



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127059** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)

C07D 471/20 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: a 2020 06905 (22) Дата подання заявки: 28.03.2019 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 30.03.2023 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: PCT/CN2018/081328 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.03.2018 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN (41) Публікація відомостей про заявку: 03.02.2021, Бюл.№ 5 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 29.03.2023, Бюл.№ 13 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/024645, 28.03.2019	(72) Винахідник(и): Контітіс Зінон Д. (US), Лі Мінцзун (US), Лю Пен (US), Медейрос Меттью (US), Резнік Семюел К. (US), Суй Чжихуа (US), Тревінс Джеремі М. (US), Поповічі-Мюллер Джанета (US), Чжоу Шубао (CN), Ма Гуаннін (CN) (73) Володілець (володільці): ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex, France (FR) (74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2016/064960 WO 2018/045071 WO 2018/039972
--	---

(54) ГЕТЕРОБІЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ МАТ2А І СПОСОБИ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОЇ ПУХЛИНИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук відповідно до формули I або формули II і їхніх фармацевтично прийнятних солей, стереоізомерів і/або таутомерів, описаних у даному розкритті. Також запропоновані фармацевтичні композиції і способи застосування сполук для лікування злоякісних пухлин, включаючи деякі злоякісні пухлини, у яких делетований ген, який кодує метилтіоаденозин-фосфорилазу (MTAP).

UA 127059 C2

Метіонінаденозилтрансфераза (MAT), яка також відома як S-аденозилметіонінсинтетаза, являє собою клітинний фермент, який каталізує синтез S-аденозилметіоніну (SAM або AdoMet) з метіоніну й ATP, причому каталіз вважається лімітувальною стадією циклу метіоніну. SAM є донором пропіламіногрупи при біосинтезі поліамінів, основним донором метильних груп для метилювання DNA, бере участь у транскрипції генів і проліферації клітин, а також у продукуванні вторинних метаболітів.

Два гени, що позначаються як MAT1A і MAT2A, кодують дві різні каталітичні ізоформи MAT, відповідно. Третій ген, MAT2B, кодує регуляторну субодиницю MAT2A. MAT1A специфічно експресується в печінці дорослих, тоді як MAT2A широко поширений. Оскільки ізоформи MAT відрізняються за кінетикою каталізу і регуляторними властивостями, клітини, які експресують MAT1A, характеризуються значно більшим вмістом SAM, ніж клітини, які експресують MAT2A. Було виявлено, що знижений рівень метилювання промотору MAT2A і ацетилювання гістонів спричиняють підвищену регуляцію експресії MAT2A.

У випадку гепатоцелюлярної карциноми (HCC) спостерігається негативна регуляція MAT1A і позитивна регуляція MAT2A, що відомо як перемикання MAT1A:MAT2A. Перемикання, яке супроводжується позитивною регуляцією MAT2B, приводить до зниження вмісту SAM, який забезпечує ліпший ріст клітин гепатоми. Оскільки MAT2A відіграє ключову роль у сприянні росту клітин гепатоми, він є мішенню для протипухлинної терапії. Недавні дослідження показали, що придушення експресії з використанням малої інтерферуючої РНК істотно придушує ріст і спричиняє апоптоз клітин гепатоми (див., наприклад, T. Li et al., J. Cancer 7(10) (2016) 1317-1327).

Деякі лінії злоякісних пухлинних клітин, які є дефіцитними за MTAP, особливо чутливі до інгібування MAT2A (Marjon et al. (Cell Reports 15(3) (2016) 574-587)). MTAP (метилтіоаденозинфосфорилаза) являє собою широко експресований у нормальних тканинах фермент, який каталізує перетворення метилтіоаденозину (MTA) на аденін і 5-метилтіорибозо-1-фосфат. Аденін використовується для генерації аденозинмонофосфату, а 5-метилтіорибозо-1-фосфат перетворюється на метіонін і форміат. Внаслідок цього шляху використання MTA може служити як альтернативне джерело пурину, коли синтез пурину де novo блокований, наприклад, антиметаболітами, такими як L-аланозин.

MAT2A розрегульований в інших злоякісних пухлинах, у яких делеція MTAP відсутня, включаючи гепатоклітинну карциному і лейкоз (J. Cai et al., Cancer Res. 58 (1998) 1444-1450; T.S. Jani et al., Cell. Res. 19 (2009) 358-369)). Придушення експресії MAT2A за допомогою інтерференції RNA приводить до антипроліферативних ефектів у різних моделях злоякісних пухлин (H. Chen et al., Gastroenterology 133 (2007) 207-218; Q. Liu et al. Hepatol. Res. 37 (2007) 376-388).

У багатьох злоякісних клітин людини і миші втрачена активність MTAP. Дефіцит MTAP виявлений не тільки в клітинах культури тканин, але також присутній при первинних лейкозах, гліомах, меланомах, злоякісних пухлинах підшлункової залози, недрібноклітинних видах раку легені (NSCLC), злоякісних пухлинах сечового міхура, астроцитомах, остеосаркомах, злоякісних пухлинах голови і шиї, міксоїдних хондросаркомах, злоякісних пухлинах яєчника, злоякісних пухлинах ендометрію, злоякісних пухлинах молочної залози, саркомах м'яких тканин, неходжкінській лімфомі та мезотеліомах. Ген, який кодує MTAP людини, експресується в ділянці 9p21 хромосоми 9p людини. Ця ділянка також містить гени-супресори пухлин p16INK4A (також відомий як CDKN2A) і p15INK4B. Ці гени кодують p16 і p15, які є інгібіторами циклін D-залежних кіназ cdk4 і cdk6, відповідно.

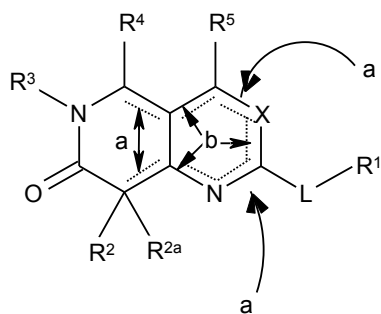
Транскрипт p16INK4A може бути альтернативно сплайсований у альтернативній рамці читування (ARF) з одержанням транскрипту, який кодує p14ARF. p14ARF зв'язується з MDM2 і запобігає деградації p53 (Pomerantz et al. (1998) Cell 92:713-723). Ділянка 9p21 хромосоми становить інтерес, оскільки вона часто гомозиготно делетована при цілому ряді злоякісних пухлин, включаючи лейкоз, NSCLC, злоякісні пухлини підшлункової залози, гліоми, меланоми і мезотеліоми. Делеції часто інактивують більше одного гена. Наприклад, у документі Cairns et al. ((1995) Nat. Gen. 11:210-212) повідомлялося, що після вивчення більше 500 первинних пухлин, майже всі делеції, ідентифіковані в таких пухлинах, включали в себе ділянку розміром 170 т.п.н., яка містить MTAP, p14ARF і p16INK4A. У документі Carson et al. (WO99/67634) повідомлялося, що існує кореляція між стадією розвитку пухлини і втратою гомозиготності гена, який кодує MTAP, і гена, який кодує p16. Наприклад, повідомлялося, що делеція гена MTAP, але не p16INK4A, свідчить про знаходження злоякісної пухлини на ранній стадії розвитку, тоді як делеція генів, які кодують p16 і MTAP, свідчить про знаходження злоякісної пухлини на більш пізній стадії розвитку пухлини. У деяких пацієнтів з остеосаркомою генів MTAP був присутнім при постановці діагнозу, але був делетований у більш пізній момент часу (Garcia-Castellano et

al., Clin. Cancer Res. 8(3) 2002 782-787).

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Дане розкриття стосується сполук, які інгібують МАТ2А. Сполуки і їхні фармацевтичні композиції застосовні в способах лікування різних злоякісних пухлин, включаючи пухлини, несприйнятливі до стандартних способів лікування, таких як хірургічне лікування, променева терапія, хіміотерапія і гормонотерапія.

Таким чином, згідно з деякими варіантами здійснення, дане розкриття стосується сполук відповідно до формули I або їхніх фармацевтично прийнятних солей:



(I),

У формулі I X являє собою N або CR⁶; L являє собою O, S, NR або зв'язок; і R являє собою H або C₁-C₆-алкіл.

R¹ вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₃-C₆-карбоциклілу, -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-карбоцикліл) і -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-циклоалкеніл), де будь-який алкіл у R¹ є нерозгалуженим або розгалуженим, і R¹ необов'язково заміщений 1-6 галогенами.

Як альтернатива, якщо L являє собою N, то R і R¹ в поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), який необов'язково заміщений одним або декількома R^A.

R² і R³ незалежно вибрані з групи, яка складається з C₆-C₁₀-арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S). R² і R³ незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з групи, яка складається з R^A, OR^A, галогену, -N=N-R^A, NR^AR^B, (C₁-C₆-алкіл)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A і -CN.

R^{2a} відсутній або присутній, і при наявності формує разом із R² і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з NR^A, O і S), де спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений одним або декількома R^A, і кожний зв'язок $\equiv$ (a) являє собою одинарний зв'язок, і кожний зв'язок $\equiv$ (b) являє собою подвійний зв'язок.

Якщо R^{2a} відсутній, то кожний зв'язок $\equiv$ (a) являє собою подвійний зв'язок, і кожний зв'язок $\equiv$ (b) являє собою одинарний зв'язок.

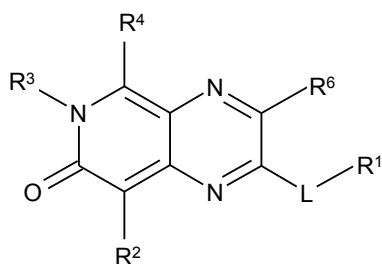
R⁴, R⁵ і R⁶ незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A, OR^A, галогену, NR^AR^B, (C₁-C₆-алкіл)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B і OC(O)R^A;

R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, -CN, гідрокси, оксо, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкіл), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₀-арил), C(O)(C₁-C₆-алкіл), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоцикліл), -C₃-C₁₄-карбоциклілу, -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₁₄-карбоцикліл), C₆-C₁₀-арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S).

Кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, -NR'₂ (де кожний R незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₆-C₁₀-арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), -NHC(O)(OC₁-C₆-алкіл), -NO₂, -CN, оксо, C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкіл), -C₁-C₆-алкіл(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкілу, -C(O)C₁-C₆-алкілу, -OC₁-C₆-алкілу, Si(C₁-C₆-алкіл)₃, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкіл), C₆-C₁₀-арилу, (C₁-C₆-алкіл)(C₆-C₁₀-арил), 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і -O(C₆-C₁₄-арил), де

кожний алкіл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, $-OC_1-C_6$ -алкілу, галогену, $-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})NH_2$, $C(O)OH$, CN і оксо.

Згідно з додатковими варіантами здійснення, дане розкриття стосується сполук відповідно до формули II або їхніх фармацевтично прийнятних солей:



(II).

У формулі II L являє собою O, S, NR або зв'язок; і R являє собою H або C_1-C_6 -алкіл.

R^1 вибраний із групи, яка складається з C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_3-C_6 -карбоциклілу, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_3-C_6\text{-карбоцикліл})$ і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_3-C_6\text{-циклоалкеніл})$, де будь-який алкіл у R^1 є нерозгалуженим або розгалуженим, і R^1 необов'язково заміщений 1-6 галогенами.

Як альтернатива, згідно з деякими варіантами здійснення, якщо L являє собою NR, то R і R^1 у поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), необов'язково заміщений одним або декількома R^A .

R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка складається з C_6-C_{10} -арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), де R^2 і R^3 незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, $-N=N-R^A$, $NR^A R^B$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})NR^A R^B$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, $-OC(O)R^A$ і CN .

R^4 і R^6 незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, $NR^A R^B$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})NR^A R^B$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$ і $-OC(O)R^A$.

R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, $-CN$, $-гідрокси$, оксо, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, NH_2 , $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арил})$, $C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоцикліл})$, $-C_3-C_{14}\text{-карбоциклілу}$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_3-C_{14}\text{-карбоцикліл})$, $C_6-C_{10}\text{-арилу}$, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(3-14\text{-членний гетероциклоалкіл})$ (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S);

У R^A і R^B кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, $-NR'_2$ (де кожний R' незалежно вибраний із групи, яка складається з C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_6-C_{10} -арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(3-14\text{-членний гетероциклоалкіл})$ (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S), $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NO_2$, $-CN$, оксо, $C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C_1-C_6\text{-алкіл}(C_1-C_6\text{-алкокси})$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-C(O)C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-OC_1-C_6\text{-алкілу}$, $Si(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$, $S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $C_6-C_{10}\text{-арилу}$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_6-C_{10}\text{-арил})$, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(3-14\text{-членний гетероцикл})$ (де 1-4 атоми гетероцикла незалежно вибрані з N, O і S), і $-O(C_6-C_{14}\text{-арил})$, і де кожний алкіл, алкеніл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, $-OC_1-C_6\text{-алкілу}$, галогену, $-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})NH_2$, $C(O)OH$, CN і оксо.

Згідно з іншим варіантом здійснення, дане розкриття стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій.

Згідно з ще одним варіантом здійснення, дане розкриття стосується способу інгібування синтезу SAM у клітині, який включає в себе приведення клітини в контакт з ефективною кількістю сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з ще одним варіантом здійснення, дане розкриття стосується способу інгібування синтезу SAM у суб'єкта, який включає в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки

формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі.

Ще один варіант здійснення являє собою спосіб лікування злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі. Згідно з деякими варіантами здійснення, злоякісна пухлина являє собою злоякісну пухлину з делецією МТАР.

Згідно з деяким варіантом здійснення, також запропонований спосіб лікування злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину, де злоякісна пухлина характеризується зниженням або відсутністю експресії гена МТАР, або ослабленою або відсутньою функцією білка МТАР, порівняно зі злоякісними пухлинами, в яких ген або білок МТАР присутній і/або повністю функціонує, або порівняно зі злоякісними пухлинами з геном МТАР дикого типу, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з іншим варіантом здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим описаним у цьому документі варіантом здійснення, дане розкриття стосується сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, використовуваним для інгібування синтезу SAM у клітині. Як альтернатива, згідно з деякими варіантами здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим описаним у цьому документі варіантом здійснення, сполука застосовна для інгібування у суб'єкта синтезу SAM. Інший варіант здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим описаним у цьому документі варіантом здійснення, стосується використання сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, при виробництві лікарського засобу для інгібування у суб'єкта синтезу SAM.

Ще один варіант здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим описаним у цьому документі варіантом здійснення, стосується сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, використовуваним для лікування злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину. Один варіант здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим описаним у цьому документі варіантом здійснення, являє собою використання сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, при виробництві лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину. Згідно з деякими варіантами здійснення, злоякісна пухлина являє собою злоякісну пухлину з делецією МТАР, або характеризується зниженням або відсутністю експресії гена МТАР, або ослабленою функцією білка МТАР, порівняно зі злоякісними пухлинами з експресією або функцією повністю функціонального гена МТАР або зі злоякісними пухлинами з функцією повністю функціонального білка МТАР.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Сполуки, описані в цьому документі, є інгібіторами MAT2A. Тому дане розкриття стосується не тільки таких сполук, які характеризуються структурою відповідно до формули I або формули II, але також і їхніх фармацевтичних композицій. Сполуки і композиції, розкриті в цьому документі, застосовні для лікування злоякісних пухлин. Деякі злоякісні пухлини включають у себе різні злоякісні пухлини з делецією МТАР, тобто злоякісні пухлини, які характеризуються відсутністю або делецією гена МТАР.

Визначення

"Алкіл" стосується нерозгалужених, розгалужених або циклічних вуглеводневих груп, наприклад, "циклоалкілу", який містить від 1 приблизно до 20 атомів вуглецю. Наприклад, алкіл може містити від 1 до 10 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю. Ілюстративний алкіл включає в себе нерозгалужені алкільні групи, такі як метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, і т. п., а також включає в себе розгалужені ізомери нерозгалужених алкільних груп, наприклад, без обмеження $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, і т. п. Таким чином, алкільні групи включають у себе первинні алкільні групи, вторинні алкільні групи і третинні алкільні групи. Алкільна група може бути незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

Вираз "заміщений алкіл" стосується алкілу, заміщеному за одним або декількома положеннями, наприклад, за 1, 2, 3, 4, 5 або навіть 6 положеннями, замісники якого приєднані до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки шляхом заміщення, описаного в цьому документі. "Необов'язково заміщений алкіл" стосується алкілу або заміщеного алкілу.

Кожний із термінів "галоген", "галогенід" або "галогено" стосується F, Cl, Br або I.

Термін "алкеніл" стосується нерозгалужених, розгалужених або циклічних вуглеводневих груп, наприклад, "циклоалкенілу", який містить від 2 приблизно до 20 атомів вуглецю і містить 1-3, 1-2 або щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "циклоалкеніл" більш визначено стосується алкенілу, такого як C₃-C₆-циклоалкеніл. Алкенільна група може бути

незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

"Заміщений алкеніл" стосується алкенілу, заміщеного за 1 або декількома, наприклад, за 1, 2, 3, 4, 5 або навіть 6, положеннями, замісники якого приєднані до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки шляхом заміщення, описаного в цьому документі.

"Необов'язково заміщений алкеніл" стосується алкенілу або заміщеного алкенілу.

"Алкін" або "алкініл" стосується нерозгалуженого або розгалуженого ненасиченого вуглеводню, який містить вказане число атомів вуглецю і щонайменше один потрійний зв'язок. Приклади (C₂-C₈)алкінільної групи включають у себе без обмеження ацетилен, пропін, 1-бутин, 2-бутин, 1-пентин, 2-пентин, 1-гексин, 2-гексин, 3-гексин, 1-гептин, 2-гептин, 3-гептин, 1-октин, 2-октин, 3-октин і 4-октин. Алкінільна група може бути незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

"Заміщений алкініл" стосується алкінілу, заміщеного за 1 або декількома, наприклад, за 1, 2, 3, 4, 5 або навіть 6, положеннями, замісники якого приєднані до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки шляхом заміщення, описаного в цьому документі.

"Необов'язково заміщений алкеніл" стосується алкінілу або заміщеного алкінілу.

Термін "алкокси" стосується О-алкільної групи, яка містить вказане число атомів вуглецю. Наприклад, (C₁-C₆)алкоксигрупа включає в себе -О-метил, -О-етил, -О-пропіл, -О-ізопропіл, -О-бутил, -О-втор-бутил, -О-трет-бутил, -О-пентил, -О-ізопентил, -О-неопентил, О-гексил, -О-ізогексил і -О-неогексил.

Термін "карбоцикліл" стосується моноциклічної, біциклічної, трициклічної або поліциклічної 3-14-членної кільцевої системи, яка або є насиченою, як "циклоалкіл", або ненасиченою, як "циклоалкеніл". Карбоцикліл може бути приєднаний за будь-яким атомом. Наприклад, карбоцикліл також передбачає конденсовані кільця, в яких карбоцикліл, наприклад, конденсований з арильним або гетероарильним кільцем, визначеним у цьому документі.

Ілюстративні приклади карбоциклілу включають у себе без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, феніл, нафтил, антрацил, бензофураніл і бензотіофеніл. Карбоциклільна група може бути незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

"Заміщений карбоцикліл" стосується карбоциклілу, заміщеного за 1 або декількома, наприклад, за 1, 2, 3, 4, 5 або навіть 6, положеннями, замісники якого приєднані до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки шляхом заміщення, описаного в цьому документі. "Необов'язково заміщений карбоцикліл" стосується карбоциклілу або заміщеного карбоциклілу.

"Арил", використовуваний окремо або як частина іншого терміну, означає карбоциклічну ароматичну групу, конденсовану або неконденсовану, яка містить вказане число атомів вуглецю, або до 14 атомів вуглецю у випадку, коли число не вказане, як у випадку C₆-C₁₄-арилу. Конкретні арильні групи являють собою феніл, нафтил, біфеніл, фенантренил, нафтаценіл, і т. п. (див. наприклад, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Таблиця 7-2 [1985]). Конкретний арил являє собою феніл. "Арил" також включає в себе ароматичні кільцеві системи, які необов'язково конденсовані з карбоциклільним кільцем, визначеним у цьому документі. Арильна група може бути незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

"Заміщений арил" являє собою арил, який незалежно заміщений одним або декількома замісниками, приєднаними до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки, де замісники описані в цьому документі. "Необов'язково заміщений арил" стосується арилу або заміщеного арилу.

Термін "гетероатом" стосується N, O і S. Розкриті сполуки, які містять атоми N або S, можуть бути необов'язково окиснені до відповідних N-оксидів, сульфоксидів або сульфонових сполук.

"Гетероарил", окремо в поєднанні з будь-яким іншим фрагментом, описаним у цьому документі, стосується моноциклічної ароматичної кільцевої структури, яка містить 5-10, наприклад, 5 або 6, кільцевих атомів, або біциклічної ароматичної групи, яка містить 8-10 атомів, яка містить один або декілька, наприклад, 1-4, 1-3 або 1-2, гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка складається з O, S і N. Передбачається, що гетероарил також включає в себе окиснені форми S або N, такі як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного кільцевого

атома азоту. Атом вуглецю або гетероатом являє собою місце приєднання гетероарильної кільцевої структури, внаслідок чого формується стійка сполука. Приклади гетероарильних груп включають у себе без обмеження піридиніл, піридазиніл, піразиніл, хіноксаліл, індолізиніл, бензо[*b*]тієніл, хіназолініл, пуриніл, індоліл, хінолініл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, тiazоліл, тієніл, ізоксазоліл, оксатіадіазоліл, ізотіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазоліл, фураніл, бензофурил та індоліл. Гетероарильна група може бути незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

"Заміщений гетероарил" являє собою гетероарил, який незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або декількома, наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3, замісниками, також 1 замісником, приєднаними до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки, де замісники описані в цьому документі. "Необов'язково заміщений арил" стосується гетероарилу або заміщеного гетероарилу.

"Гетероциклоалкіл" означає насичену або ненасичену неароматичну моноциклічну, біциклічну, трициклічну або поліциклічну кільцеву систему, яка містить від 3 до 14, наприклад, 3-6, атомів, де від 1 до 3 атомів вуглецю в кільці, замінені гетероатомами O, S або N. Гетероциклоалкіл необов'язково конденсований з арилом або гетероарилом із 5-6 кільцевими атомами і включає в себе окиснені форми S або N, такі як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного кільцевого атома азоту. Точка приєднання гетероциклоалкільного кільця знаходиться на атомі вуглецю або гетероатомі, внаслідок чого формується стійке кільце. Приклади гетероциклоалкільних груп включають у себе без обмеження морфоліно, тетрагідрофураніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піролідиніл, піперазиніл, дигідробензофурил і дигідроіндоліл. Гетероциклоалкільна група може бути незаміщеною або може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, описаними нижче в цьому документі.

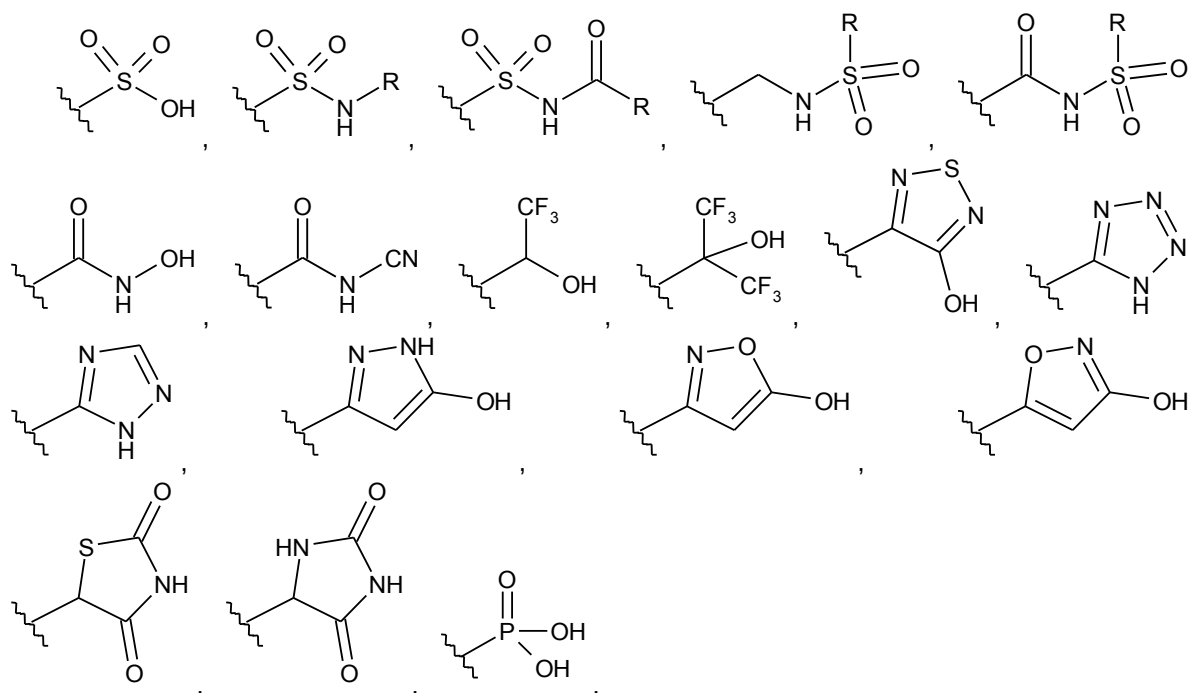
"Необов'язково заміщений гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкіл, який заміщений 1-3 замісниками, наприклад, 1, 2 або 3 замісниками, приєднаними до будь-якого доступного атома з одержанням стабільної сполуки, де замісники описані в цьому документі.

Терміни "нітрил" або "ціано" можуть використовуватися взаємозамінно і стосуються групи -CN, яка зв'язана з атомом вуглецю гетероарильного кільця, арильного кільця і гетероциклоалкільного кільця.

Термін "оксо" стосується атома =O, приєданого до насиченого або ненасиченого фрагмента. Атом =O може бути приєднаний до атома вуглецю, сірки або азоту, який є частиною циклічного або ациклічного фрагмента.

"Гідроксил" або "гідрокси" стосується групи -OH.

Замісник -CO₂H може бути замінений біоізостерними замінами, такими як:



і т. п., де R характеризується тим же визначенням, що і визначений у цьому документі R^A (див., наприклад, The Practice of Medicinal Chemistry (Academic Press: New York, 1996), стор. 203).

Сполуки, описані в цьому документі, можуть існувати в різних ізомерних формах, включаючи конфігураційні, геометричні та конформаційні ізомери, включаючи, наприклад, цис- або транс-конформації. Сполуки можуть також існувати в одній або декількох таутомерних формах, включаючи як окремі таутомери, так і суміші таутомерів. Передбачається, що термін "ізомер" охоплює всі ізомерні форми сполуки згідно з даним розкриттям, включаючи таутомерні форми сполуки. Сполуки згідно з даним розкриттям можуть також існувати в ациклічній або циклізованій формах. У деяких випадках одна або декілька з циклізованих форм можуть бути результатом втрати води. Конкретна композиція ациклічної або циклізованої форм може залежати від того, як сполука виділялася, зберігалася або вводилася. Наприклад, сполука може існувати переважно в ациклічній формі в кислих умовах, але циклізуватися в нейтральних умовах. Усі форми включені в дане розкриття.

Деякі сполуки, описані в цьому документі, можуть містити асиметричні центри, а тому існувати в різних енантіомерних і діастереоізомерних формах. Сполука згідно з даним розкриттям може знаходитися у формі оптичного ізомеру або діастереоізомеру. Відповідно, дане розкриття охоплює сполуки, описані в цьому документі, у формі їхніх оптичних ізомерів, діастереоізомерів і їхніх сумішей, включаючи рацемічну суміш, і їхнє застосування. Оптичні ізомери сполук згідно з даним розкриттям можуть бути одержані згідно з відомими методиками, такими як асиметричний синтез, хіральна хроматографія, технологія псевдорухомого шару, або за допомогою хімічного розділення стереоізомерів шляхом використання оптично активних розщеплювальних агентів.

Якщо не вказано інше, то термін "стереоізомер" означає стереоізомер сполуки, який по суті вільний від інших стереоізомерів сполуки. Таким чином, стереоізомерно чиста сполука, яка містить один хіральний центр, буде по суті вільною від протилежного енантіомера сполуки. Стереоізомерно чиста сполука, яка містить два хіральних центри, буде по суті вільною від інших діастереоізомерів сполуки. Звичайна стереоізомерно чиста сполука містить більше приблизно 80 мас. % одного стереоізомера сполуки і менше приблизно 20 мас. % інших стереоізомерів сполуки, наприклад більше приблизно 90 мас. % одного стереоізомера сполуки і менше приблизно 10 мас. % інших стереоізомерів сполуки, або більше приблизно 95 мас. % одного стереоізомера сполуки і менше приблизно 5 мас. % інших стереоізомерів сполуки, або більше приблизно 97 мас. % одного стереоізомера сполуки і менше приблизно 3 мас. % інших стереоізомерів сполуки, або більше приблизно 99 мас. % одного стереоізомера сполуки і менше приблизно 1 мас. % інших стереоізомерів сполуки. Описаний вище стереоізомер може розглядатися як композиція, яка містить два стереоізомери, які присутні у виражених у відсотках відповідних масових частках, описаних вище.

Якщо між зображеною структурою і назвою, наданою цій структурі, існує розходження, то зображена структура буде мати переважну силу. Крім того, якщо стереохімія структури або частини структури не позначена, наприклад, жирною або пунктирною лініями, то структуру або частину структури потрібно інтерпретувати як таку, що охоплює всі її стереоізомери. Проте, в деяких випадках, коли існує більше одного хіального центра, структури і назви можуть бути представлені як окремі стереоізомери для допомоги опису відносної стереохімії. Виходячи зі способів, які використовуються для одержання сполук, фахівцям у галузі органічного синтезу буде зрозуміло, коли сполуки одержують у вигляді окремих стереоізомерів.

Якщо прямо і точно не вказано зворотне, то використовуваний у цьому документі термін "сполука" є таким, що охоплює в тому аспекті, що він охоплює сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер і/або таутомер. Так, наприклад, сполука формули I або формули II включає в себе фармацевтично прийнятну сіль сполуки. Аналогічно, сполука формули I або формули II включає в себе фармацевтично прийнятну сіль таутомера сполуки.

У даному описі "фармацевтично прийнятна сіль" являє собою фармацевтично прийнятну сіль додавання органічної або неорганічної кислоти або основи до сполуки згідно з даним розкриттям. Ілюстративні фармацевтично прийнятні солі включають у себе, наприклад, солі лужних металів, солі лужноземельних металів, солі амонію, розчинні у воді і нерозчинні у воді солі, такі як ацетатні, амсонатні (4,4-діаміностильбен-2,2-дисульфатні), бензолсульфонатні, бензоатні, бікарбонатні, бісульфатні, бітартратні, боратні, бромідні, бутиратні, кальцієві, кальційедетатні, камзилатні, карбонатні, хлоридні, цитратні, клавуларіатні, дигідрохлоридні, едетатні, едизилатні, естолатні, езилатні, ф'юнаратні, глюцептатні, глюконатні, глутаматні, гліколіларсанілатні, гексафторфосфатні, гексилрезорцинатні, гідрабамінні, гідробромідні, гідрохлоридні, гідроксинафтоатні, йодидні, ізотіонатні, лактатні, лактобіонатні, лауратні,

малатні, малеатні, манделатні, мезитатні, метилбромідні, метилнітратні, метилсульфатні, мукатні, напсилатні, нітратні солі, N-метилглюкамінамонієва сіль, 3-гідрокси-2-нафтоатні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні (1,1-метен-біс-2-гідрокси-3-нафтоатні, ейнонатні), пантотенатні, фосфатні/дифосфатні, пікратні, полігалактуранатні, пропіонатні, паратолуолсульфонатні, саліцилатні, стеаратні, субацетатні, сукцинатні, сульфатні, сульфосаліцилатні, сураматні, танатні, тартратні, теоклатні, тозилатні, триетіодидні та валератні солі. Фармацевтично прийнятна сіль може містити більше одного зарядженого атома в своїй структурі. У зв'язку з цим фармацевтично прийнятна сіль може містити множинні протиіони. Тому фармацевтично прийнятна сіль може містити один або декілька заряджених атомів і/або і один або декілька протиіонів.

Терміни "лікувати", "проведення лікування" і "лікування" стосуються ослаблення тяжкості або усунення захворювання або симптомів, асоційованих із захворюванням. Згідно з певними варіантами здійснення, такі терміни стосуються мінімізації поширення або погіршення захворювання внаслідок введення одного або декількох профілактичних або терапевтичних засобів пацієнту або суб'єкту з таким захворюванням.

Терміни "попереджати", "проведення профілактики" і "профілактика" стосуються попередження початку, рецидиву або поширення захворювання у пацієнта або суб'єкта внаслідок введення профілактичного або терапевтичного засобу.

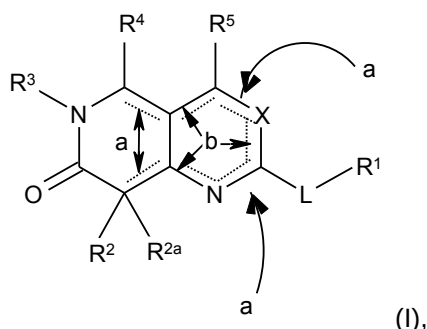
Термін "ефективна кількість" стосується кількості сполуки згідно з даним розкриттям або іншого активного інгредієнта, достатньої для забезпечення терапевтичного або профілактичного ефекту при лікуванні або профілактиці захворювання або для відстрочки або мінімізації симптомів, асоційованих із захворюванням. Крім того, застосовно до сполуки згідно з даним розкриттям терапевтично ефективна кількість означає кількість терапевтичного агента окремо або в поєднанні з іншими видами лікування, яка забезпечує терапевтичний ефект при лікуванні або профілактиці захворювання. Використовуваний застосовно до сполуки згідно з даним розкриттям термін може охоплювати кількість, яка поліпшує лікування цілком, ослабляє або попереджає симптоми або причини захворювання, або посилює терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу або діє синергічно з ним.

"Пацієнт" або "суб'єкт" включає в себе тварину, таку як людина, корова, кінь, вівця, ягня, свиня, курча, індичка, перепел, кішка, собака, миша, щур, кролик або морська свинка. Згідно з деякими варіантами здійснення, тварина являє собою ссавця, такого як тварина, яка не відноситься до приматів, або примат (наприклад, мавпа або людина). У даному розкритті терміни "пацієнт" і "суб'єкт" використовуються взаємозамінно. Згідно з одним варіантом здійснення пацієнт або суб'єкт являє собою людину, і згідно з іншими варіантами здійснення пацієнт або суб'єкт являє собою немовля, дитину, підлітка або дорослу людину.

"Інгібітор" означає сполуку, яка попереджає або скорочує кількість синтезованого SAM. Згідно з деяким варіантом здійснення, інгібітор зв'язується з MAT2A.

Сполуки

Як загалом описано вище, дане розкриття стосується сполук відповідно до формули I і їхніх фармацевтично прийнятних солей:



У формулі I X являє собою N або CR⁶; L являє собою O, S, NR або зв'язок; і R являє собою H або C₁-C₆-алкіл.

R¹ вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₆-карбоциклілу, -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-карбоцикліл) і -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-циклоалкеніл), де будь-який алкіл у R¹ є нерозгалуженим або розгалуженим, і R¹ необов'язково заміщений 1-6 галогенами.

Згідно з деяким варіантом здійснення, якщо L являє собою N, то R і R¹ у поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), який необов'язково заміщений одним або декількома R^A.

R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка складається з C_6 - C_{10} -арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), де R^2 і R^3 незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, $-N=N-R^A$, NR^{AR^B} , $(C_1-C_6\text{-алкіл})NR^{AR^B}$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^{AR^B}$, $-OC(O)R^A$ і $-CN$.

R^{2a} відсутній або присутній, і при наявності формує разом із R^2 і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S); і кожний зв'язок $==$ (а) являє собою одинарний зв'язок, і кожний зв'язок $==$ (b) являє собою подвійний зв'язок, де спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений одним або декількома R^A .

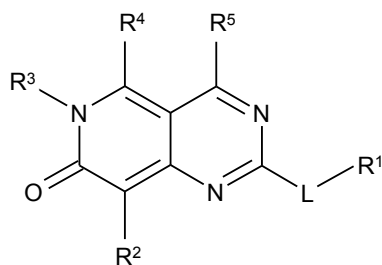
Якщо R^{2a} відсутній, то кожний зв'язок $==$ (а) являє собою подвійний зв'язок, і кожний зв'язок $==$ (b) являє собою одинарний зв'язок.

R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, NR^{AR^B} , $(C_1-C_6\text{-алкіл})NR^{AR^B}$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^{AR^B}$ і $-OC(O)R^A$.

R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, $-CN$, гідрокси, оксо, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, NH_2 , $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арил})$, $C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоцикліл})$, $-C_3-C_{14}\text{-карбоциклілу}$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_3-C_{14}\text{-карбоцикліл})$, $C_6-C_{10}\text{-арилу}$, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(3-14\text{-членний гетероциклоалкіл})$ (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S); де кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, $-NR'^2$ (де кожний R'' незалежно вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_6-C_{10} -арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(3-14\text{-членний гетероциклоалкіл})$ (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S), $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NO_2$, $-CN$, оксо, $C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C_1-C_6\text{-алкіл}(C_1-C_6\text{-алкокси})$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-C(O)C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-OC_1-C_6\text{-алкілу}$, $Si(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$, $S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $C_6-C_{10}\text{-арилу}$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_6-C_{10}\text{-арил})$, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(3-14\text{-членний гетероциклоалкіл})$ (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і $-O(C_6-C_{14}\text{-арил})$, де кожний алкіл, алкеніл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, $-OC_1-C_6\text{-алкілу}$, галогену, $-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})NH_2$, $C(O)OH$, CN і оксо.

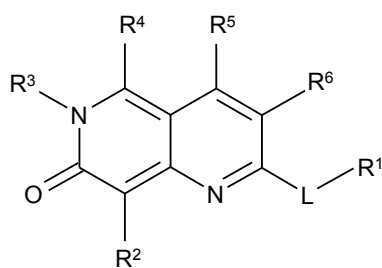
Згідно з різними варіантами здійснення, якщо R^{2a} відсутній, то кожний зв'язок $==$ (а) являє собою подвійний зв'язок, і кожний зв'язок $==$ (b) являє собою одинарний зв'язок. Згідно з одним варіантом, здійснення X являє собою N. Згідно з іншим варіантом здійснення X являє собою CR^6 .

Згідно з різними варіантами здійснення, сполуки формули (I) характеризуються структурою відповідно до формули (IA):



(IA).

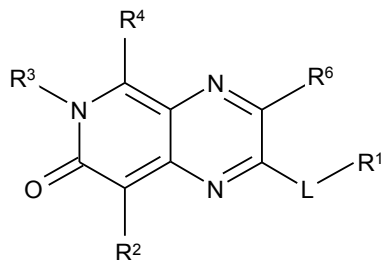
Як альтернатива, сполуки формули (I) характеризуються структурою відповідно до формули (IB):



(IB).

Дане розкриття також стосується сполук відповідно до формули II і їхніх фармацевтично прийнятних солей:

5



(II),

У формулі II L являє собою O, S, NR або зв'язок; і R являє собою H або C₁-C₆-алкіл.

10 R¹ вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₆-карбоциклілу, - (C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-карбоцикліл) і -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-циклоалкеніл), де будь-який алкіл у R¹ є нерозгалуженим або розгалуженим, і R¹ необов'язково заміщений 1-6 галогенами.

Як альтернатива, згідно з деякими варіантами здійснення, якщо L являє собою NR, то R і R¹ у поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), необов'язково заміщений одним або декількома R^A.

15 R² і R³ незалежно вибрані з групи, яка складається з C₆-C₁₀-арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), де R² і R³ незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з групи, яка складається з R^A, OR^A, галогену, -N=N-R^A, NR^{AR^B}, (C₁-C₆-алкіл)NR^{AR^B}, -C(O)OR^A, -C(O)NR^{AR^B}, -OC(O)R^A і CN.

20 R⁴ і R⁶ незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A, OR^A, галогену, NR^{AR^B}, (C₁-C₆-алкіл)NR^{AR^B}, -C(O)OR^A, -C(O)NR^{AR^B} і -OC(O)R^A.

25 R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, -CN, -гідрокси, оксо, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкіл), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₀-арил), C(O)(C₁-C₆-алкіл), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоцикліл), -C₃-C₁₄-карбоциклілу, -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₁₄-карбоцикліл), C₆-C₁₀-арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S);

30 У R^A і R^B кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, -NR'₂ (де кожний R' незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₆-C₁₀-арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S), -NHC(O)(OC₁-C₆-алкіл), -NO₂, -CN, оксо, C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкіл), -C₁-C₆-алкіл(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкілу, -C(O)C₁-C₆-алкілу, -OC₁-C₆-алкілу, Si(C₁-C₆-алкіл)₃, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкіл), C₆-C₁₀-арилу, (C₁-C₆-алкіл)(C₆-C₁₀-арил), 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероцикл) (де 1-4 атоми гетероциклу незалежно вибрані з N, O і S), і -O(C₆-C₁₄-арил), де кожний алкіл, алкеніл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, -OC₁-C₆-алкілу, галогену, -NH₂, -(C₁-C₆-алкіл)NH₂, C(O)OH, CN і оксо.

Згідно з різними варіантами здійснення, сполука формули (I), (II), (IA) або (IB) містить

замісники R^4 , R^5 і R^6 (при наявності), які незалежно вибрані з групи, яка складається з Н, C_1 - C_6 -алкілу і C_1 - C_6 -алкокси.

Необов'язково в поєднанні з іншим варіантом здійснення, іншим варіантом здійснення передбачено, що кожний із R^4 , R^5 і R^6 (при наявності) являє собою Н. Як альтернатива, згідно з різними варіантами здійснення, один із R^4 , R^5 і R^6 являє собою Н. Наприклад, R^4 являє собою Н. Іншим варіантом здійснення передбачено, що R^5 являє собою Н. Згідно з ще одним іншим варіантом здійснення, R^6 являє собою Н. Згідно з додатковими варіантами здійснення, будь-які два з R^4 , R^5 і R^6 являють собою Н. Наприклад, R^4 і R^5 являють собою Н; R^4 і R^6 являють собою Н; або R^5 і R^6 являють собою Н.

Згідно з іншими варіантами здійснення, в деяких сполуках R^2 являє собою C_6 - C_{10} -арил або 5-10-членний гетероарил. Наприклад, R^2 являє собою C_6 - C_{10} -арил, такий як феніл.

Згідно з іншим варіантом здійснення, в інших сполуках R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, який містить Н як єдиний гетероатом у кільці. Так, наприклад, R^2 являє собою піридил.

Згідно з різними варіантами здійснення, R^3 являє собою 3-14-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил. Приклади включають у себе сполуки, в яких R^3 являє собою C_3 - C_{10} -гетероарил, який містить тільки 2 атоми кільця у вигляді гетероатомів, незалежно вибраних із N, O і S. Таким чином, ілюстративні гетероарильні групи включають у себе бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензоксазоліл, піридиніл, піридиноніл, бензимидазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, хіноксалініл, хінолініл, хіназолініл, імідазопіридиніл, піразолопіридиніл, цинолініл, ізоксазоліл, піразоліл, бензофураніл, дигідробензофураніл і тетрагідробензодіоксиніл.

Інші варіанти здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим описаним у цьому документі варіантом здійснення, стосуються сполуки, в якій L являє собою O або NR. У вказаних варіантах здійснення R^1 може являти собою C_1 - C_6 -алкіл або C_3 - C_6 -карбоцикліл. Наприклад, R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 F.

Згідно з різними варіантами здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим варіантом здійснення, R^3 являє собою C_6 - C_{10} -арил.

Додаткові варіанти здійснення стосуються сполуки формули I або формули II, в якій L являє собою O або NR. Необов'язково в поєднанні зі вказаним варіантом здійснення, передбачені варіанти здійснення, де R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_3 - C_6 -карбоцикліл. Згідно з іншими варіантами здійснення, R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 F.

Згідно з різними варіантами здійснення, іншими сполуками є сполуки, в яких L являє собою O або NR, і R являє собою Н; R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 F; R^2 являє собою 3-14-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил (де 1 атом кільця являє собою N) або C_6 - C_{10} -арил; R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, в якому 1-3 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S; і кожний із R^4 , R^5 і R^6 (при наявності) являє собою Н.

Згідно з різними варіантами здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим варіантом здійснення, L являє собою NR. Наприклад, згідно з деякими варіантами здійснення, L являє собою NH.

Згідно з іншими варіантами здійснення даного розкриття, які складають підклас формули I, R^{2a} присутній. Згідно зі вказаними варіантами здійснення, кожний зв'язок $\equiv$ (a) являє собою одинарний зв'язок, і кожний зв'язок $\equiv$ (b) являє собою подвійний зв'язок. На додаток, R^{2a} присутній і формує разом із R^2 і атомом вуглецю, до якого вказані фрагменти приєднані, спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), де спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений одним або декількома R^A .

