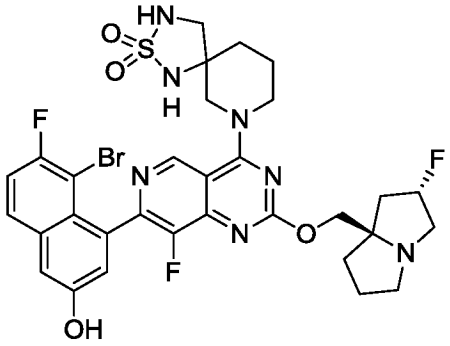
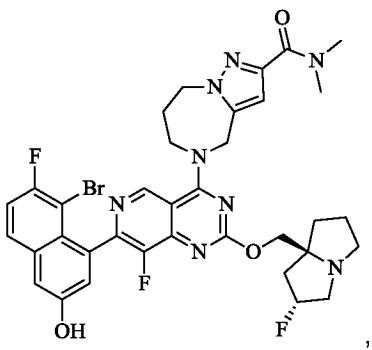
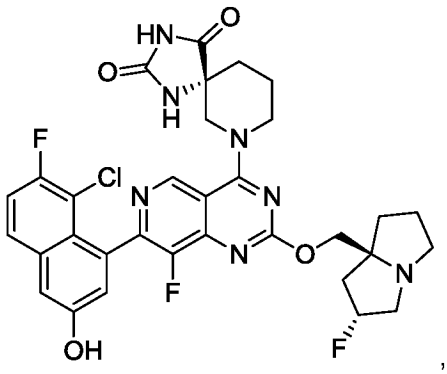
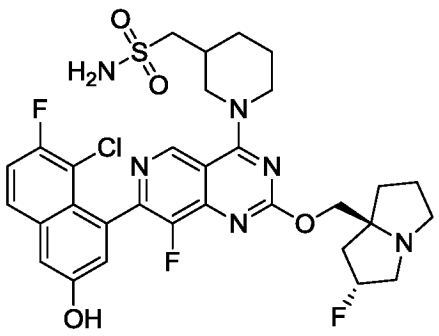
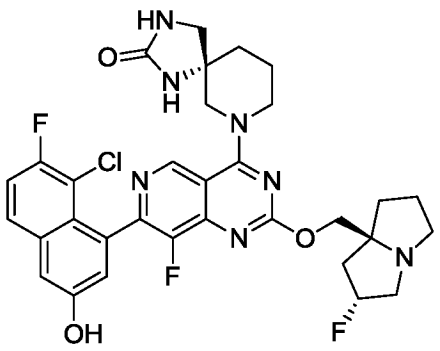
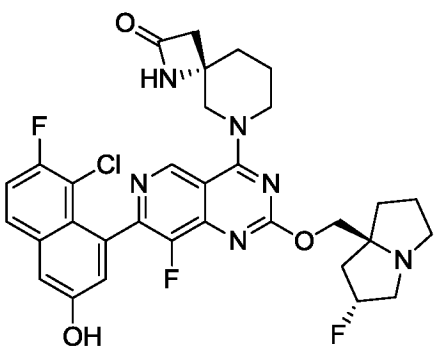
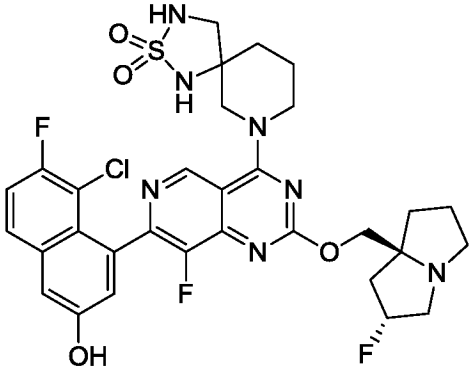









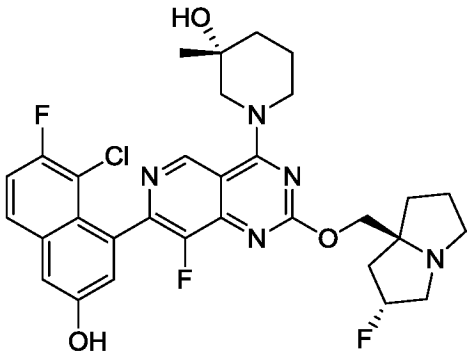

,

,

,

,

,

,

,

,

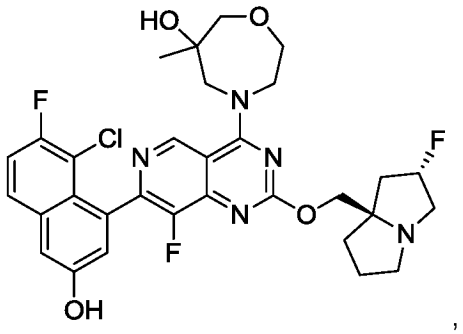
5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