Приклади таких спіроконденсованих сполук включають у себе сполуки, в яких R^{2a} , R^2 і атом вуглецю, до якого прикріплені R^2 і R^{2a} , разом формують спіроконденсований 5-членний гетероциклоалкіл, в якому 1 атом кільця являє собою N. Як альтернатива, R^{2a} , R^2 і атом вуглецю, до якого прикріплені R^2 і R^{2a} , разом формують спіроконденсований 6-членний гетероциклоалкіл, в якому 1 атом кільця являє собою N. Згідно з іншими варіантами здійснення, R^{2a} , R^2 і атом вуглецю, до якого прикріплені R^2 і R^{2a} , разом формують спіроконденсований 6-членний карбоцикліл.

У даному підкласі формули I, наприклад, кожний із R^4 і R^5 незалежно вибраний із групи, яка складається з Н, C_1 - C_6 -алкілу і C_1 - C_6 -алкокси. Крім того, X необов'язково являє собою Н. Крім того, згідно з деякими варіантами здійснення, кожний із R^4 і R^5 являє собою Н. Як альтернатива або на додаток, R^3 являє собою 5-10-членний гетероарил, який містить у кільці тільки 2 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O і S. Згідно з іншими варіантами здійснення, R^3 являє собою C_6 - C_{10} -арил.

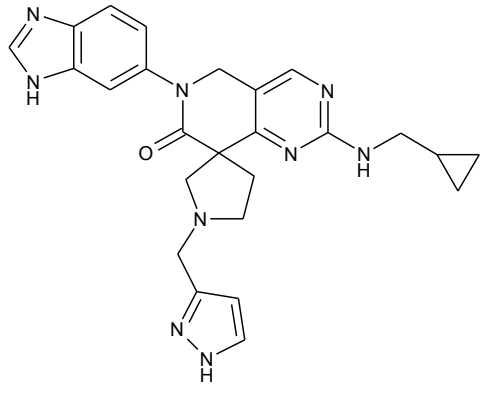
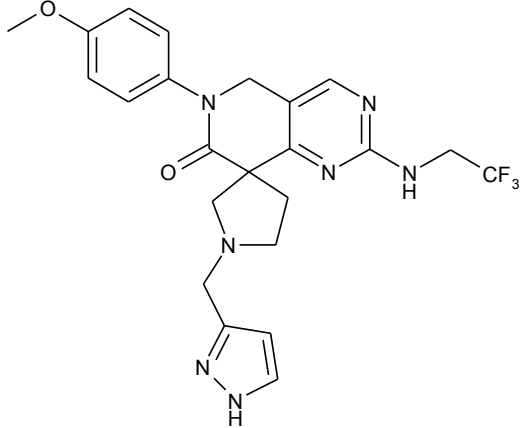
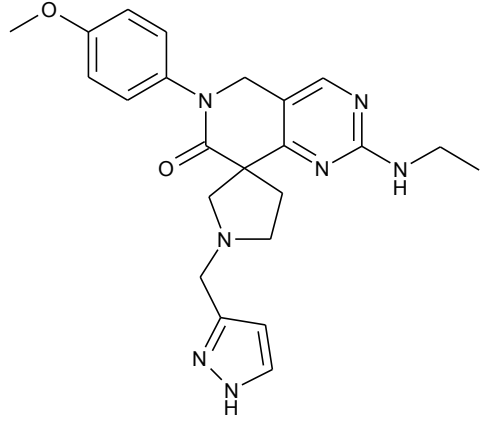
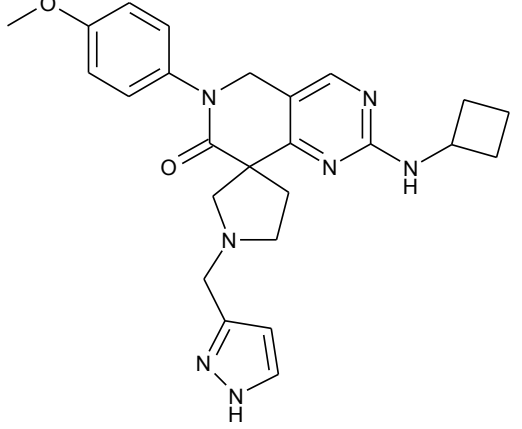
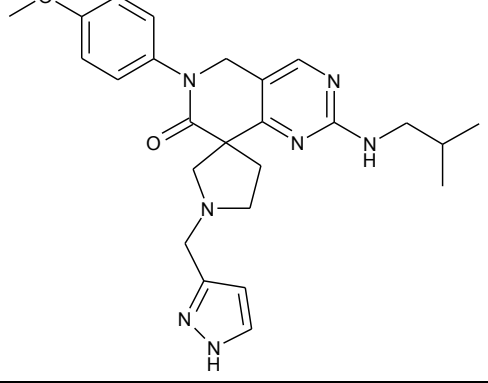
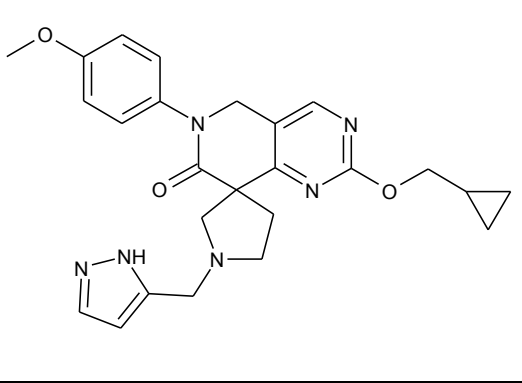
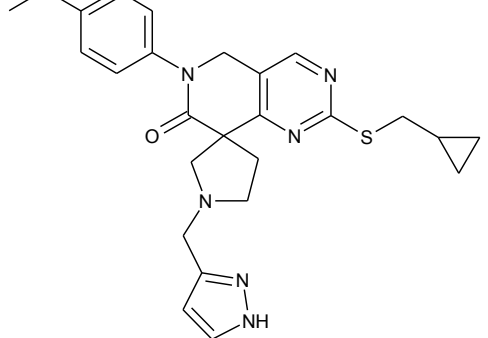
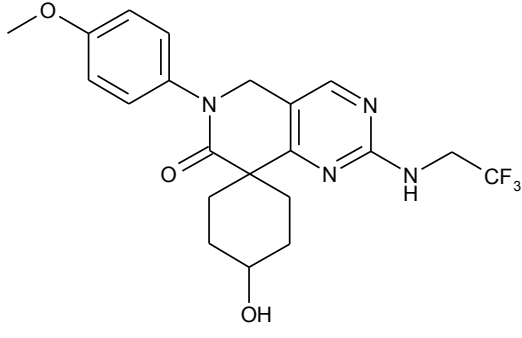
Згідно з різними варіантами здійснення, дане розкриття стосується конкретних

ілюстративних прикладів спіроконденсованих сполук формули I, представлених нижче в Таблиці 1.

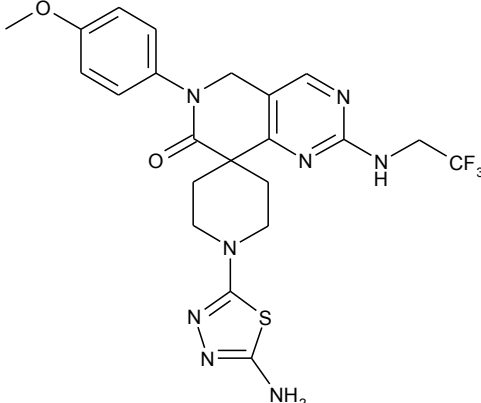
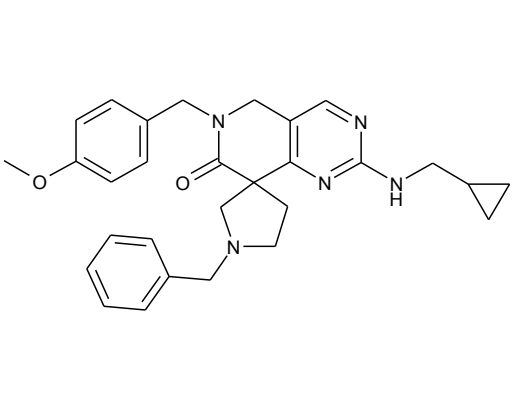
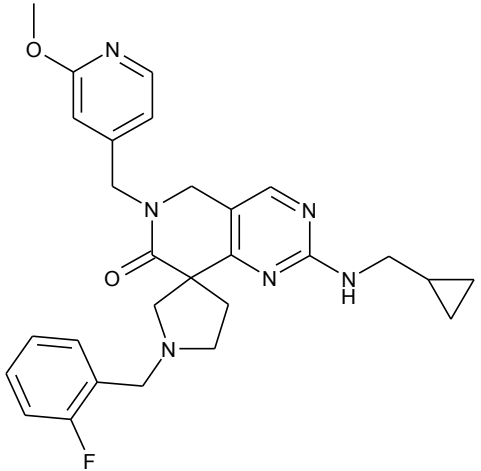
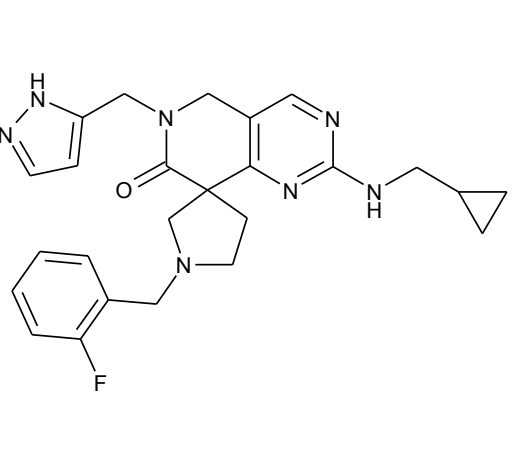
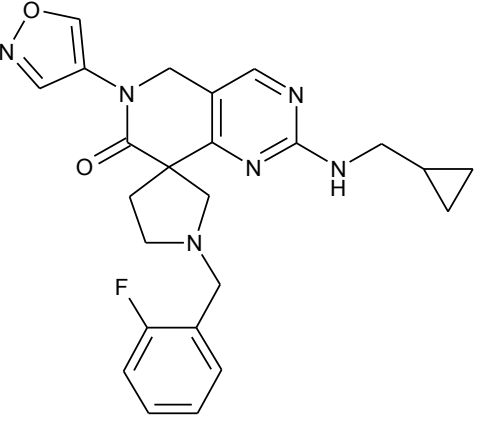
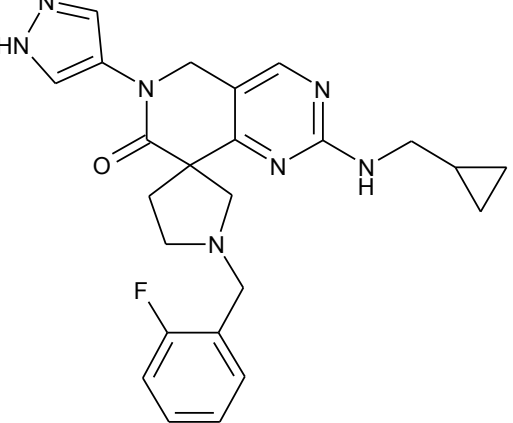
Таблиця 1

101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

Таблица 1

109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

Таблиця 1

117		118	
119		120	
121		122	

Дане розкриття стосується додаткових конкретних ілюстративних прикладів сполук формули I, представлених нижче в Таблиці 2.

Таблица 2

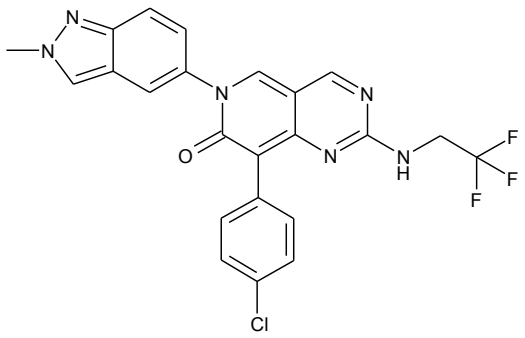
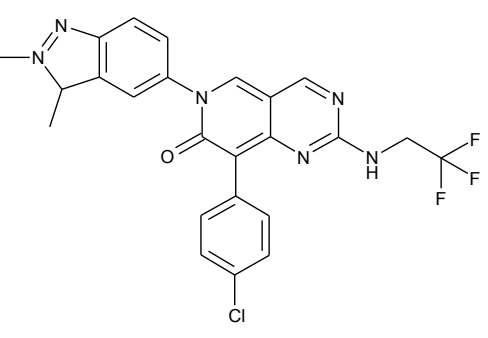
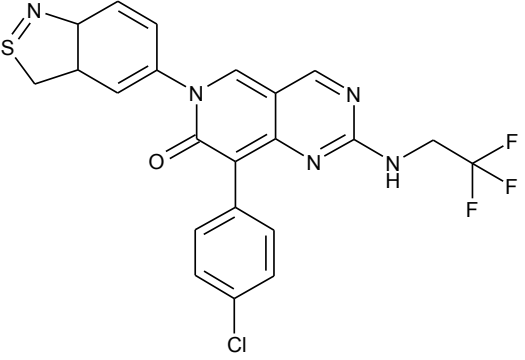
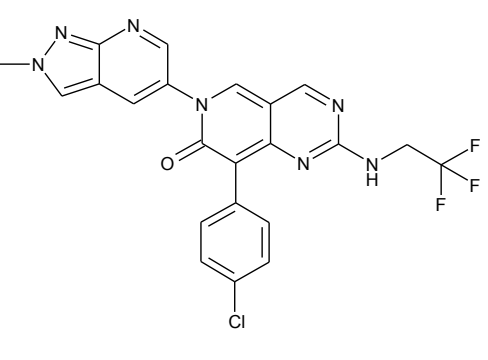
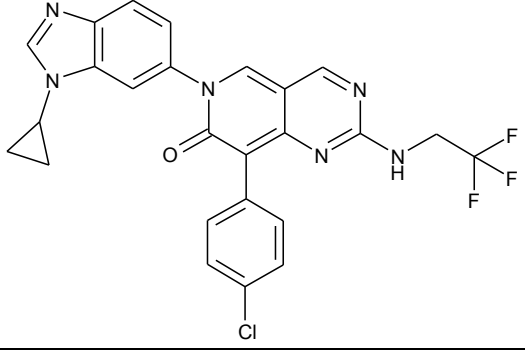
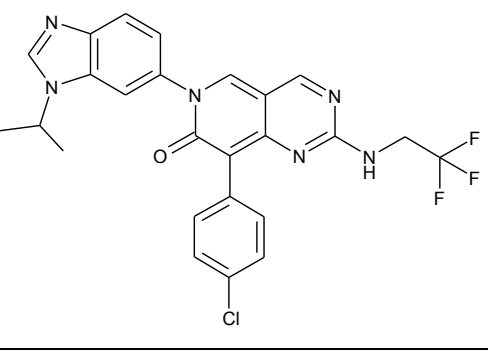
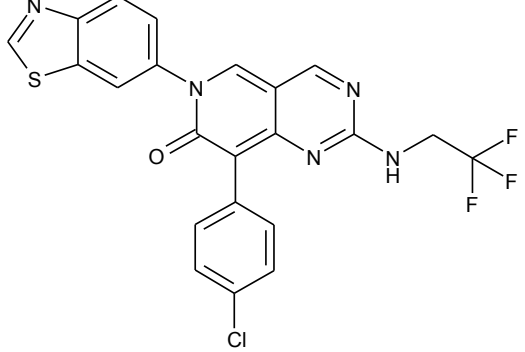
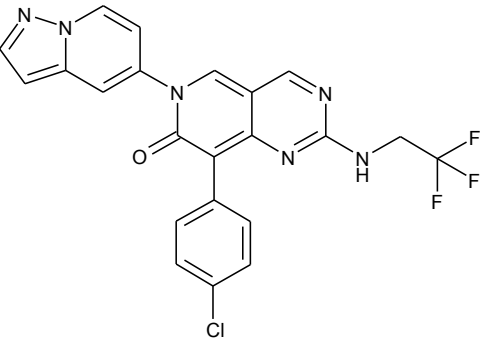
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

Таблица 2

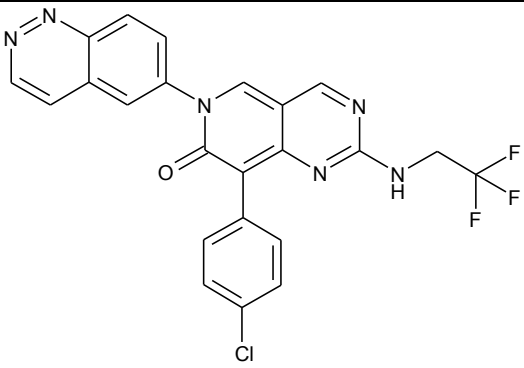
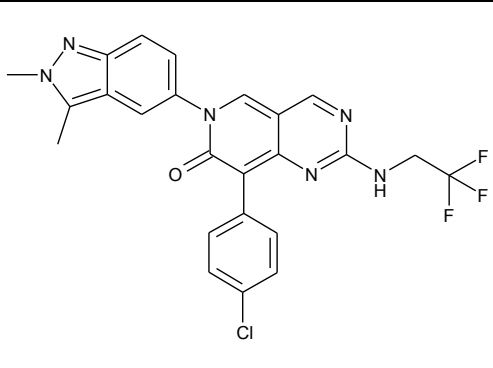
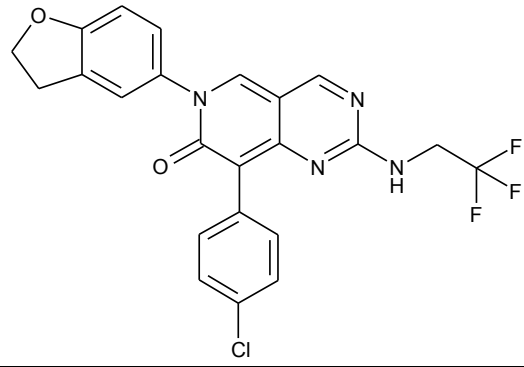
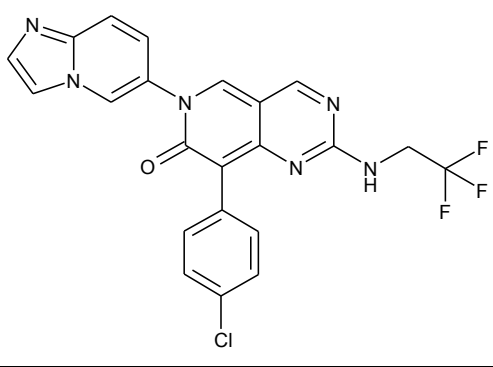
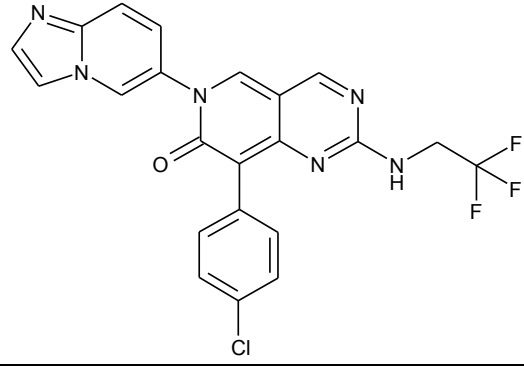
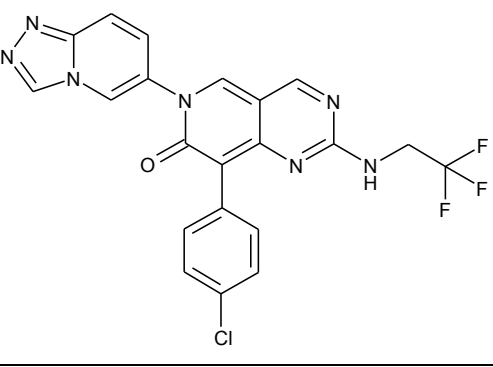
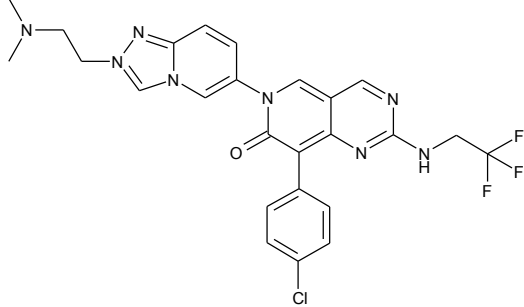
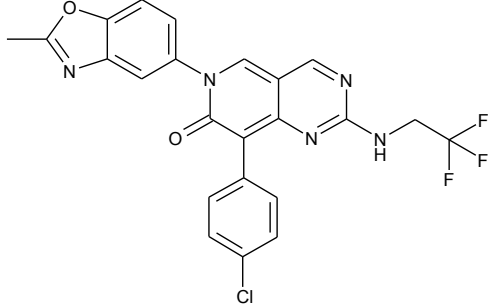
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

Таблица 2

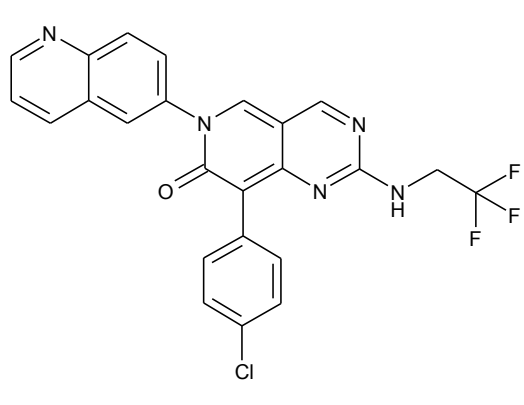
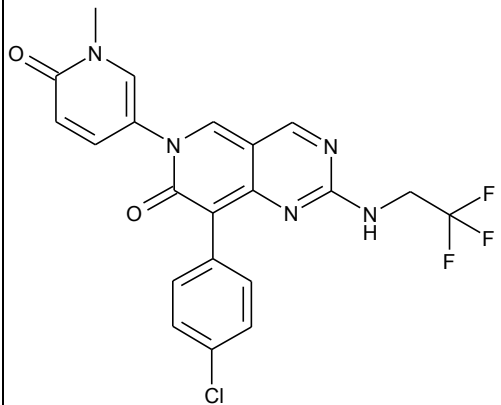
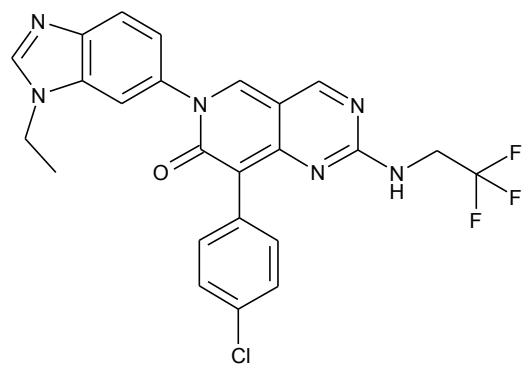
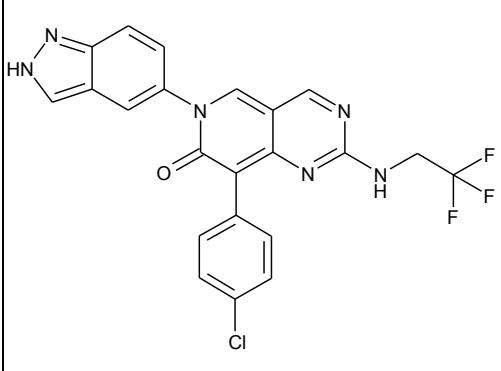
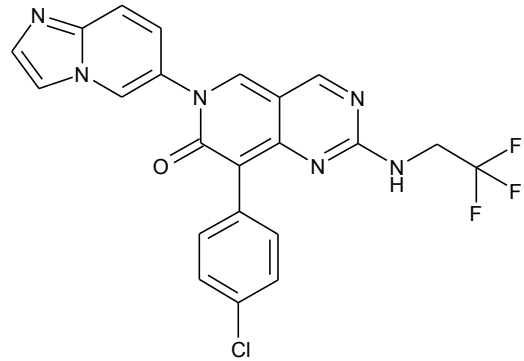
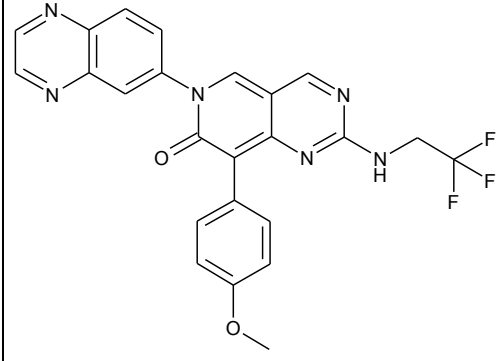
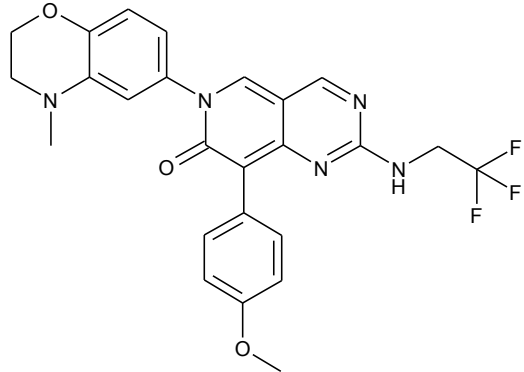
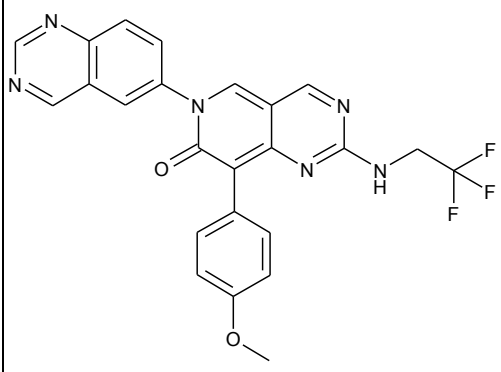
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

Таблица 2

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

Таблица 2

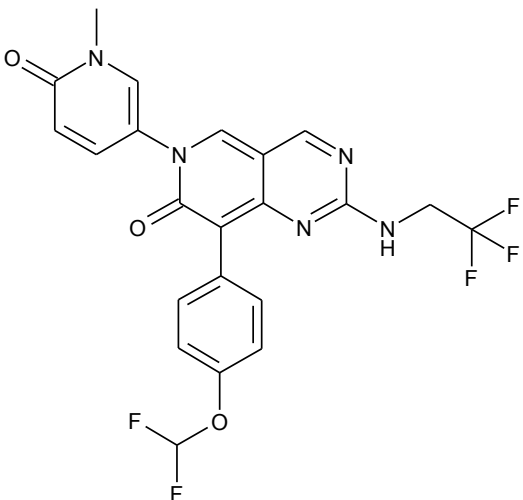
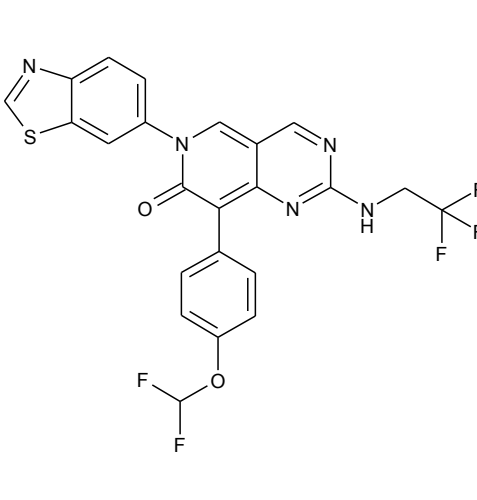
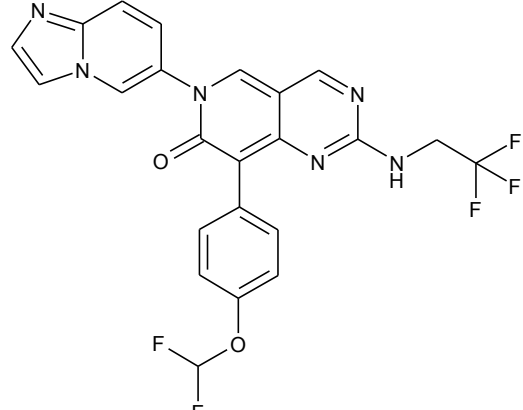
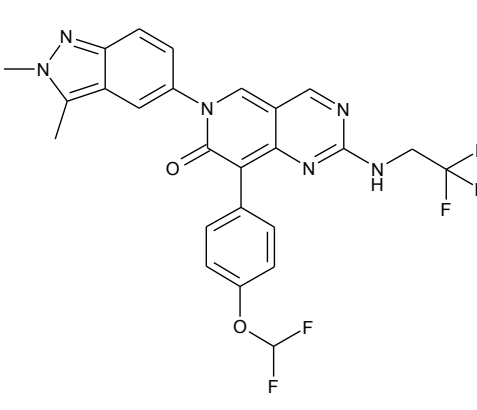
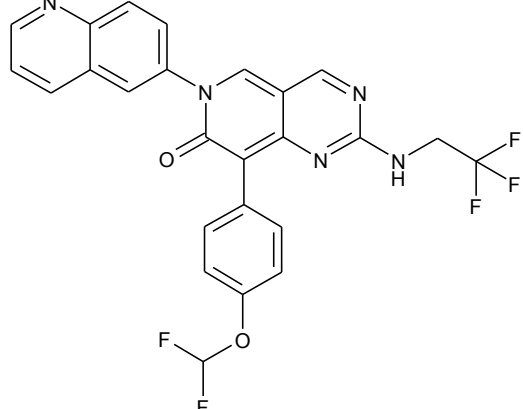
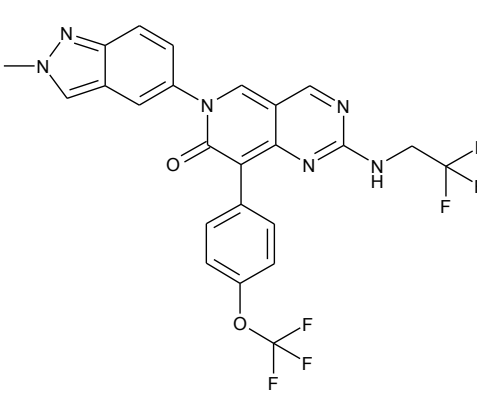
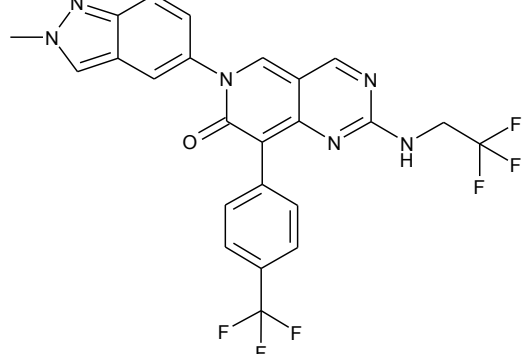
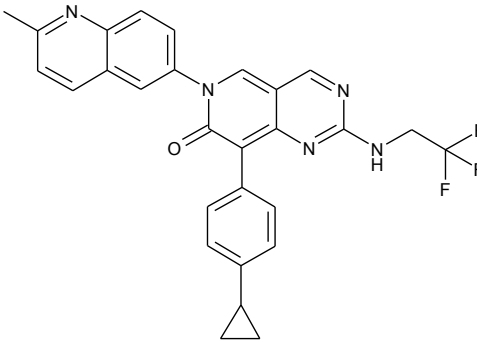
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

Таблица 2

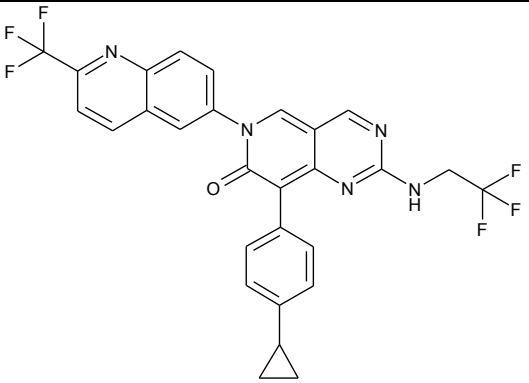
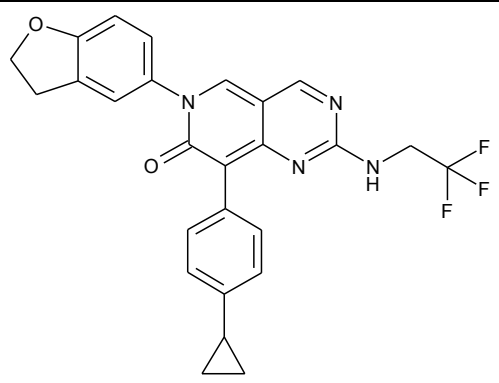
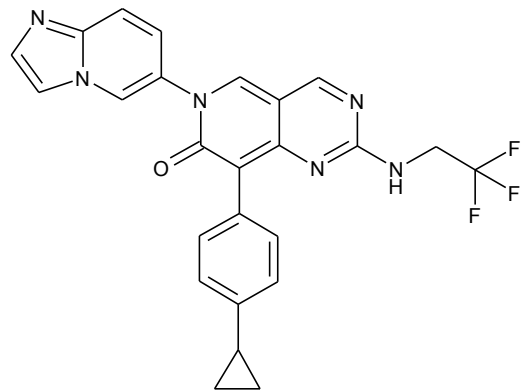
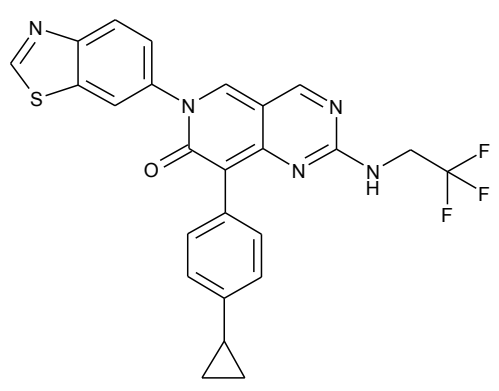
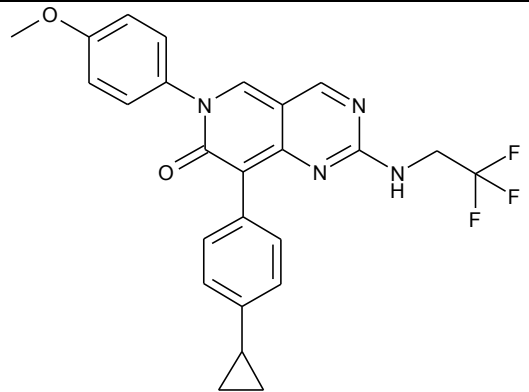
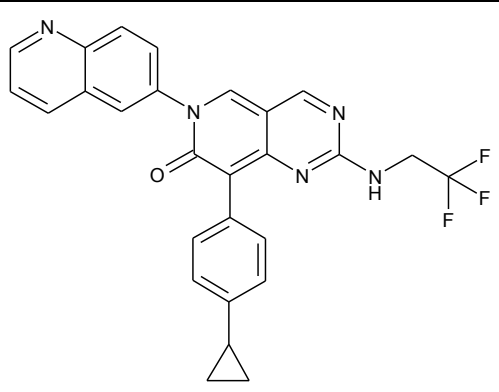
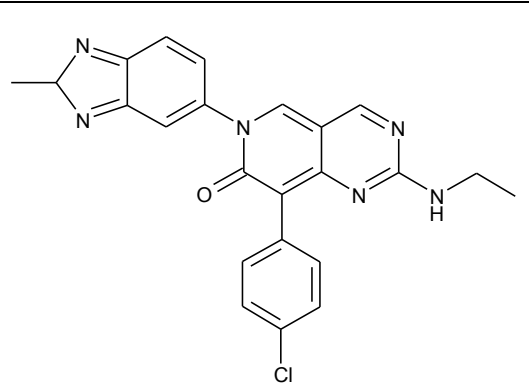
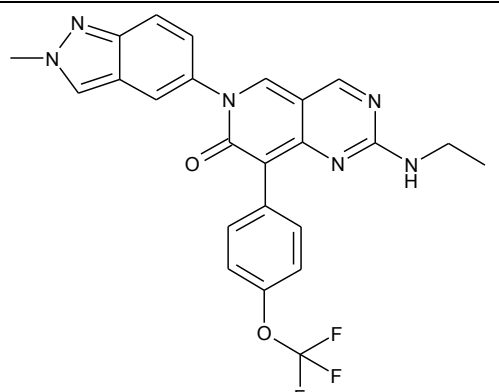
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

Таблица 2

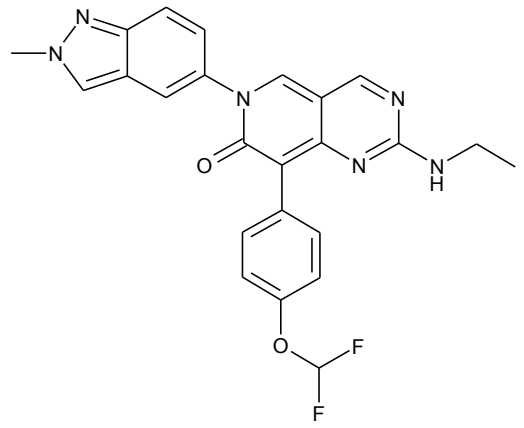
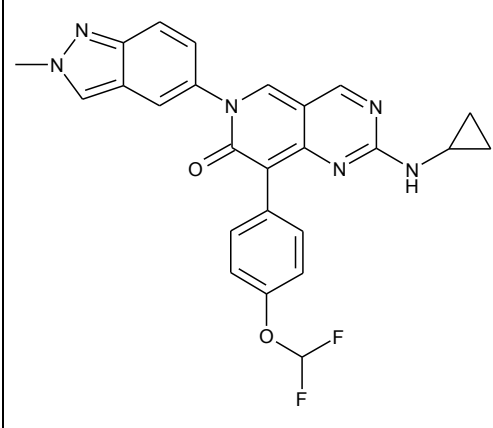
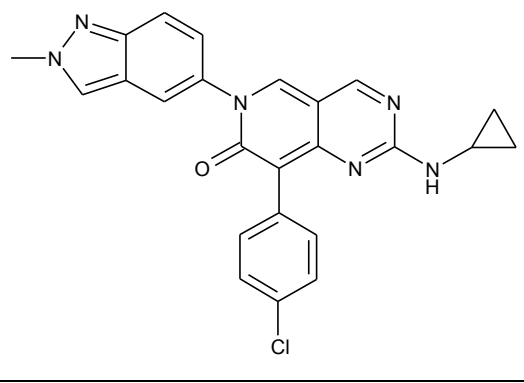
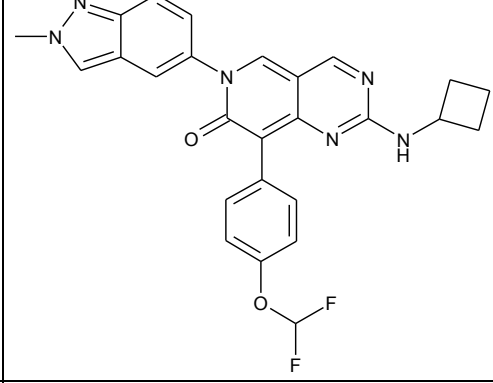
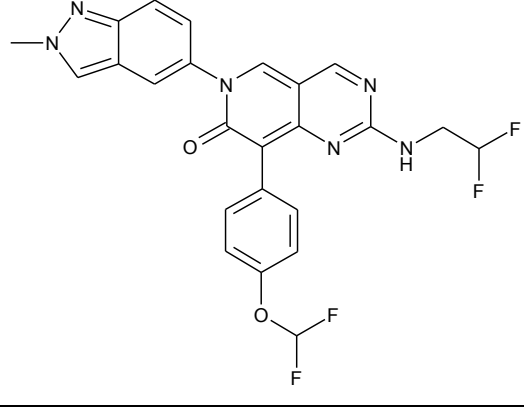
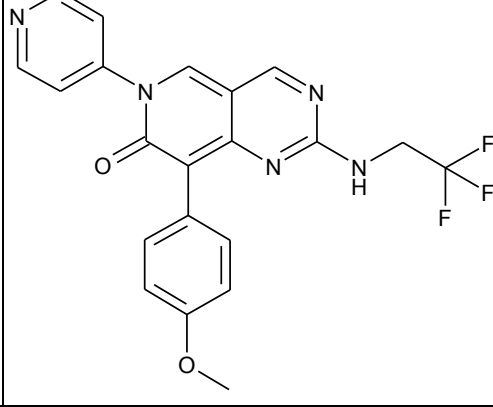
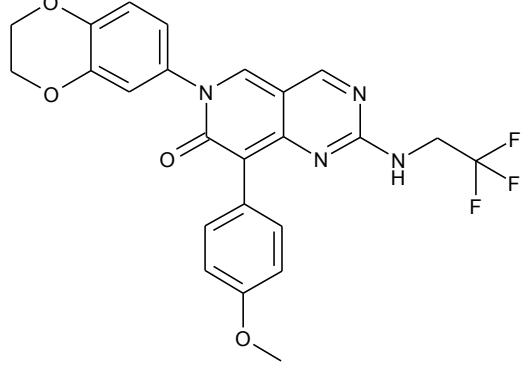
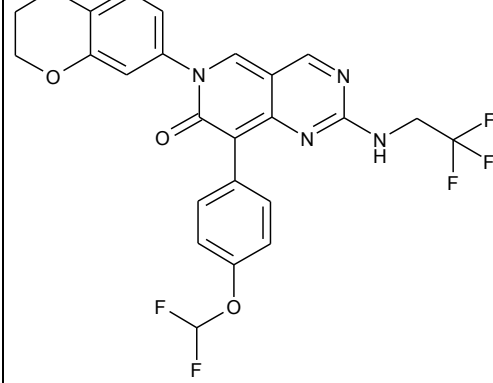
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

Таблица 2

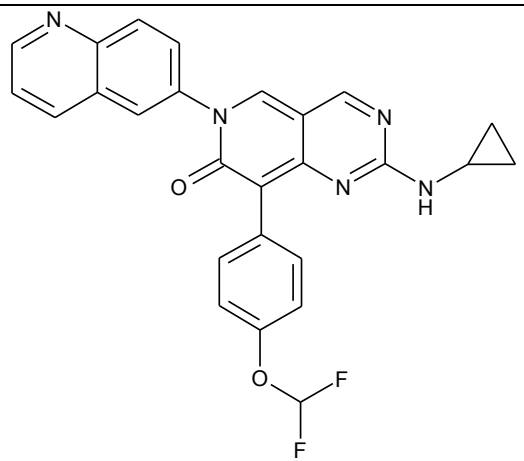
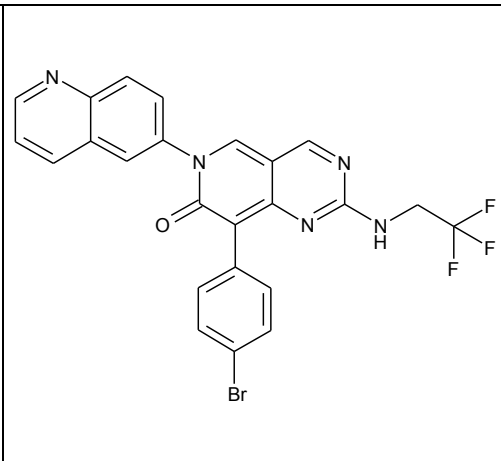
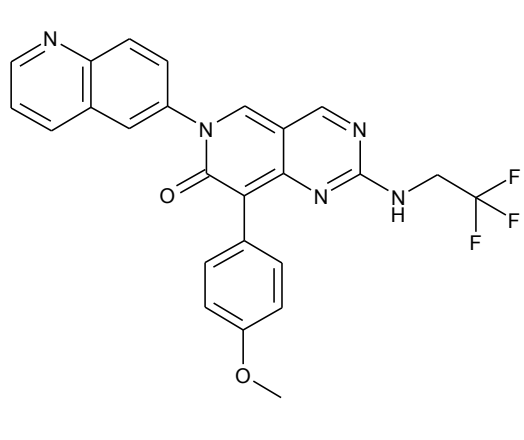
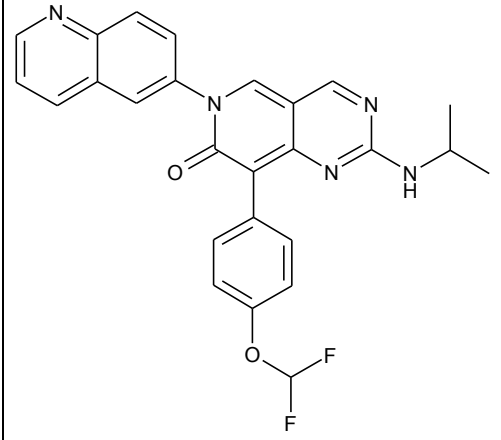
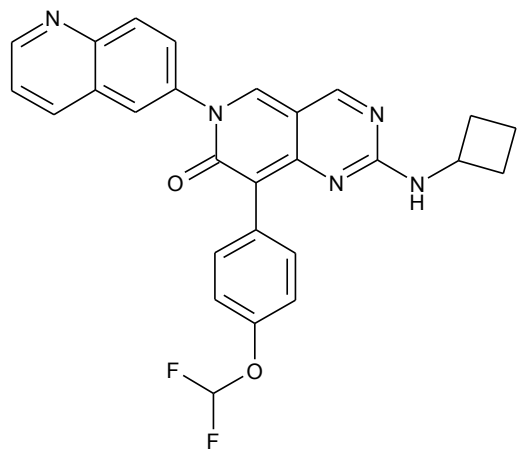
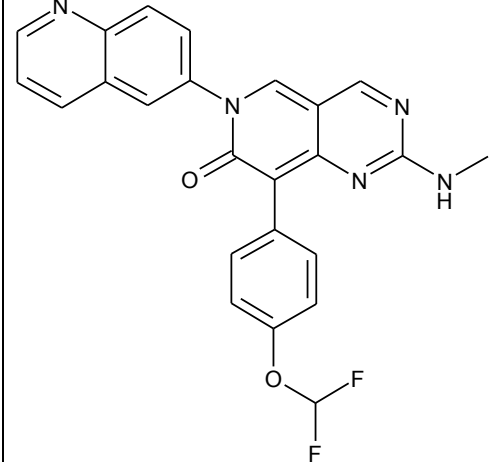
179		180	
181		182	
183		184	