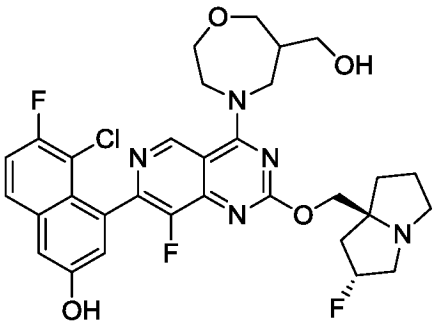

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5


HO
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
OH

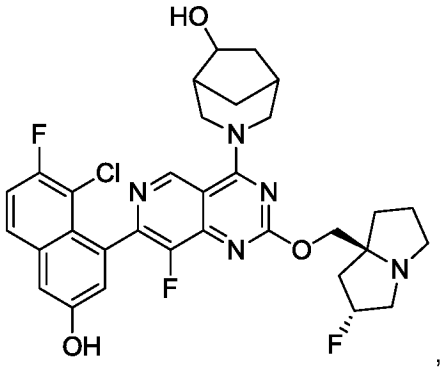
,


HO
O
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
OH

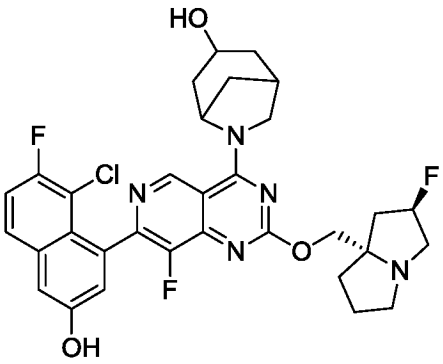
,


O
OH
N
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
OH

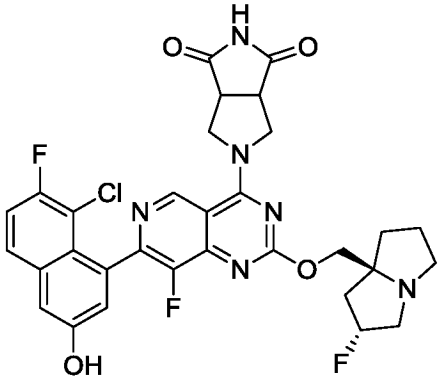
,


HO
N
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
OH

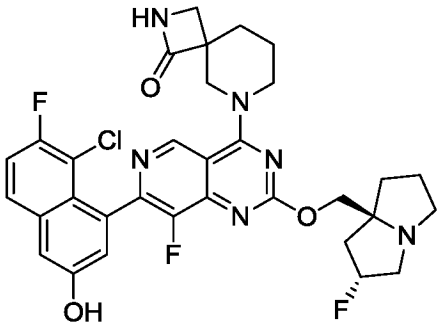
,


HO
N
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
F
OH

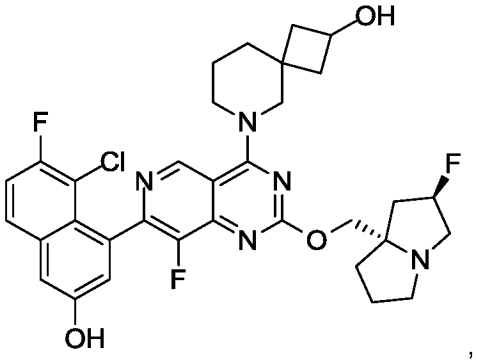
,


H
N
O
O
N
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
OH

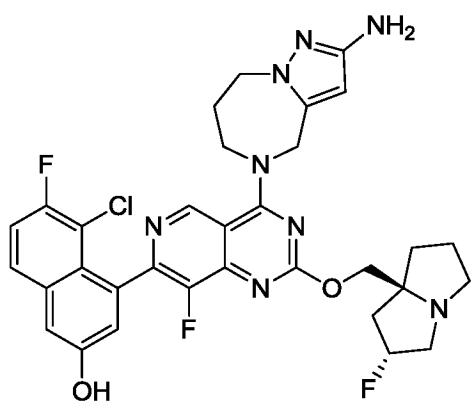
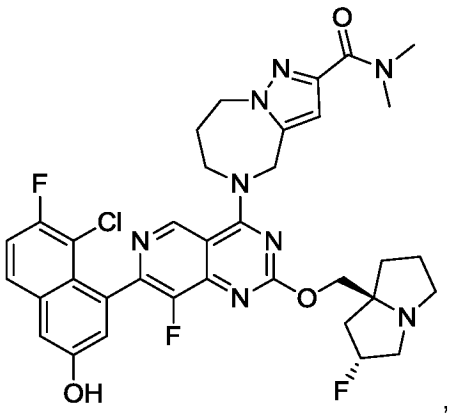
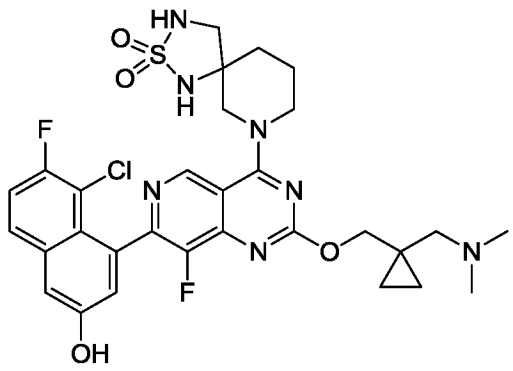
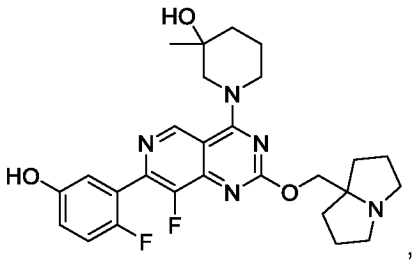
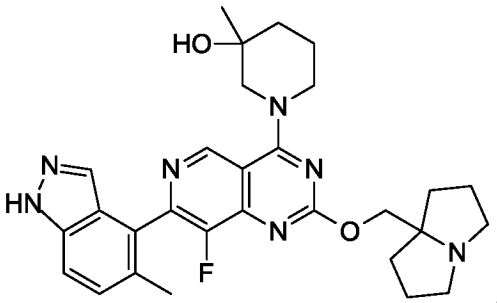
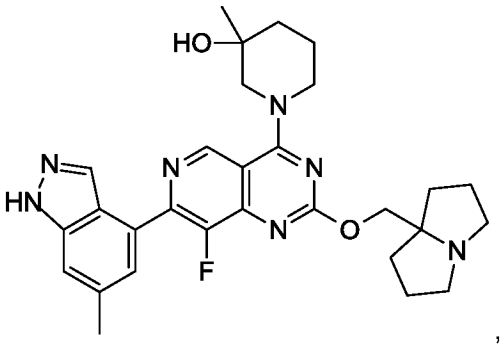
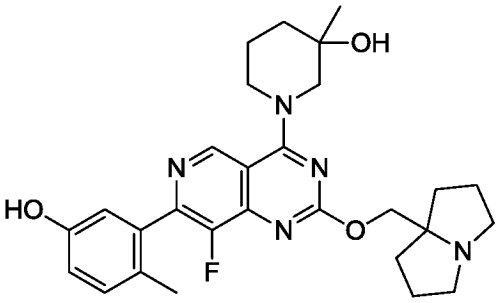
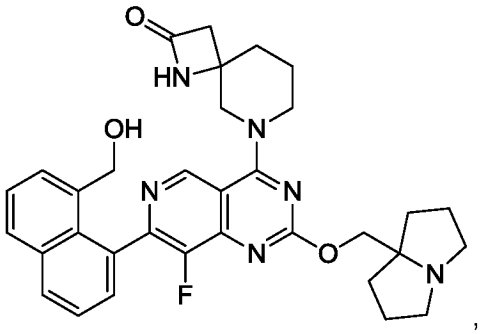
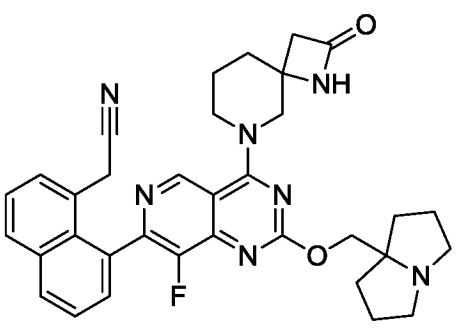
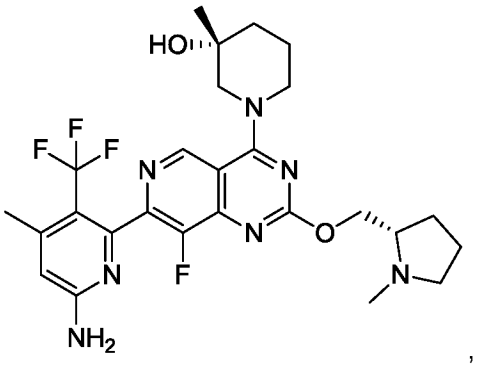
,