Таблица 2

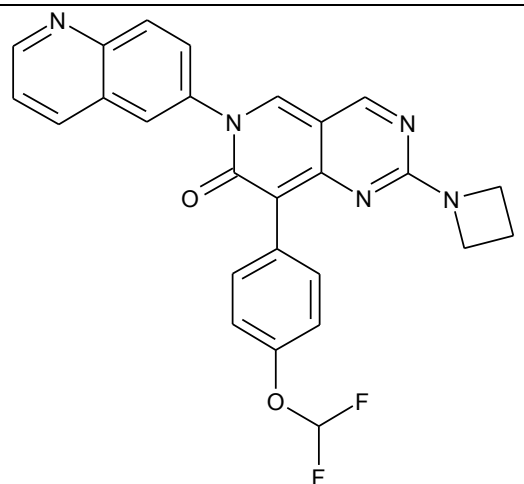
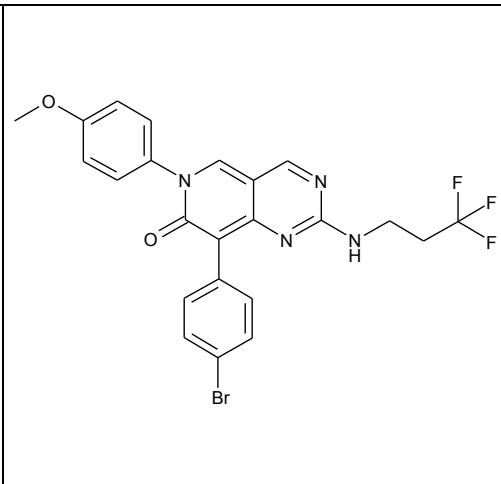
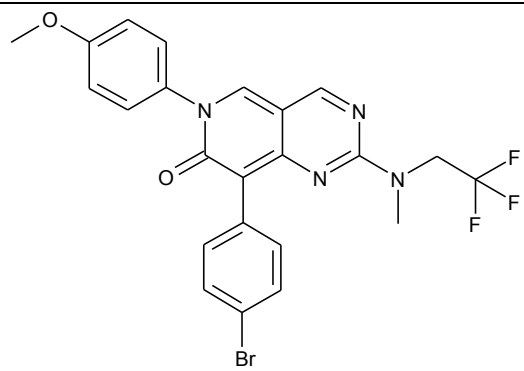
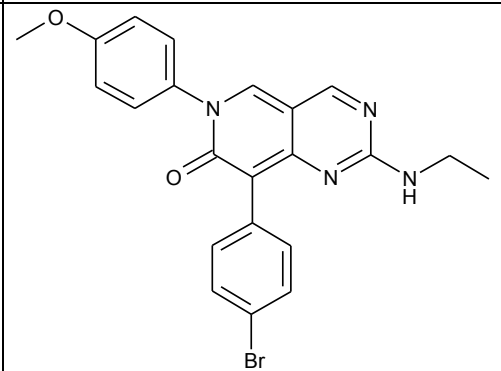
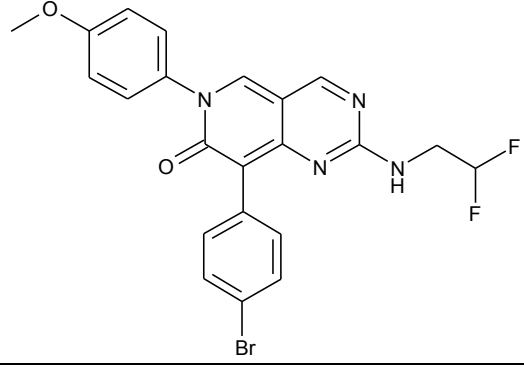
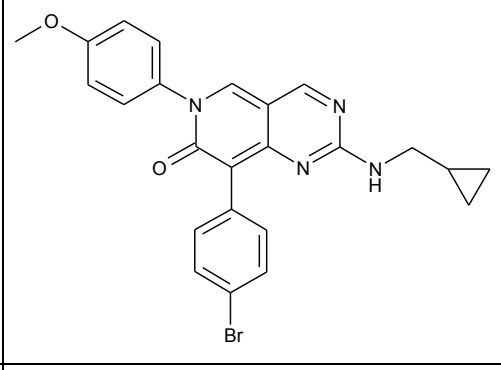
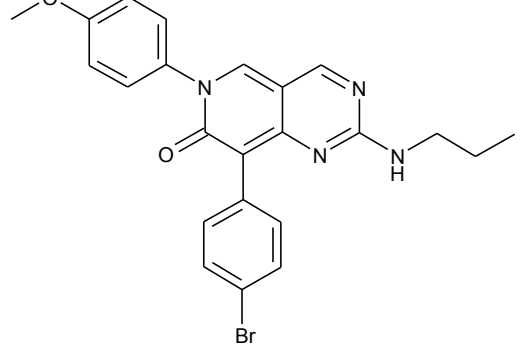
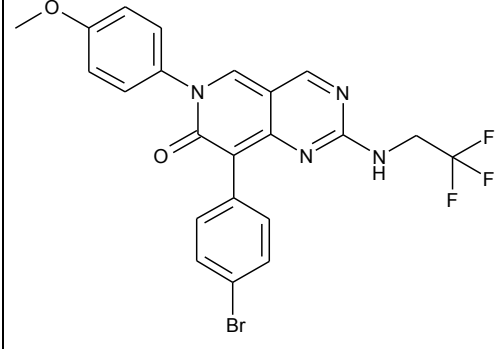
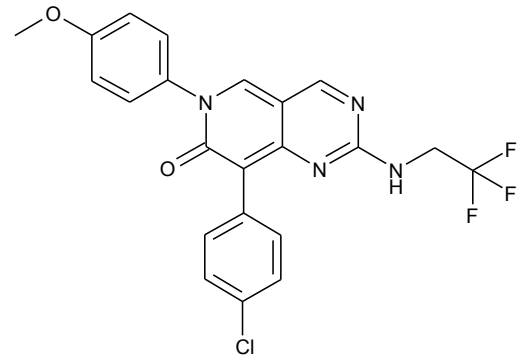
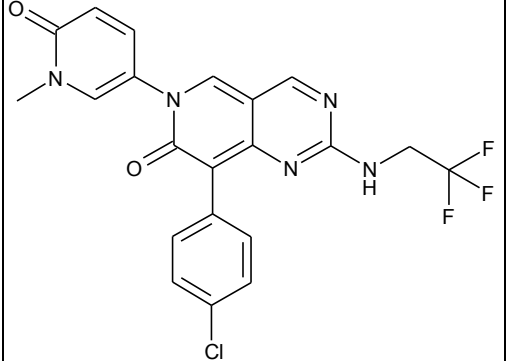
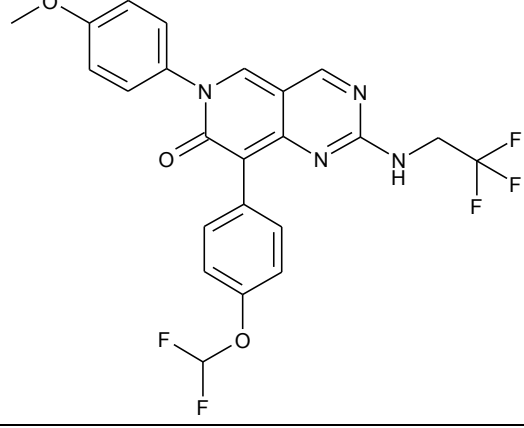
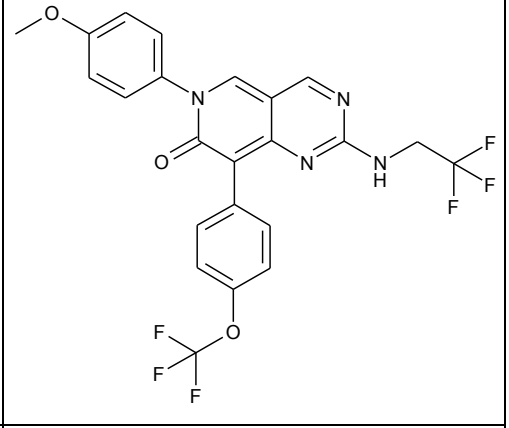
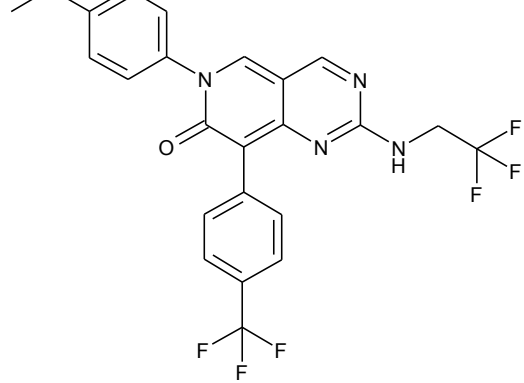
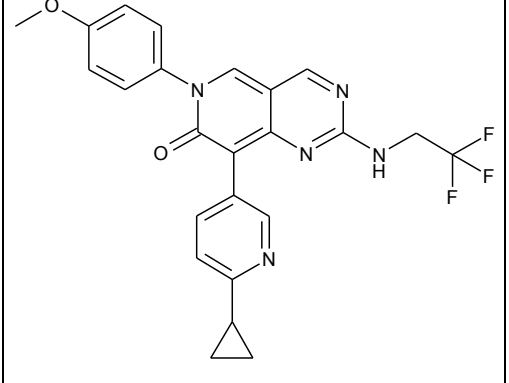
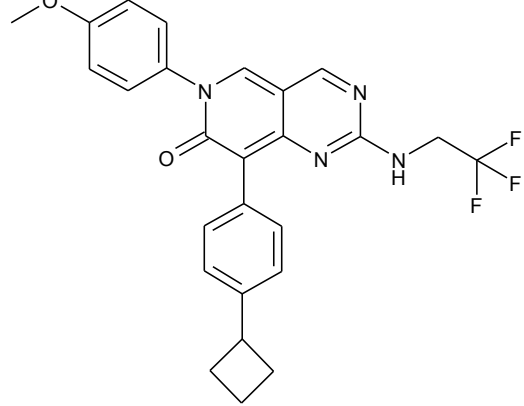
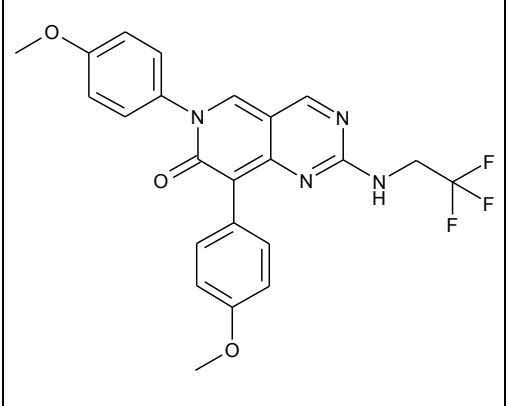
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

Таблица 2

193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

Таблиця 2

201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

Згідно з додатковими варіантами здійснення, дане розкриття стосується наступних

конкретних ілюстративних сполук, представлених у Таблиці 3.

Таблиця 3

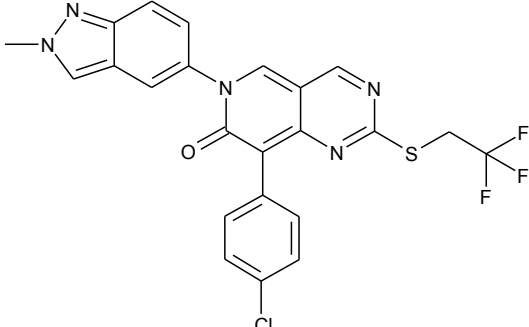
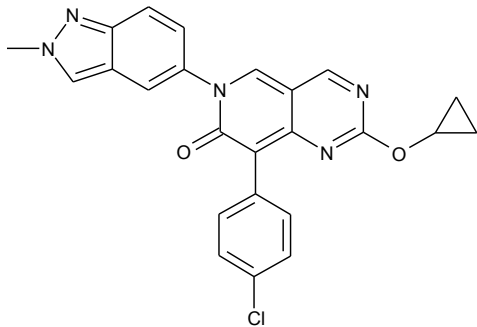
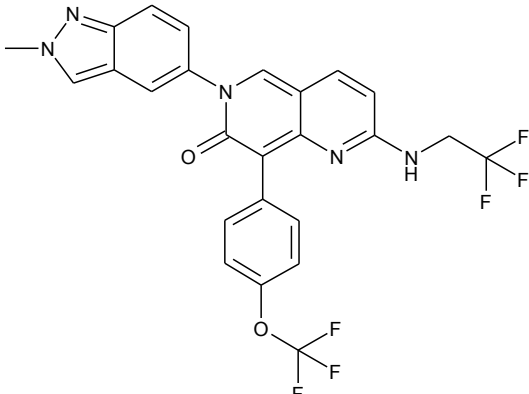
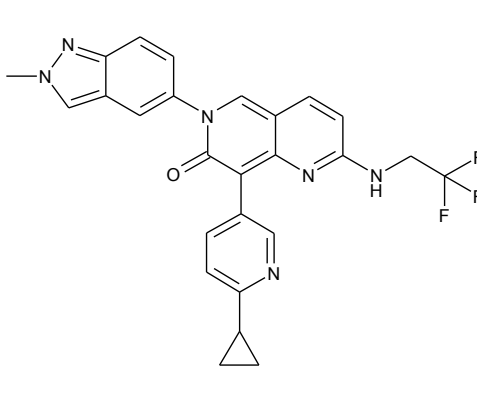
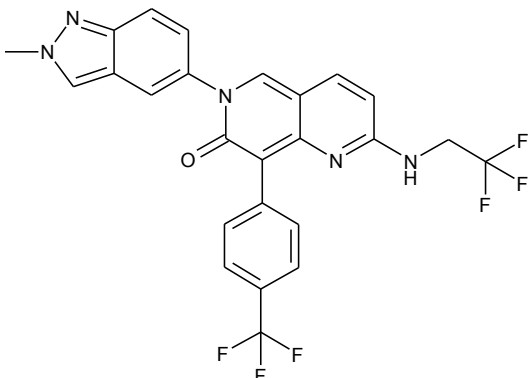
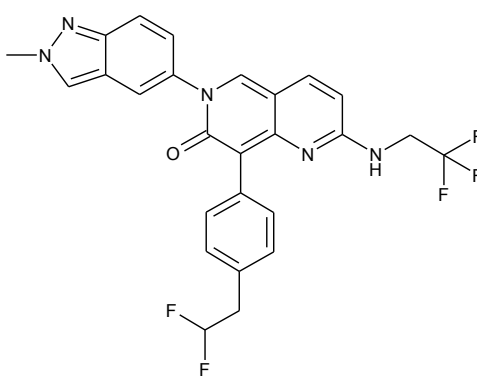
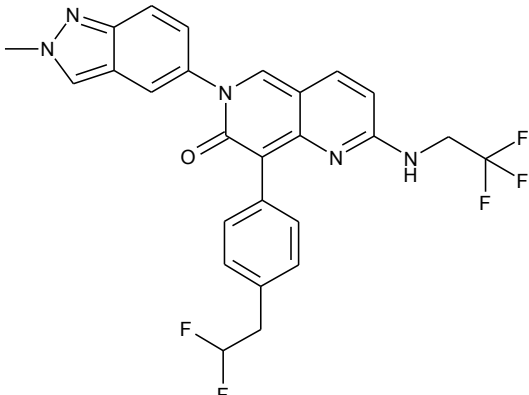
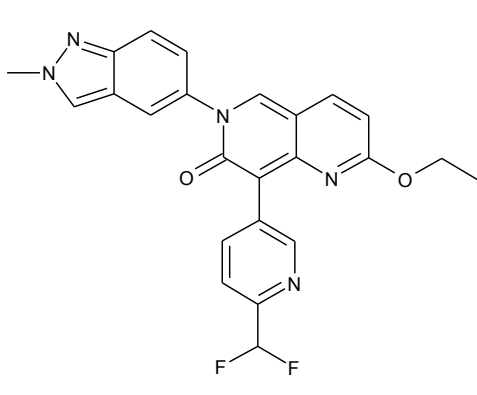
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

Таблица 3

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

Таблица 3

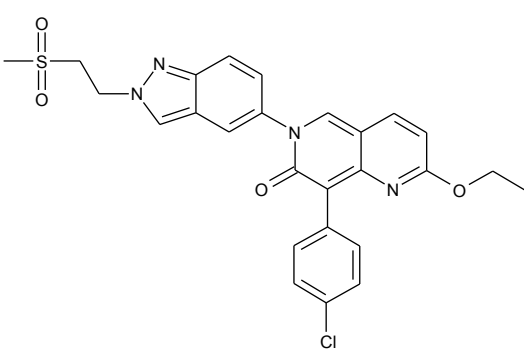
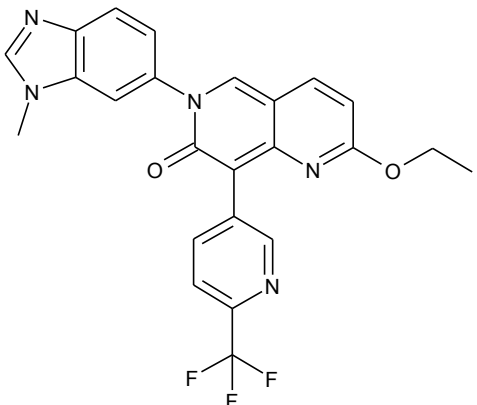
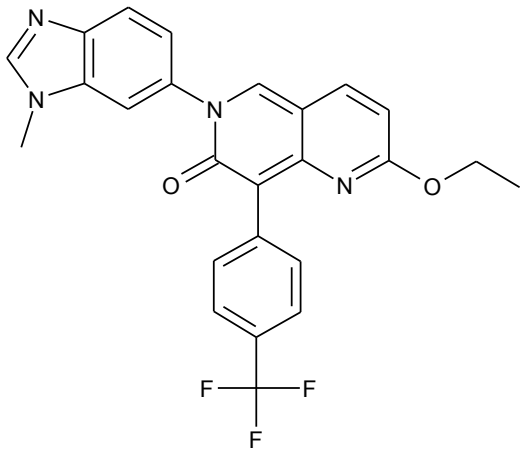
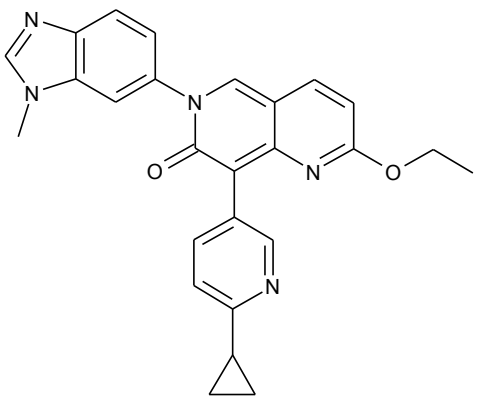
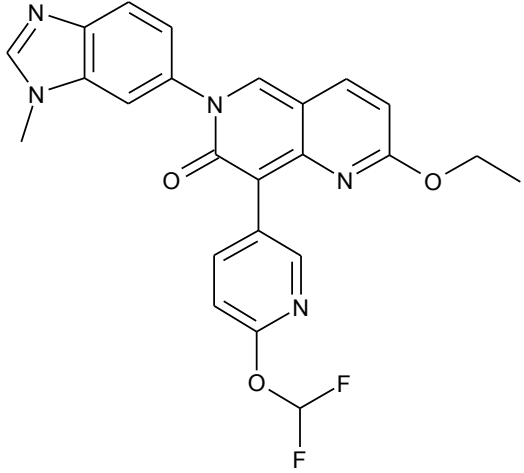
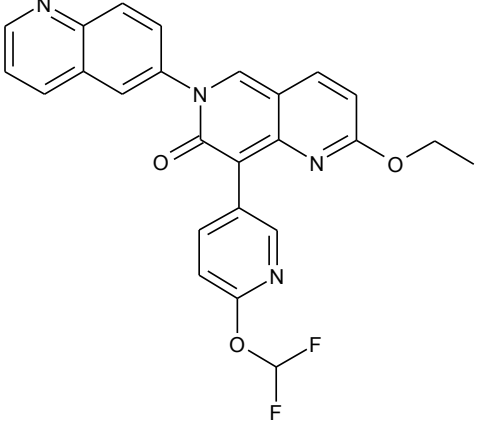
225		226	
227		228	
229		230	

Таблица 3

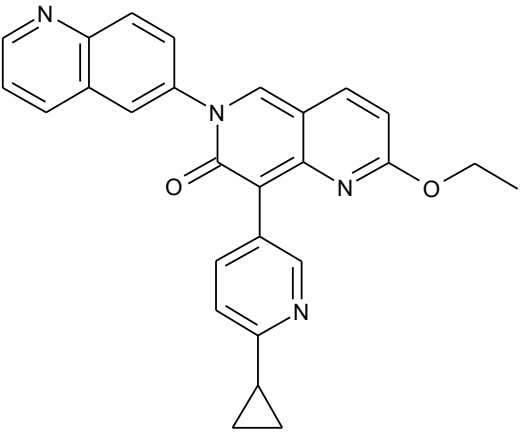
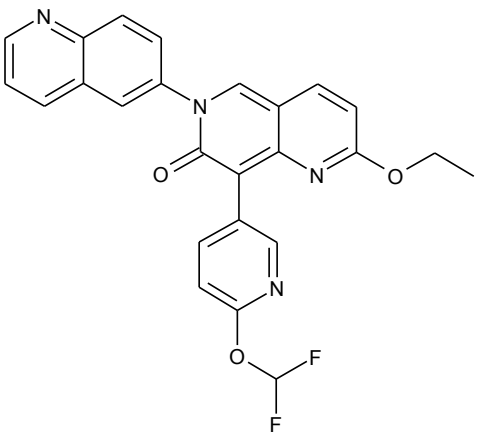
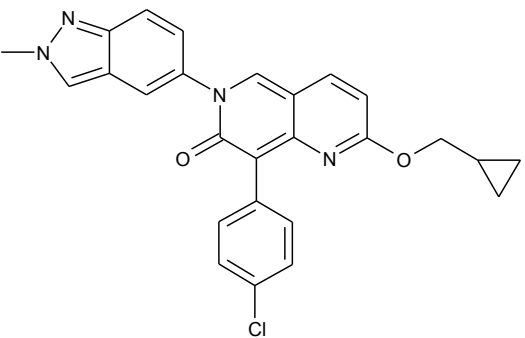
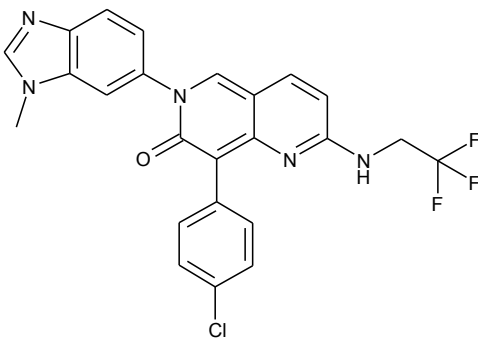
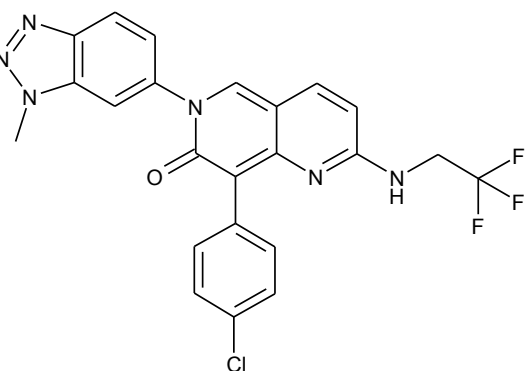
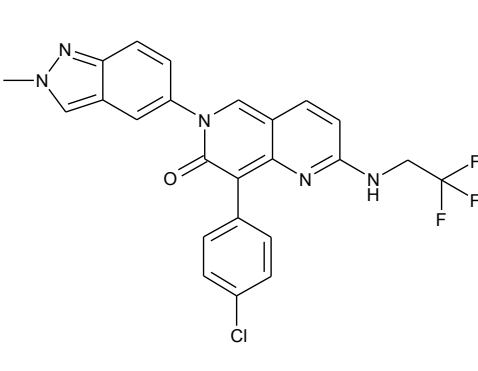
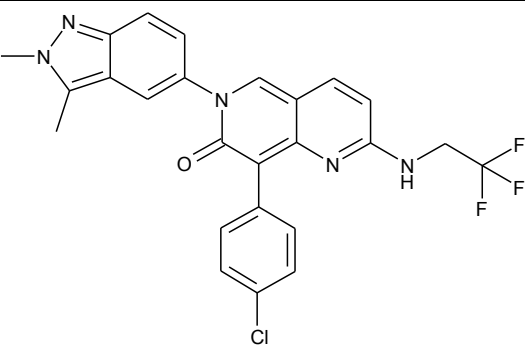
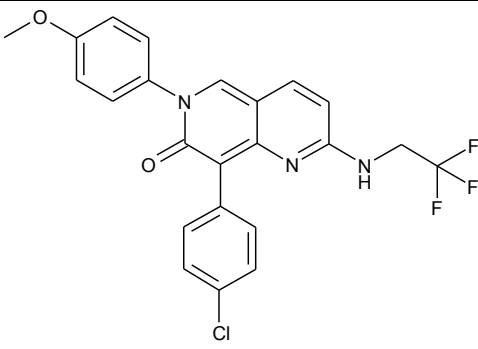
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

Таблица 3

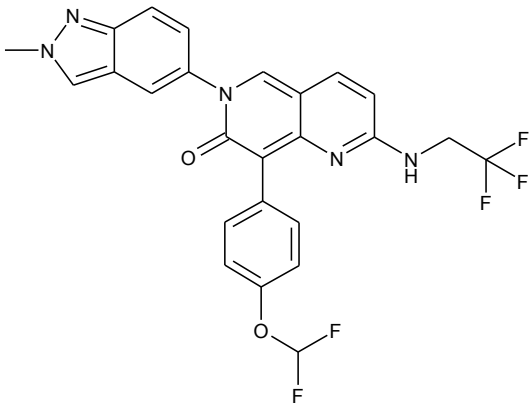
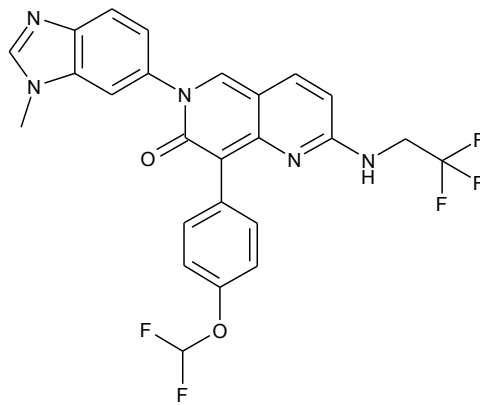
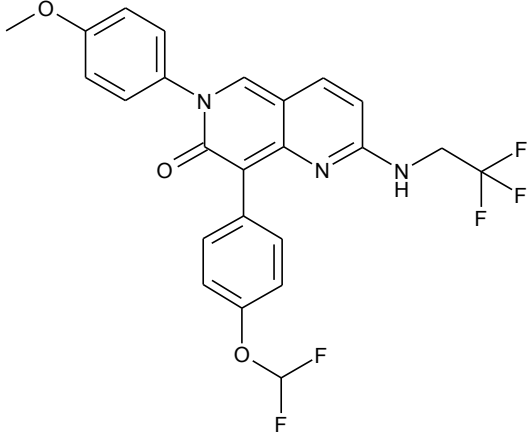
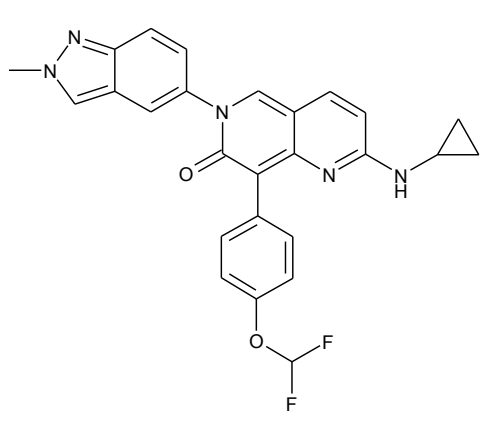
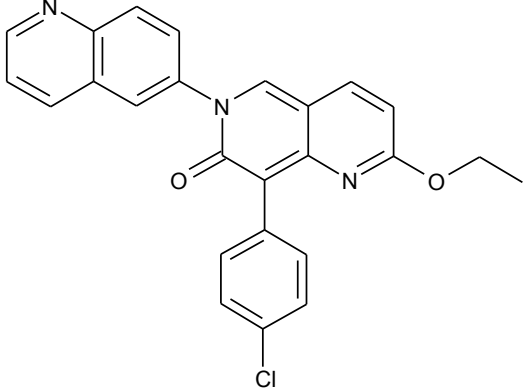
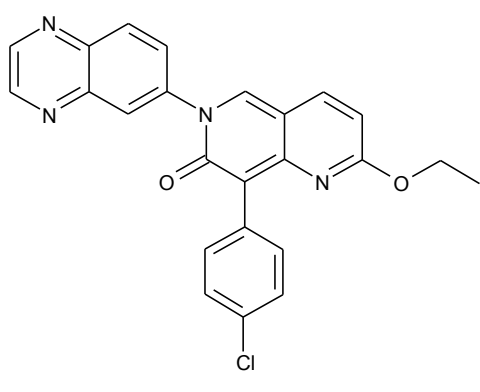
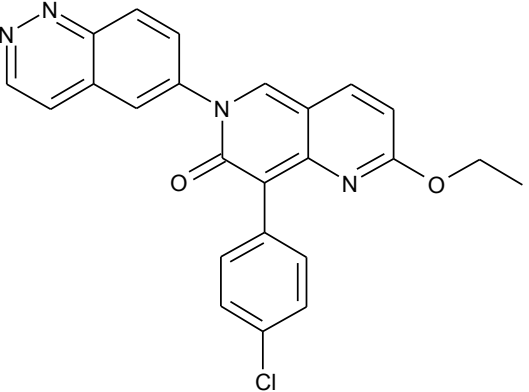
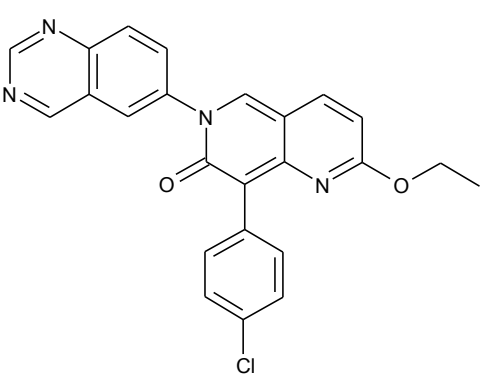
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

Таблица 3

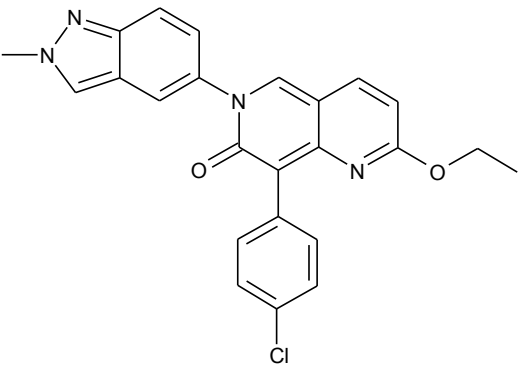
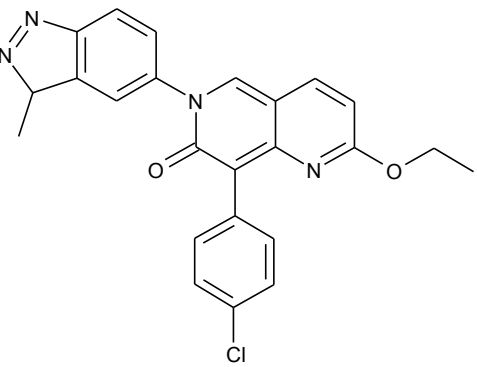
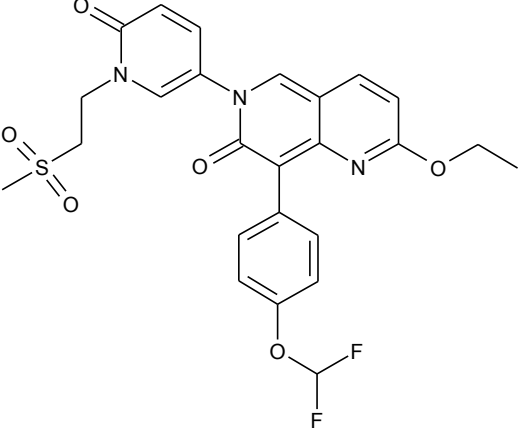
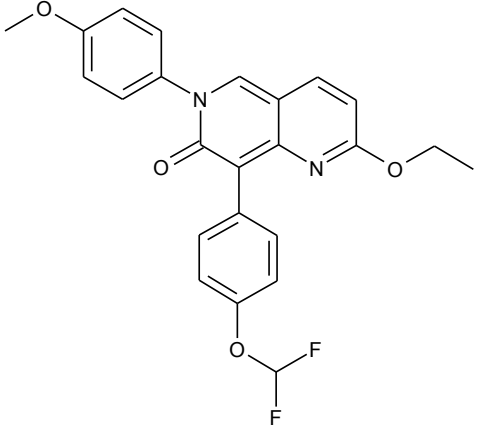
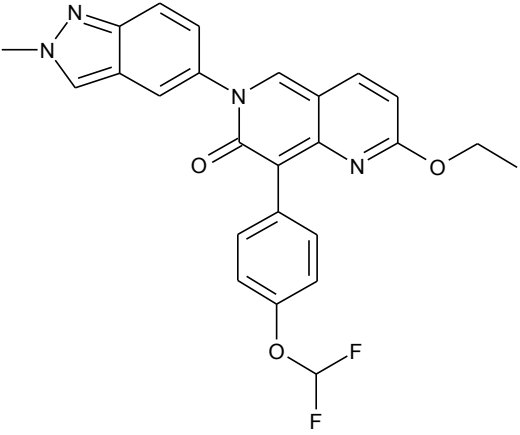
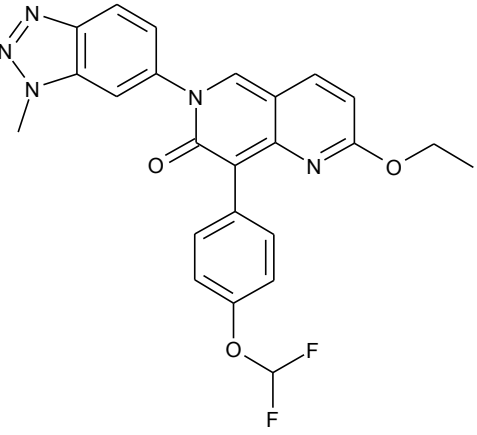
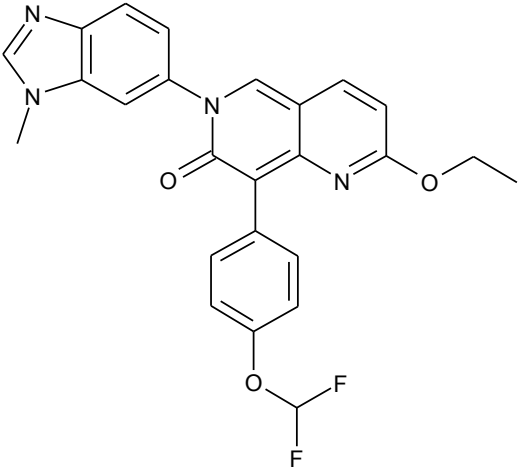
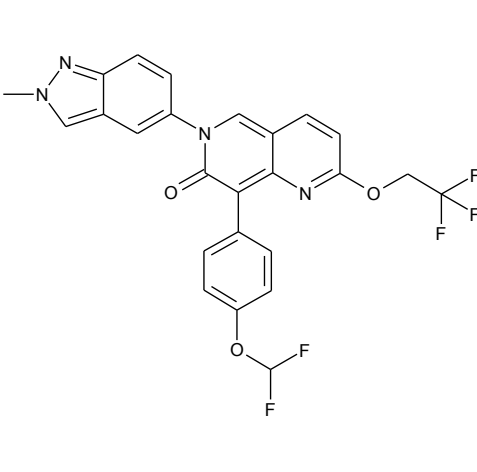
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	

Таблица 3

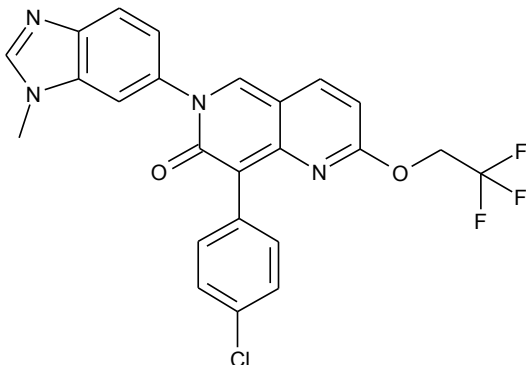
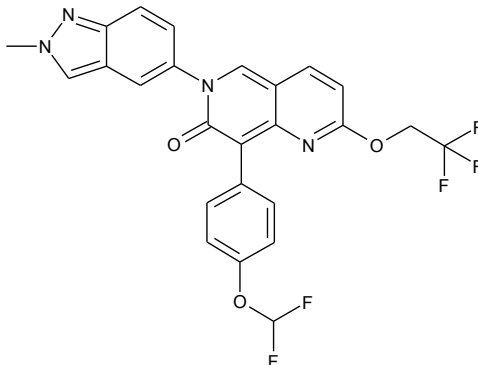
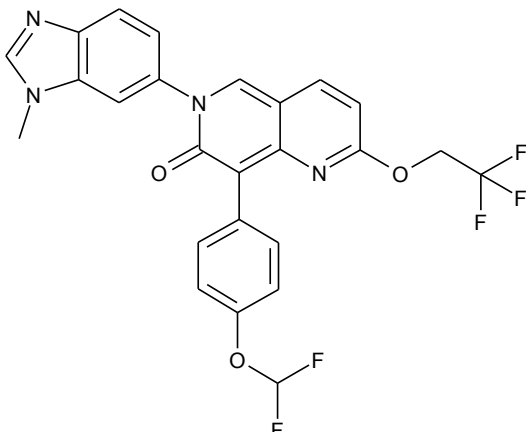
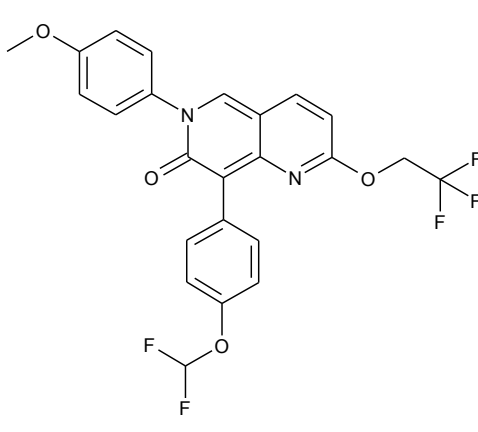
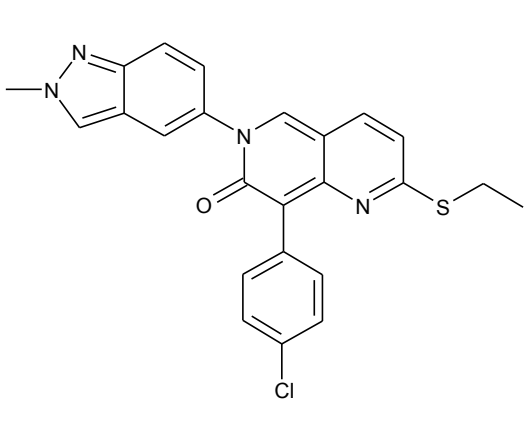
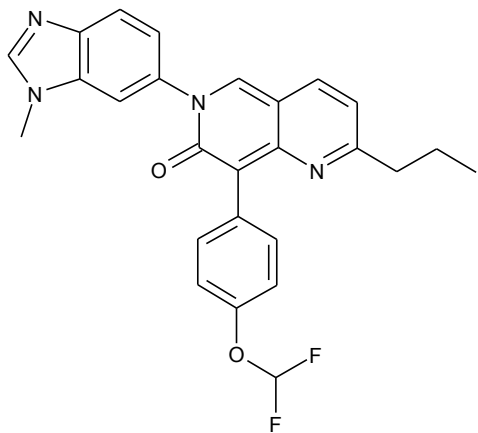
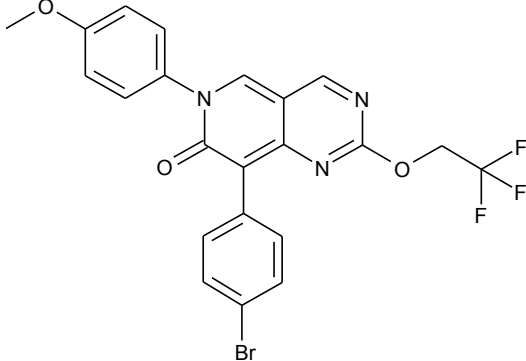
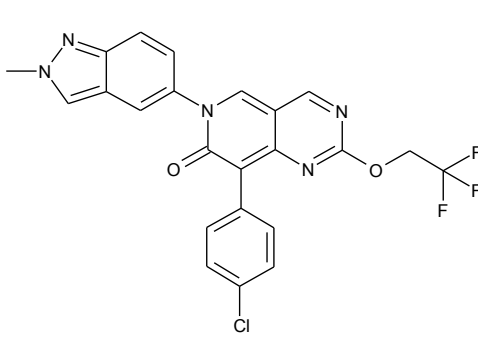
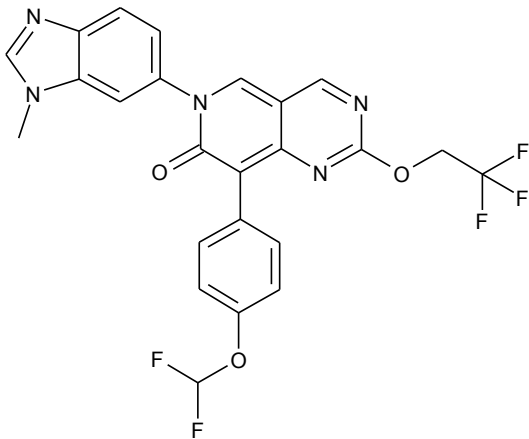
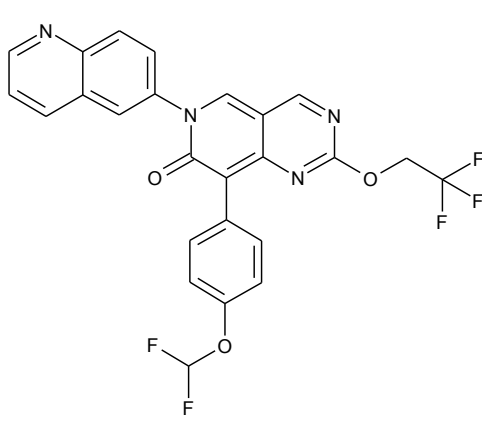
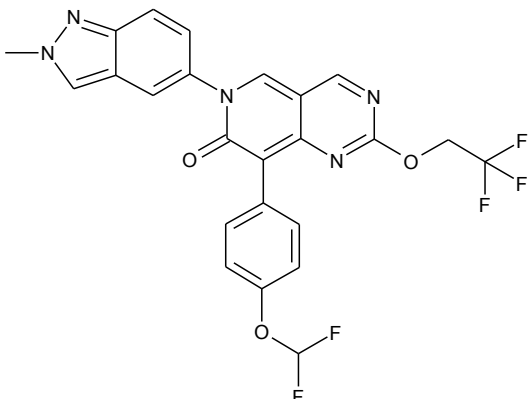
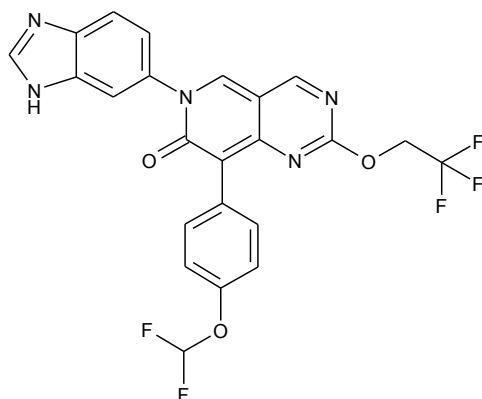
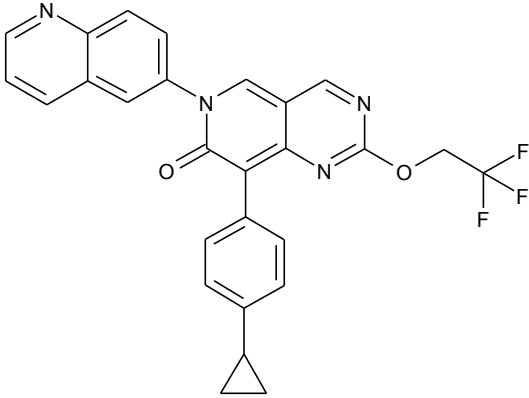
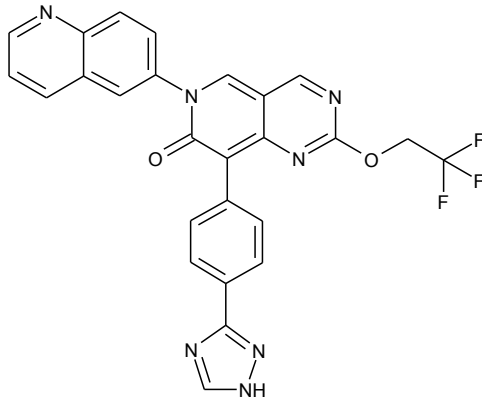
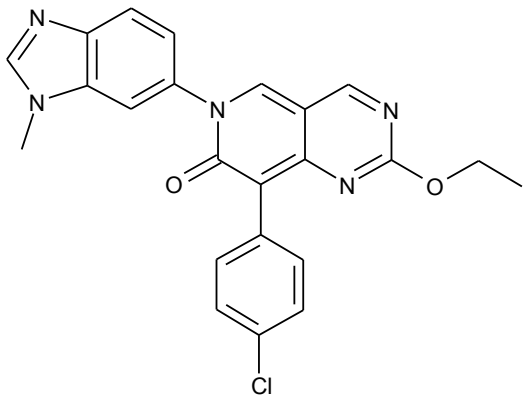
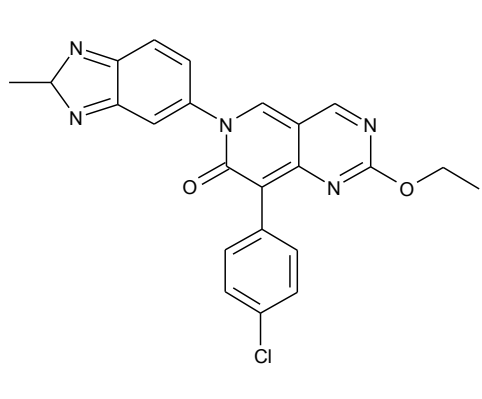
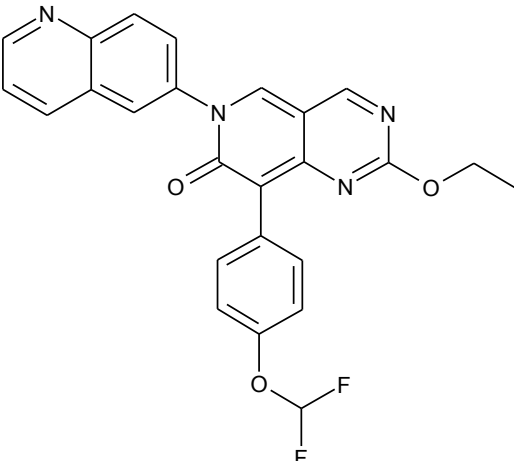
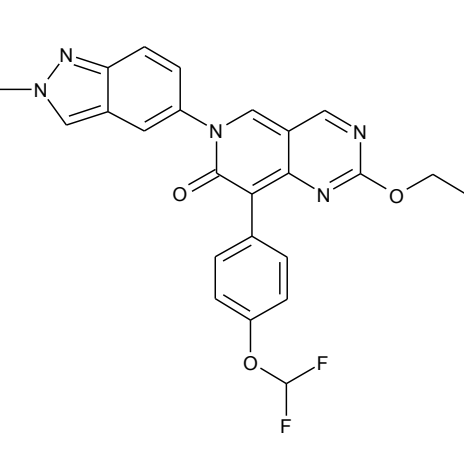
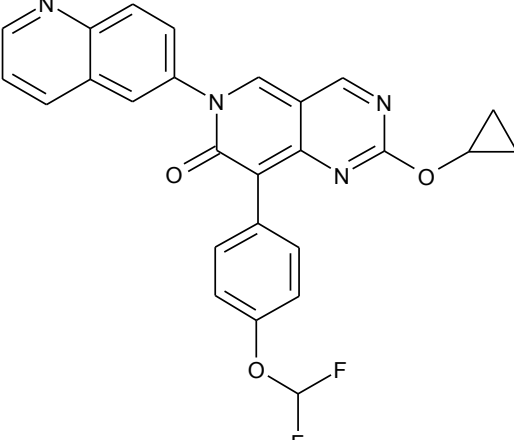
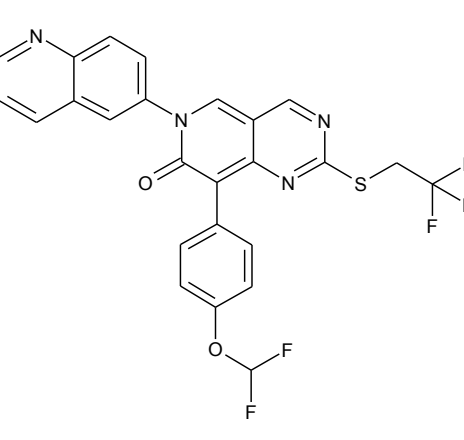
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

Таблица 3

263		264	
265		266	
267		268	
269		270	

Таблиця 3

271		272	
273		274	

Згідно з додатковими варіантами здійснення, дане розкриття стосується наступних конкретних ілюстративних сполук формули I, представлених нижче в Таблиці 1-A.

Таблиця 1-A

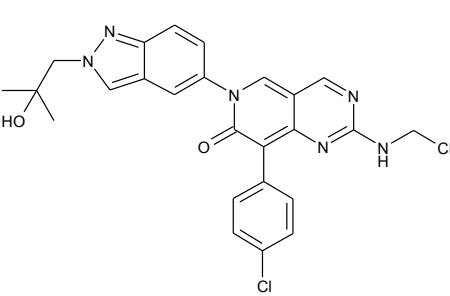
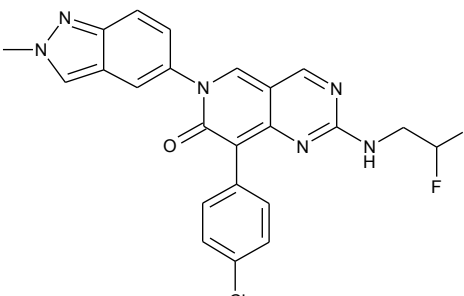
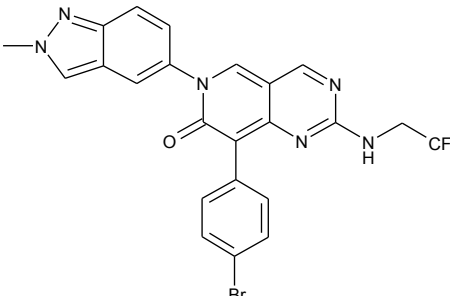
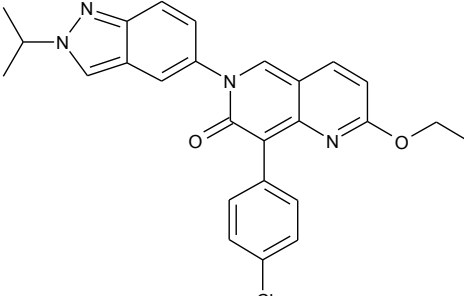
101-A		102-A	
103-A		104-A	

Таблица 1-А

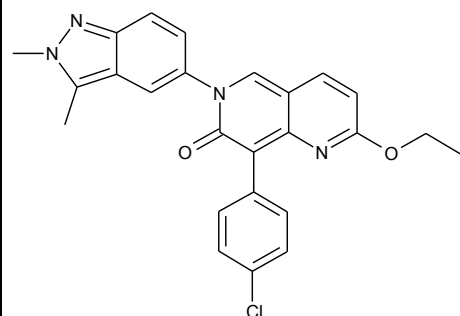
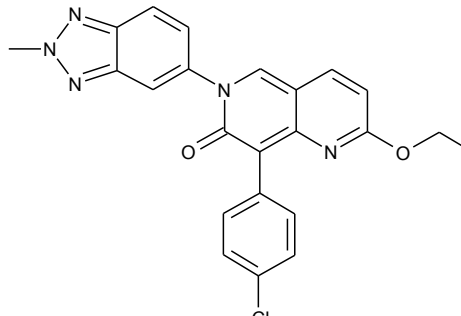
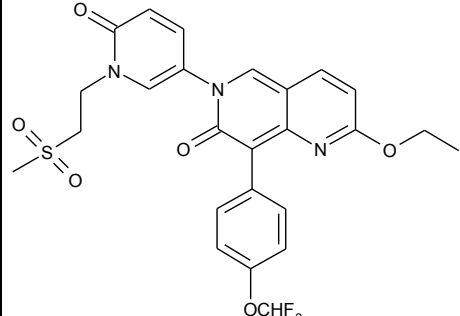
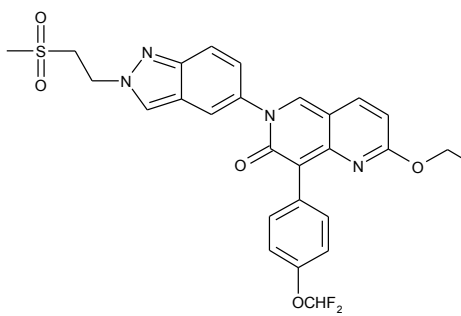
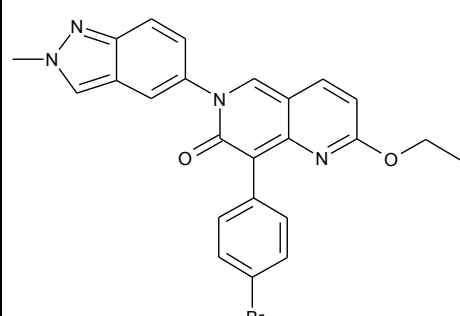
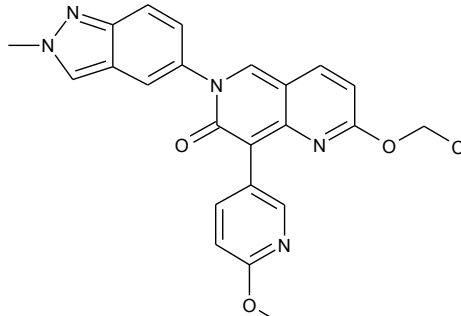
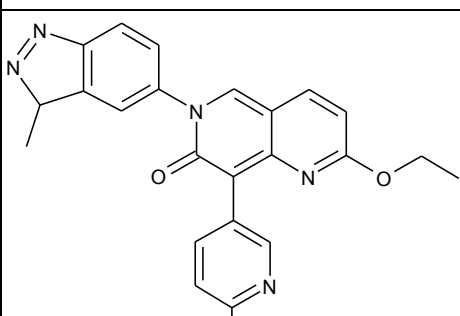
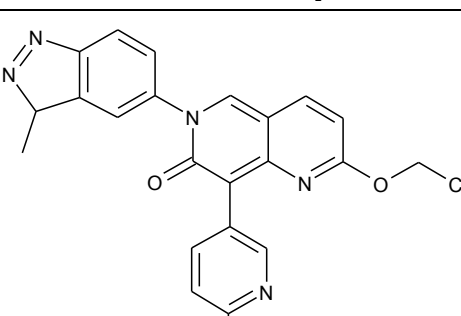
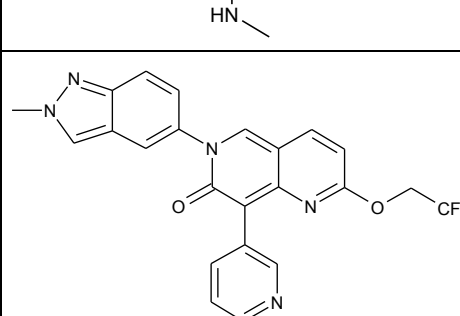
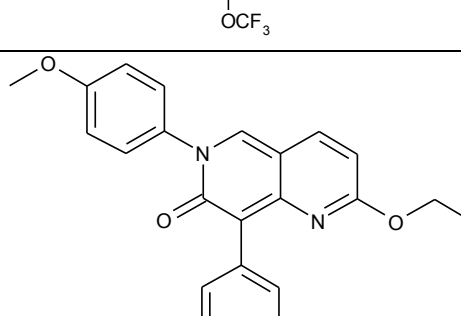
105-A		106-A	
107-A		108-A	
109-A		110-A	
111-A		112-A	
113-A		114-A	

Таблица 1-А

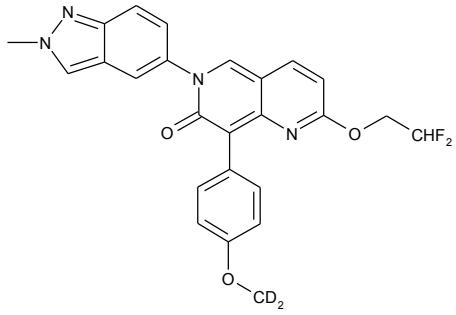
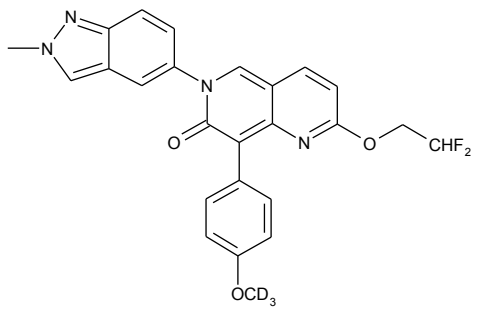
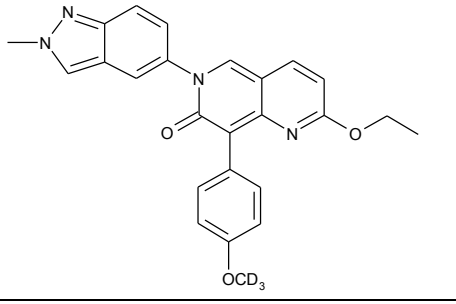
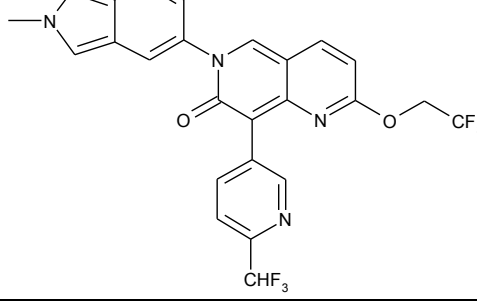
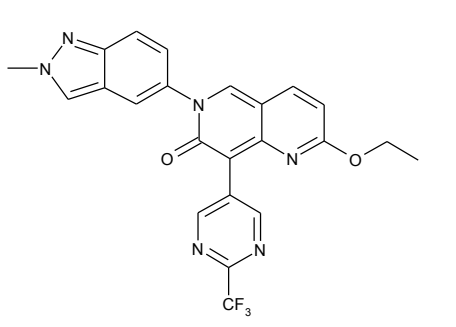
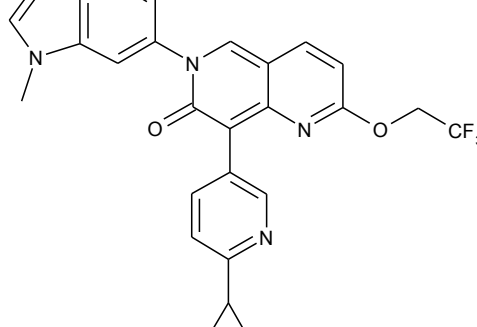
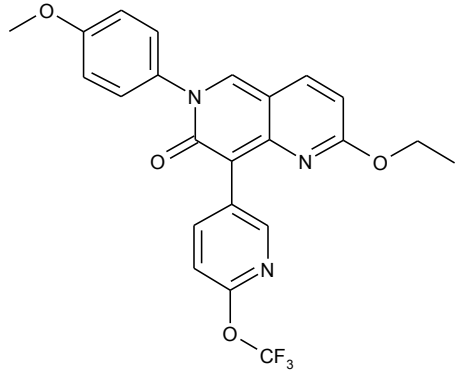
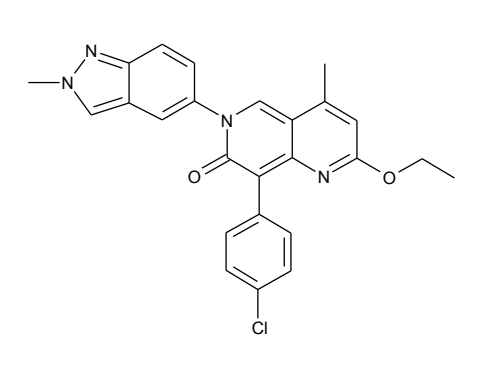
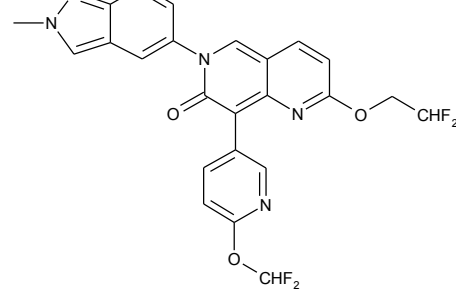
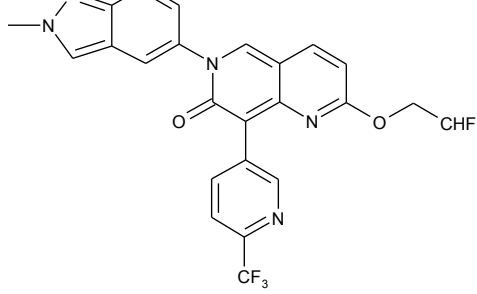
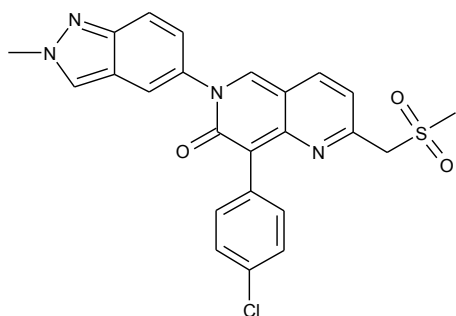
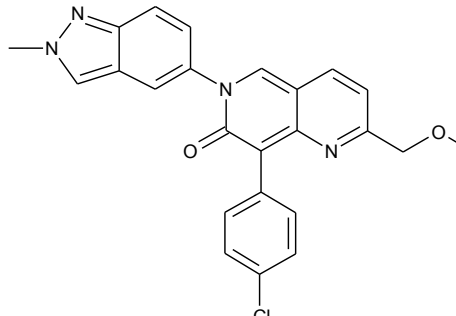
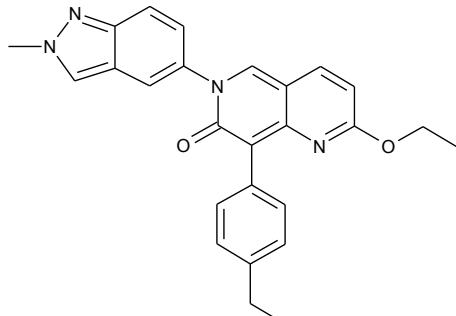
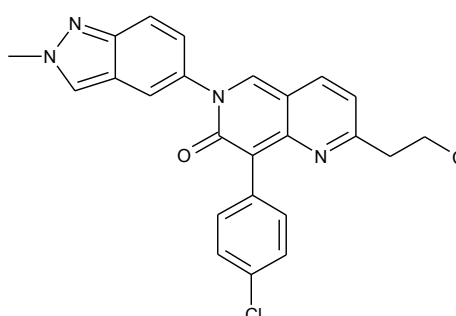
115-A		116-A	
117-A		118-A	
119-A		120-A	
121-A		122-A	
123-A		124-A	

Таблица 1-А

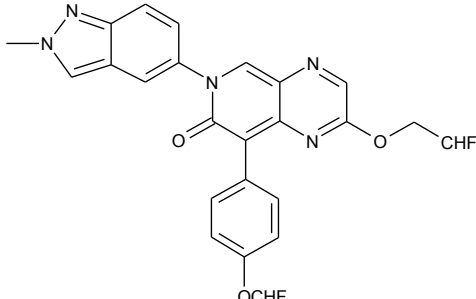
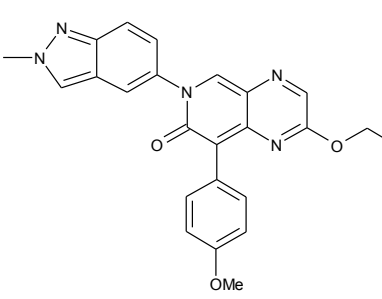
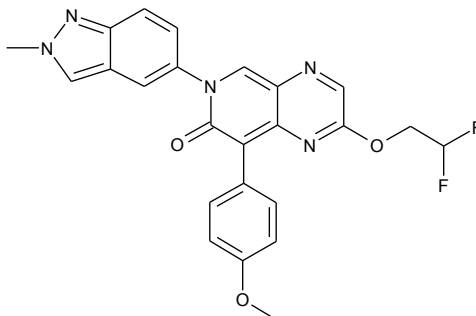
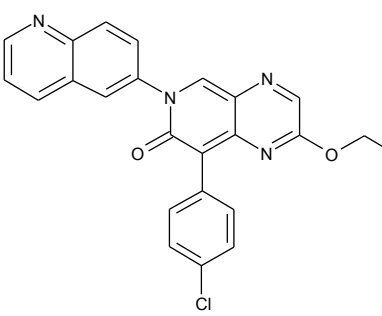
125-A		126-A	
127-A		128-A	
129-A		130-A	
131-A		132-A	
133-A		134-A	

Таблиця 1-А

135-A		136-A	
137-A		138-A	

Згідно з різними варіантами здійснення, дане розкриття стосується конкретних ілюстративних прикладів сполук формули II, представлених нижче в Таблиці 2-А.

Таблиця 2-А

139-A		140-A	
141-A		142-A	

Таблиця 2-А

143-A		144-A	
145-A		146-A	
147-A		148-A	
149-A		150-A	

Фармацевтичні композиції

- Дане розкриття також стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість одного або декількох сполук відповідно до формули I або формули II, або їхню фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер або таутомер, у суміші з фармацевтично прийнятним носієм. Згідно з деякими варіантами здійснення, відповідно до загальноприйнятої практики приготування фармацевтичних препаратів композиція додатково містить один або декілька додаткових терапевтичних засобів, фармацевтично прийнятних наповнювачів, розріджувачів, ад'ювантів, стабілізаторів, емульгаторів, консервантів, барвників, буферів,

засобів, які надають смак.

Згідно з одним варіантом здійснення, фармацевтична композиція містить сполуку, вибрану зі сполук, представлених у Таблицях 1-3, 1-A і 2-A, або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер або таутомер, і фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтичну композицію згідно з даним розкриттям готують, дозують і вводять способом, відповідним загальноприйнятій медичній практиці. Визначальні в даному контексті чинники включають у себе конкретне порушення, яке піддається лікуванню, конкретного суб'єкта, який піддається лікуванню, клінічний стан суб'єкта, причину порушення, ділянку доставки засобу, спосіб введення, схему введення й інші чинники, відомі лікуючим лікарям.

"Терапевтично ефективна кількість" сполуки (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера), яка вводиться, "визначається вказаними чинниками і являє собою мінімальну кількість, необхідну для вияву цитотоксичного ефекту щодо пухлини або для інгібування активності MAT2A, або і того й іншого ефектів. Така кількість може бути менше кількості, яка є токсичною для нормальних клітин або для суб'єкта загалом. Як правило, згідно з деякими варіантами здійснення, терапевтично ефективна кількість сполуки, яка вводиться (її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера), згідно з даним розкриттям знаходиться в діапазоні приблизно від 0,01 приблизно до 200 мг/кг або приблизно від 0,1 приблизно до 20 мг/кг маси тіла пацієнта на добу, причому звичайний діапазон становить приблизно від 0,3 приблизно до 15 мг/кг на добу. Пероральні стандартні лікарські форми, такі як таблетки і капсули, можуть містити приблизно від 0,1 мг приблизно до 1000 мг сполуки (її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера) згідно з даним розкриттям. Згідно з іншим варіантом здійснення, такі лікарські форми містять приблизно від 50 мг приблизно до 500 мг сполуки (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера) згідно з даним розкриттям. Згідно з іще одним варіантом здійснення, такі лікарські форми містять приблизно від 25 мг приблизно до 200 мг сполуки (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера) згідно з даним розкриттям. Згідно з іще одним іншим варіантом здійснення, такі лікарські форми містять приблизно від 10 мг приблизно до 100 мг сполуки (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера) згідно з даним розкриттям. Згідно з додатковим варіантом здійснення, такі лікарські форми містять приблизно від 5 мг приблизно до 50 мг сполуки (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера) згідно з даним розкриттям. Згідно з іще іншими варіантами здійснення, такі лікарські форми містять приблизно від 0,1 мг приблизно до 10 мг сполуки (або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера) згідно з даним розкриттям. Згідно з будь-яким із вищезазначених варіантів здійснення, лікарська форма може вводитися однократно на добу або два рази на добу.

Композиції згідно з даним розкриттям можуть вводитися перорально, місцево, парентерально, за допомогою інгаляції або спрею або ректально у вигляді стандартної лікарської форми. Використовуваний у цьому документі термін "парентеральний" включає в себе методику підшкірних ін'єкцій, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, інтрастернальної ін'єкції або інфузії.

Придатні пероральні композиції згідно з даним розкриттям включають у себе без обмеження таблетки, пастилки, льодяники, водні або масляні суспензії, порошки або гранули, які диспергуються, емульсії, тверді або м'які капсули, сиропи або еліксири.

Під об'єм даного розкриття підпадають фармацевтичні композиції, придатні для однократної стандартної лікарської форми, яка містить сполуку згідно з даним розкриттям або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, сіль або таутомер і фармацевтично прийнятний носій.

Композиції, придатні для перорального застосування, можуть бути приготовані відповідно до будь-якого способу, відомого в галузі техніки виробництва фармацевтичних композицій. Наприклад, рідкі склади сполук згідно з даним розкриттям містять один або декілька засобів, вибраних із групи, яка складається з підсолоджувачів, смакоароматизаторів, барвників і консервантів.

Застосовно до таблетованих композицій, для виробництва таблеток використовують сполуку згідно з даним розкриттям у суміші з нетоксичними фармацевтичними наповнювачами. Приклади таких наповнювачів включають у себе без обмеження інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі засоби і розпушувачі, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні речовини, наприклад, крохмаль, желатин або акація, і змазки, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не містити покриття, або вони можуть мати покриття, нанесене за допомогою загальновідомих методик нанесення покриття, для

сповільнення розпушення і всмоктування в шлунково-кишковому тракті, забезпечуючи тим самим уповільнену терапевтичну дію протягом необхідного періоду часу. Наприклад, може бути використана речовина, яка забезпечує затримку у часі, така як моностеарат гліцерину або дистеарат гліцерину.

Склади для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний із твердим інертним розріджувачем, наприклад, із карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний із водним або масляним середовищем, наприклад, з арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Для водних суспензій сполуку згідно з даним розкриттям змішують з наповнювачами, придатними для підтримки стабільної суспензії. Приклади таких наповнювачів включають у себе без обмеження карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, гідропропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову камедь і аравійську камедь.

Пероральні суспензії також можуть містити засоби, які сприяють диспергуванню, або зволожувачі, такі як фосфатид, який зустрічається в природі, наприклад, лецитин, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповним складним ефіром, одержаним із жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад поліетиленсорбітану моноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або декілька консервантів, наприклад, етил- або н-пропілпарагідроксибензоат, один або декілька барвників, один або декілька смакоароматизаторів і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можуть бути приготовані шляхом суспендування сполуки згідно з даним розкриттям у рослинній олії, наприклад, в арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт.

Для забезпечення пероральних препаратів приємним смаком можуть бути додані підсолоджувачі, такі як згадані вище підсолоджувачі, і смакоароматизатори. Такі композиції можуть бути консервовані шляхом додавання антиоксиданта, такого як аскорбінова кислота.

Порошки і гранули, які диспергуються, придатні для приготування водної суспензії шляхом додавання води, можуть бути приготовані шляхом одержання суміші сполуки згідно з даним розкриттям і засобу, який сприяє диспергуванню, або зволожувача, засобу, який сприяє суспендуванню, і одного або декількох консервантів. Придатні засоби, які сприяють диспергуванню, або зволожувачі, і засоби, які сприяють суспендуванню, ілюструються засобами, які вже були згадані вище. Також можуть бути присутні додаткові наповнювачі, наприклад, підсолоджувачі, смакоароматизатори і барвники.

Фармацевтичні композиції згідно з даним розкриттям також можуть бути у формі емульсій типу "масло у воді". Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або їхні суміші. Придатні емульгатори можуть являти собою камеді, які зустрічаються в природі, наприклад, аравійську камедь або трагакантову камедь, фосфатиди, які зустрічаються в природі, наприклад, сою, лецитин, і складні ефіри або неповні складні ефіри, одержані з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, моноолеат сорбітану, і продукти конденсації згаданих неповних складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетиленсорбітану моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувач і смакоароматизатори.

Сиропи й еліксири можуть бути включені в склад із підсолоджувачами, наприклад, гліцерином, пропіленгліколем, сорбітом або сахарозою. Такіклади можуть також містити заспокійливий засіб, консервант, смакоароматизатори і барвники. Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної ін'єкційної водної суспензії або масляної суспензії. Така суспензія може бути приготована відповідно до методик, відомих у даній галузі техніки, з використанням одного або декількох придатних засобів, які сприяють диспергуванню, або зволожувачів і засобів, які сприяють суспендуванню, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. У число прийнятних основ і розчинників, які можуть бути використані, входять вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або середовище для суспендування традиційно використовують жирні масла. З цією метою може бути використане будь-яке легке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, в приготуванні ін'єкційних складів знаходять своє застосування жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки загальної формули I або формули II також можна вводити у формі супозиторіїв для

ректального введення ліків. Такі композиції можуть бути приготовані шляхом змішування ліків із придатним неподразливим наповнювачем, який є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі, а тому буде розм'якшуватися в прямій кишці з вивільненням ліків. Такими речовинами є олія какао і поліетиленгліколі.

5 Композиції для парентерального введення вводять у стерильному середовищі. Залежно від використовуваної основи і концентрації ліків у складі, парентеральний склад може являти собою як суспензію, так і розчин, які містять розчинені ліки. У парентеральні композиції також можуть бути додані ад'юванти, такі як місцеві анестетики, консерванти і буферні засоби.

Способи застосування

10 Фермент MAT2A каталізує в клітинах синтез S-аденозилметіоніну (SAM) з метіоніну і АТФ. Відповідно, згідно з іншим варіантом здійснення даного розкриття, запропонований спосіб інгібування синтезу в клітині SAM з метіоніну і АТФ, який включає введення в клітину ефективної кількості сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера або таутомера. Згідно з деякими варіантами здійснення, сполуку формули I або формули II використовують для ідентифікації інших сполук, які є інгібіторами MAT2A, наприклад, при проведенні конкурентного аналізу зв'язування з MAT2A або інгібування продукції SAM. Зв'язування з MAT2A або інгібування продукції SAM тестованою сполукою, яка містить детектовану мітку, може бути виміряне в присутності і у відсутності неміченої сполуки згідно з даним розкриттям.

20 Дане розкриття також стосується способу лікування злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину, який включає в себе введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або формули II або її фармацевтично прийнятної солі. Згідно з одним варіантом здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим розкритим у цьому документі варіантом здійснення, суб'єкт являє собою ссавця, такого як людина.

25 Дане розкриття додатково стосується способу лікування злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину, який включає в себе введення суб'єкту ефективної кількості інгібітора MAT2A. Згідно з деякими варіантами здійснення, інгібітор MAT2A являє собою сполуку формули I або формули II або її фармацевтично прийнятну сіль. Згідно з деяким варіантом здійснення, необов'язково в поєднанні з будь-яким іншим розкритим у цьому документі варіантом здійснення, суб'єкт являє собою ссавця, такого як людина.

30 Згідно з деяким варіантом здійснення, злоякісна пухлина являє собою злоякісну пухлину з делецією MTPAR. Як альтернатива або в поєднанні, інші варіанти здійснення стосуються злоякісної пухлини, вибраної з групи, яка складається з мезотеліоми, нейробластоми, карциноми кишечника, такої як карцинома прямої кишки, карцинома товстої кишки, сімейної аденоматозної поліпозної карциноми і спадкового неполіпозного колоректального раку, карциноми стравоходу, карциноми губи, карциноми гортані, карциноми гіпофаринксу, карциноми язика, карциноми слинної залози, карциноми шлунка, аденокарциноми, медулярної карциноми щитовидної залози, папілярної карциноми щитовидної залози, ниркової карциноми, карциноми паренхіми нирки, карциноми яєчника, карциноми шийки матки, карциноми тіла матки, карциноми ендометрію, хоріокарциноми, карциноми підшлункової залози, карциноми передміхурової залози, карциноми сечового міхура, карциноми яєчка, карциноми молочної залози, карциноми сечових шляхів, меланоми, пухлин головного мозку, злоякісної пухлини голови і шиї, лімфоми, гострого лімфолейкозу (ALL), хронічного лімфолейкозу (CLL), гострого мієлолейкозу (AML), хронічного мієлолейкозу (CML), гепатоклітинної карциноми, карциноми жовчного міхура, бронхіальної карциноми, дрібноклітинної карциноми легені (SCLC), недрібноклітинної карциноми легені (NSCLC), множинної мієломи (MM), базаліоми, тератоми, ретинобластоми, меланоми судинної оболонки, семіоми, рабдоміосаркоми, остеосаркоми, хондросаркоми, міосаркоми, ліпосаркоми, фібросаркоми, саркоми Юінга і плазмоцитоми.

40 Згідно з іншими варіантами здійснення, злоякісна пухлина вибрана зі злоякісної пухлини легені, недрібноклітинного раку легені, злоякісної пухлини бронхіолоальвеолярних клітин легені, злоякісної пухлини кістки, злоякісної пухлини підшлункової залози, злоякісної пухлини шкіри, злоякісної пухлини голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, злоякісної пухлини матки, злоякісної пухлини яєчника, злоякісної пухлини прямої кишки, злоякісної пухлини анальної ділянки, злоякісної пухлини шлунка, злоякісної пухлини шлунка, злоякісної пухлини товстої кишки, злоякісної пухлини грудей, злоякісної пухлини матки, карциноми фалопієвих труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки матки, карциноми піхви, карциноми вульви, хвороби Ходжкіна, злоякісної пухлини стравоходу, злоякісної пухлини тонкої кишки, злоякісної пухлини ендокринної системи, злоякісної пухлини щитовидної залози, злоякісної пухлини парашитовидної залози, злоякісної пухлини надниркової залози, саркоми м'яких тканин, злоякісної пухлини уретри, злоякісної пухлини статевого члена, злоякісної пухлини

передміхурової залози, злоякісної пухлини сечового міхура, злоякісної пухлини нирки або сечоводу, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової миски, мезотеліоми, гепатоклітинної злоякісної пухлини, злоякісної пухлини жовчних шляхів, хронічного або гострого лейкозу, лімфоцитарної лімфоми, неоплазій центральної нервової системи (ЦНС), пухлин спинного мозку, гліоми стовбур головного мозку, мультиформної гліобластоми, астроцитом, шваном, епендимом, медулобластом, менінгіом, плоскоклітинних карцином, аденом гіпофізу, включаючи резистентні і/або рефрактерні форми будь-якої зі вказаних вище злоякісних пухлин, або комбінацію однієї або декількох зі вказаних вище злоякісних пухлин.

Згідно з деякими варіантами здійснення, злоякісна пухлина вибрана з групи, яка складається з гострого В-лімфоцитарного лейкозу (B-ALL), мезотеліоми, лімфоми, карциноми підшлункової залози, злоякісної пухлини легені, злоякісної пухлини шлунка, злоякісної пухлини стравоходу, карциноми сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, злоякісної пухлини голови і шиї, меланоми і злоякісної пухлини молочної залози.

Згідно з іншими варіантами здійснення, злоякісна пухлина легені являє собою недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені, аденокарциному легені і плоскоклітинну карциному легені.

Згідно з іншими варіантами здійснення, злоякісна пухлина молочної залози являє собою злоякісну пухлину молочної залози з потрібним негативним фенотипом (TNBC).

Згідно з іншими варіантами здійснення, злоякісна пухлина головного мозку являє собою злоякісну пухлину головного мозку, вибрану з групи, яка складається з гліоми, гліобластоми, астроцитоми, менінгіоми, медулобластоми, периферичних нейроектодермальних пухлин і краніофарингіоми.

Згідно з іншими варіантами здійснення, злоякісна пухлина являє собою лімфому, вибрану з групи, яка складається з мантийноклітинної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, лімфоми Беркітта, дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL) і Т-клітинного лейкозу/лімфоми дорослих (ATLL). Використовуваний у цьому документі вираз "Т-клітинний лейкоз/лімфома дорослих" стосується рідкісної і звичайно агресивної Т-клітинної лімфоми, яка може виявлятися в крові (лейкоз), лімфатичних вузлах (лімфома), шкірі або в багатьох місцях організму.

Як було загалом описано вище, метилтіoadенозин-фосфорилаза (MTAP) являє собою фермент, який виявляється в усіх нормальних тканинах, який каталізує перетворення метилтіoadенозину (MTA) на аденін і 5-метилтіорибозо-1-фосфат. Аденін використовується для генерації аденозинмонофосфату, а 5-метилтіорибозо-1-фосфат перетворюється на метіонін і форміат. Внаслідок цього шляху використання, MTA може служити як альтернативне джерело пурину, коли синтез пурину де ново блокований, наприклад, антиметаболітами, такими як L-аланозин. У багатьох злоякісних клітин людини і миші втрачена активність MTAP. Дефіцит MTAP виявлений не тільки в клітинах культури тканин, але також присутній при первинних лейкозах, гліомах, меланомах, злоякісних пухлинах підшлункової залози, недрібноклітинних видах раку легені (NSCLC), злоякісних пухлинах сечового міхура, астроцитомах, остеосаркомах, злоякісних пухлинах голови і шиї, міксоїдних хондросаркомах, злоякісних пухлинах яєчника, злоякісних пухлинах ендометрію, злоякісних пухлинах молочної залози, саркомах м'яких тканин, неходжкінській лімфомі та мезотеліомах. Наприклад, проліферація клітин злоякісної пухлини, яка не експресує MTAP, тобто з делецією MTAP, інгібується шляхом придушення експресії MAT2A малими РНК (shRNA), які утворюють шпильки, що було підтверджено із застосуванням низькомолекулярних інгібіторів MAT2A (документ K. Marjon et al., Cell Reports 15 (2016) 574-587, включений у цей документ за допомогою посилання). Злоякісна пухлина, яка не експресує MTAP, являє собою злоякісну пухлину, в якій ген MTAP був делетований або втрачений, або іншим чином інактивований, або злоякісну пухлину, в якій білок MTAP характеризується зниженою або порушеною функцією.

Відповідно, згідно з варіантом здійснення даного розкриття, запропонований спосіб лікування у суб'єкта злоякісної пухлини, де злоякісна пухлина характеризується зниженням або відсутністю експресії гена MTAP, або зниженою функцією білка MTAP, порівняно зі злоякісними пухлинами, в яких ген або білок MTAP присутній і/або повністю функціонує, або порівняно зі злоякісними пухлинами з геном MTAP дикого типу. Даний спосіб включає в себе введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з іншим варіантом здійснення, запропонований спосіб лікування у суб'єкта злоякісної пухлини з делецією MTAP, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або формули II, або її фармацевтично прийнятної солі. Згідно з деяким варіантом здійснення, злоякісна пухлина з делецією MTAP вибрана з лейкозу, гліоми,

меланоми, злоякісної пухлини підшлункової залози, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), злоякісної пухлини сечового міхура, астроцитоми, остеосаркоми, злоякісної пухлини голови і шиї, міксоїдної хондросаркоми, злоякісної пухлини яєчника, злоякісної пухлини ендометрію, злоякісної пухлини молочної залози, саркоми м'яких тканин, лімфоми і мезотеліоми.

Згідно з деяким варіантом здійснення, злоякісна пухлина з делецією МТАР являє собою злоякісну пухлину підшлункової залози. Згідно з іншим варіантом здійснення, злоякісна пухлина з делецією МТАР вибрана зі злоякісної пухлини сечового міхура, меланоми, злоякісної пухлини головного мозку, злоякісної пухлини легені, злоякісної пухлини підшлункової залози, злоякісної пухлини молочної залози, злоякісної пухлини печінки, злоякісної пухлини стравоходу, злоякісної пухлини шлунка, злоякісної пухлини товстої кишки, злоякісної пухлини голови і шиї, злоякісної пухлини нирки, злоякісної пухлини товстої кишки, дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), гострого лімфобластного лейкозу (ALL), мантийноклітинної лімфоми (MCL), мультиформної гліобластоми (GBM) і недрібноклітинного раку легені (NSCLC).

Геномний аналіз ліній клітин, які не експресують МТАР, показав, що клітинні лінії, які містять мутацію KRAS або мутацію р53, були чутливі до інгібування МТ2А. Відповідно, варіант здійснення даного розкриття стосується способу лікування у суб'єкта злоякісної пухлини, де злоякісна пухлина характеризується зниженням або відсутністю експресії МТАР, або відсутністю гена МТАР, або зниженою функцією білка МТАР, причому вказаний спосіб включає в себе введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, де згадана злоякісна пухлина додатково характеризується наявністю мутантного KRAS або мутантного р53. Згідно з деяким варіантом здійснення, запропонований спосіб лікування у суб'єкта злоякісної пухлини, яка не експресує МТАР, з мутантним KRAS або мутантним р53, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. Наприклад, злоякісна пухлина являє собою злоякісну пухлину, яка не експресує МТАР, з мутантним KRAS, злоякісну пухлину, яка не експресує МТАР, з мутантним р53 або злоякісну пухлину, яка не експресує МТАР, з мутантним KRAS і мутантним р53.

Термін "мутантний KRAS" або "мутація KRAS" стосується білка KRAS, який містить активувальну мутацію, яка змінює його нормальну функцію, і гена, який кодує такий білок. Наприклад, мутантний білок KRAS може містити одну амінокислотну заміну в положенні 12 або 13. Згідно з конкретним варіантом здійснення, мутантний KRAS містить заміну G12X або G13X, при цьому X являє собою будь-яку амінокислотну заміну у вказаному положенні. Згідно з конкретним варіантом здійснення, заміна являє собою G12V, G12R, G12C або G13D. Згідно з іншим варіантом здійснення, заміна являє собою G13D. Під "мутантним р53" або "мутацією р53" мають на увазі білок р53 (або ген, який кодує вказаний білок), який містить мутацію, яка інгібує або придушує його функцію супресії пухлини. Згідно з деяким варіантом здійснення, згадана мутація р53 являє собою Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V або R280K. Згідно з деяким варіантом здійснення, вищезгадана злоякісна пухлина являє собою недрібноклітинний рак легені (NSCLC), злоякісну пухлину підшлункової залози, злоякісну пухлину голови і шиї, злоякісну пухлину шлунка, злоякісну пухлину молочної залози, злоякісну пухлину товстої кишки або злоякісну пухлину яєчника.

Згідно з іншим варіантом здійснення, розкриті в цьому документі сполуки застосовні для деградації асоційованих із хворобою білків. Прикладом такого підходу є PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras - химери для направленої дії на протеоліз). PROTAC являють собою біфункціональні молекули, які містять і фрагмент ліганду, вибраний з однієї з розкритих у цьому документі сполук і здатний зв'язуватися з білком-мішенню, і пептидну частину (звану дегроном), яка розпізнається і поліубіквітинується лігазою E3. Таким чином, PROTAC нековалентно зв'язується з білком-мішенню і рекрутує лігазу E3 за допомогою білка-дегрона, що приводить до поліубіквітинації і деградації зв'язаної мішені. У цілому ряді публікацій описане доклінічне застосування PROTAC у цілому ряді терапевтичних галузей, включаючи онкологію (див., наприклад, et al. Chemistry & Biology 22 (2015) 755-763).