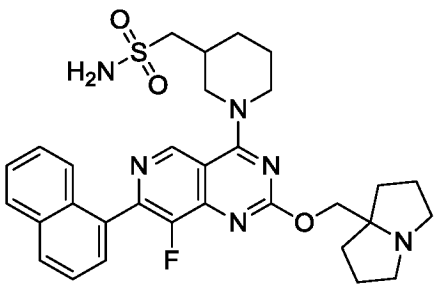
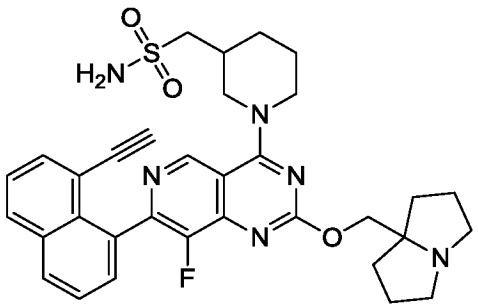
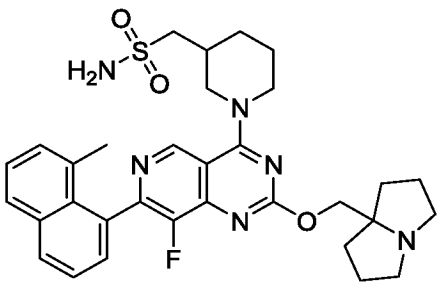
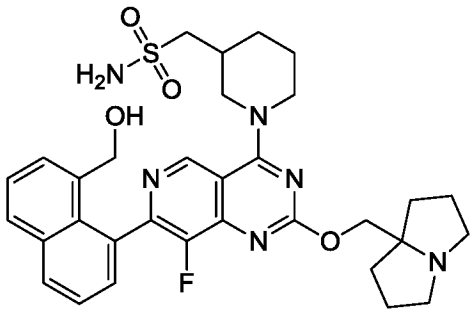
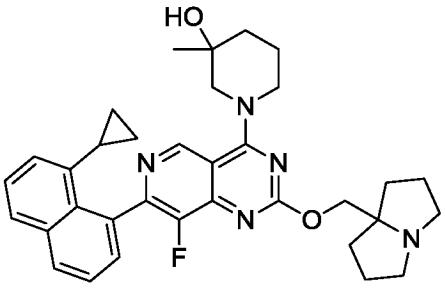
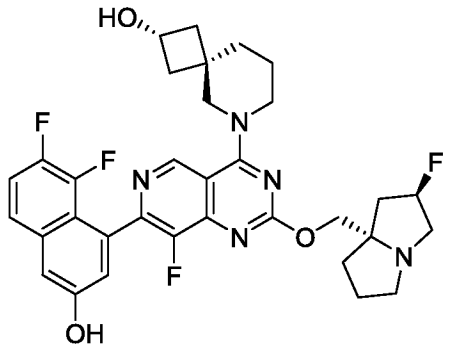
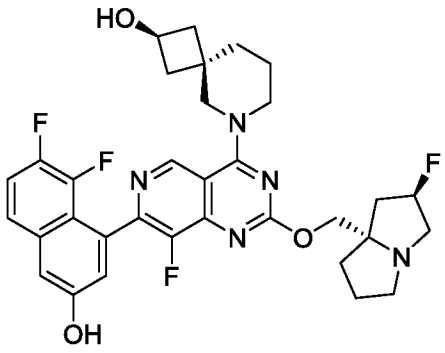
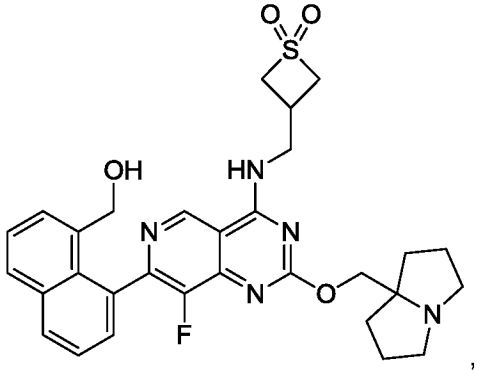
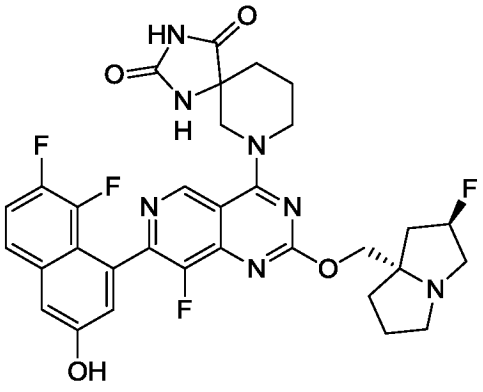
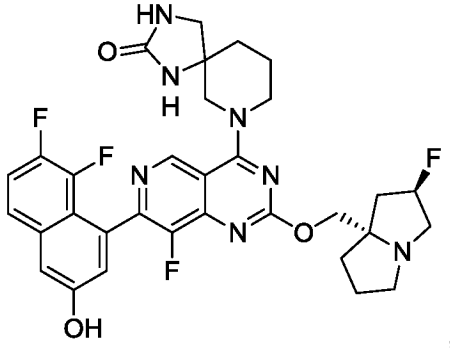

HN
O
N
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
OH

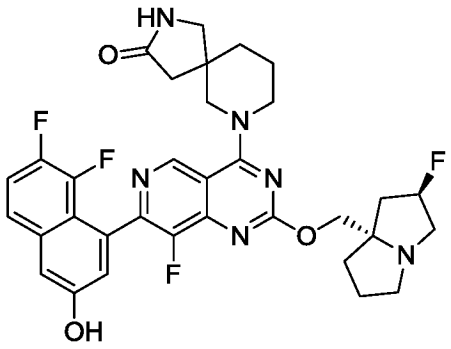
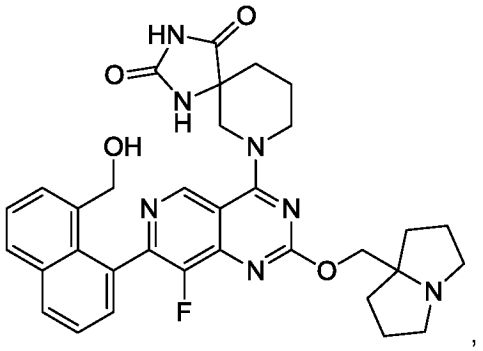
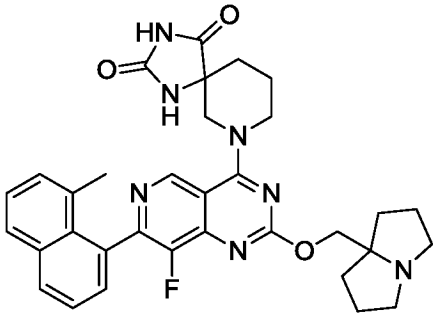
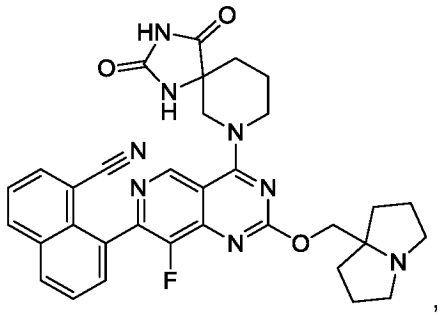
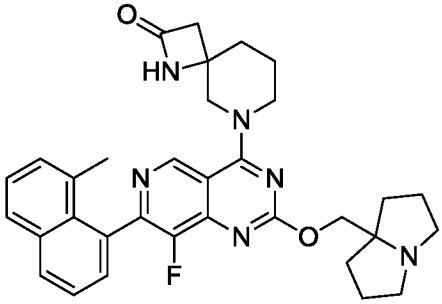
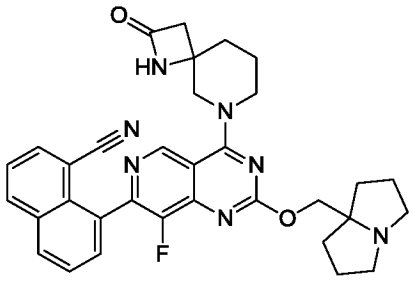
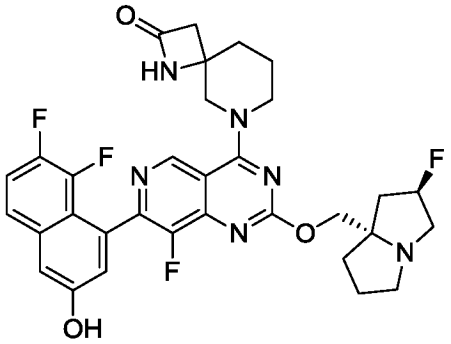
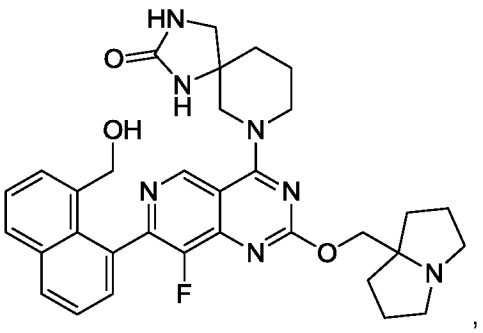
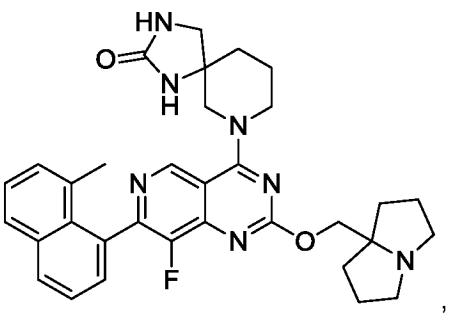
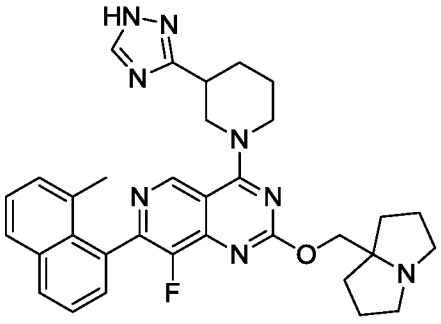
,

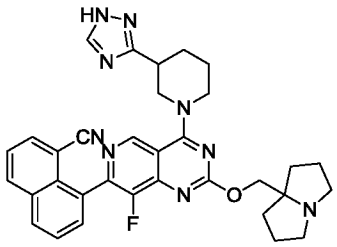
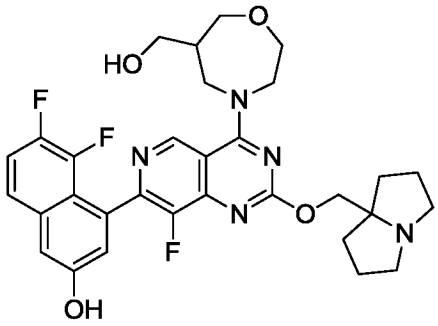
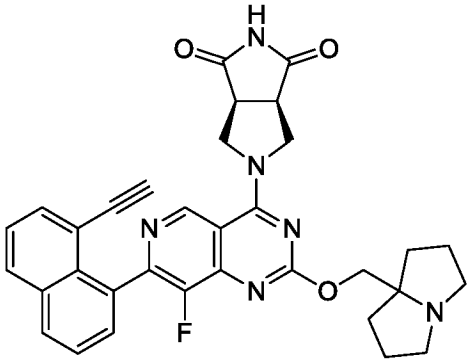
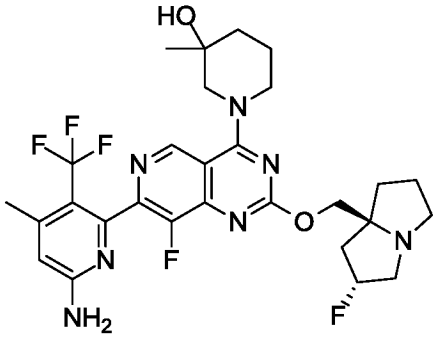
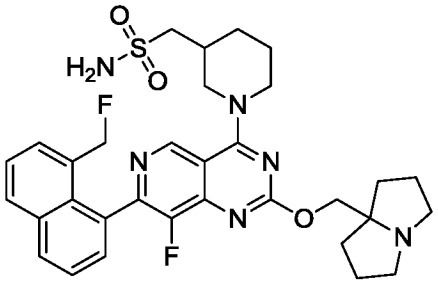
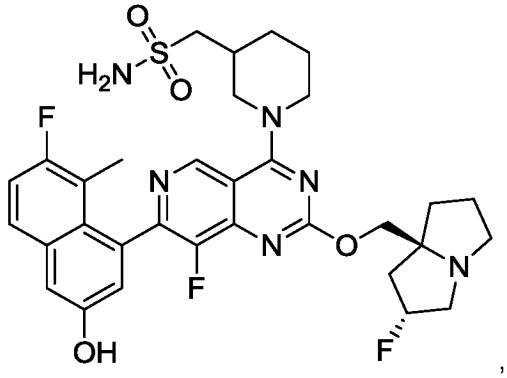
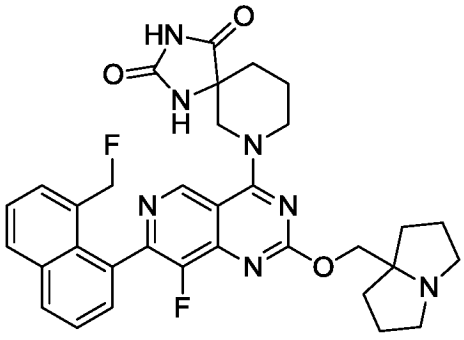
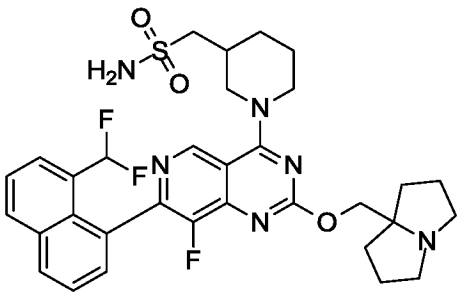
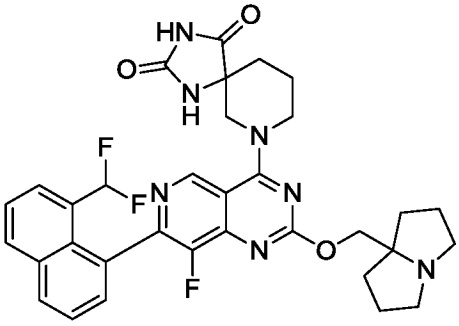
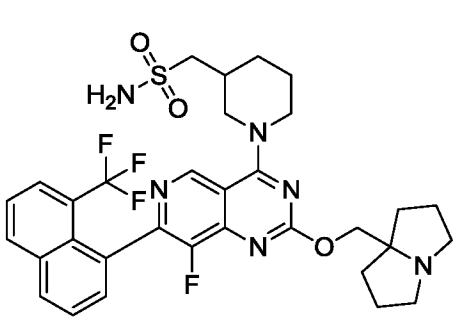