ПРИКЛАДИ

Дане розкриття стане більш зрозумілим з урахуванням подальших прикладів. Приклади, представлені в цьому документі, є ілюстративними і разом з тим не повинні тлумачитися як такі, що обмежують об'єм даного розкриття.

Перелік скорочень і термінів:

безводн.	безводний
водн.	водний
хв	хвилина(и)
мл	мілілітр
ммоль	мілімоль(і)
моль	моль(і)
МС	мас-спектрометрія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
к.т.	кімнатна температура

Спектр:

Гц	Герц
δ	хімічний зсув
J	константа зв'язування
с	синглет
д	дублет
т	триплет
кв	квартет
м	мультиплет
розшир.	розширений
кв.д	квартет дублетів
д.квінт	дублет квінтетів
дд	дублет дублетів
дт	дублет триплетів

5

Розчинники і реагенти:

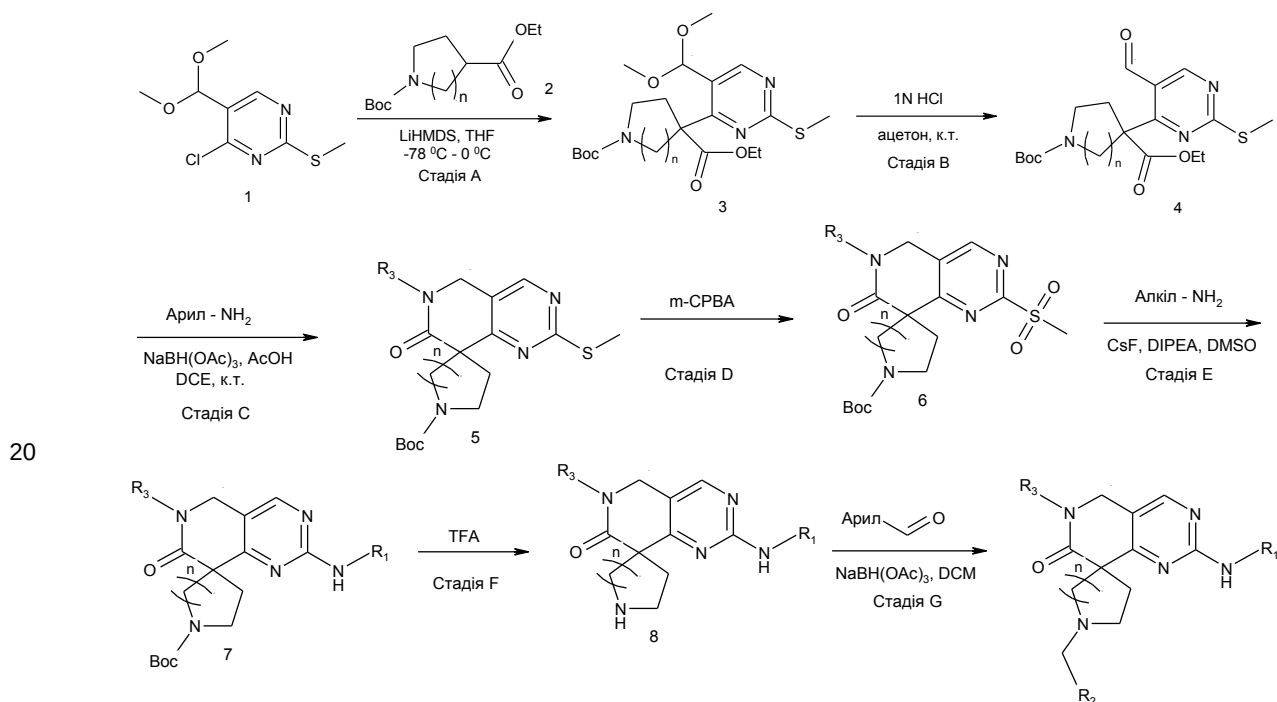
CHCl ₃	хлороформ
DCM	дихлорметан
DMF	диметилформамід
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOH	етиловий спирт
EtOAc	етилацетат
EA	етилацетат
MeOH	метиловий спирт
MeCN	ацетонітрил
PE	петролейний ефір
THF	тетрагідрофуран
AcOH	оцтова кислота
HCl	соляна кислота
H ₂ SO ₄	сірчана кислота
NH ₄ Cl	хлорид амонію
KOH	гідроксид калію
NaOH	гідроксид натрію
K ₂ CO ₃	карбонат калію
Na ₂ CO ₃	карбонат натрію
TFA	трифтороцтова кислота
Na ₂ SO ₄	сульфат натрію
NaBH ₄	боргідрид натрію
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
LiHMDS	гексаметилдисиліламід літію
NaHMDS	гексаметилдисиліламід натрію
LAH	алюмогідрид літію
NaBH ₄	боргідрид натрію

LDA	діізопропіламід літію
Et ₃ N	триетиламін
DMAP	4-(диметиламіно)піридин
DIPEA	N, N-діізопропілетиламін
NH ₄ OH	гідроксид амонію
EDCI	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
HOBT	1-гідроксибензотриазол
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній
Xphos	2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфаніл)-1,1'-бінафтил

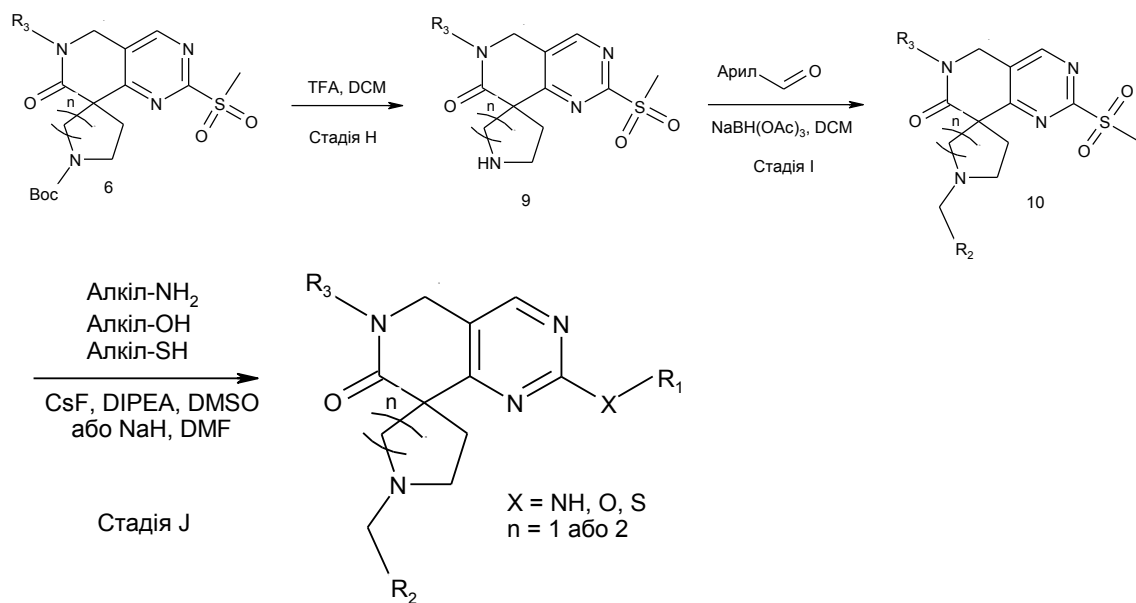
Загальна експериментальна частина

У подальших прикладах, реагенти і розчинники придбавали з комерційних постачальників (таких як Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI і Shanghai Chemical Reagent Company), і використовували без додаткового очищення, якщо не вказано інше. Флеш-хроматографію проводили на Ez Purifier III з використанням колонки з силікагелем з розміром частинок 200-300 меш. Для аналітичної і препаративної тонкошарової хроматографії (ТШХ) використовували пластини HSGF 254 (товщина 0,15-0,2 мм, Shanghai Anbang Company, China). Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) одержували на ЯМР-спектрометрі Bruker AMX-400 (Bruker, Switzerland). Хімічні зсуви приводили в мільйонних частках (м.д., δ) зі зсувом у бік слабкого поля відносно тетраметилсилану. Мас-спектри одержували з іонізацією електророзпиленням (ESI) на мас-спектрометрі Waters LCT TOF (Waters, USA). ВЕРХ-хроматограми реєстрували на ВЕРХ-системі Agilent 1200 (Agilent, USA, колонка: Ultimate 4,6 мм × 50 мм, 5 мкм, рухома фаза А: 0,1 % мурашина кислота у воді; рухома фаза В: ацетонітрил). Реакції з мікрохвильовою обробкою проводили на мікрохвильовому синтезаторі Initiator 2.5 (Biotage, Sweden).

Загальна методика I:

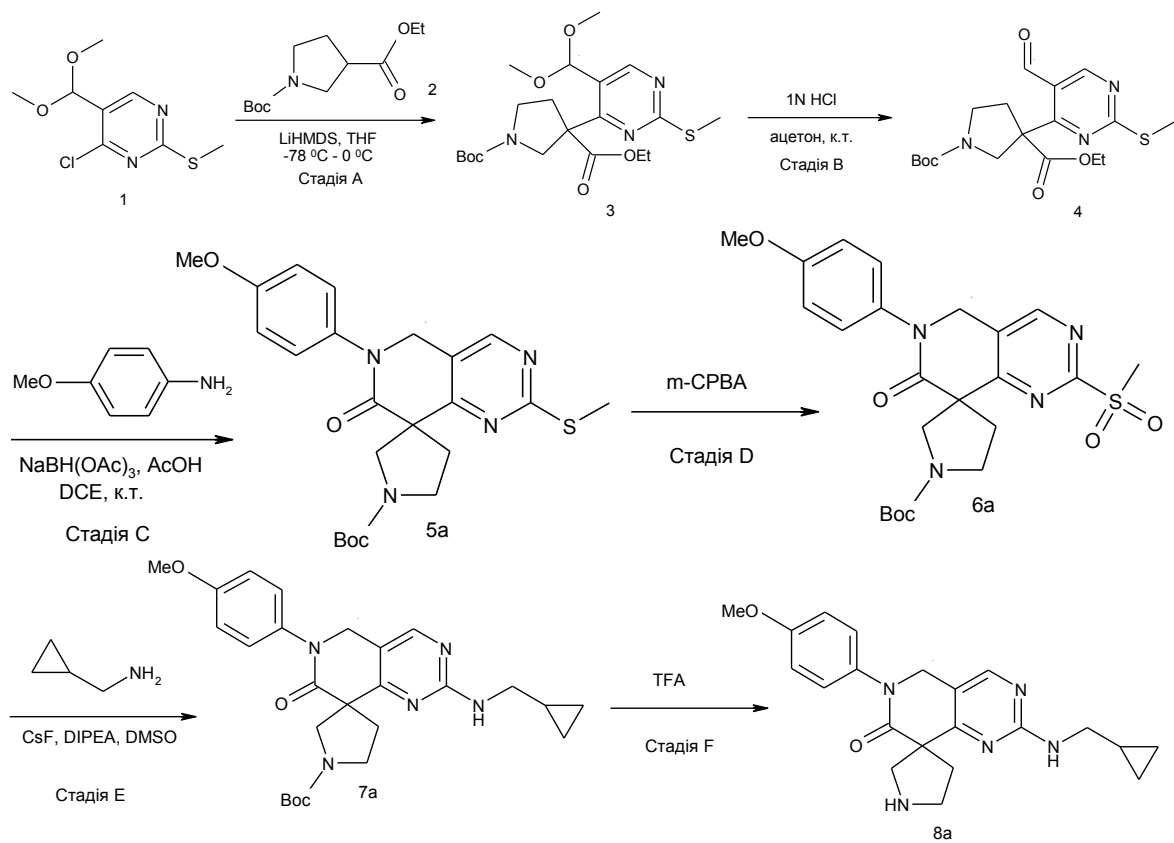


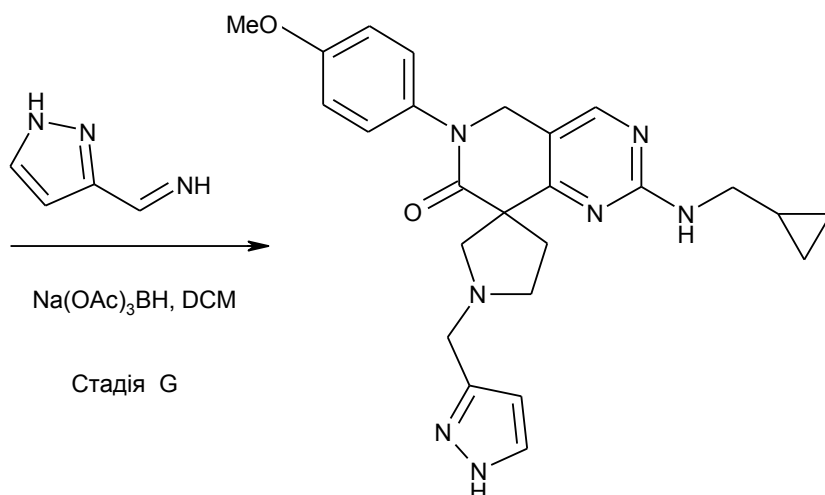
Альтернативний шлях:



Одержання Прикладу 101 за допомогою загальної методики I:

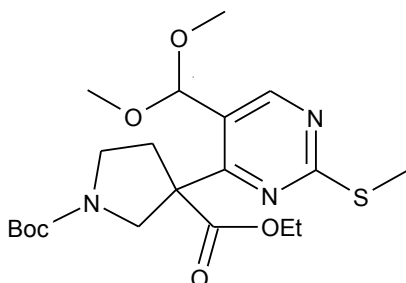
5





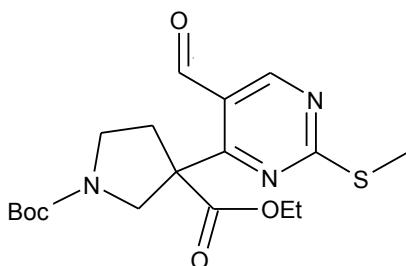
Стадія A: 1-трет-бутил-3-етил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)піролідин-1,3-дикарбоксилат

5



До розчину 1-трет-бутил-3-етилпіролідин-1,3-дикарбоксилату (4,8 г, 19,8 ммоль, 1,5 еквів.) у THF (30 мл) при -78 °C протягом 1 год. через краплинну лійку додавали LiHMDS (1 М у THF, 26,4 мл, 26,4 ммоль, 2,0 еквів.). Суміш перемішували при -78 °C протягом 4 год. Потім додавали розчин 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин (3,1 г, 13,2 ммоль, 1,0 еквів.) у THF (10 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували додатково протягом 3 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням NH₄Cl (нас. водн.) (50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, і очищали одержаний залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі (PE/EtOAc=20/1-4/1) з одержанням 1-трет-бутил-3-етил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)піролідин-1,3-дикарбоксилату (3,2 г, вихід 55 %) у вигляді жовтого масла. PX-MS: m/z 442 [M+H]⁺.

Стадія B: 1-трет-бутил-3-етил-3-(5-форміл-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)піролідин-1,3-дикарбоксилат

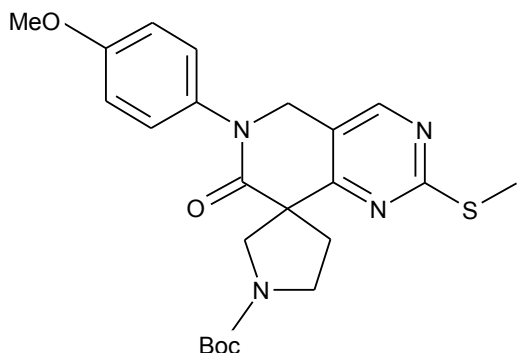


До розчину 1-трет-бутил-3-етил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)піролідин-1,3-дикарбоксилату (3,1 г, 7,0 ммоль, 1,0 еквів.) в ацетоні (30 мл) додавали розбавлений розчин HCl (1н, водн.) (56,0 мл, 56,0 ммоль, 8,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (50 мл) і екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували,

концентрували, і напряду використовували неочищений залишок без додаткового очищення (2,8 г, неочищений) у вигляді безбарвного масла. РХ-МС: m/z 396 $[M+H]^+$

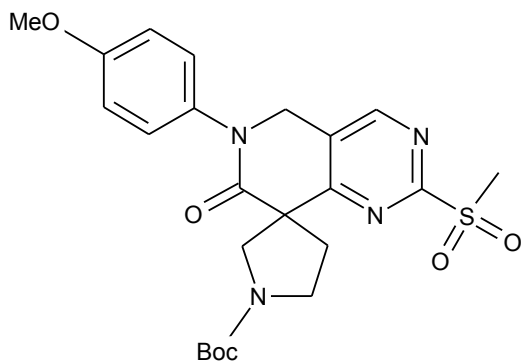
[00157] Стадія С: трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилат

5



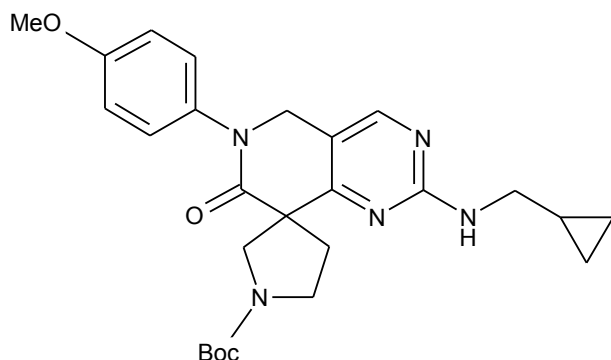
До розчину 1-трет-бутил-3-етил-3-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)піролідин-1,3-дикарбоксилату (2,8 г, 7,0 ммоль, 1,0 еквів.) і 4-метоксіаніліну (1,9 г, 15,4 ммоль, 2,2 еквів.) в DCE (18,0 мл) додавали АсОН (1,4 мл, 24,5 ммоль, 3,5 еквів.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. У цей момент часу порціями протягом 0,5 год. додавали $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (3,7 г, 17,5 ммоль, 2,5 еквів.), і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням води з льодом і екстрагували EtOAc (30 мл $\times$ 3). Всі органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{PE/EtOAc}=10/1-1/1$) з одержанням трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (2,5 г, вихід 79 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС: m/z 457 $[M+H]^+$.

Стадія D: трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилат



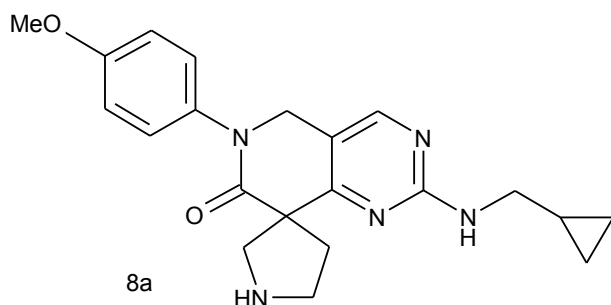
До розчину трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (10,0 мл) додавали *m*-CPBA (565 мг, 3,3 ммоль, 3,0 еквів.) малими порціями протягом 0,5 год. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 2 год., після чого гасили додаванням води з льодом (20,0 мл) і екстрагували DCM (20 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі ($\text{PE/EtOAc}=2/1-1/1$) з одержанням трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (500 мг, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 489 $[M+H]^+$.

Стадія E: трет-бутил-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилат



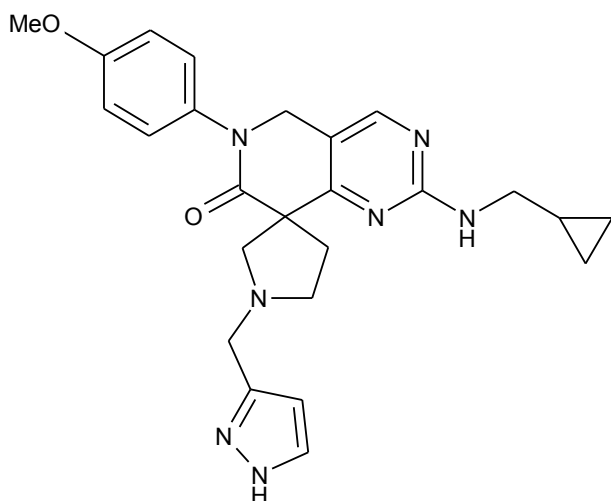
До розчину трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (1,2 г, 2,5 ммоль, 1,0 еквів.) в DMSO (15,0 мл) при кімнатній температурі додавали CsF (380 мг, 2,5 ммоль, 1,0 еквів.), DIPEA (967 мг, 7,5 ммоль, 3,0 еквів.) і циклопропілметанамін (532 мг, 7,5 ммоль, 3,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 80 °С протягом ночі, а потім додавали воду (10 мл). Реакційну суміш екстрагували DCM (20 мл × 3), органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням трет-бутил-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (850 мг, вихід 71 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: *m/z* 480 [M+H]⁺.

Стадія F: 2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он



До розчину трет-бутил-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (850 мг, 1,8 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (10 мл) при кімнатній температурі додавали TFA (3 мл). Одержану суміш перемішували протягом 1 год., а потім реакційну суміш гасили додаванням NaHCO₃ (нас. водн. 20 мл). Одержану суміш екстрагували DCM (20 мл × 3), органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Неочищений 2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он (500 мг, неочищений) використовували без додаткового очищення у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: *m/z* 380 [M+H]⁺.

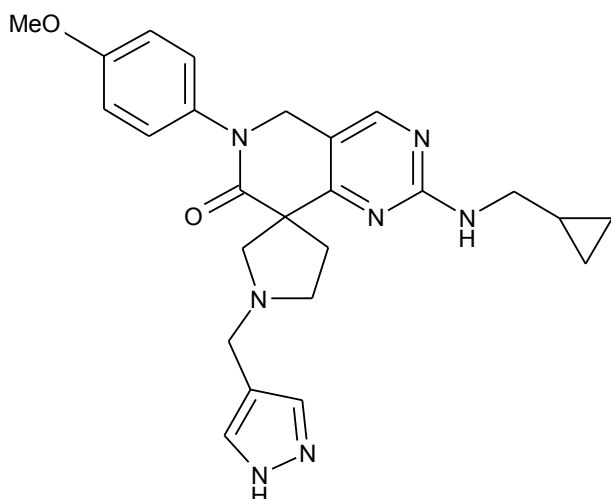
Стадія G: 1'-((1Н-піразол-3-іл)метил)-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он (Приклад 101)



До розчину 6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону (56,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 еквів.) в DCE (3 мл) при кімнатній температурі додавали 1H-піразол-3-карбальдегід (28,0 мг, 0,29 ммоль, 2,0 еквів.) і AcOH (60,0 мкл, каталітична кількість). Одержану суміш перемішували протягом 1 год., після чого додавали NaBH₃CN (10,0 мг, 0,158 ммоль, 1,1 еквів.). Реакційну суміш перемішували додатково протягом 0,5 год., після чого гасили додаванням води з льодом (2,0 мл) і екстрагували DCM (5 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону (Приклад 101).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (розшир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,34 (с, 1H), 4,79 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,52 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,38 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,11 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,65-3,47 (м, 1H), 3,35-3,28 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,48-2,37 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 1H), 0,60-0,50 (м, 2H), 0,32-0,23 (м, 2H) [один NH не спостерігали через накладення CDCl₃]. РХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

Приклад 102: 1'-((1H-піразол-4-іл)метил)-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он

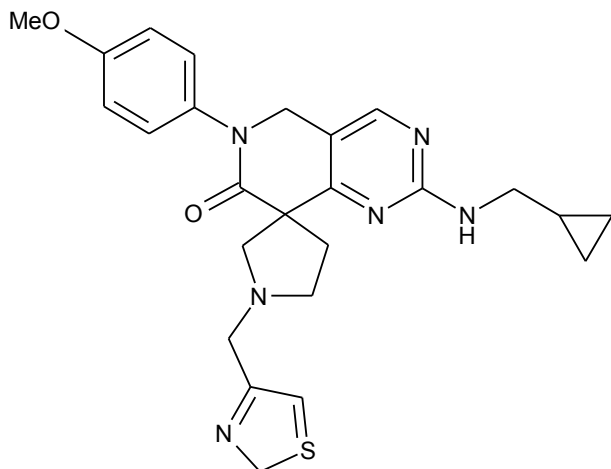


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8a і 1H-піразол-4-карбальдегіду за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)(сінь HCO₂H) δ: 8,61 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,81 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,51 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,44-4,30 (м, 2H), 4,22 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,68 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,38-3,18 (м, 5H), 2,60-2,37 (м, 2H),

1,17-1,04 (м, 1H), 0,57-0,48 (м, 2H), 0,29-0,22 (м, 2H). PX-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

Приклад 103: 2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-1'-(тіазол-4-ілметил)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он

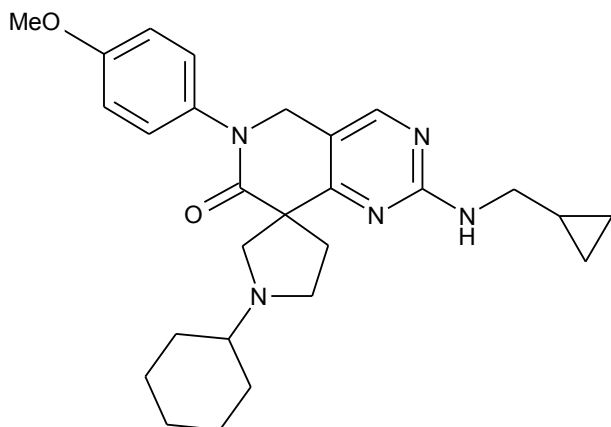


5

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8a і тіазол-4-карбальдегіду за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

[00173] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,53 (розшир. с, 1H), 4,65 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,06 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,01 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,51 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,43 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,29 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 1,17-1,07 (м, 1H), 0,59-0,49 (м, 2H), 0,30-0,23 (м, 2H). PX-МС: m/z 477 [M+H]⁺.

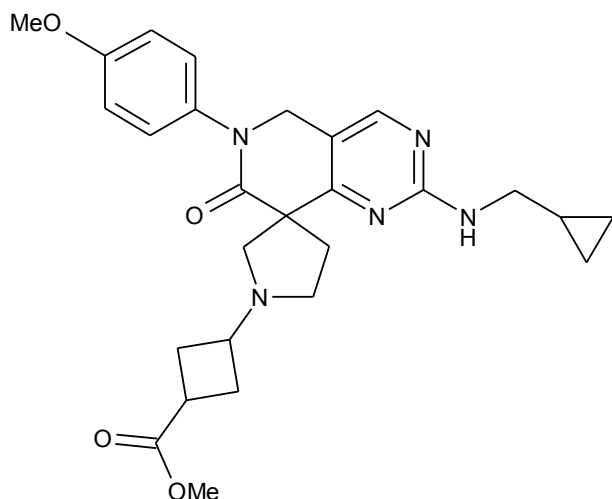
Приклад 104: 1'-циклогексил-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8a і циклогексанону за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,54 (розшир. с, 1H), 4,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,55 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,47 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,36-3,29 (м, 3H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,58-2,38 (м, 4H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,56 (м, 1H), 1,47-1,34 (м, 2H), 1,30-1,04 (м, 6H), 0,60-0,50 (м, 2H), 0,30-0,24 (м, 2H). PX-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

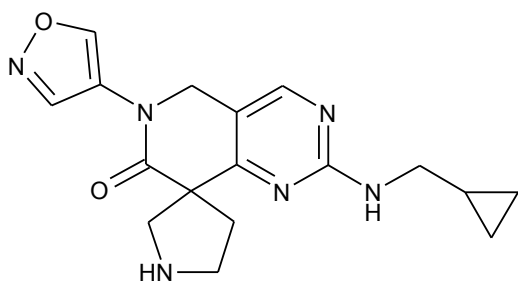
Приклад 105: метил-3-(2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-іл)циклобутанкарбоксилат



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8a і метил-3-оксоциклобутанкарбоксилату за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,08 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,45 (розшир. с, 1H), 4,65 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,59 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,41 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,37-2,26 (м, 4H), 1,16-1,04 (м, 1H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,32-0,24 (м, 2H). PX-МС: m/z 492 [M+H]⁺.

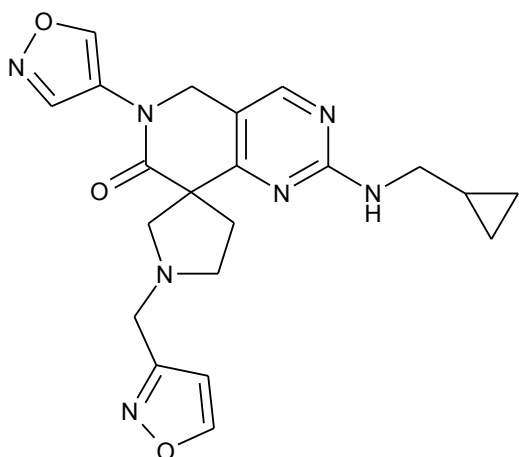
Одержання 2-((циклопропілметил)аміно)-6-(ізоксазол-4-іл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідін]-7(6H)-ону (8b)



8b

2-((Циклопропілметил)аміно)-6-(ізоксазол-4-іл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідін]-7(6H)-он 8b синтезували з ізоксазол-4-аміну за допомогою загальної методики I (стадії C-F). PX-МС: m/z 341 [M+H]⁺.

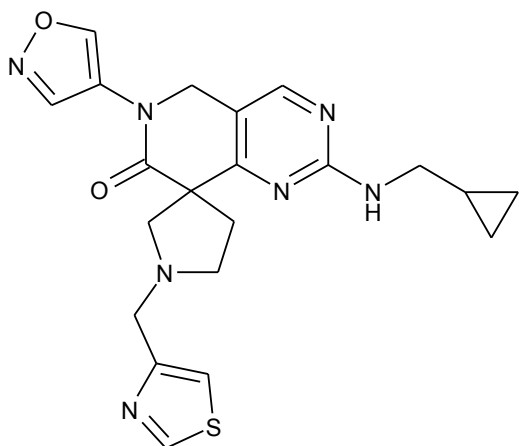
Приклад 106: Одержання 2-((циклопропілметил)аміно)-1'-(ізоксазол-3-ілметил)-6-(ізоксазол-4-іл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідін]-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8b та ізоксазол-3-карбальдегіду за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

5 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,29 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,37 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,17-3,05 (м, 4H), 2,87-2,74 (м, 2H), 2,53-2,35 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,25-0,16 (м, 2H). РХ-МС: m/z 422 [M+H]⁺.

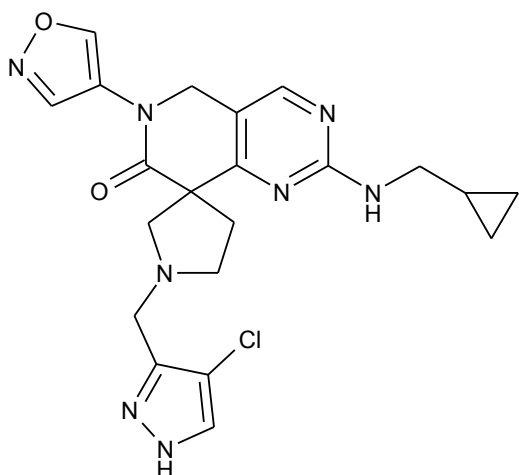
Приклад 107: 2-((циклопропілметил)аміно)-6-(ізоксазол-4-іл)-1'-(тіазол-4-ілметил)-5Н-спіро[піридо[4,3-д]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8b і тіазол-4-карбальдегіду за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ: 9,14 (с, 1H), 8,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,80 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,59 (розшир. с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,45 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,41 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,27 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,26 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,03 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,60-2,43 (м, 2H), 1,18-1,05 (м, 1H), 0,54-0,45 (м, 2H), 0,29-0,22 (м, 2H). РХ-МС: m/z 438 [M+H]⁺.

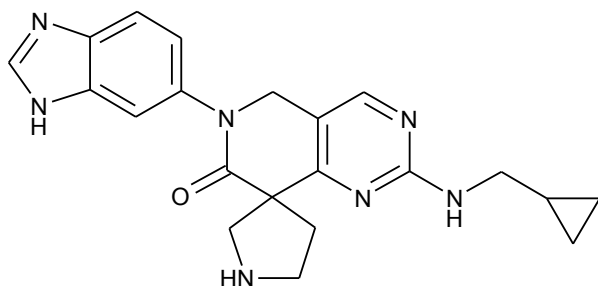
20 Приклад 108: 1'-((4-хлор-1Н-піразол-3-іл)метил)-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(ізоксазол-4-іл)-5Н-спіро[піридо[4,3-д]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8b і 4-хлор-1H-піразол-3-карбальдегіду за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

5 ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ: 9,19 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,76 (розшир. с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,44-4,16 (м, 2H), 4,05-3,75 (м, 2H), 3,52-3,30 (м, 2H), 3,28 (дд, J=6,8 Гц, 2,4 Гц, 2H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,51-2,41 (м, 1H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,56-0,50 (м, 2H), 0,30-0,25 (м, 2H). РХ-МС: m/z 455 [M+H]⁺.

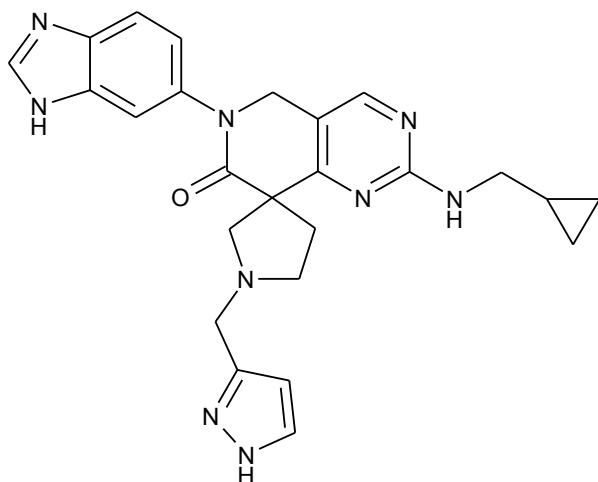
10 Одержання 6-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-((циклопропілметил)аміно)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону (8с)



8с

15 6-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-((циклопропілметил)аміно)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он (8с) синтезували з 1H-бензо[d]імідазол-6-аміну за допомогою загальної методики I (стадії C-F). РХ-МС: m/z 390 [M+H]⁺

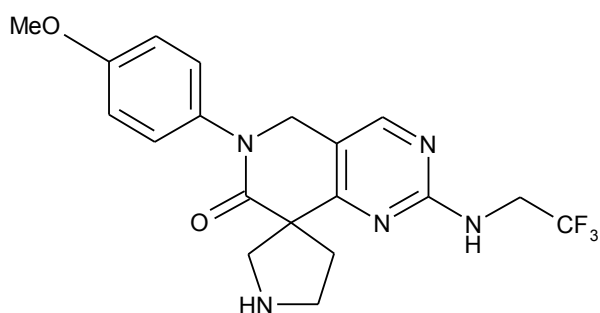
Приклад 109: Одержання 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-6-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-((циклопропілметил)аміно)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8с і 1H-піразол-3-карбальдегіду за допомогою загальної методики I: (NaBH₃CN, HOAc, DCE).

5 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,55 (розшир. с, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,69-7,42 (м, 3H), 7,31 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,77 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,69 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,85-3,67 (м, 2H), 3,29-3,09 (м, 4H), 2,69-2,71 (м, 2H), 2,61-2,53 (м, 2H), 1,17-1,03 (м, 1H), 0,46-0,36 (м, 2H), 0,27-0,17 (м, 2H). РХ-МС: m/z 470 [M+H]⁺.

Одержання 6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону (8d)



8d

15 6-(4-Метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он (8d) синтезували з 2,2,2-трифторетанаміну за допомогою загальної методики I (стадії E, F). РХ-МС: m/z 408 [M+H]⁺

Приклад 110: Одержання 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону



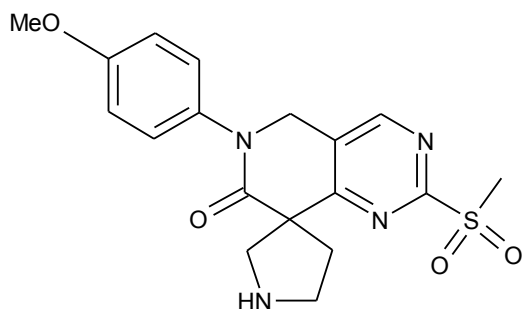
10

10

10

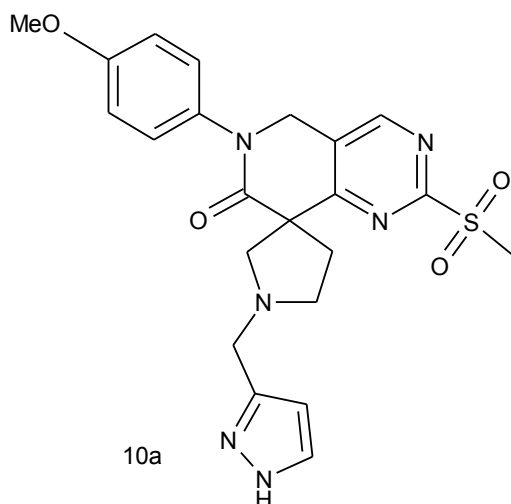


15



До розчину трет-бутил-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-7-оксо-6,7-дигідро-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-1'-карбоксилату (500 мг, 1,0 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (5 мл) при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1,5 мл). Одержану суміш перемішували протягом 1 год., а потім реакційну суміш гасили додаванням холодного NaHCO₃ (50 мл, нас. водн.) і екстрагували DCM (50 мл × 2). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії (PE/EA=3/1-1/1) з одержанням 6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-ону (340 мг, вихід 85 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: *m/z* 389 [M+H]⁺.

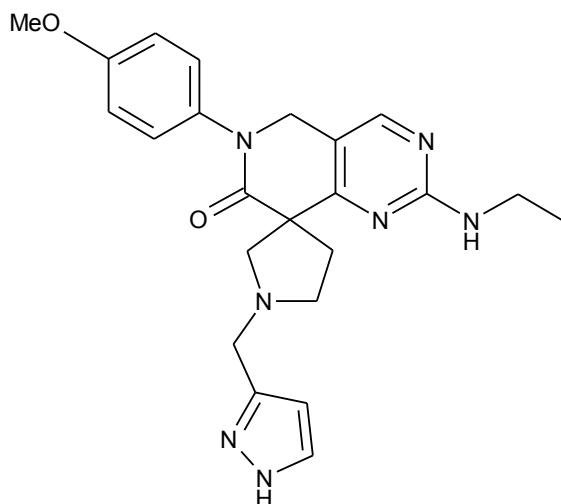
Стадія I: 1'-((1Н-піразол-3-іл)метил)-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он



10a

До розчину 6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-ону (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (5 мл) при кімнатній температурі додавали 1Н-піразол-3-карбальдегід (50 мг, 0,52 ммоль, 2,0 еквів.) і AcOH (60,0 мкл, каталітична кількість). Одержану суміш перемішували протягом 1 год., а потім додавали NaBH₃CN (16,0 мг, 0,25 ммоль, 1,0 еквів.). Через 0,5 год., реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (10 мл) і екстрагували DCM (10 мл × 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 1'-((1Н-піразол-3-іл)метил)-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-ону (60,0 мг, вихід 49 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: *m/z* 469 [M+H]⁺.

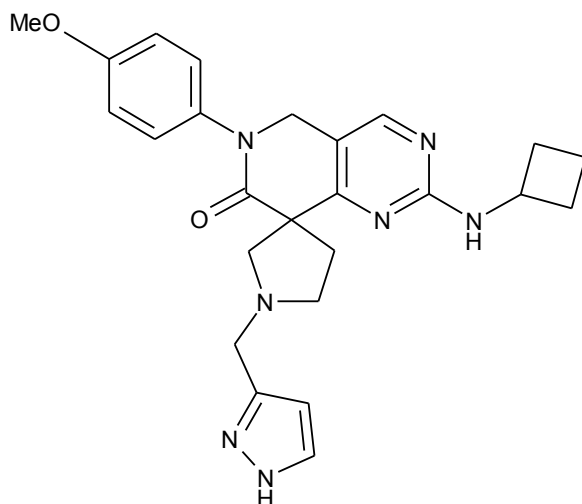
Стадія J: 1'-((1Н-піразол-3-іл)метил)-2-(етиламіно)-6-(4-метоксифеніл)-5Н-спіро[піридо[4,3-*d*]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6Н)-он (Приклад 111)



До розчину 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфоніл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону (60,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 еквів.) в DMSO (1
 5 мл) при кімнатній температурі додавали CsF (20,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 еквів.), DIPEA (50,0 мг, 0,39 ммоль, 3,0 еквів.) і етанаміну гідрохлорид (30,0 мг, 0,37 ммоль, 3,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Потім реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (10 мл) і екстрагували DCM (10 мл × 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску.
 10 Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-N-етил-6-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-2-аміну (Приклад 111).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (сіть HCOOH) δ: 8,26 (розшир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,14 (д, J=1,6 Гц, 1H),
 15 4,68 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,58 (д, J=15,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,36-3,16 (м, 2H), 3,13-3,10 (м, 2H), 2,86-2,65 (м, 3H), 2,52-2,41 (м, 2H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 434 [M+H]⁺.

Приклад 112: 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-(циклобутиламіно)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он

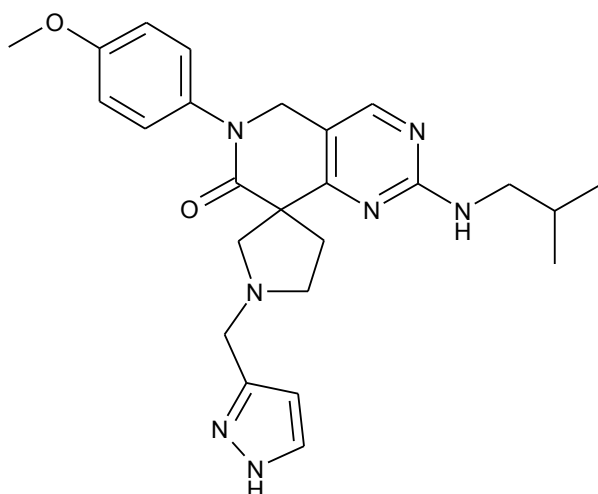


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10a і циклобутанаміну за допомогою загальної методики I: (CsF, DIPEA, DMSO).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,11 (с, 1H), 7,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 4,70 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,53 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=8,0 Гц, 1H),
 25 4,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,96 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,43 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 3H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,86-1,70 (м, 2H). РХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

Приклад 113: 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-(ізобутиламіно)-6-(4-метоксифеніл)-5H-

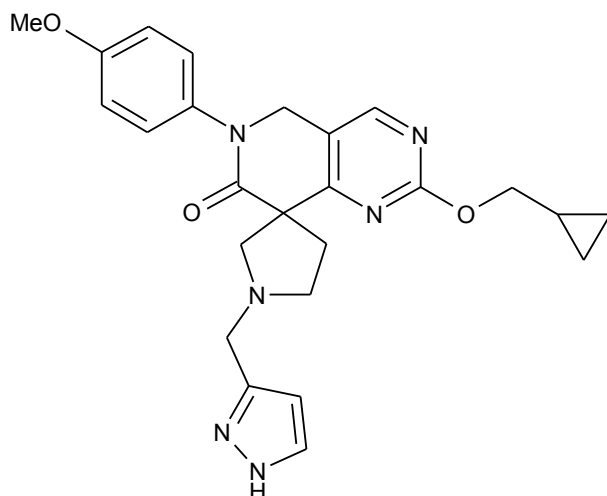
спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10a і 2-метилпропан-1-аміну за допомогою загальної методики I: (CsF, DIPEA, DMSO).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,79-12,41 (розшир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,69-7,35 (м, 1H), 7,29 (розшир. с, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,68 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=15,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,21-3,03 (м, 4H), 2,85-2,65 (м, 2H), 2,49-2,40 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 1H), 0,88 (дд, J=6,8 Гц, 1,2 Гц, 6H). РХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

Приклад 114: 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-(циклопропілметокси)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он

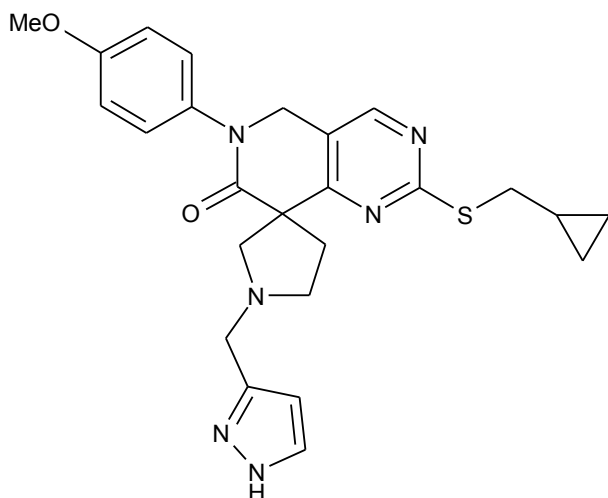


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10a і циклопропілметанолу за допомогою загальної методики I: (стадія J: альтернативні умови: NaNH, DMF).

До розчину циклопропілметанолу (50 мг, 0,7 ммоль, 4,0 еквів.) в безводному DMF (2 мл) при 0 °C додавали NaNH (60 % в мінеральному маслі, 57 мг, 1,4 ммоль, 8,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Потім додавали розчин 10a (82 мг, 0,18 ммоль, 1,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням крижаного NH₄Cl (нас. водн., 10 мл) і екстрагували DCM (10 мл × 3). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-(циклопропілметокси)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-ону.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,82-12,41 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,68-7,31 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,13 (с, 1H), 4,84 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,74 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,24-4,11 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,20-3,05 (м, 2H), 2,90-2,81 (м, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,98-2,53 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 1H), 0,61-0,52 (м, 2H), 0,39-0,33 (м, 2H). РХ-МС: m/z 461 [M+H]⁺.

Приклад 115: 1'-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-((циклопропілметил)тіо)-6-(4-метоксифеніл)-5H-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7(6H)-он



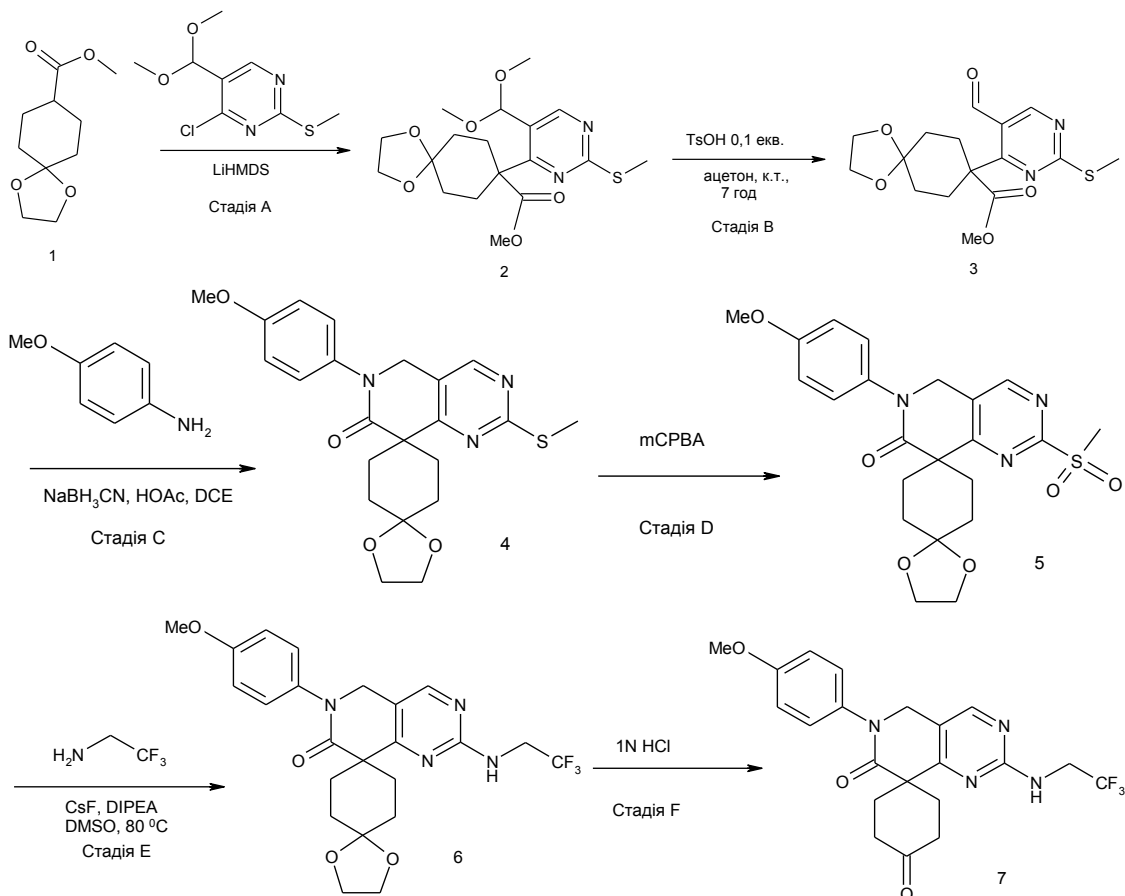
5

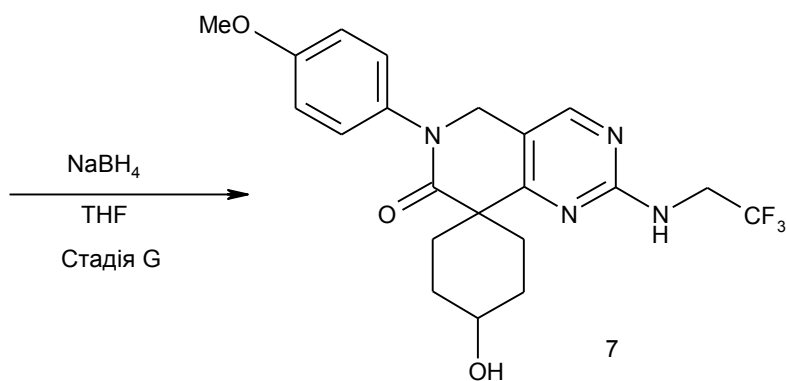
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10a і циклопропілметантіолу за допомогою загальної методики I: (стадія J: альтернативний спосіб, NaH, DMF, як одержували в Прикладі 114).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,56 (розшир. с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,53 (розшир. с, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,86 (д, J=16,4 Гц, 1H), 4,76 (д, J=16,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,20-3,12 (м, 3H), 3,03 (дд, J=13,6 Гц, 7,2 Гц, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,59-2,43 (м, 2H), 1,27-1,17 (м, 1H), 0,58-0,46 (м, 2H), 0,35-0,26 (м, 2H). РХ-МС: m/z 477 [M+H]⁺.

Одержання Прикладу 116:

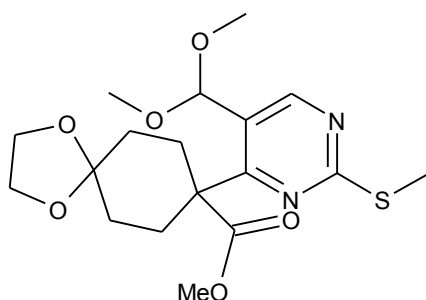
15





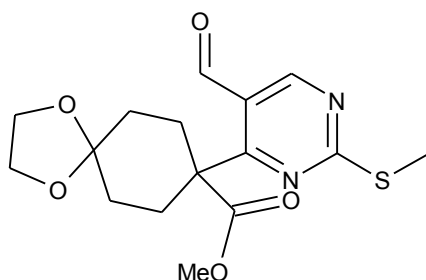
Стадія А: метил-8-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

5



До розчину метил-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (3,9 г, 19,8 ммоль, 1,5 еквів.) в THF (30 мл) при -78 °C протягом 1 год. через краплинну лійку додавали LiHMDS (1 М у THF, 26,4 мл, 26,4 ммоль, 2,0 еквів.). Суміш перемішували при -78 °C протягом 4 год. Потім додавали розчин 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідину (3,1 г, 13,2 ммоль, 1,0 еквів.) в THF (10 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували додатково протягом 3 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням NH₄Cl (нас. водн., 50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, і очищали одержаний залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі (PE/EtOAc=20/1-4/1) з одержанням метил-8-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (2,9 г, вихід 55 %) у вигляді жовтого масла. PX-МС: m/z 399 [M+H]⁺.

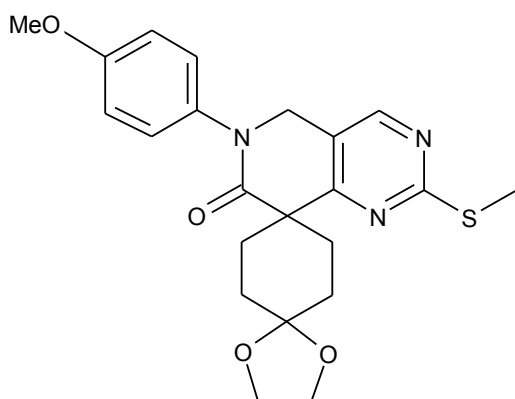
Стадія В: метил-8-(5-форміл-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат



До розчину метил-8-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (1,6 г, 4,1 ммоль, 1,0 еквів.) в ацетоні (80 мл) додавали р-TSA (68 мг, 0,4 ммоль, 0,1 еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (50 мл) і екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, і напряду використовували неочищений залишок без додаткового очищення (1,5 г, неочищений) у вигляді безбарвного масла. PX-МС: m/z 353 [M+H]⁺

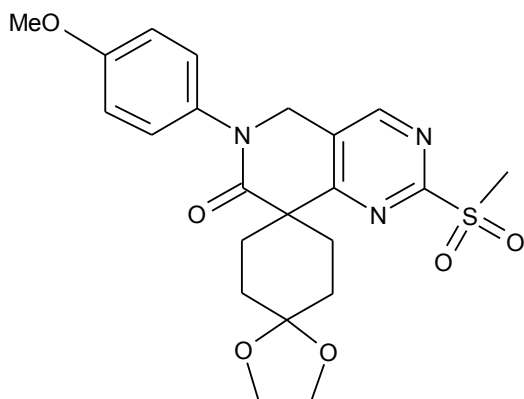
Стадія С: 6-(4-метоксифеніл)-8-(1',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-2-(метилтіо)-5,6-

дигідропіrido[4,3-d]піримідин-7(8H)-он



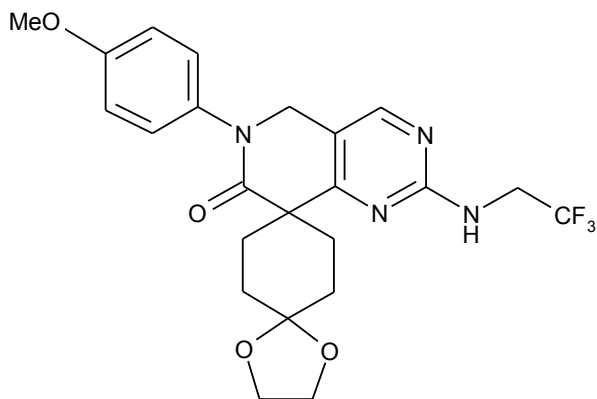
- 5 До розчину метил-8-(5-форміл-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату (1,5 г, 4,3 ммоль, 1,0 еквів.) і 4-метоксіаніліну (1,2 г, 9,5 ммоль, 2,2 еквів.) в DCE (18 мл) додавали AcOH (0,9 мл, 15,1 ммоль, 3,5 еквів.). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого декількома порціями протягом 0,5 год. додавали NaBH₃CN (0,7 г, 10,8 ммоль, 2,5 еквів.), і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (10 мл) і екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Всі органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі (PE/EtOAc=10/1-1/1) з одержанням 6-(4-метоксифеніл)-8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-2-(метилтіо)-5,6-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-7(8H)-ону (1,4 г, вихід 79 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

Стадія D: 6-(4-метоксифеніл)-8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-2-(метилсульфоніл)-5,6-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-7(8H)-он



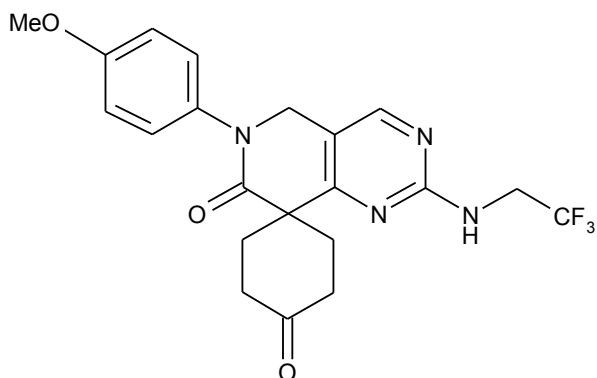
- 20 До розчину 6-(4-метоксифеніл)-8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-2-(метилтіо)-5,6-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-7(8H)-ону (470 мг, 1,1 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (10 мл) декількома порціями протягом 0,5 год. додавали mCPBA (565 мг, 3,3 ммоль, 3,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 2 год., після чого гасили додаванням води з льодом (20 мл) і екстрагували DCM (20 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі (PE/EtOAc=2/1-1/1) з одержанням 6-(4-метоксифеніл)-8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-2-(метилсульфоніл)-5,6-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-7(8H)-ону (475 мг, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

30 Стадія E: 8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5,6-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-7(8H)-он



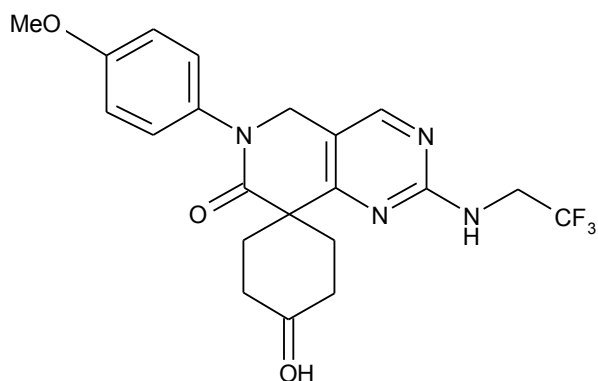
До розчину 6-(4-метоксифеніл)-8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-2-(метилсульфоніл)-5,6-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7(8H)-ону (1,1 г, 2,5 ммоль, 1,0 еквів.) в DMSO (15 мл) при кімнатній температурі додавали CsF (380 мг, 2,5 ммоль, 1,0 еквів.), DIPEA (967 мг, 7,5 ммоль, 3,0 еквів.) і 2,2,2-трифторетанамін (740 мг, 7,5 ммоль, 3,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 80 °C протягом ночі, а потім додавали воду (10 мл). Реакційну суміш екстрагували DCM (20 мл × 3), органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5,6-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7(8H)-ону (850 мг, вихід 71 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

Стадія F: 6'-(4-метоксифеніл)-2'-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5'H-спіро[циклогексан-1,8'-піридо[4,3-d]піримідин]-4,7'(6'H)-діон



До розчину 8-(1'',4'-діоксаспіро[4.5]декан)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5,6-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-7(8H)-ону (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 еквів.) в ацетоні (2,0 мл) додавали 1н HCl (водн.) (0,5 мл, 0,5 ммоль, 5,0 еквів.). Одержаний розчин перемішували при 80 °C протягом 2 год. Потім реакційну суміш концентрували і очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням цільового продукту (14 мг, вихід 31 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 435 [M+H]⁺.

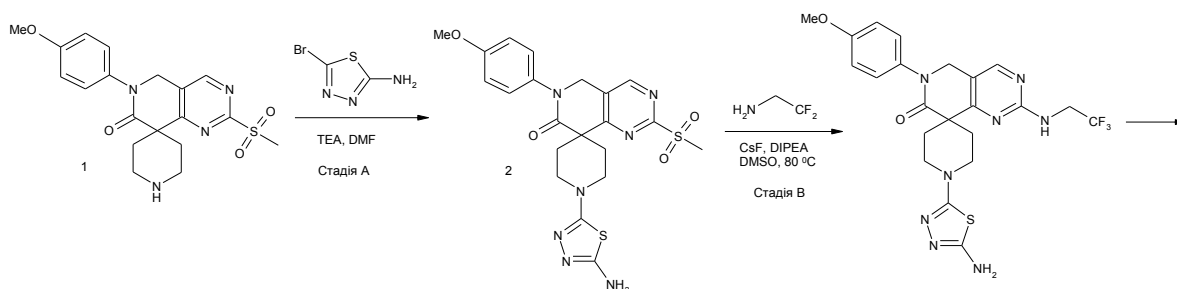
Стадія G: 4-гідрокси-6'-(4-метоксифеніл)-2'-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5'H-спіро[циклогексан-1,8'-піридо[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-он (Приклад 116)



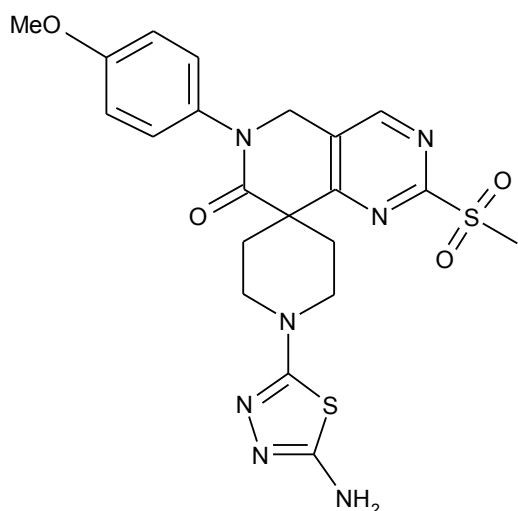
До розчину 6'-(4-метоксифеніл)-2'-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5'H-спіро[циклогексан-1,8'-піридо[4,3-d]піримідин]-4,7'(6'H)-діону (10 мг, 0,023 ммоль, 1,0 еквів.) в THF (4 мл) при -20 °C додавали NaBH₄ (3,8 мг, 0,10 ммоль, 4,0 еквів.). Суміш перемішували при -20 °C протягом 1 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням NH₄Cl (нас. водн., 5 мл) і екстрагували EtOAc (5 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 4-гідрокси-6'-(4-метоксифеніл)-2'-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5'H-спіро[циклогексан-1,8'-піридо[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-ону (Приклад 116).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,14 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,50-5,34 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,28-4,13 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,31-1,77 (м, 8H). РХ-МС: m/z 437 [M+H]⁺.

Одержання Прикладу 117:



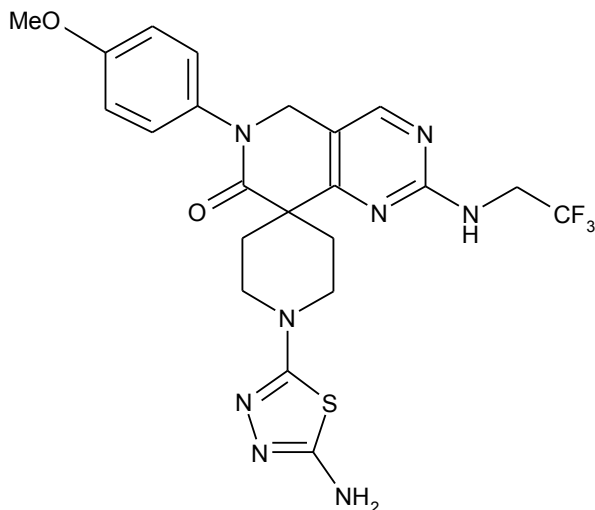
Стадія А: 1-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6'-(4-метоксифеніл)-2'-(метилсульфоніл)-5'H-спіро[піперидин-4,8'-піридо[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-он



Суміш 6'-(4-метоксифеніл)-2'-(метилсульфоніл)-5'H-спіро[піперидин-4,8'-піридо[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-ону (одержаного згідно із загальною методикою I, стадією A-D і H, (n=2) з 1-трет-бутил-4-етилпіперидин-1,4-дикарбоксилату. РХ-МС: m/z 403 [M+H]⁺) (150,0 мг, 0,37 ммоль,

1,0 еквів.), 5-бром-1,3,4-тіадіазол-2-аміну (80,0 мг, 0,45 ммоль, 1,2 еквів.), TEA (75,0 мг, 0,74 ммоль, 2,0 еквів.) і 3,0 мл DMF перемішували при к.т. протягом 1 год. Потім реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску, а потім очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 1-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6'-(4-метоксифеніл)-2'-(метилсульфоніл)-5'H-спіро[піперидин-4,8'-піrido[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-ону (100,0 мг, вихід 54 %). РХ-МС: m/z 502 $[M+H]^+$.

Стадія В: 1-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6'-(4-метоксифеніл)-2'-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5'H-спіро[піперидин-4,8'-піrido[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-он (Приклад 117)



10

Суміш 1-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6'-(4-метоксифеніл)-2'-(метилсульфоніл)-5'H-спіро[піперидин-4,8'-піrido[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-ону (100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 еквів.), CsF (30,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 еквів.), DIPEA (78,0 мг, 0,6 ммоль, 3,0 еквів.) і 2,2,2-трифторетанаміну (60,0 мг, 0,6 ммоль, 3,0 еквів.) в 2,0 мл DMSO перемішували при 80 °C протягом 3 год. Потім додавали воду (10,0 мл), і екстрагували одержану суміш DCM (20 мл × 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 1-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-6'-(4-метоксифеніл)-2'-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5'H-спіро[піперидин-4,8'-піrido[4,3-d]піримідин]-7'(6'H)-ону (Приклад 117).

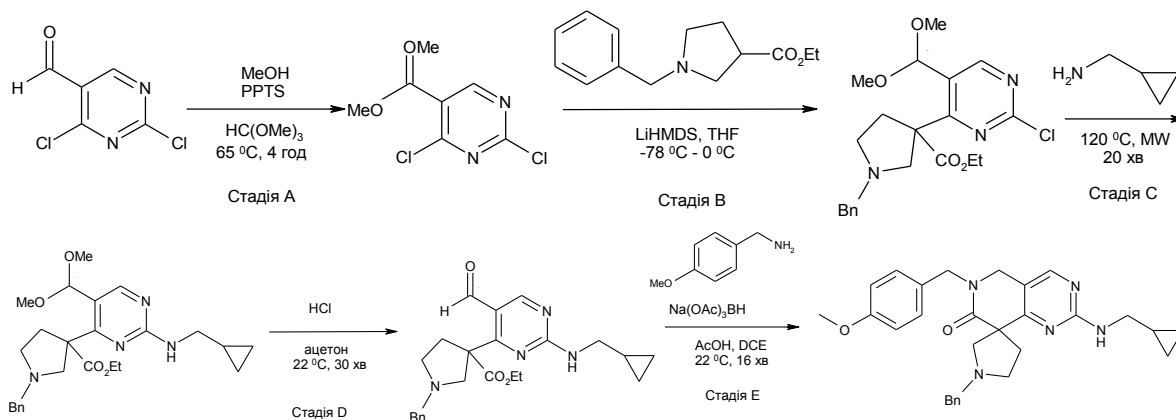
15

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,18 (с, 1H), 7,17 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 5,45 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,71-4,68 (розшир. с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 4H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 2H). РХ-МС: m/z 5

20

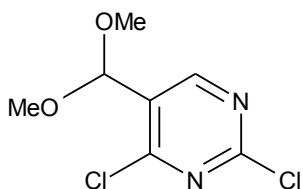
Одержання Прикладу 118

25



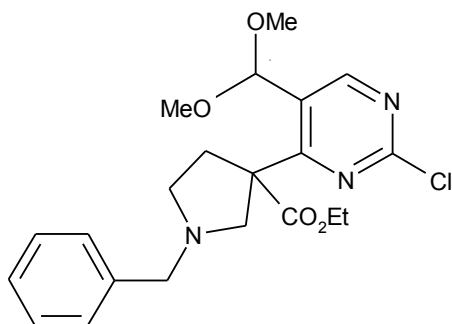
30

Стадія А: 2,4-дихлор-5-(диметоксиметил)піримідин



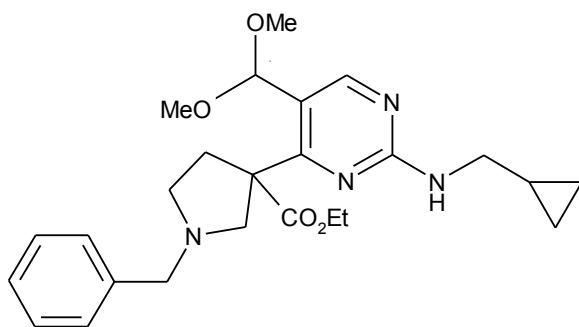
У колбу з MeOH (24,0 мл) додавали 2,4-дихлорпіримідин-5-карбальдегід (1,5159 г, 1,0 еквів.), PPTS (215,0 мг, 0,1 еквів.) і триметилортоформіат (6,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 14 год., охолоджували до к.т. і концентрували. Одержаний залишок очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла (1,4361 г, вихід 75 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,38 (с, 7H). РХ-МС: m/z 223, 225 [M+H]⁺.

Стадія В: етил-1-бензил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)піримідин-4-іл)піролідін-3-карбоксилат



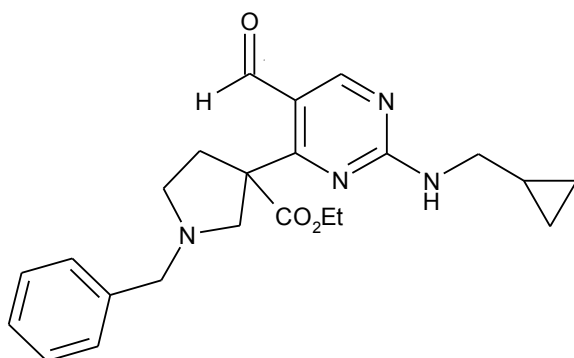
У колбу додавали етил-1-бензилпіролідін-3-карбоксилат (314,0 мг, 1,5 еквів.) і THF (10,0 мл). Суміш охолоджували до -78 °C, а потім додавали LiHMDS (1,0 M у THF, 1,35 мл, 1,5 еквів.), і перемішували при -78 °C протягом 30 хв. До цієї суміші при -78 °C додавали 2,4-дихлор-5-(диметоксиметил)піримідин (200,0 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хв, нагрівали до 0 °C і перемішували протягом 1 год., після чого гасили її додаванням силікагелю. Одержану суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (269,7 мг, вихід 72 %). РХ-МС: m/z 420 [M+H]⁺.

Стадія С: етил-1-бензил-3-(2-((циклопропілметил)аміно)-5-(диметоксиметил)піримідин-4-іл)піролідін-3-карбоксилат



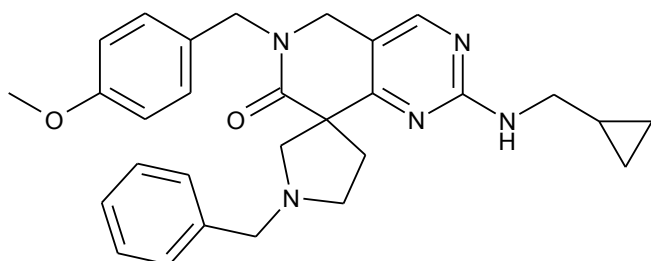
У пробірку для мікрохвильової обробки додавали етил-1-бензил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)піримідин-4-іл)піролідін-3-карбоксилат (269,7 мг, 1,0 еквів.) і циклопропілметанамін (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 20 хвилин з використанням мікрохвильового реактора Biotage і охолоджували до к.т. Суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (201,8 мг, вихід 69 %). РХ-МС: m/z 455 [M+H]⁺.

Стадія D: етил-1-бензил-3-(2-((циклопропілметил)-аміно)-5-формілпіримідин-4-іл)піролідін-3-карбоксилат



У колбу з ацетоном додавали 1 н НСІ (0,4 мл) і етил-1-бензил-3-(2-((циклопропілметил)аміно)-5-(диметоксиметил)-піримідин-4-іл)піролідин-3-карбоксилат (201,8 мг, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 30 хвилин і гасили додаванням водн. NaHCO_3 . Суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (165,7 мг, вихід 91 %). РХ-МС: m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

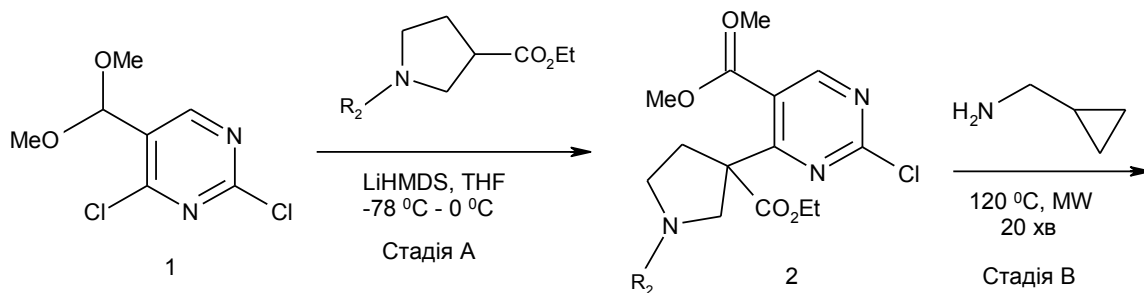
Стадія Е: 1'-бензил-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксибензил)-5,6-дигідро-7Н-спіро[піридо[4,3- d]піримідин-8,3'-піролідин]-7-он (Приклад 118)

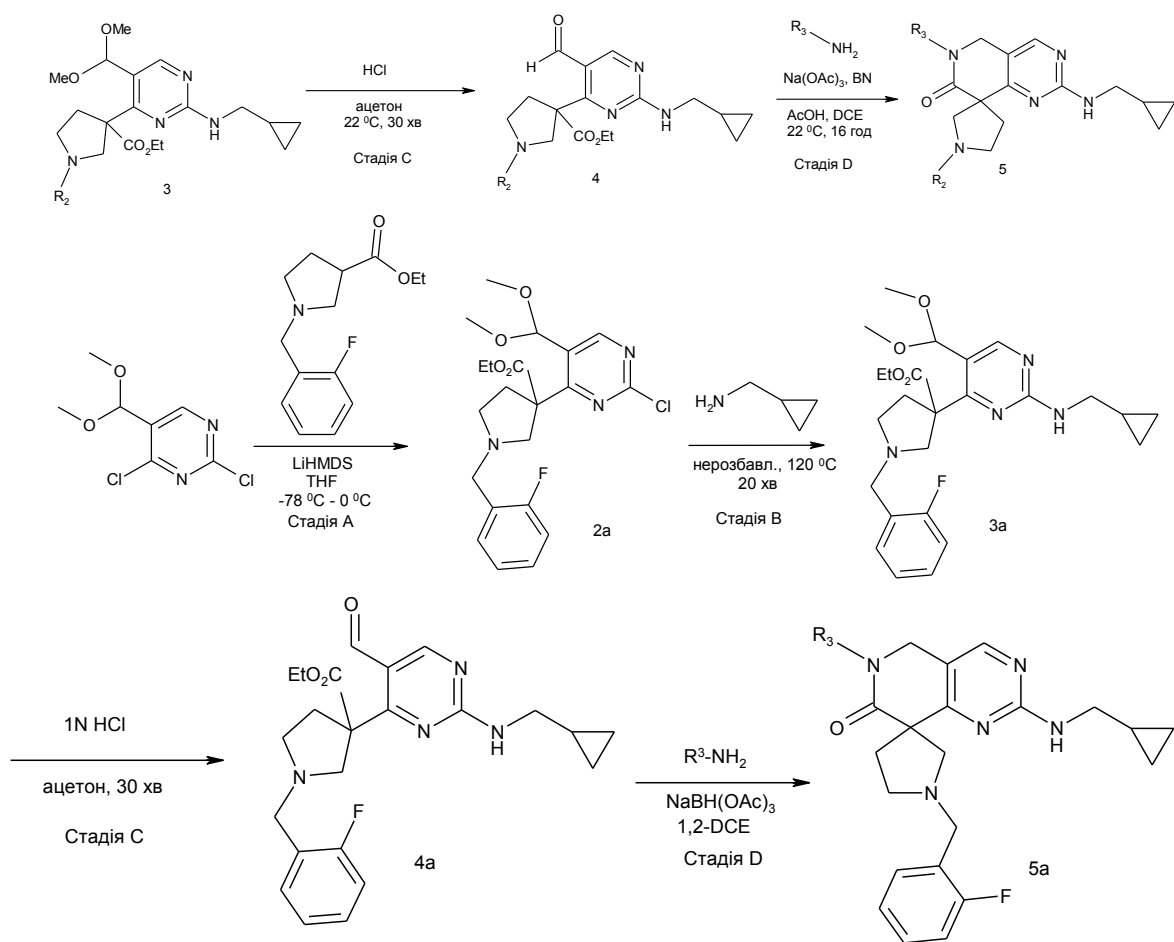


У колбу додавали етил-1-бензил-3-(2-((циклопропілметил)аміно)-5-формілпіримідин-4-іл)піролідин-3-карбоксилат (36,6 мг, 1,0 еквів.), (4-метоксифеніл)метанамін (26 мкл, 2,2 еквів.), триацетоксиборгідрид натрію (28,5 мг, 1,5 еквів.), дихлоретан (DCE, 2,0 мл) і оцтову кислоту (15 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 16 год., після чого гасили додаванням водн. NaHCO_3 . Суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (Приклад 118). ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,93 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,27 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,87-6,79 (м, 2H), 4,75-4,59 (м, 2H), 4,19-4,05 (м, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,47 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,34 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,27 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,20 (с, 1H), 3,05 (дт, $J=9,3$, 7,1 Гц, 1H), 2,57-2,38 (м, 2H), 1,13-1,03 (м, 1H), 0,58-0,47 (м, 2H), 0,26 (дт, $J=6,0$, 4,5 Гц, 2H). m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

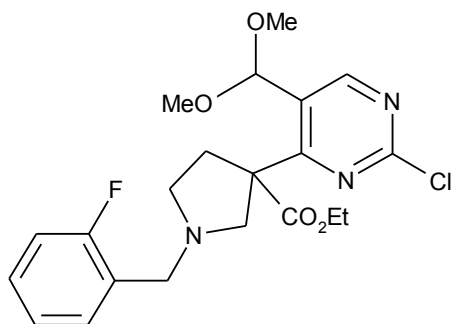
Одержання Прикладу 119, Прикладу 120, Прикладу 121 і Прикладу 122 за допомогою загальної методики II:

Загальна методика II:





5 Стадія А: етил-3-(2-хлор-5-(диметоксиметил)піримідин-4-іл)-1-(2-фторбензил)піролідин-3-карбоксилат



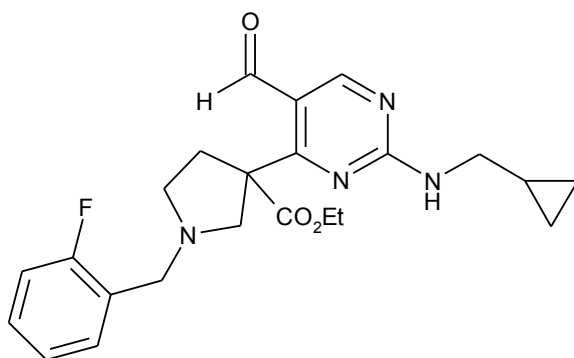
10 У колбу додавали етил-1-(2-фторбензил)піролідин-3-карбоксилат (2,02 г, 1,5 еквів., одержаний, як у Прикладі 118) і THF (15,0 мл). Суміш охолоджували до -78 °C, а потім додавали LiHMDS (1,0 М у THF, 8,1 мл, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 40 хвилин, і при -78 °C по краплях додавали 2,4-дихлор-5-(диметоксиметил)піримідин (1,1965 г, 1,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год., нагрівали до 0 °C і перемішували протягом 45 хвилин, після чого гасили її додаванням силікагелю. Одержану суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (1,30 г, вихід 55 %). РХ-МС: m/z 438 $[M+H]^+$.

15 Стадія В: етил-3-((2-((циклопропілметил)аміно)-5-(диметоксиметил)піримідин-4-іл)-1-(2-фторбензил)піролідин-3-карбоксилат

20

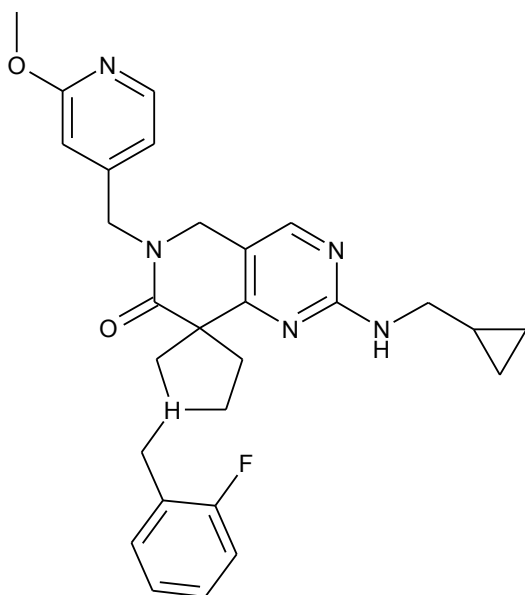
5

10



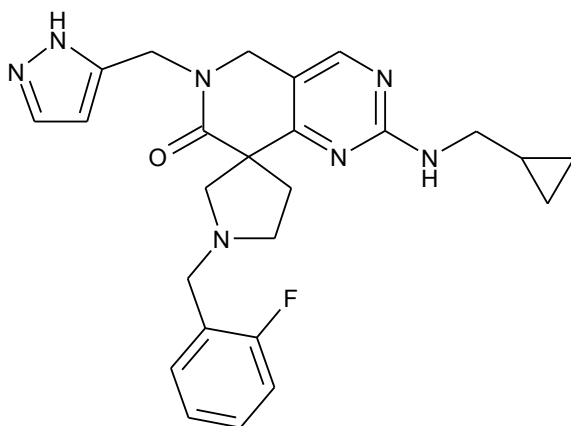
15

20



Загальна методика II (стадія D): У колбу додавали етил-3-(2-((циклопропілметил)аміно)-5-формілпіримідин-4-іл)-1-(2-фторбензил)піролідін-3-карбоксилат (30,0 мг, 1,0 еквів.), (6-метоксипіридин-3-іл)метанамін (21,4 мг, 2,2 еквів.), триацетоксиборгідрид натрію (22,4 мг, 1,5 еквів.), дихлоретан (DCE, 2,0 мл) і оцтову кислоту (14 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 16 год., після чого гасили додаванням водн. NaHCO₃. Суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (Приклад 119). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,73-4,58 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,92 (д, J=0,8 Гц, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,34-3,14 (м, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,47 (ддт, J=25,8, 12,6, 6,4 Гц, 2H), 1,13-1,03 (м, 1H), 0,62-0,44 (м, 2H), 0,25 (д, J=5,0 Гц, 2H). РХ-МС: m/z 503 [M+H]⁺.

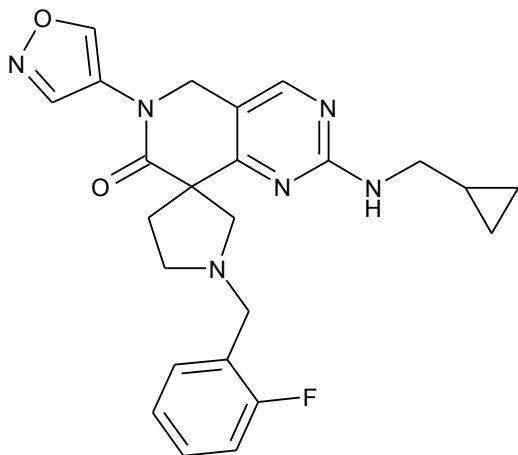
6-((1H-піразол-5-іл)метил)-2-((циклопропілметил)аміно)-1'-(2-фторбензил)-5,6-дигідро-7H-спіро[піридо[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідін]-7-он (Приклад 120)



Загальна методика II (стадія D): У колбу додавали етил-3-(2-((циклопропілметил)аміно)-5-формілпіримідин-4-іл)-1-(2-фторбензил)піролідін-3-карбоксилат (30,0 мг, 1,0 еквів.), (6-метоксипіридин-3-іл)метанамін (15,0 мг, 2,2 еквів.), триацетоксиборгідрид натрію (22,4 мг, 1,5 еквів.), дихлоретан (DCE, 2,0 мл) і оцтову кислоту (14 мкл, 3,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 16 год., після чого гасили додаванням водн. NaHCO₃. Суміш концентрували і очищали методом колонкової хроматографії з одержанням вказаної в заголовку сполуки (Приклад 120). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (с, 1H), 7,50 (т, J=5,0 Гц, 2H), 7,21 (ддд, J=7,4, 5,5, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=9,7, 8,1, 1,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,38-3,13 (м, 4H), 3,02 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,51 (дт, J=12,7, 6,5 Гц, 1H), 2,40 (дт, J=12,6, 6,6 Гц, 1H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,59-0,47 (м, 2H),

0,25 (дт, J=6,1, 4,5 Гц, 2H). PX-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

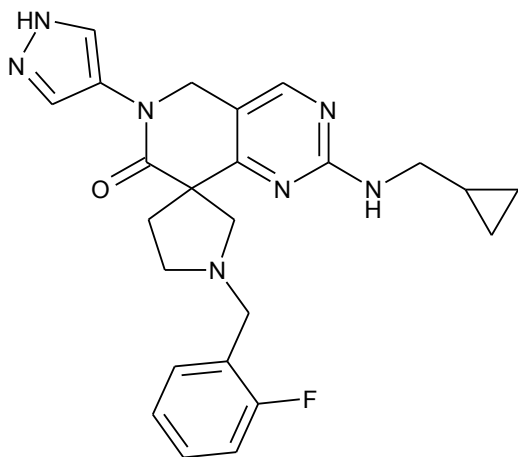
Приклад 121: 2-((циклопропілметил)аміно)-1'-(2-фторбензил)-6-(ізоксазол-4-іл)-5,6-дигідро-7Н-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7-он



5

Загальна методика II (стадія D): До розчину етил-3-((2-циклопропілметиламіно)-5-формілпіримідин-4-іл)-1-(2-фторбензил)піролідин-3-карбоксилату (60 мг, 0,14 ммоль, 1 еквів.) в 1,2-дихлоретані (0,7 мл) додавали ізоксазол-4-аміну гідрохлорид (25,4 мг, 0,21 ммоль, 1,5 еквів.). Суміш перемішували при 75°C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 60°C, після чого додавали триацетоксиборгідрид натрію (60 мг, 0,28 ммоль, 2 еквів.), і перемішували додатково протягом 3 год. Неочищену реакційну суміш очищали методом колонкової хроматографії (CombiFlash, дихлорметан/метанол=100/0 80/20) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (Приклад 121). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,21 (т, J=6,6 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J=9,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,28 (тд, J=7,2, 6,4, 3,0 Гц, 3H), 3,20 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,99 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,56 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,09 (с, 1H), 0,60-0,51 (м, 2H), 0,27 (д, J=5,0 Гц, 2H). PX-МС: m/z 449 [M+H]⁺.