OH
N
F
Cl
N
N
N
N
O
N
F
F
F
OH

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

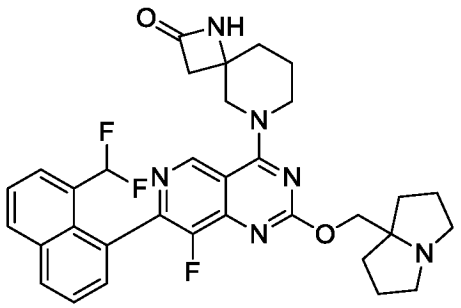
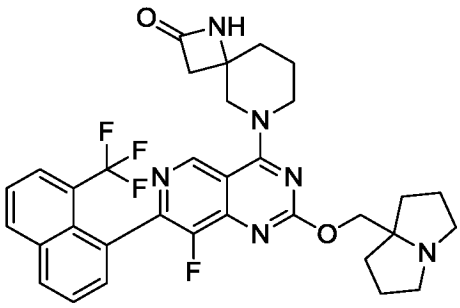
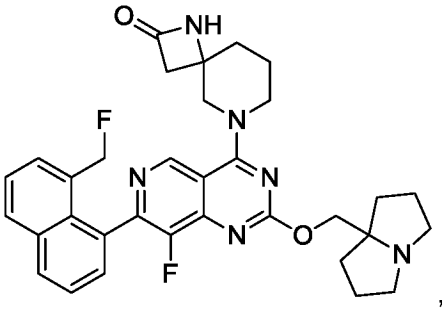
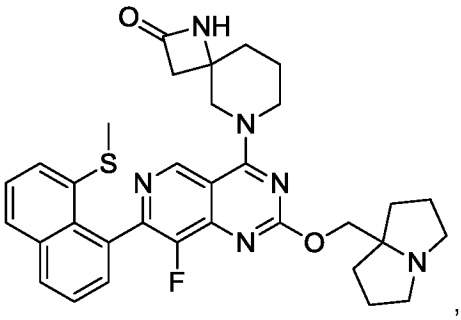
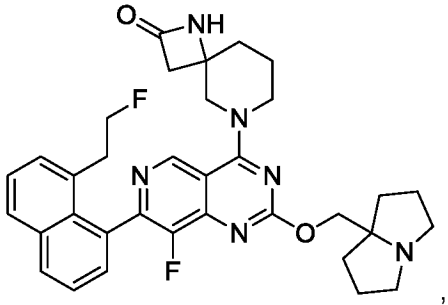
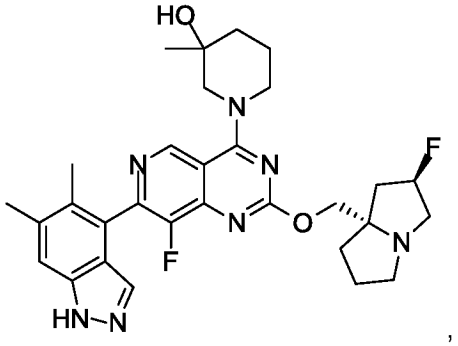
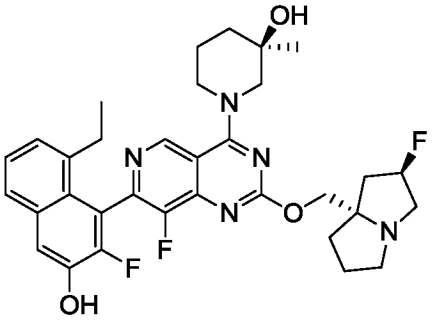
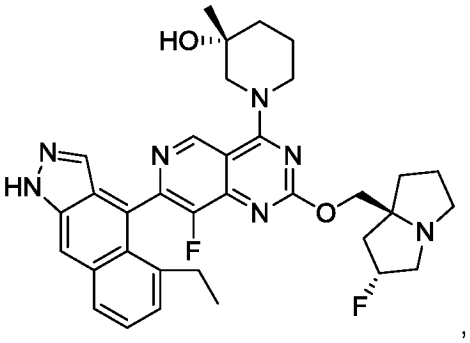
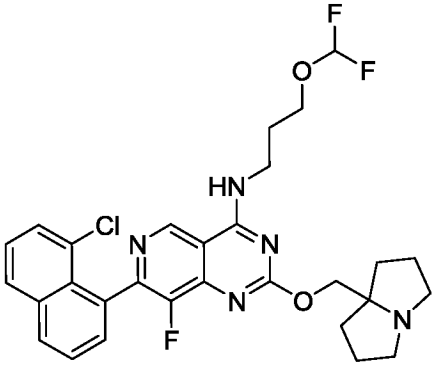
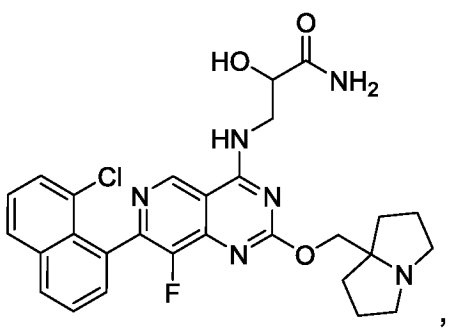

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

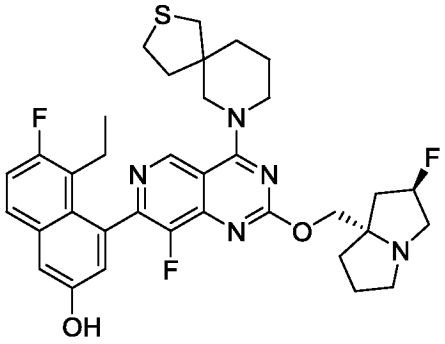
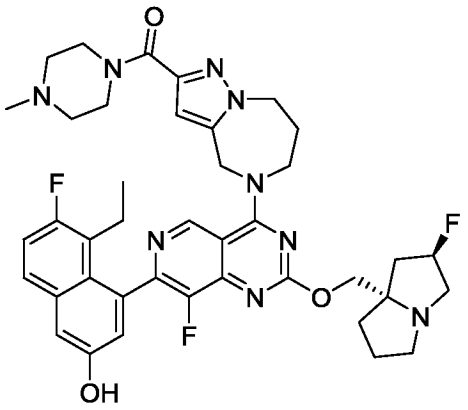
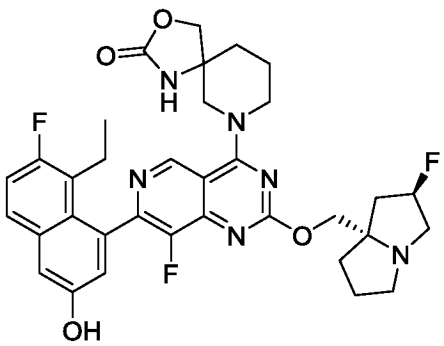
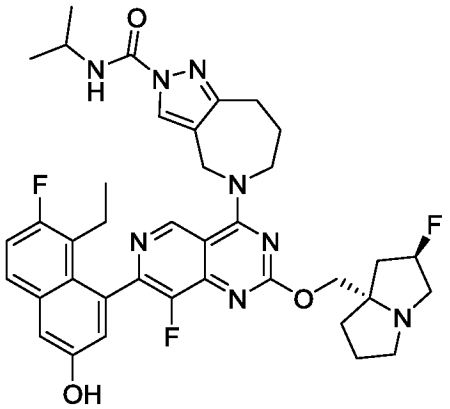
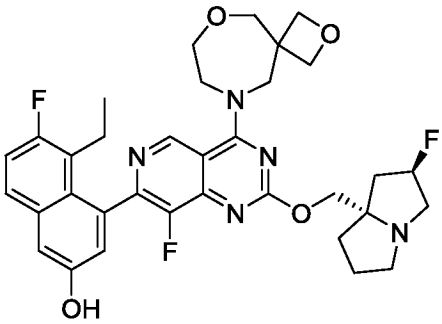
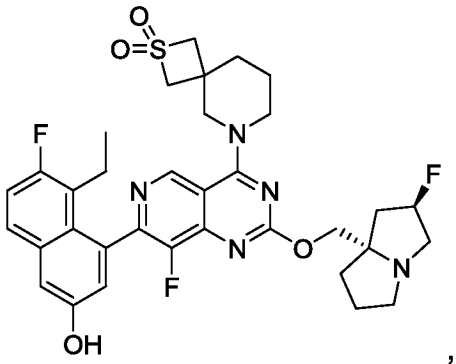
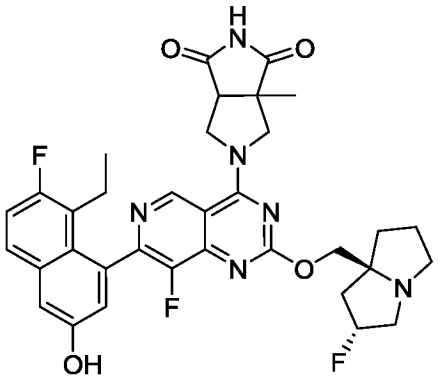
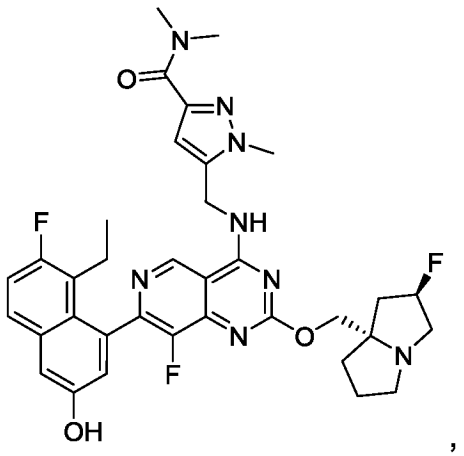

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

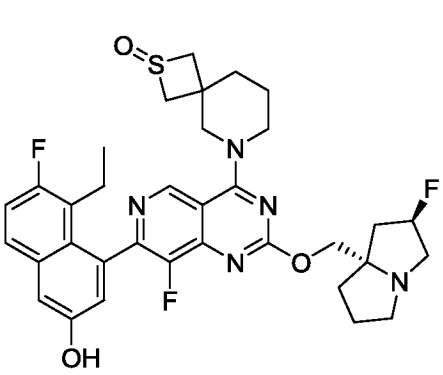
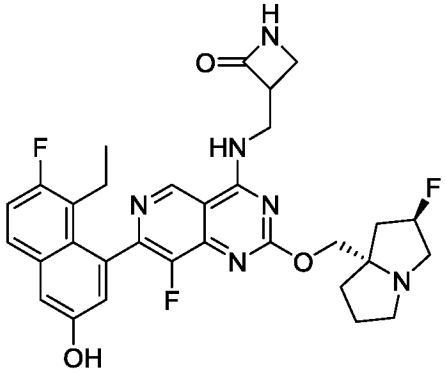
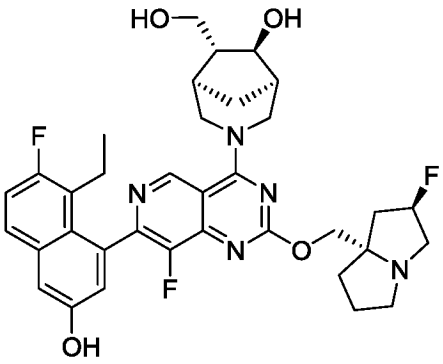
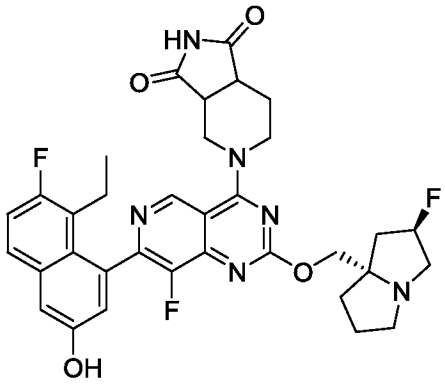
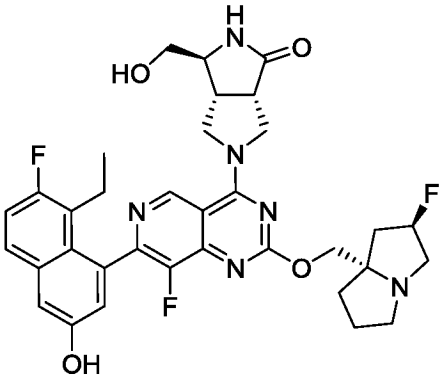
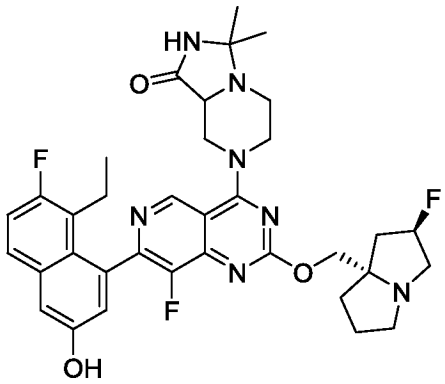
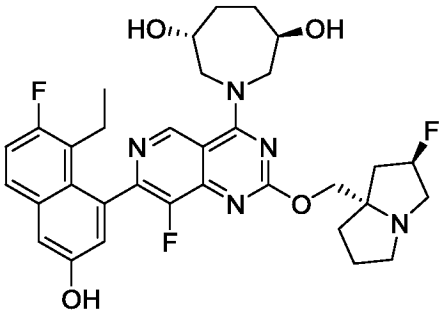
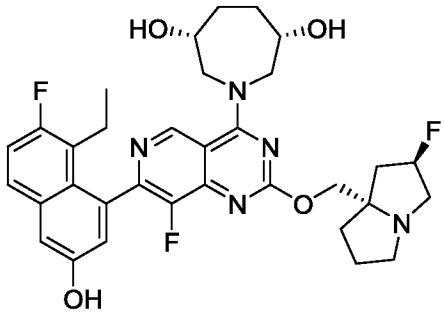