Приклад 122: 2-((циклопропілметил)аміно)-1'-(2-фторбензил)-6-(1H-піразол-4-іл)-5,6-дигідро-7Н-спіро[піrido[4,3-d]піримідин-8,3'-піролідин]-7-он

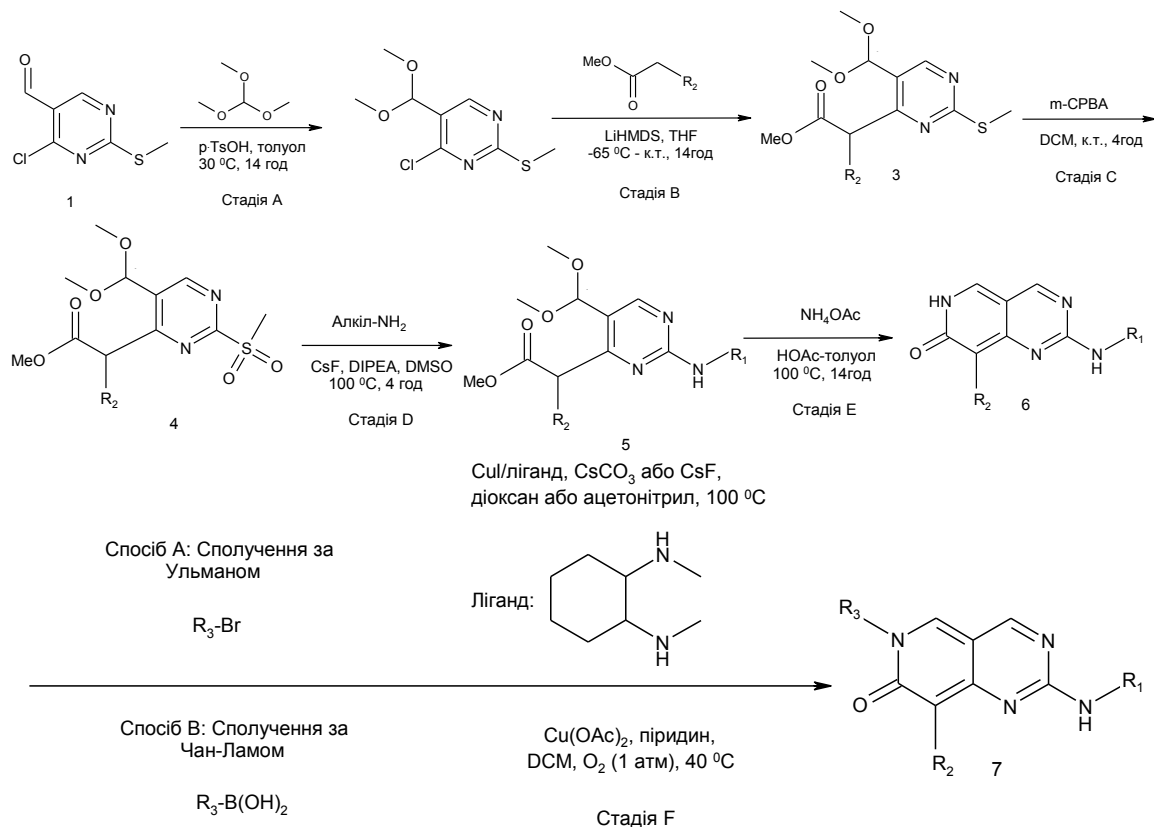


Загальна методика II (стадія D): До суміші етил-3-((2-циклопропілметиламіно)-5-формілпіримідин-4-іл)-1-(2-фторбензил)піролідин-3-карбоксилату (60 мг, 0,14 ммоль, 1 еквів.) і оцтової кислоти (0,025 мл, 0,42 ммоль, 3 еквів.) в 1,2-дихлоретані (0,7 мл) додавали ізоксазол-4-аміну гідрохлорид (25,4 мг, 0,21 ммоль, 1,5 еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (60 мг, 0,28 ммоль, 2 еквів.), і перемішували суміш протягом 48 год. при кімнатній температурі. Неочищену реакційну суміш очищали методом колонкової хроматографії (CombiFlash, дихлорметан/метанол=100/0-80/20). Відповідні фракції об'єднували і концентрували, залишок промивали насиченим розчином NaHCO₃ і екстрагували дихлорметаном (2×5 мл). Органічні екстракти об'єднували,

сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (Приклад 122). ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,46 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,98 (дд, $J=9,9, 8,2$ Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,84 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 3,32-3,18 (м, 4H), 2,97 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,54 (д, $J=19,0$ Гц, 3H), 1,07 (ддт, $J=10,4, 7,4, 3,7$ Гц, 1H), 0,55-0,49 (м, 2H), 0,25 (кв, $J=5,1$ Гц, 2H). РХ-МС: m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

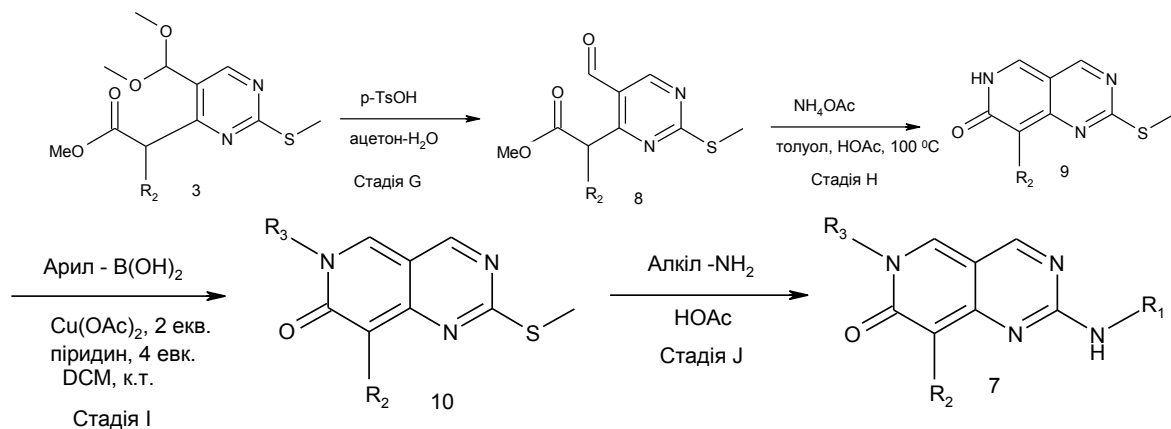
5

Загальна методика III:



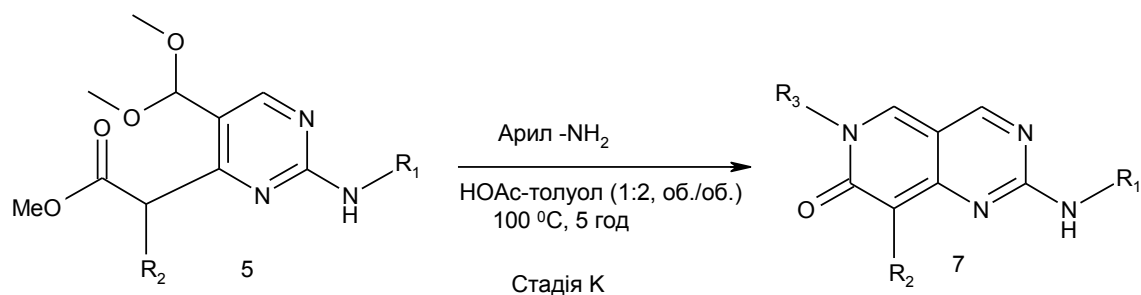
10

Альтернативний шлях:

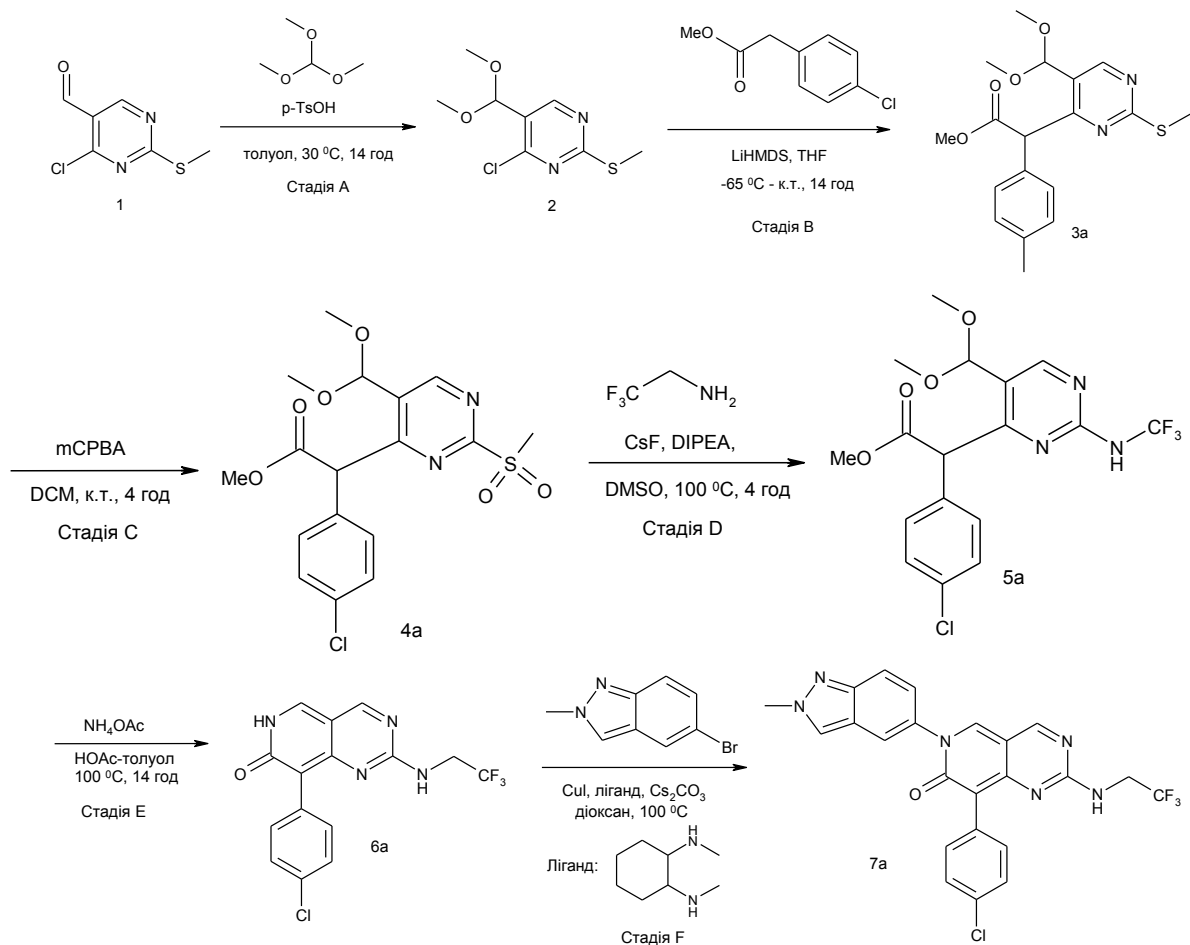


15

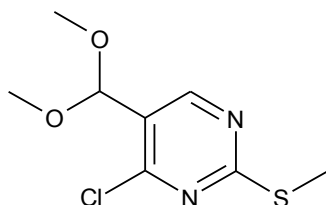
Альтернативний шлях:



Одержання Прикладу 123 згідно із загальною методикою III:



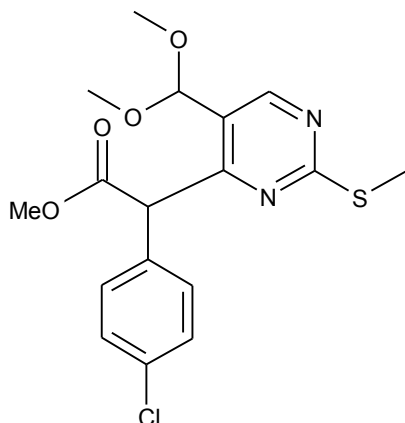
Стадія А: 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин



4-Хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбальдегід (15,0 г, 79,8 ммоль, 1,0 еквів.) і p-TsOH·H₂O (90,0 мг, 0,473 ммоль, 0,006 еквів.) розчиняли в толуолі (75,0 мл). До розчину при 0 °C додавали триетилортоформіат (42,3 г, 399,0 ммоль, 5,0 еквів.). Одержаний розчин перемішували при 30 °C додатково протягом 14 год. Потім суміш відразу концентрували. Залишок повторно розчиняли в DCM (50,0 мл) і очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи

(PE/EA=10/1) з одержанням цільового продукту (18 г, вихід 96 %) у вигляді безбарвного масла. ЖХ-МС (ESI): m/z 235 $[M+H]^+$.

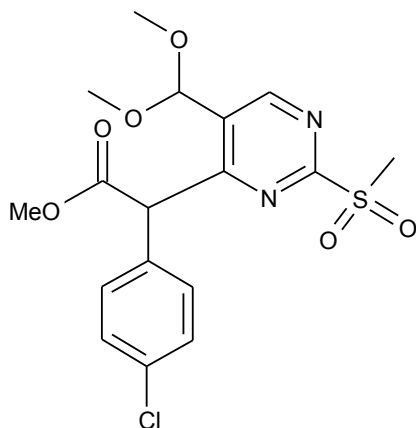
Стадія В: метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)ацетат



5

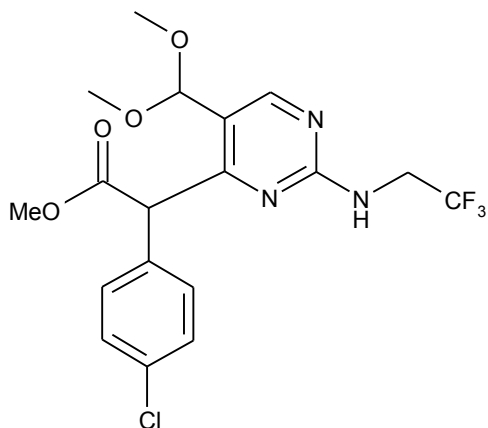
Метил-2-(4-хлорфеніл)ацетат (31,6 г, 170,9 ммоль, 2,0 еквів.) розчиняли в безводному THF (200 мл), охолоджували до -65°C в атмосфері N_2 . До розчину при -65°C по краплях додавали LiHMDS (1N, в THF, 256 мл, 256,0 ммоль, 3,0 еквів.). Після додавання одержану суміш перемішували при -65°C протягом 2 год., а потім в реакційну суміш через краплинну лійку по краплях додавали розчин 4-хлор-5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин (20 г, 85,4 ммоль, 1,0 еквів.) в безводному THF (80 мл). Після додавання реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год. У цей момент часу суміш гасили додаванням NH_4Cl (нас. водн., 500 мл) і екстрагували ЕА (500 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (500 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи (PE/EA=10:1~5:1) з одержанням цільового продукту (30 г, вихід 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 383 $[M+H]^+$.

Стадія С: метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетат



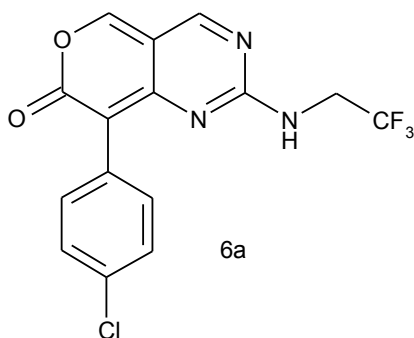
До розчину метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)ацетату (30 г, 78,3 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (500 мл) протягом 1 год. порціями додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (40,4 г, 235,1 ммоль, 3,0 еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли DCM (1 л), промивали NaHCO_3 (нас. водн., 1 л $\times$ 3), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи (PE/EA=10:1~2:1) з одержанням цільового продукту (27 г, вихід 83 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 415 $[M+H]^+$.

Стадія D: метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетат



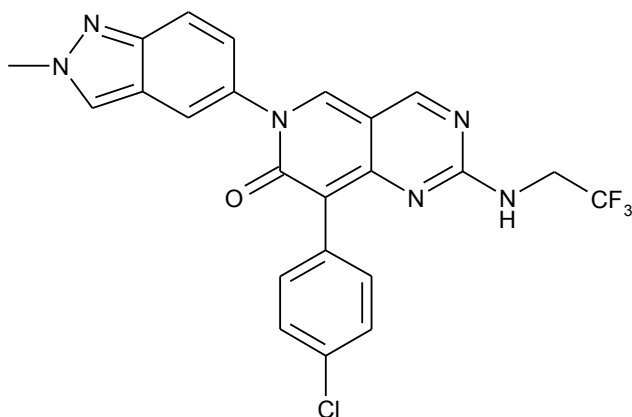
Суміш метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетату (15 г, 36,1 ммоль, 1,0 еквів.), CsF (5,5 г, 36,1 ммоль, 1,0 еквів.), DIPEA (23,3 г, 180,5 ммоль, 5,0 еквів.) і 2,2,2-трифторетанаміну (35,8 г, 361,5 ммоль, 10 еквів.) в DMSO (150 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі в герметизованій пробірці. Потім реакційну суміш концентрували для видалення надлишку 2,2,2-трифторетанаміну. Одержаний залишок вливали у воду з льодом (500 мл) і екстрагували ЕА (500 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (500 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи (РЕ/ЕА=5:1~3:1) з одержанням цільового продукту (10 г, вихід 64 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 434 [M+H]⁺.

Стадія Е: 8-(4-хлорфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Суміш метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетату (30 г, 69,1 ммоль, 1,0 еквів.), NH₄OAc (180 г, 779 ммоль, 11,3 еквів.), AcOH (75 мл) і толуолу (150 мл) перемішували при 100 °С додатково протягом 14 год. Потім суміш концентрували в умовах зниженого тиску, і вливали залишок у воду з льодом (500 мл). Цю суміш фільтрували, і зібраний осад промивали NaHCO₃ (нас. водн., 500 мл), а потім водою (1 л). Одержану тверду речовину сушили в умовах вакууму з одержанням цільового продукту (21 г, вихід 85 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 355 [M+H]⁺.

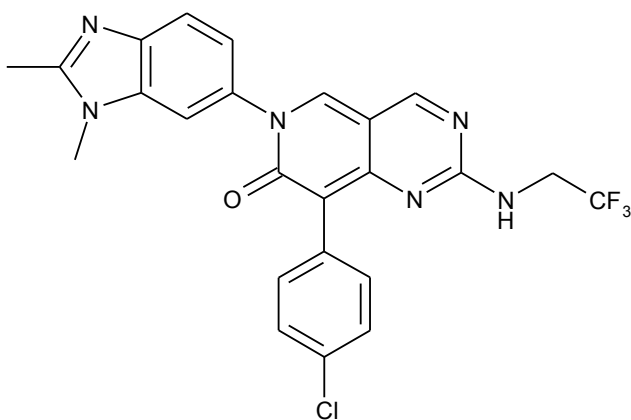
Стадія F: (спосіб А: сполучення за Ульманом). 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 123)



Суміш 8-(4-хлорфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 еквів.), 5-бром-2-метил-2H-індазолу (119 мг, 0,56 ммоль, 2,0 еквів.), CuI (5,4 мг, 0,028 ммоль, 0,1 еквів.), N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діаміну (8,1 мг, 0,056 ммоль, 0,2 еквів.), Cs₂CO₃ (276 мг, 0,847 ммоль, 3,0 еквів.) і діоксану (2 мл) перемішували при 100 °С в атмосфері N₂ протягом 16 год. Неочищену суміш концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали одержаний залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 123).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 3H), 7,38-7,28 (м, 3H), 4,22 (с, 3H), 4,12-4,03 (м, 2H). РХ-МС: *m/z* 485 [M+H]⁺.

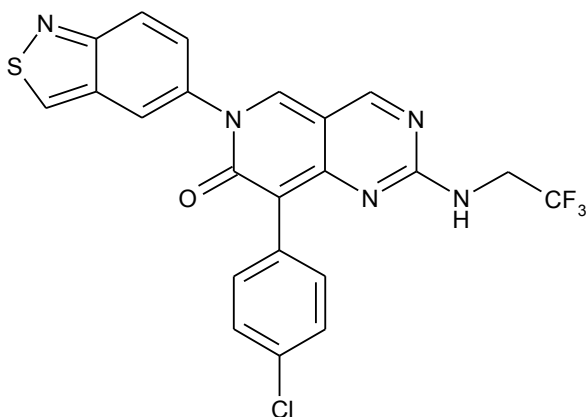
Приклад 124: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1,2-диметил-1H-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6a і 6-бром-1,2-диметил-1H-бензо[*d*]імідазолу за допомогою загальної методики III, способу А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,57 (с, 3H). РХ-МС: *m/z* 499 [M+H]⁺.

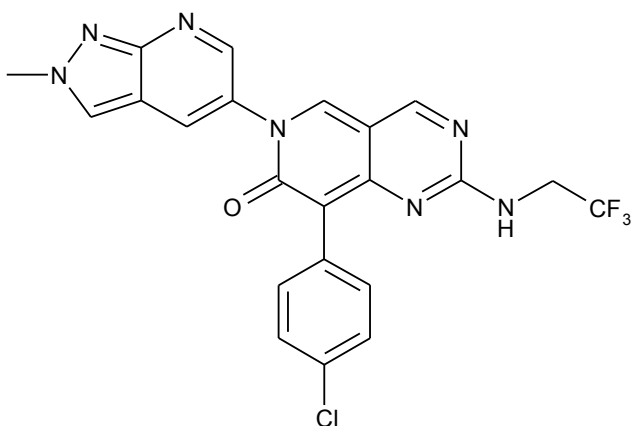
Приклад 125: 6-(бензо[*c*]ізотіазол-5-іл)-8-(4-хлорфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки ба і 5-бромбензо[с]ізотіазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, ¹N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 488 [M+H]⁺.

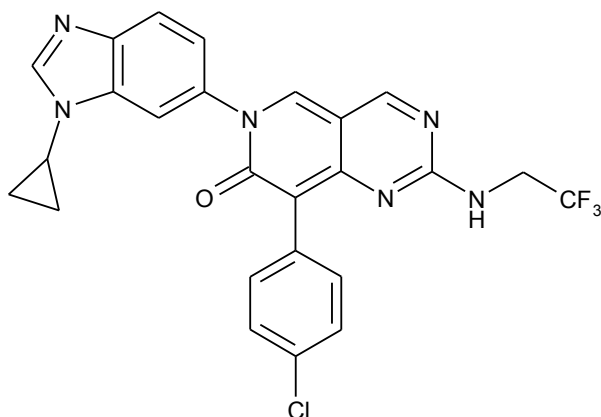
Приклад 126: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки ба і 5-бром-2-метил-2H-піразоло[3,4-b]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

[00291] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 3H), 4,15-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

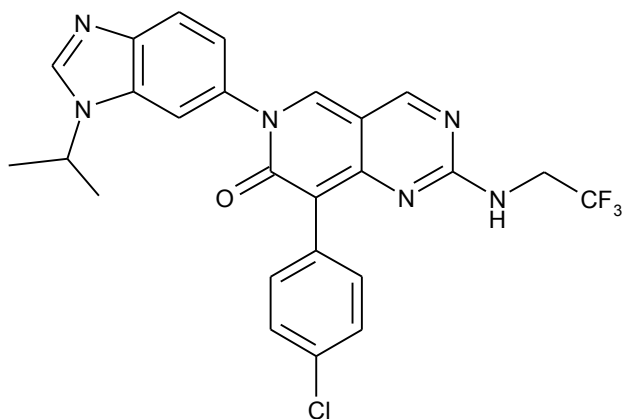
Приклад 127: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-циклопропіл-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 6-бром-1-циклопропіл-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,60 (т, J=6,8 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,57-3,48 (м, 1H), 1,13-1,04 (м, 4H). РХ-МС: m/z 511 [M+H]⁺.

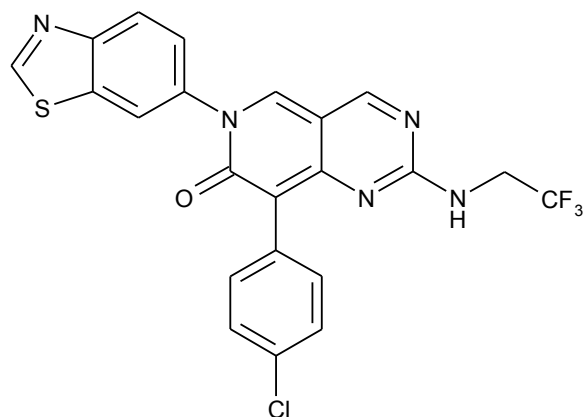
Приклад 128: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-ізопропіл-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 6-бром-1-ізопропіл-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

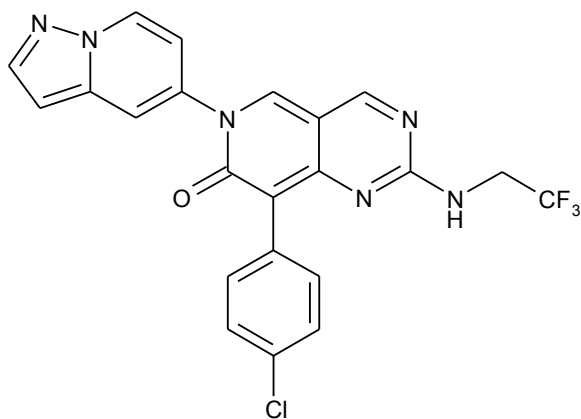
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,62 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,84-4,74 (м, 1H), 4,16-4,03 (м, 2H), 1,55 (д, J=6,8 Гц, 6H). РХ-МС: m/z 513 [M+H]⁺.

Приклад 129: 6-(бензо[d]тіазол-6-іл)-8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 6-бромбензо[d]тіазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °С). РХ-МС: m/z 488 [M+H]⁺.

Приклад 130: 8-(4-хлорфеніл)-6-(піразоло[1,5-а]піридин-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піrido[4,3-д]піримідин-7(6H)-он

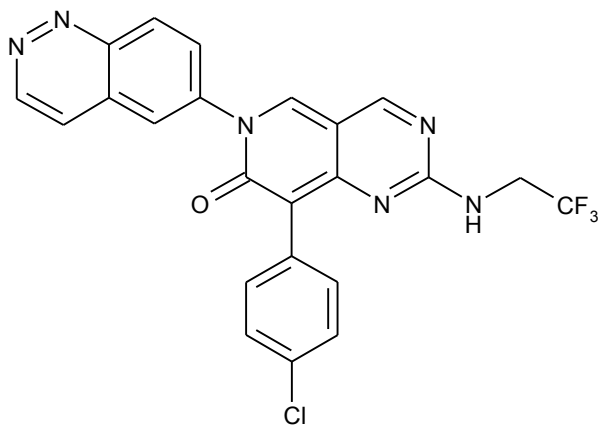


10

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 5-бромпіразоло[1,5-а]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,67 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (дд, J=7,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,19-4,01 (м, 2H). РХ-МС: m/z 471 [M+H]⁺.

Приклад 131: 8-(4-хлорфеніл)-6-(цинолін-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піrido[4,3-д]піримідин-7(6H)-он

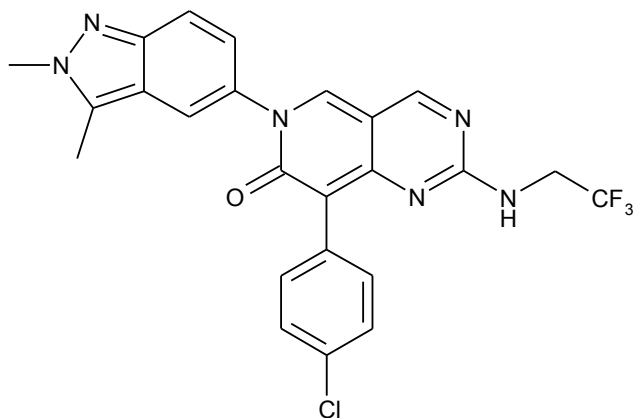


20

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 6-бромциноліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, ¹N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,18-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 483 [M+H]⁺.

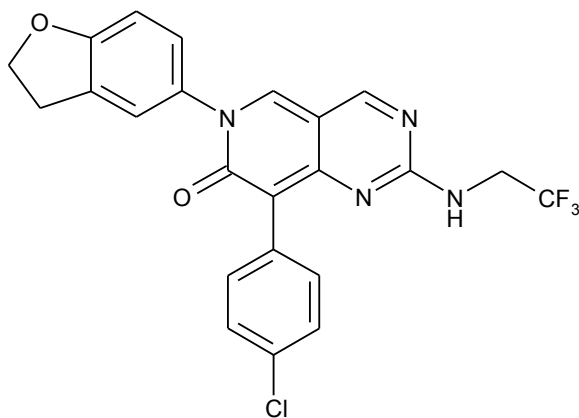
Приклад 132: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2,3-диметил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 5-бром-2,3-диметил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, ¹N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). РХ-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

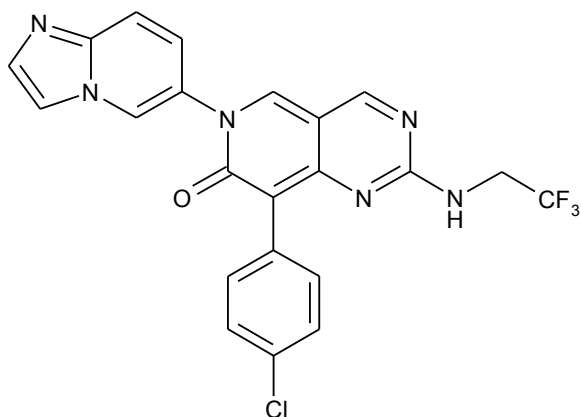
Приклад 133: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 5-бром-2,3-дигідробензофурану за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,58 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,04(с, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,26 (т, J=8,8 Гц, 2H). РХ-МС: m/z 473 [M+H]⁺.

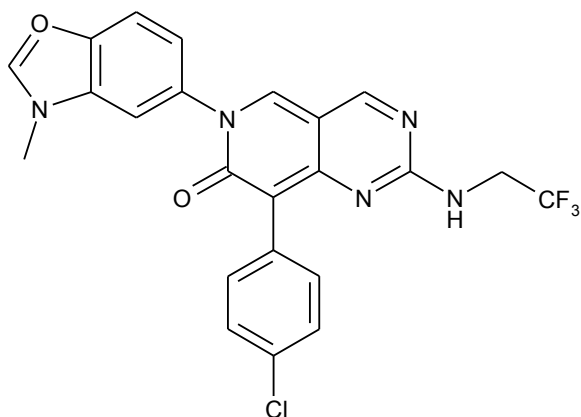
Приклад 134: 8-(4-хлорфеніл)-6-(імідазо[1,2-a]піридин-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки ба і 6-бромімідазо[1,2-
а]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-
діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,69 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H),
8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,77-7,63 (м, 3H), 7,43 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8
Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 471 [M+H]⁺.

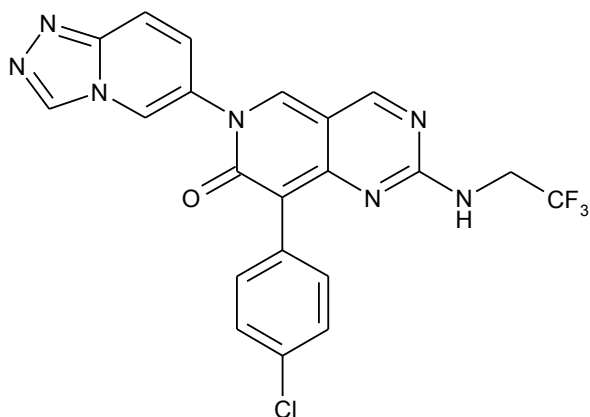
Приклад 135: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-
трифторетиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки ба і 6-бром-1-метил-1H-
бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-
диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,99 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,61 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H),
7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (дд,
J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

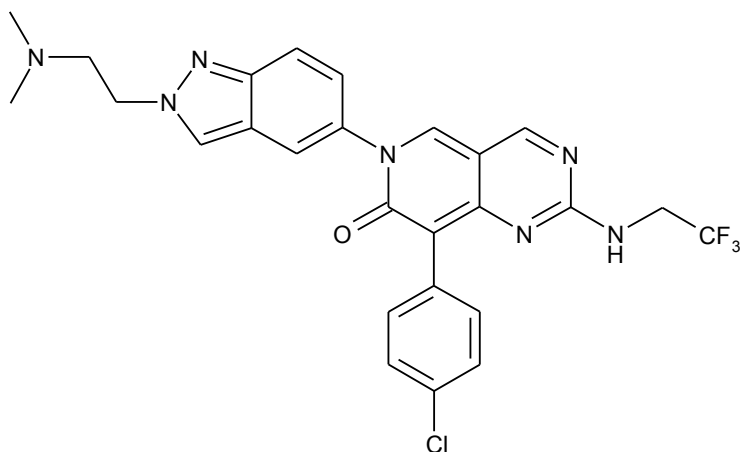
Приклад 136: 6-([1,2,4]триазоло[4,3-a]піридин-6-іл)-8-(4-хлорфеніл)-2-((2,2,2-
трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 6-бром-
[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-
диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,41 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,72 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=9,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 472 [M+H]⁺.

Приклад 137: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-(2-(диметиламіно)етил)-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-
трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

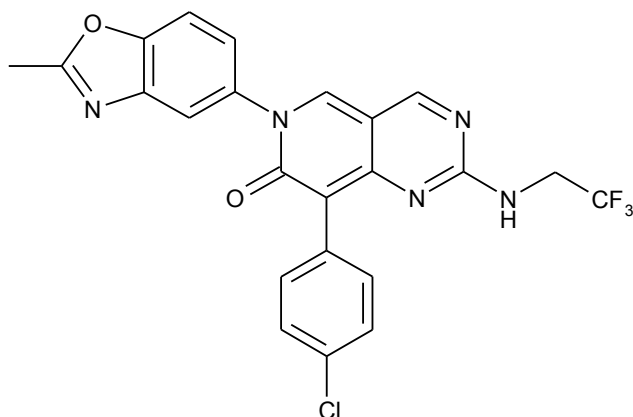


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6а і 2-(5-бром-2H-індазол-2-
іл)-N, N-диметилетанаміну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-
диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 H, 1H), 4,56 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,14-4,03 (м, 2H), 2,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,18 (с, 6H).

РХ-МС: m/z 542 [M+H]⁺.

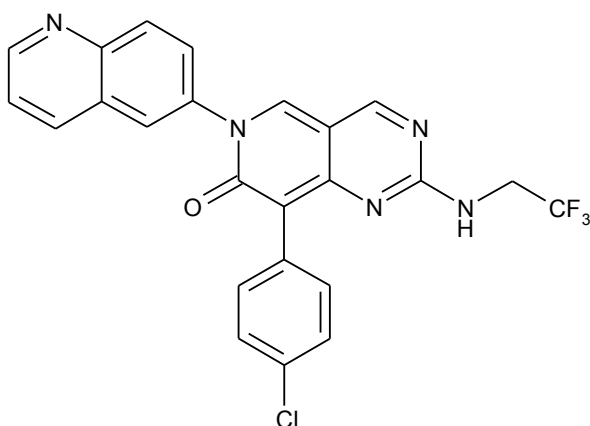
Приклад 138: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метилбензо[d]оксазол-5-іл)-2-((2,2,2-
трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6a і 5-бром-2-метилбензо[d]оксазолу за допомогою загальної методики III, спосіб A (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,61 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,91(с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,01 (м, 2H), 2,67 (с, 3H). РХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

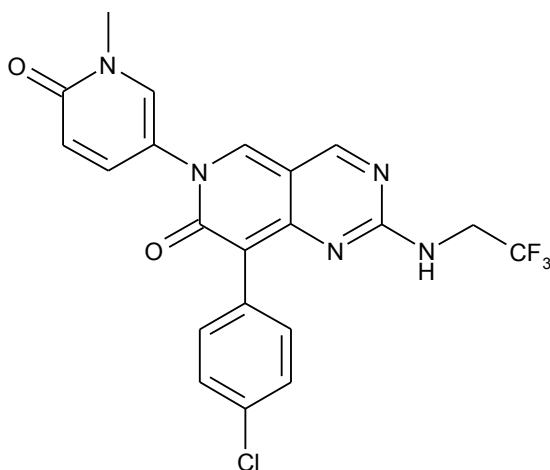
Приклад 139: 8-(4-хлорфеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6a і 6-бромхіноліну за допомогою загальної методики III, спосіб A (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (д, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,67 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 482 [M+H]⁺.

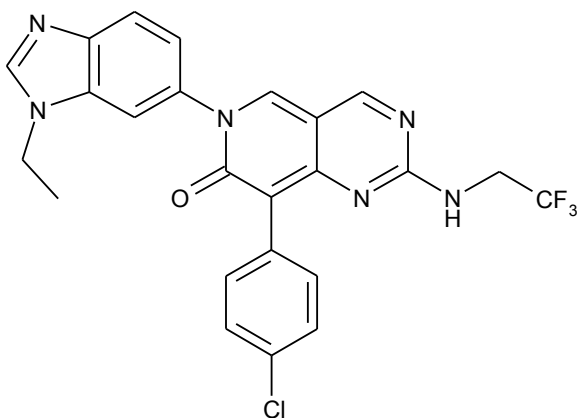
Приклад 140: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6a і 5-бром-1-метилпіридин-2(1H)-ону за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (дд, J=9,6 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,48 (с, 3H). РХ-МС: m/z 462 [M+H]⁺.

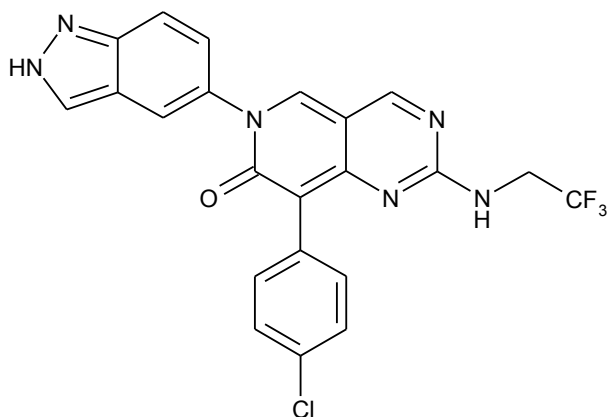
Приклад 141: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-етил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6a і 6-бром-1-етил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,60 (т, J=6,4, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,15-4,02 (м, 2H), 1,43(т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

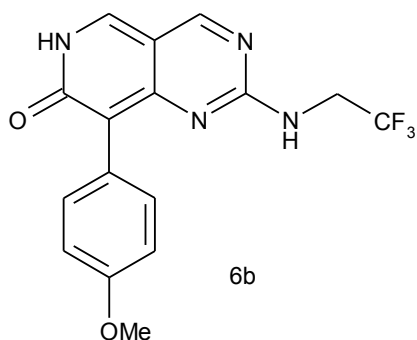
Приклад 142: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6a і 5-бром-2-((2-
(триметилсиліл)етокси)метил)-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб A (CuI,
N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs₂CO₃, 1,4-діоксан, 100 °C), а потім зняття захисту з
використанням TFA за допомогою загальної методики I (стадія F).

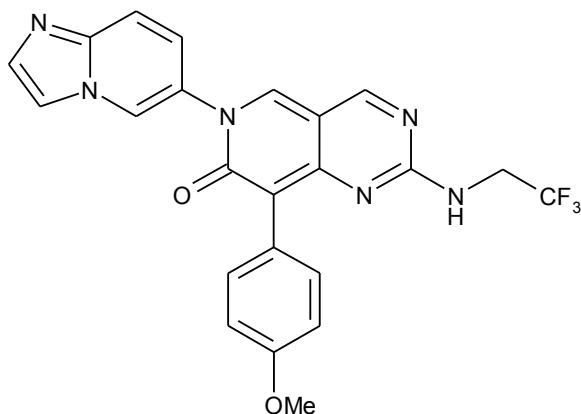
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,37 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,60 (т, J=6,4 Гц, 1H),
8,21 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 3H), 7,48 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8
Гц, 2H), 4,16-4,02 (м, 2H). PX-МС: m/z 471 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону
(6b)



8-(4-Метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6b)
синтезували з метил-2-(4-метоксифеніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-
Е). PX-МС: m/z 351 [M+H]⁺.

Приклад 143: 6-(імідазо[1,2-a]піридин-6-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-
трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

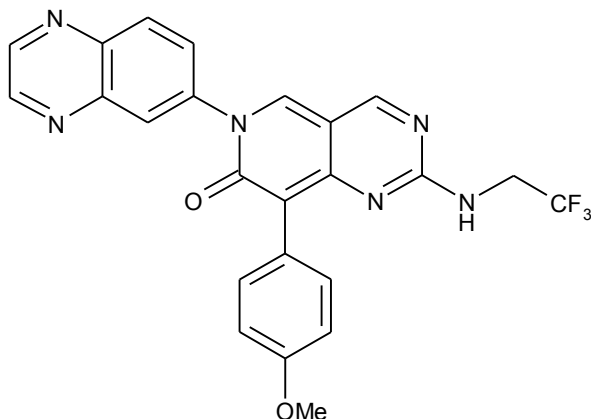


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6b і 6-бромімідазо[1,2-
a]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб A (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-

діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,25 (дд, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,81 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,86 (с, 3H). РХ-МС: m/z 467 [M+H]⁺.

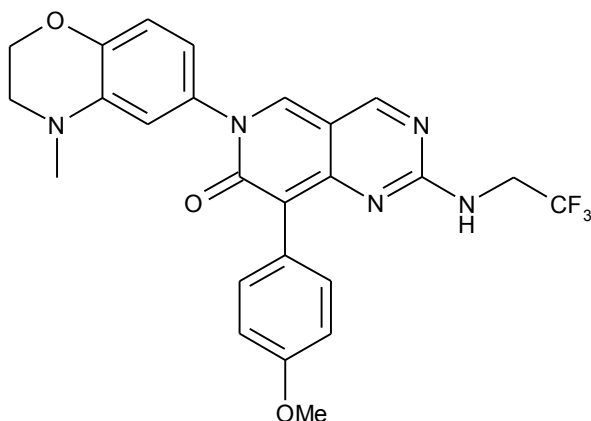
5 Приклад 144: 8-(4-метоксифеніл)-6-(хіноксалін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



10 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6b і 6-бромхіноксаліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,71 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,79 (с, 3H). РХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

Приклад 145: 8-(4-метоксифеніл)-6-(4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

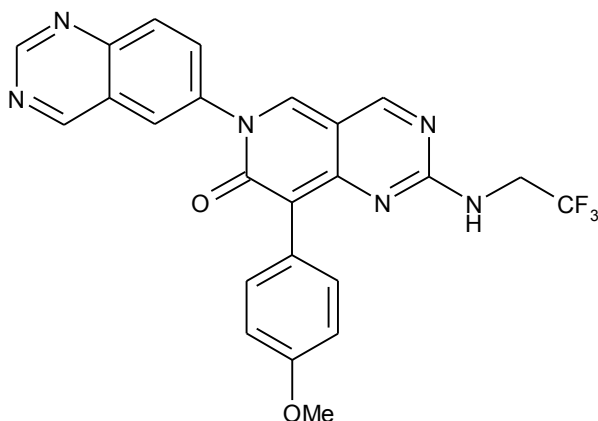


20

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6b і 6-бром-4-метил-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=8,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,72 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,32 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,31 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H). РХ-МС: m/z 498 [M+H]⁺.

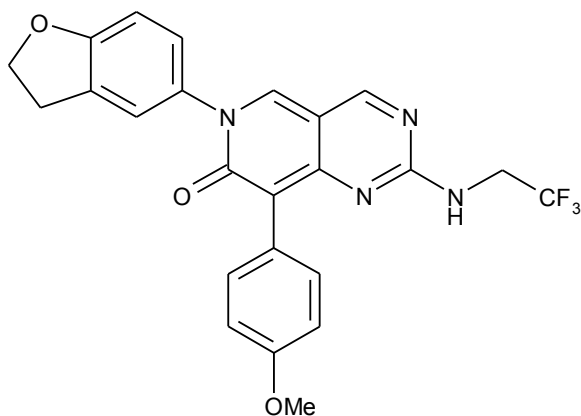
30 Приклад 146: 8-(4-метоксифеніл)-6-(хіназолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6b і 6-бромхіназоліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,61 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,78 (с, 3H). РХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

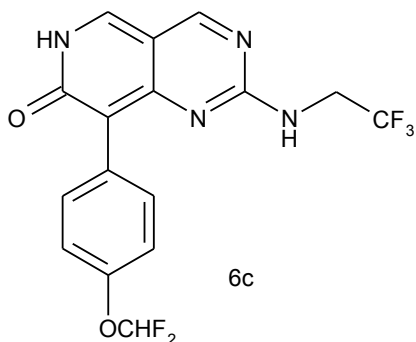
Приклад 147: 6-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6b і 5-бром-2,3-дигідробензофурану за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,11 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,69 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,66 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,21-4,07 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,27 (т, J=8,8 Гц, 2H). РХ-МС: m/z 469 [M+H]⁺.

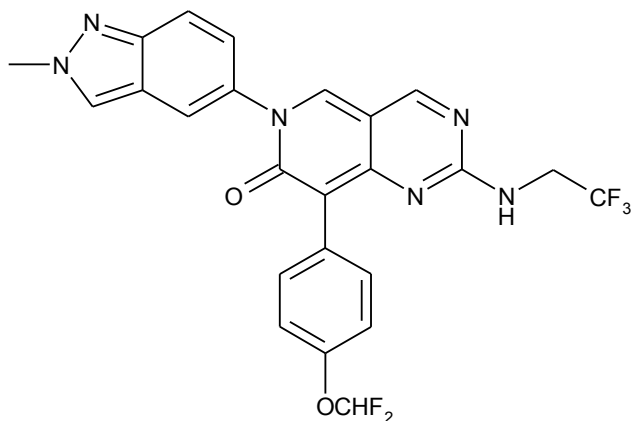
Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6c)



6c

8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6с) синтезували з метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 387 [M+H]⁺.

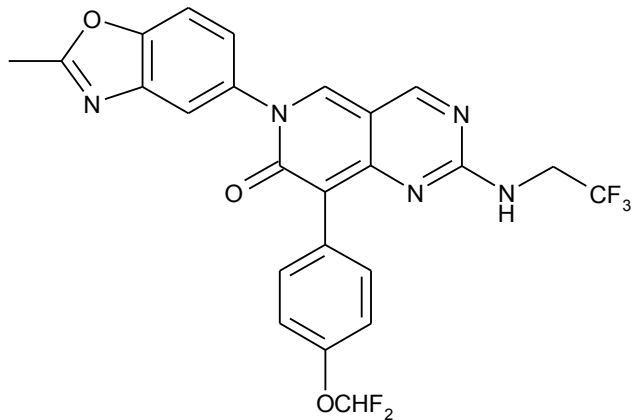
Приклад 148: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 3H), 7,34 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,15-4,02 (м, 2H). РХ-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

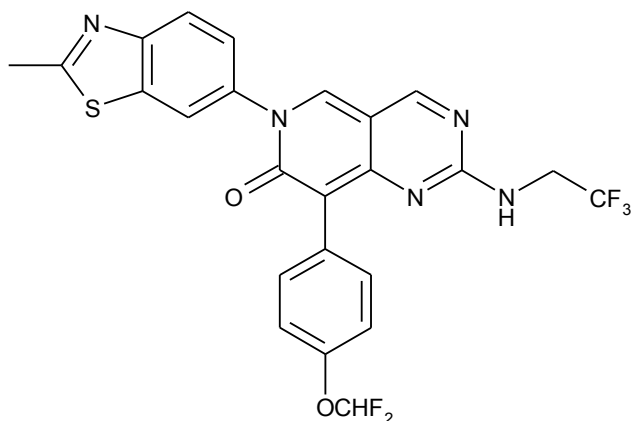
Приклад 149: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метилбензо[d]оксазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-2-метилбензо[d]оксазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,01 (м, 2H), 2,67 (с, 3H). РХ-МС: m/z 518 [M+H]⁺.