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

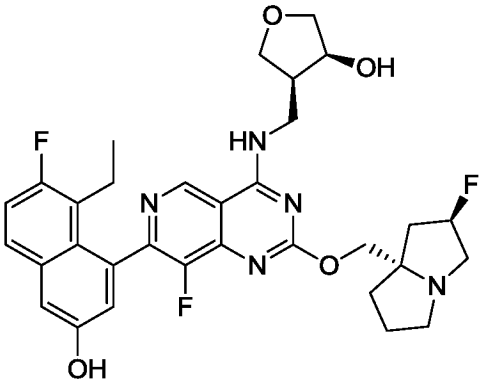
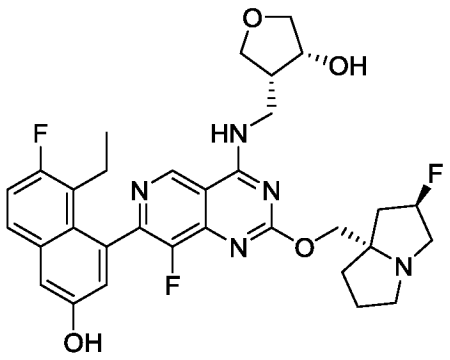
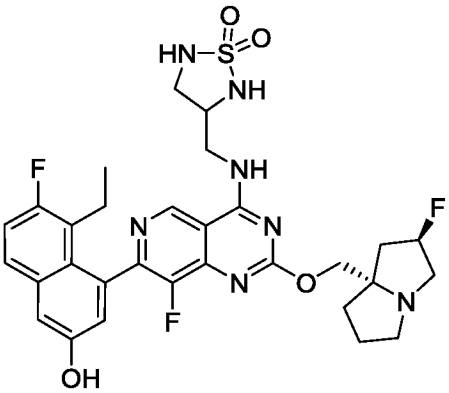
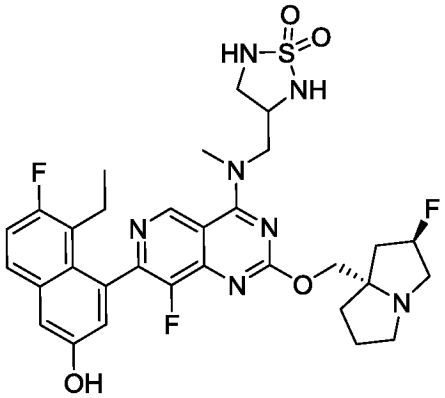
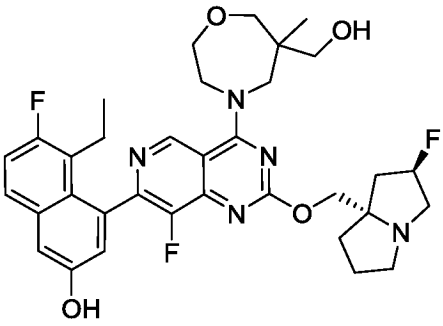
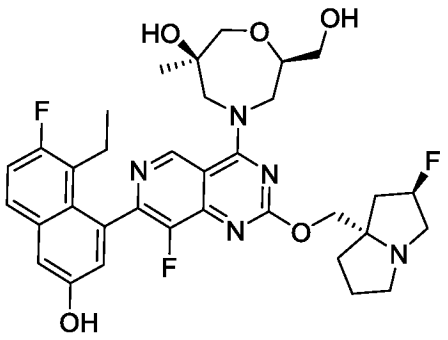
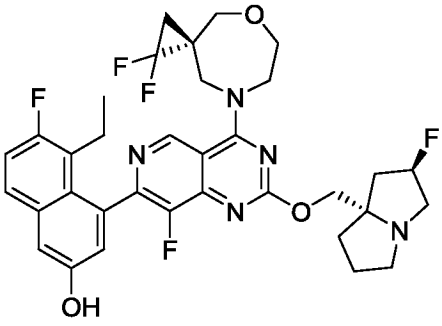
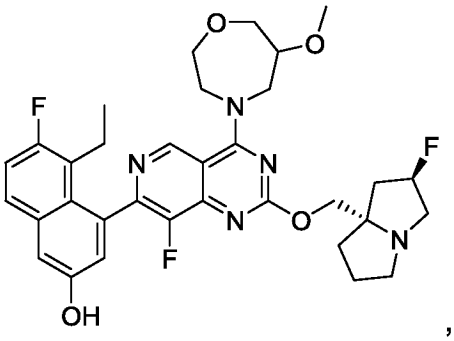
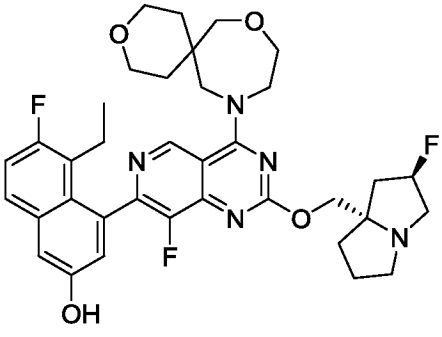
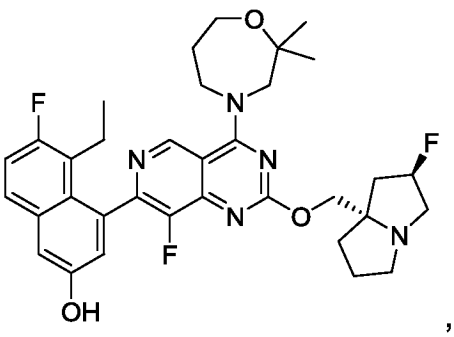
,

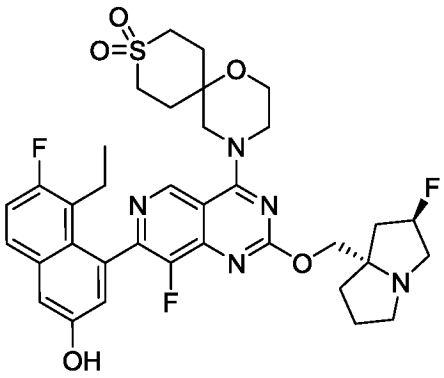
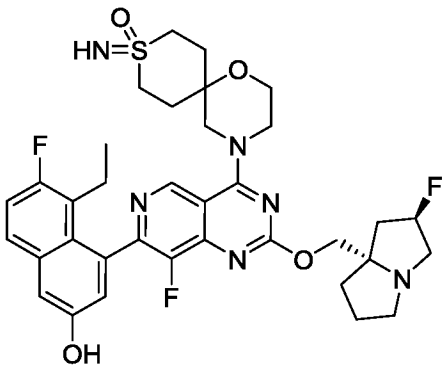
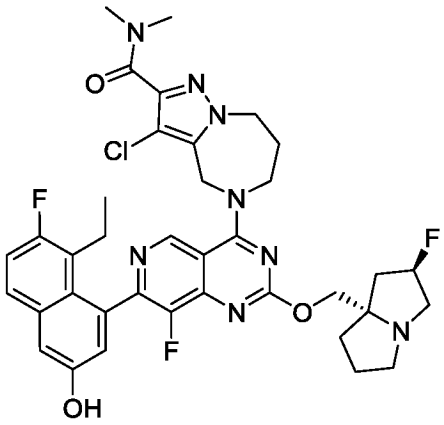
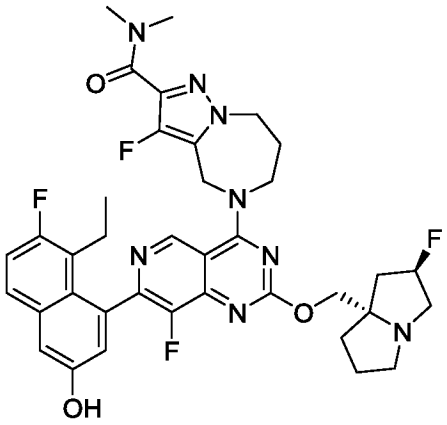
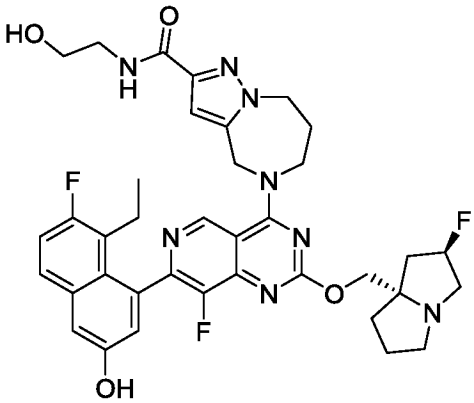
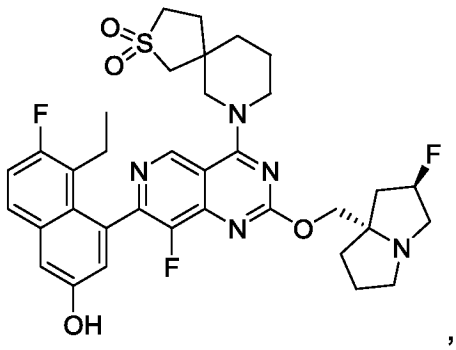
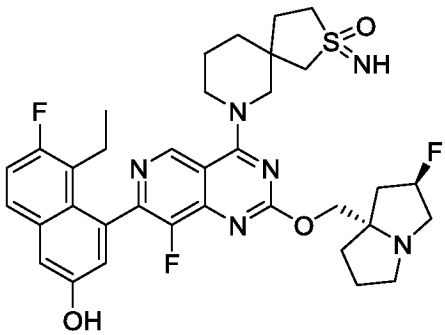
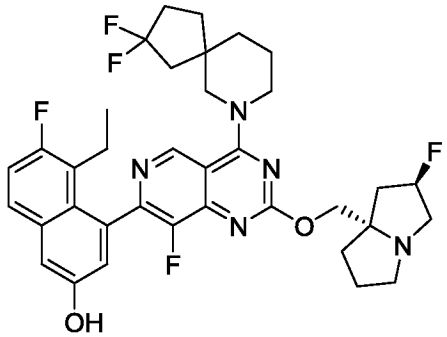
,

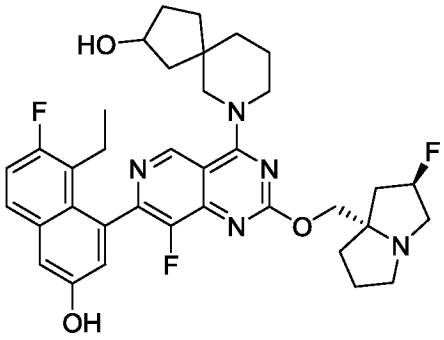
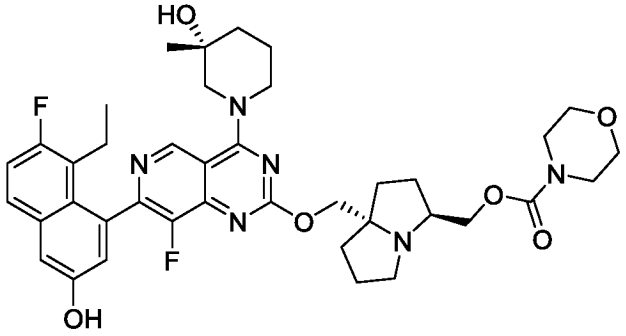
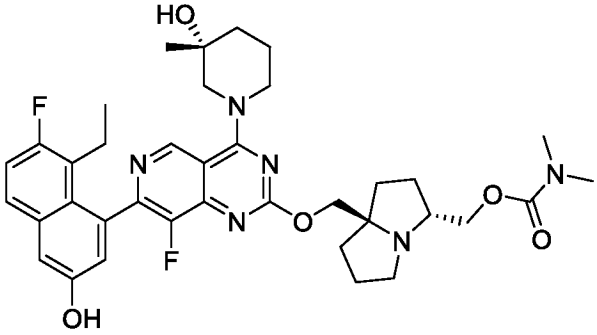

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

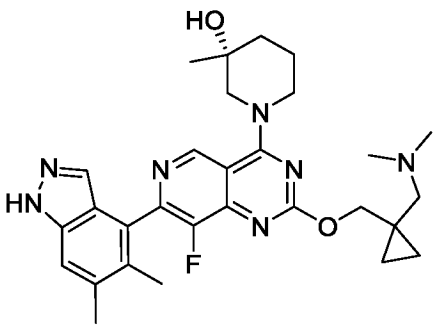
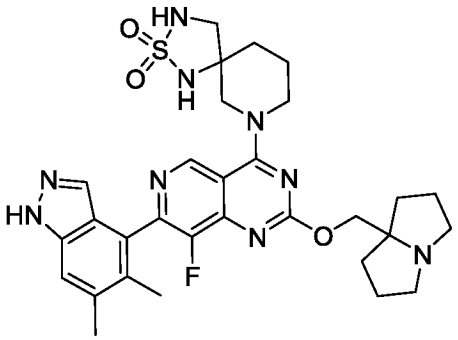
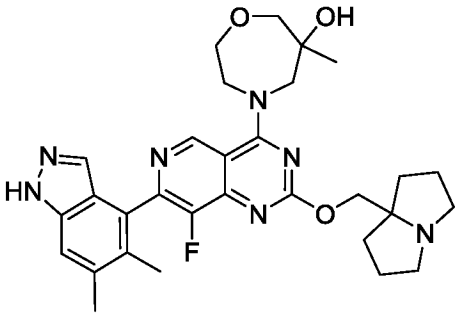
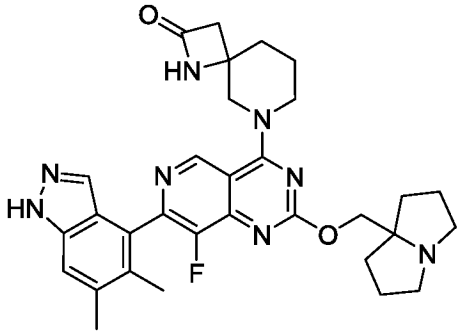

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,


или их фармацевтически приемлемые соли.

62. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–53 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

63. Способ ингибирования активности KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H дикого типа в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой желательно ингибировать активность KRas, с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–53 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 54.

64. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, страдающему раком, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–53 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 54.

65. Способ по п. 56, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в сутки.

66. Способ по п. 57, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в сутки.

67. Способ по п. 56, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака сердечно-сосудистой системы: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; рака легких: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; рак желудочно-кишечного тракта: рака пищевода

(плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), рака желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), рака поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), рака тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), рака толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); рака мочеполового тракта: рака почки (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), рака мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), рака предстательной железы (аденокарцинома, саркома), рака яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); рака печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; рака желчевыводящих путей: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; рака костей: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома, хордома злокачественной гигантоклеточной опухоли, остеохронома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; рака нервной системы: рака черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), рака мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), рака головного мозга (астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологического рака: рака матки (карцинома эндометрия (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезо-текально-клеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), рака вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), рака влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), рака фаллопиевых труб (карцинома); гематологического рака: рака крови (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); рака кожи: злокачественная меланома, базалиома, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, родинки,

диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и рака надпочечников: нейробластома.

68. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12A.

69. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12C.

70. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12D.

71. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12R.

72. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12S.

73. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12V.

74. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G13D.

75. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas Q61H.

76. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак представляет собой рак, связанный с KRas G12A.

77. Способ по п. 59, отличающийся тем, что рак связан по меньшей мере с одним из KRas, KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H дикого типа.

78. Способ по любому из пп. 60–69, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак прямой кишки или рак поджелудочной железы.

79. Способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий (a) определение того, что рак связан с KRas дикого типа или мутацией KRas G12A, KRas G12C, KRas G12D, KRas G12R, KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D или KRas Q61H; и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–53 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.54.

80. Способ по любому из пп. 55–71, отличающийся тем, что введение осуществляется путем, выбранным из группы, состоящей из парентерального, внутрибрюшинного, внутрикожного, внутрисердечного, внутрижелудочкового, внутричерепного, интрацереброспинального, интрасиновиального, подоболочечного введения, внутримышечной инъекции, интравитреальной инъекции, внутривенной инъекции, внутриартериальной инъекции, перорального, трансбуккального, подъязычного,

чрескожного, местного, интратрахеального, интраректального, подкожного и местного введения.

81. Способ по п. 72, отличающийся тем, что путь введения является пероральным.

82. Способ по п. 72, отличающийся тем, что введение осуществляют путем внутривенной инъекции.

83. Способ по п. 72, отличающийся тем, что введение осуществляют путем внутримышечной инъекции.

84. Способ по п. 72, отличающийся тем, что в пути введения используют устройство доставки.

85. Способ по п. 72, отличающийся тем, что введение осуществляют в условиях стационара.