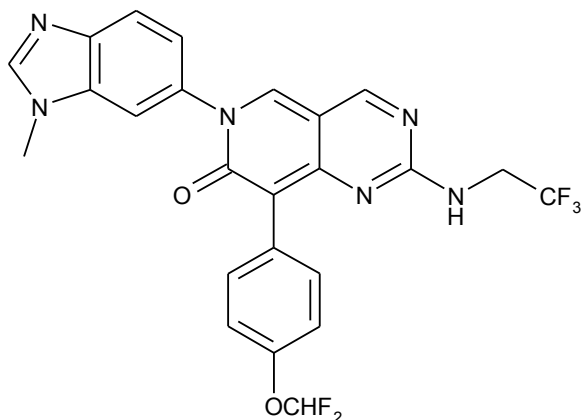
Приклад 150: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метилбензо[d]тіазол-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 6-бром-2-метилбензо[d]тіазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,63 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 2,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 534 [M+H]⁺.

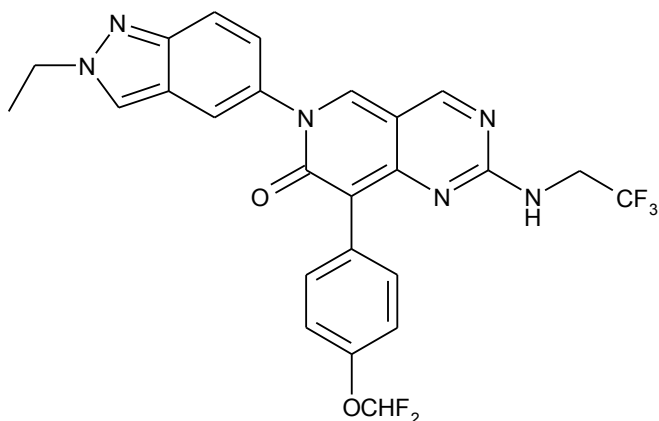
Приклад 151: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,98 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,35 (розшир. с, 1H), 7,86 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

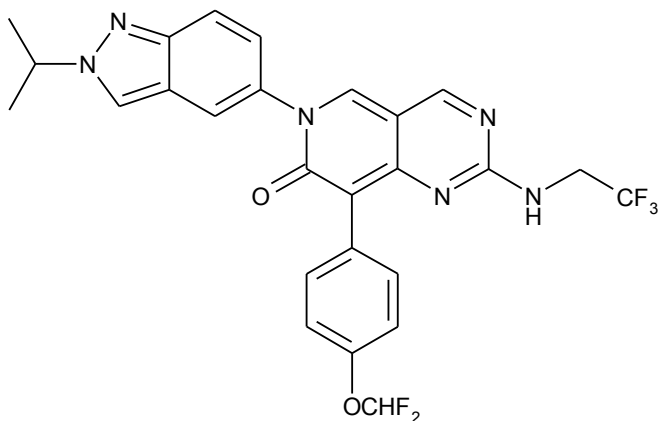
Приклад 152: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-етил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-2-етил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,51 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,17-4,02 (м, 2H), 1,54 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 531 [M+H]⁺.

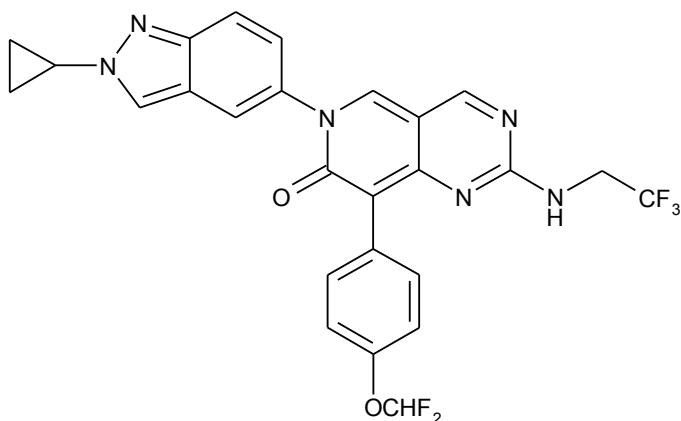
Приклад 153: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-ізопропіл-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-2-ізопропіл-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,32 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,89 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,8 Гц, 6H). РХ-МС: m/z 545 [M+H]⁺.

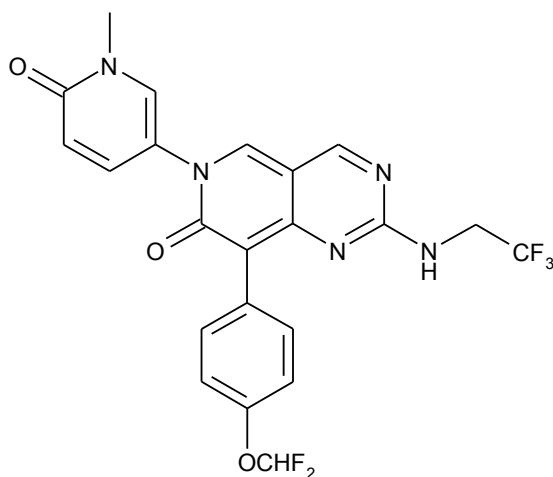
Приклад 154: 6-(2-циклопропіл-2H-індазол-5-іл)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-2-циклопропіл-2Н-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,57 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 3H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,15-4,01 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 2H), 1,19-1,10 (м, 2H). РХ-МС: m/z 543 [M+H]⁺.

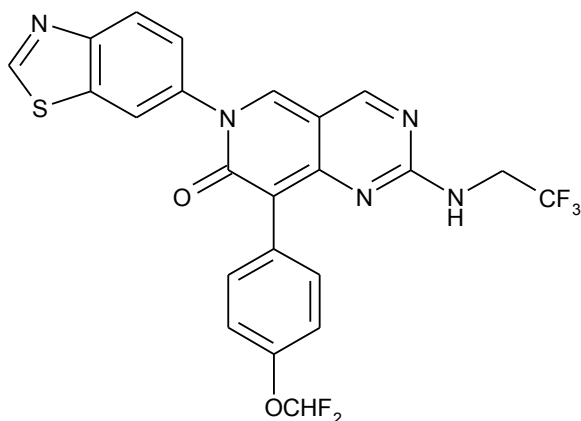
Приклад 155: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-1-метилпіридин-2(1H)-ону за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,66 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (дд, J=10,0 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,14-4,02 (м, 2H), 3,48 (с, 3H). РХ-МС: m/z 494 [M+H]⁺.

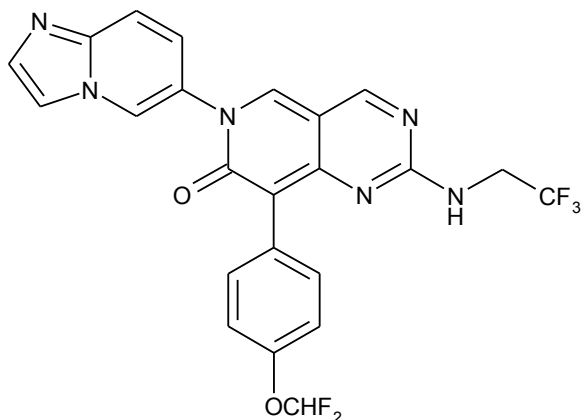
Приклад 156: 6-(бензо[d]тіазол-6-іл)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 6-бромбензо[d]тіазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,18-4,02 (м, 2H). РХ-МС: m/z 520 [M+H]⁺.

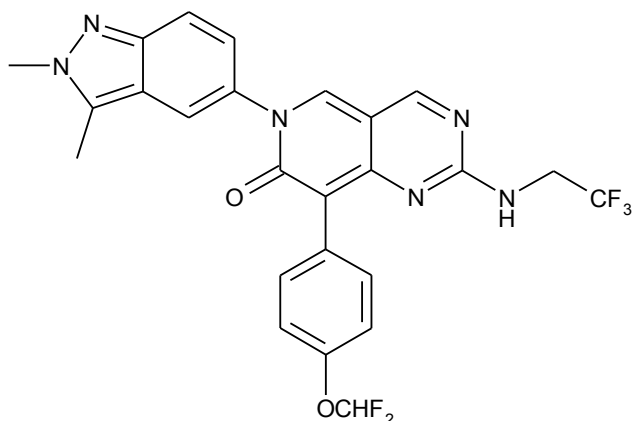
Приклад 157: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 6-бромімідазо[1,2-а]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,70 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 503 [M+H]⁺.

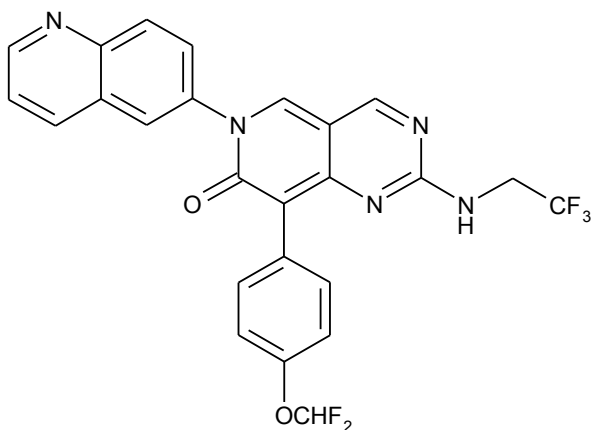
Приклад 158: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2,3-диметил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 5-бром-2,3-диметил-2Н-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,15-4,02 (м, 2H), 2,64 (с, 3H). РХ-МС: m/z 531 [M+H]⁺.

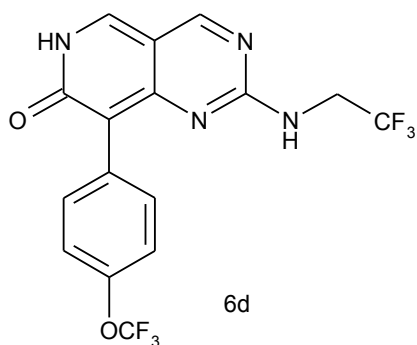
Приклад 159: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6с і 6-бромхіноліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

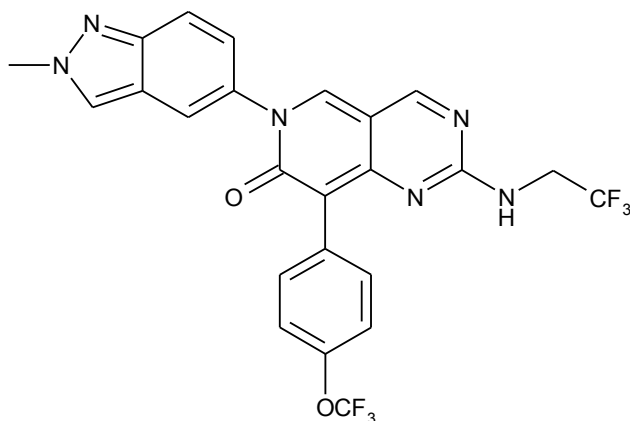
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,85 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,67 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

Одержання 2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6d)



8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)-аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он (6d) синтезували з метил-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 405 $[M+H]^+$.

Приклад 160: Одержання 6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону

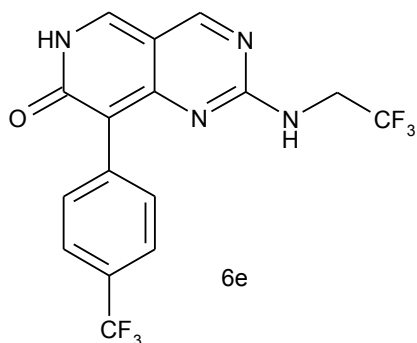


10

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6d і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,98 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,60 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,91 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,14-4,00 (м, 2H). РХ-МС: m/z 535 $[M+H]^+$.

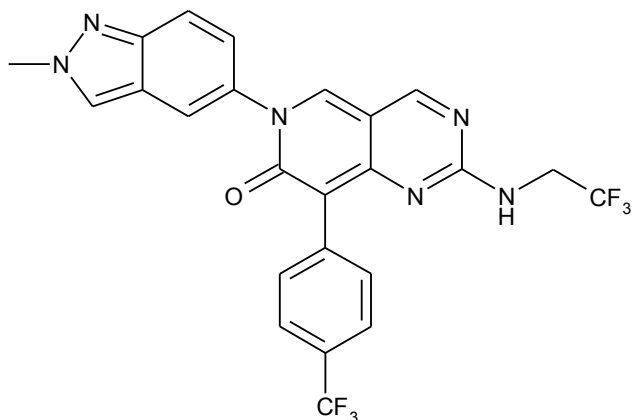
Одержання 2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметил)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (6e)



20

2-((2,2,2-Трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметил)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он (6e) синтезували з метил-2-(4-(трифторметил)феніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 389 $[M+H]^+$.

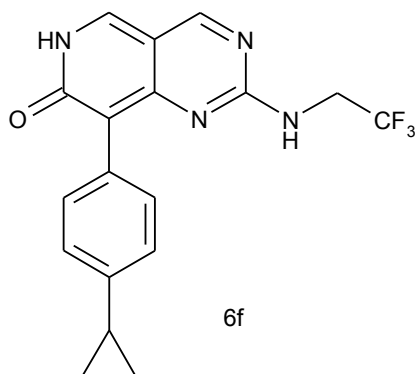
Приклад 161: Одержання 6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметил)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6e і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,00 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,13-4,00 (м, 2H). РХ-МС: m/z 519 [M+H]⁺.

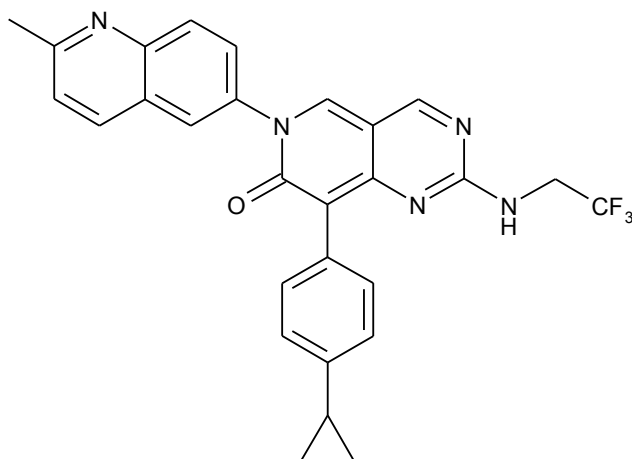
Одержання 8-(4-циклопропілфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6f)



6f

8-(4-Циклопропілфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6f) синтезували з метил-2-(4-циклопропілфеніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 361 [M+H]⁺.

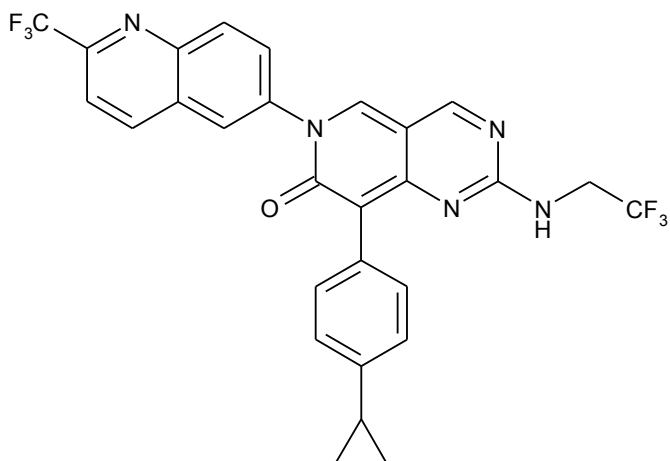
Приклад 162: Одержання 8-(4-циклопропілфеніл)-6-(2-метилхінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 6-бром-2-метилхіноліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,56 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,16-4,03 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,71-0,63 (м, 2H). РХ-МС: m/z 520 [M+H]⁺.

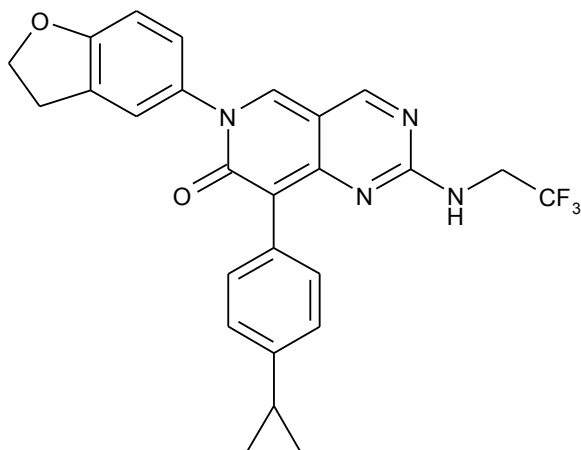
Приклад 163: 8-(4-циклопропілфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-6-(2-(трифторметил)хінолін-6-іл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 6-бром-2-(трифторметил)хіноліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,99 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,60 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,14-8,07 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,04 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 1H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,70-0,63 (м, 2H). РХ-МС: m/z 556 [M+H]⁺.

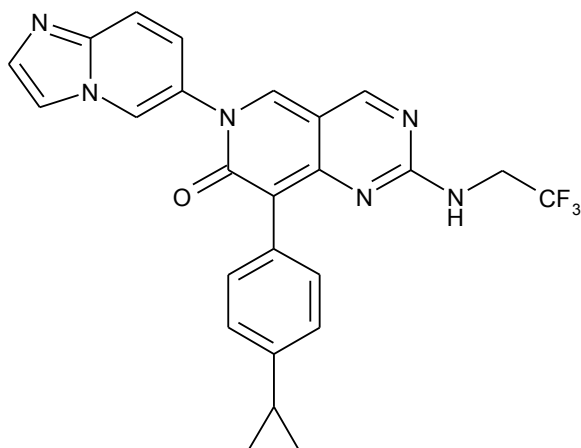
Приклад 164: 8-(4-циклопропілфеніл)-6-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 5-бром-2,3-дигідробензофурану за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,99 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,54 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,28 (дд, J=8,5 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,69 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,21-4,06 (м, 2H), 3,31 (т, J=8,8 Гц, 2H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,77-0,66 (м, 2H). РХ-МС: m/z 479 [M+H]⁺.

Приклад 165: 8-(4-циклопропілфеніл)-6-(імідазо[1,2-а]піридин-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



5

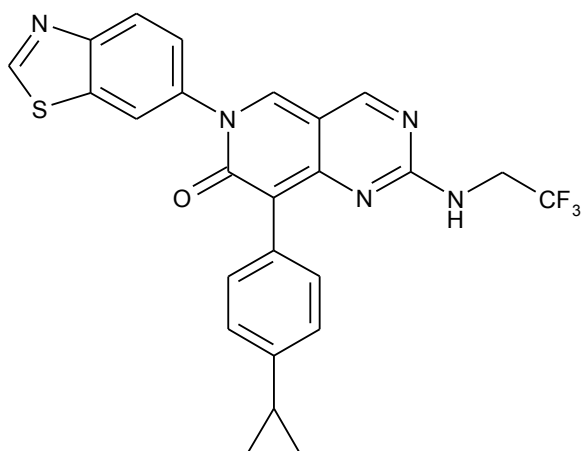
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 6-бромімідазо[1,2-а]піридину за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,71 (с, 1H) 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=9,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,71-0,62 (м, 2H). РХ-МС: m/z 477 [M+H]⁺.

10

Приклад 166: 6-(бензо[d]тіазол-6-іл)-8-(4-циклопропілфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

15



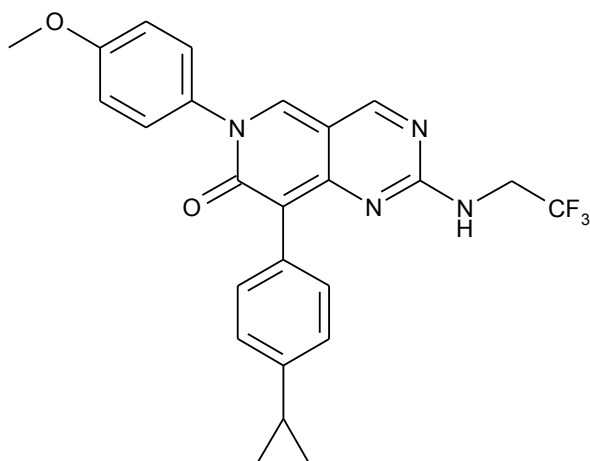
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 6-бромбензо[d]тіазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

20

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,54 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,56 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,18-4,01 (м, 2H), 1,98-1,86 (м, 1H), 0,99-0,89 (м, 2H), 0,71-0,63 (м, 2H). РХ-МС: m/z 494 [M+H]⁺.

25

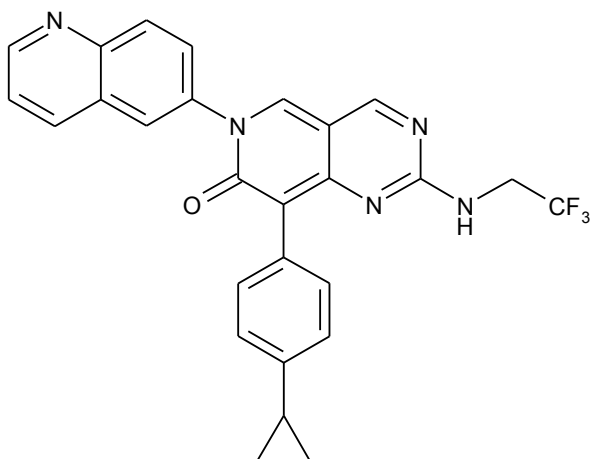
Приклад 167: 8-(4-циклопропілфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 1-бром-4-метоксибензолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,70-0,63 (м, 2H). РХ-МС: m/z 467 [M+H]⁺.

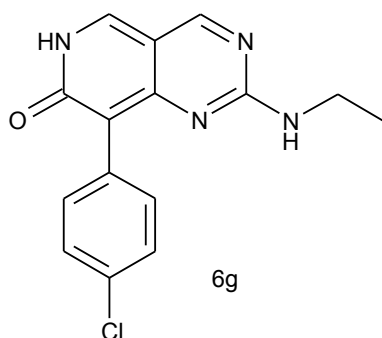
Приклад 168: 8-(4-циклопропілфеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6f і 6-бромхіноліну за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

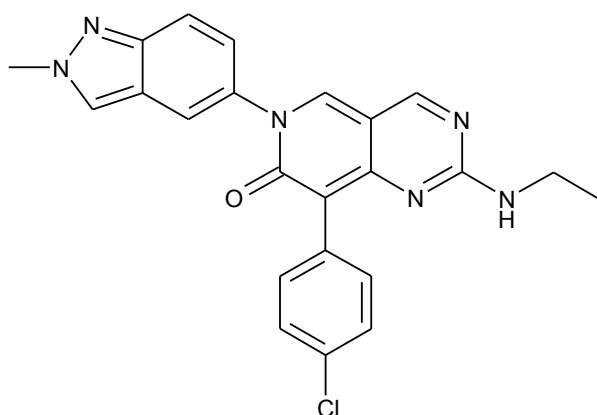
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,58 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17-4,04 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,72-0,63 (м, 2H). РХ-МС: m/z 488 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(етиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6g)



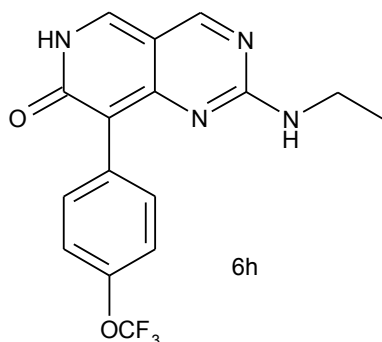
8-(4-Хлорфеніл)-2-(етиламіно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он (6g) синтезували з етанаміну за допомогою загальної методики III (стадії D, E). РХ-МС: m/z 301 $[M+H]^+$.

5 Приклад 169: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(етиламіно)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-ону



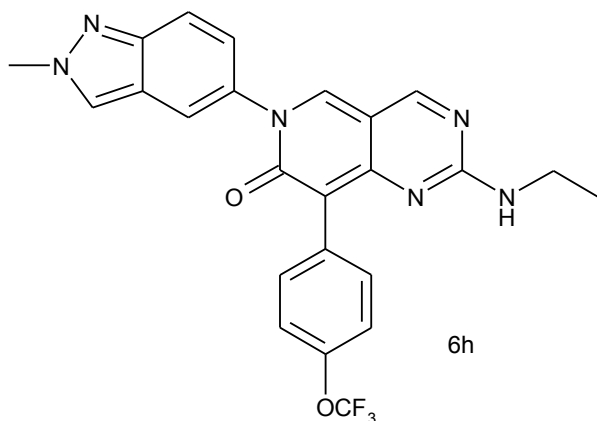
10 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6g і 5-бром-2-метил-2Н-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-діамін, Cs_2CO_3 , 1,4-діоксан, 100 °C).

15 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8,86 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,07 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 1,11 (т, $J=7,2$ Гц, 1H) РХ-МС: m/z 431 $[M+H]^+$.
Одержання 2-(етиламіно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-ону (6h)



20 2-(Етиламіно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)-піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он (6h) синтезували з метил-2-(4-(трифторметокси)феніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 351 $[M+H]^+$.

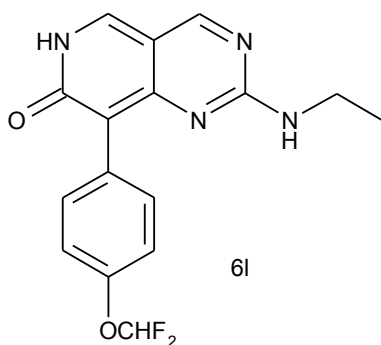
25 Приклад 170: Одержання 2-(етиламіно)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-8-(4-(трифторметокси)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6h і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

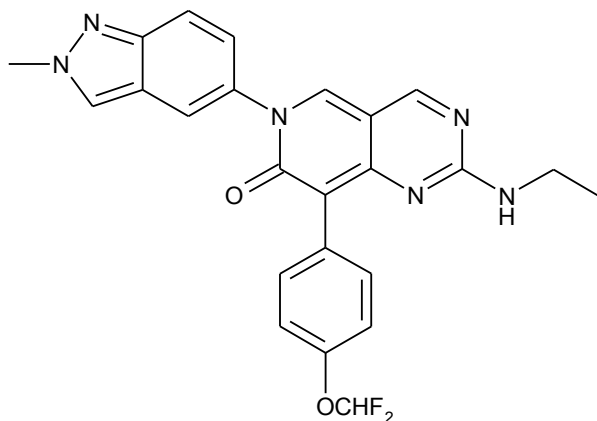
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,09 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 1,10 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 481 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(етиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6i)



8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-(етиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6i) синтезували з метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 333 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(етиламіно)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 171)

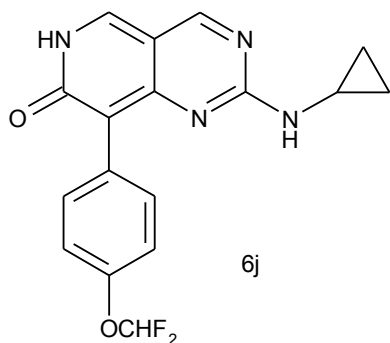


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6i і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-

діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

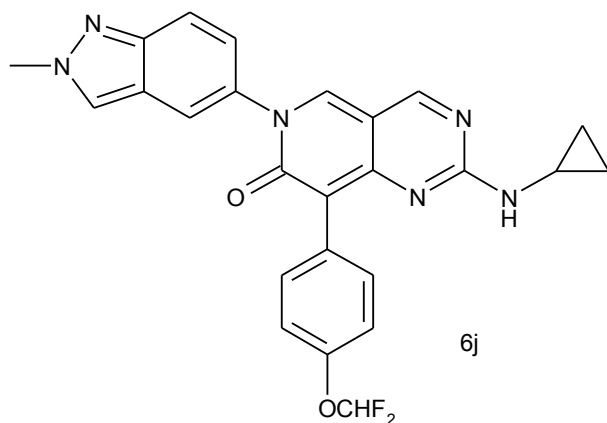
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,04 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,31-3,15 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

Одержання 2-(циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6j)



2-(Циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6j) синтезували з циклопропанаміну за допомогою загальної методики III (стадії D, E). РХ-МС: m/z 345 [M+H]⁺.

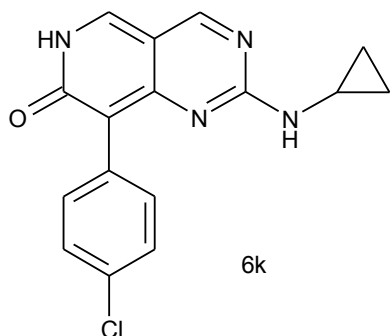
Приклад 172: Одержання 2-(циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6j і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

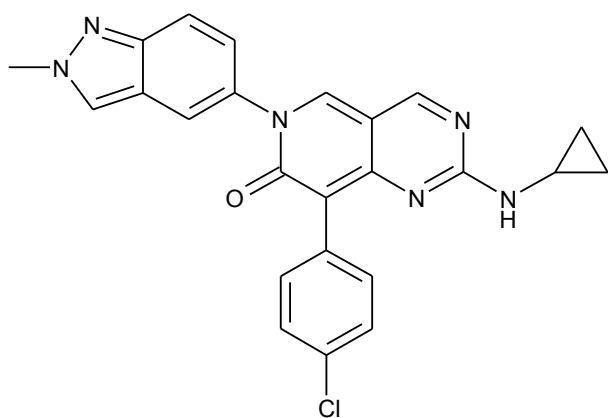
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,97-7,87 (м, 3H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 2,87-2,76 (м, 1H), 0,77-0,70 (м, 2H), 0,66-0,58 (м, 2H). РХ-МС: m/z 475 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(циклопропіламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6k)



8-(4-Хлорфеніл)-2-(циклопропіламіно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он (6k) синтезували з циклопропанаміну за допомогою загальної методики III (стадії D, E). РХ-МС: m/z 313 $[M+H]^+$.

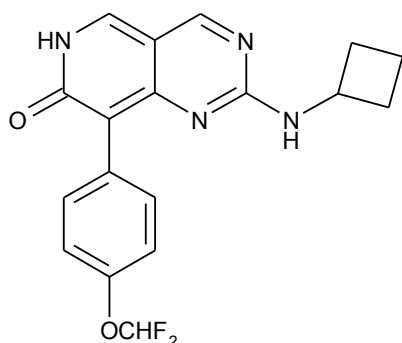
5 Приклад 173: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(циклопропіламіно)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-ону



10 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6k і 5-бром-2-метил-2Н-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, N^1,N^2 -диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °С).

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,22 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 7,88 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,85 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,70 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,33 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1Н), 4,23 (с, 3Н), 2,82-2,73 (м, 1Н), 0,73-0,64 (м, 2Н), 0,59-0,53 (м, 2Н). РХ-МС: m/z 443 $[M+H]^+$.

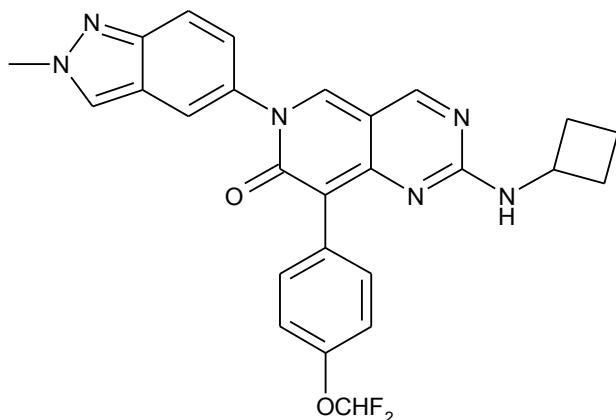
Одержання 2-(циклобутиламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-ону (6l)



20

2-(Циклобутиламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он (6l) синтезували з циклобутанаміну за допомогою загальної методики III (стадії D, E). РХ-МС: m/z 359 $[M+H]^+$.

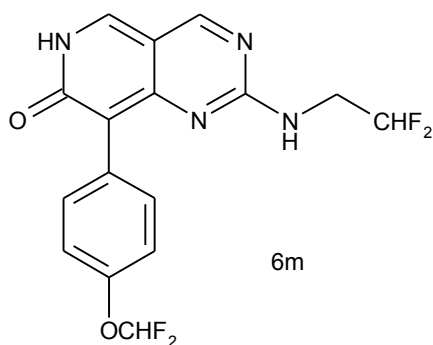
25 Приклад 174: Одержання 2-(циклобутиламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6l і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб А (CuI, ¹N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,86 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,23-4,11 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 2H), 2,09-1,93 (м, 2H). РХ-МС: m/z 489 [M+H]⁺.

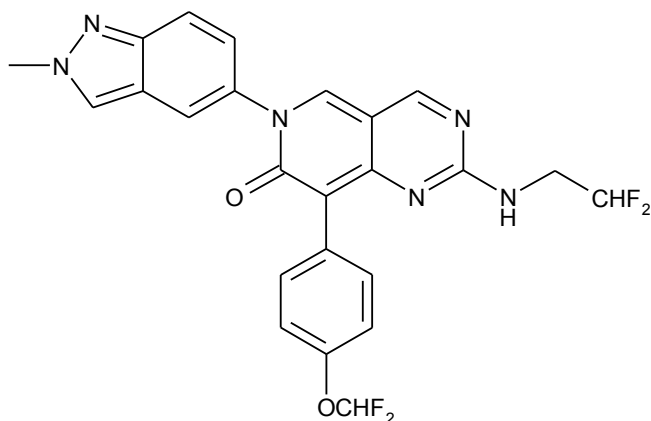
Одержання 2-((2,2-дифторетил)аміно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6m)



6m

2-((2,2-Дифторетил)аміно)-8-(4-(дифторметокси)-феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6m) синтезували з 2,2-дифторетанаміну за допомогою загальної методики III (стадії D, E). РХ-МС: m/z 369 [M+H]⁺.

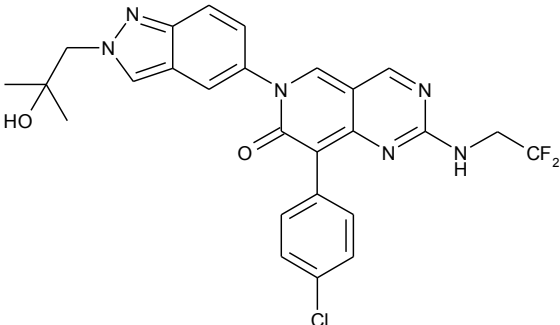
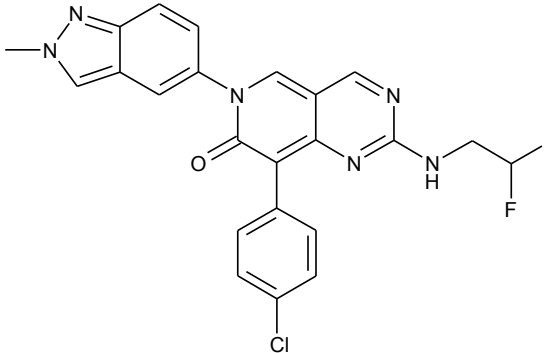
Приклад 175: Одержання 2-((2,2-дифторетил)аміно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6m і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики III, спосіб A (CuI, N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-діамін, CsF, 1,4-діоксан, 100 °C).

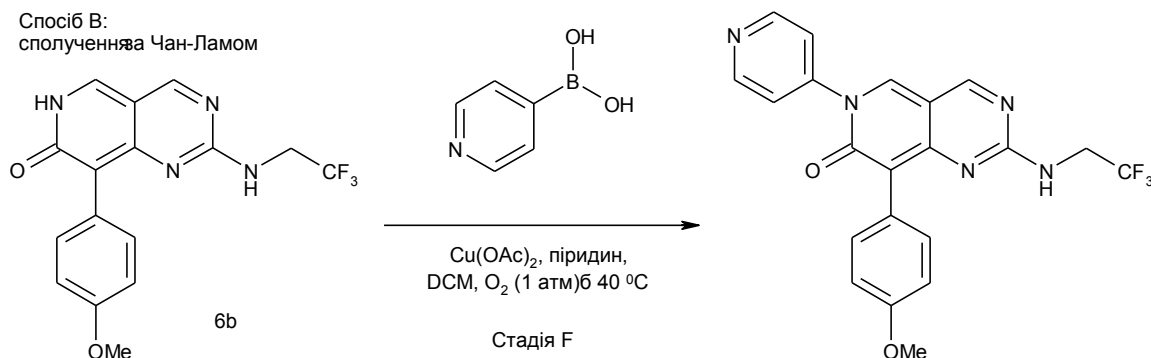
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 3H), 7,32 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,12 (тт, J_{HF}=56,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,60 (дт, J_{HF}=14,8 Гц, 4,0 Гц, 2H). PX-МС: m/z 499 [M+H]⁺.

Наступні сполуки синтезували за допомогою загальної методики III, спосіб A:

101-A	 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (синтезували з 8-(4-хлорфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону і 1-(5-бром-2H-індазол-2-іл)-2-метилпропан-2-олу (посилання: Organic Letters, 16 (11), 3114-3117; 2014))	ЖХ-МС (ESI): m/z 543 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (співвідношення таутомерів 7:1) δ 9,05 (с, 0,15H), 8,99 (с, 0,15H), 8,97 (с, 0,85H), 8,93 (с, 0,85H), 8,59 (т, J=6,5 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1,75H), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 0,25H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 0,25H), 7,36 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1,75H), 7,34-7,31 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,23 (с, 0,25H), 4,08 (пент, J=9,3 Гц, 1,75H), 1,13 (с, 6H).
102-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2-дифторетиламіно)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 467 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц,) δ 8,94 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 6,8 Гц, 3H), 7,41-7,27 (м, 3H), 6,12 (тт, J_{HF}=56,3, J=4,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,70-3,54 (м, 2H). (співвідношення таутомерів 10:1. Наведені тільки основні піки)

10

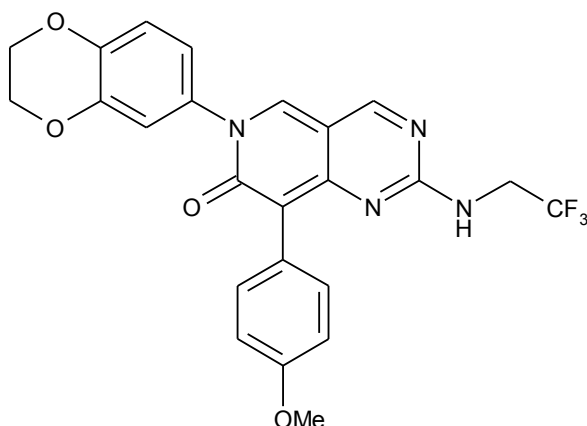
Стадія F: (спосіб B: сполучення за Чан-Ламом). 8-(4-метоксифеніл)-6-(піридин-4-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 176)



Приклад 176: Суміш 8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (70,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 еквів.), піридин-4-ілборонової кислоти (50,0 мг, 0,4 ммоль, 2,0 еквів.), ацетату міді(II) (73,0 мг, 0,4 ммоль, 2,0 еквів.) і піридину (63,0 мг, 0,8 ммоль, 4,0 еквів.) в DCM (3,0 мл) перемішували при 40 °C протягом ночі в атмосфері O₂. Після цього реакційну суміш розбавляли DCM (10,0 мл), промивали H₂O (10 мл × 3), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-метоксифеніл)-6-(піридин-4-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,82 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,48 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,81 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,19-4,08 (м, 2H), 3,82 (с, 3H). РХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

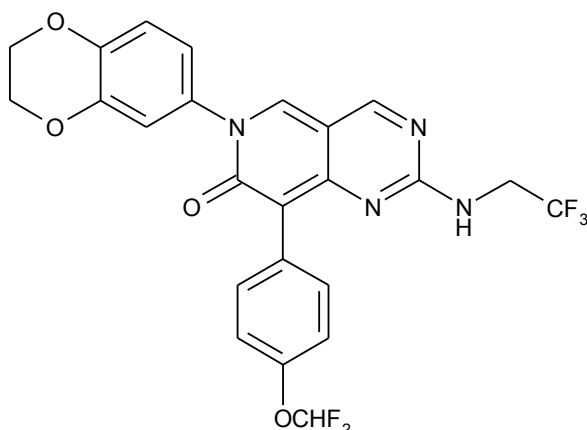
Приклад 177: Одержання 6-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6b і (2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики III, спосіб В (Cu(OAc)₂, піридин, DCM, O₂ (1 атм), 40 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,49 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,32 (с, 4H), 4,15-4,01 (м, 2H), 3,78 (с, 3H). РХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

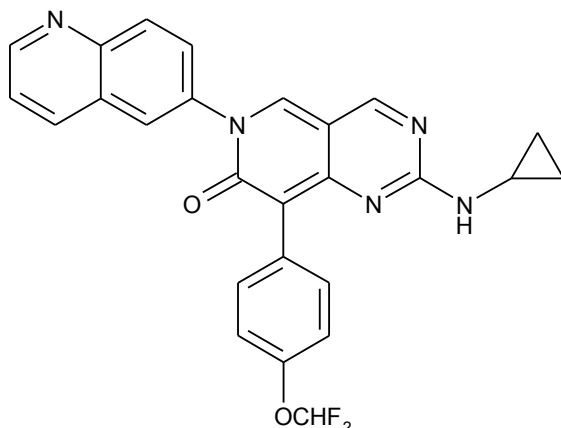
Приклад 178: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6c і (2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики III, спосіб В (Cu(OAc)₂, піридин, DCM, O₂ (1 атм), 40 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,56 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,12-7,01 (м, 2H), 4,31 (с, 4H), 4,12-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 521 [M+H]⁺.

Приклад 179: 2-(циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

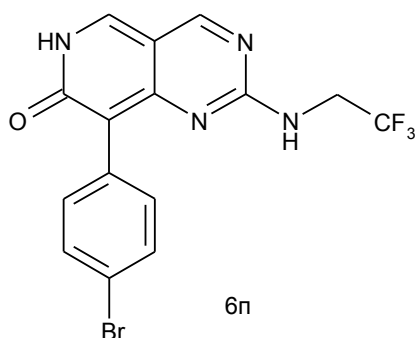


5

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6j і хінолін-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики III, спосіб В ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, DCM, O_2 (1 атм), 40°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,02 (дд, $J=4,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,66 (дд, $J=8,8$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,26 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,83-2,74 (м, 1H), 0,74-0,65 (м, 2H), 0,62-0,53 (м, 2H). РХ-МС: m/z 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

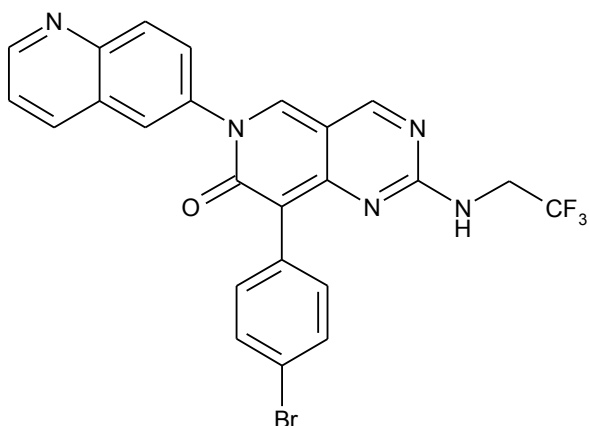
Одержання 8-(4-бромфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (6n)



6n

8-(4-Бромфеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (6n) синтезували з метил-2-(4-бромфеніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-Е). РХ-МС: m/z 399, 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

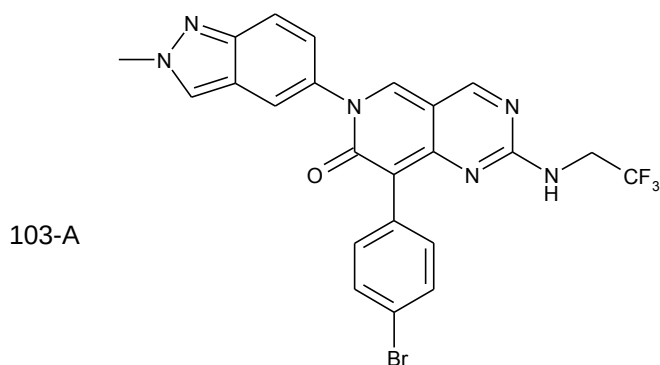
Приклад 180: Одержання 8-(4-бромфеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 6п і хінолін-6-ілборонової
кислоти за допомогою загальної методики III, спосіб В ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, DCM, O_2 (1 атм),
40 °C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,68 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 3H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,17-4,03 (м, 2H). РХ-МС: m/z 526, 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Наступну сполуку синтезували за допомогою загальної методики III (альтернативний шлях;
стадії G-J):



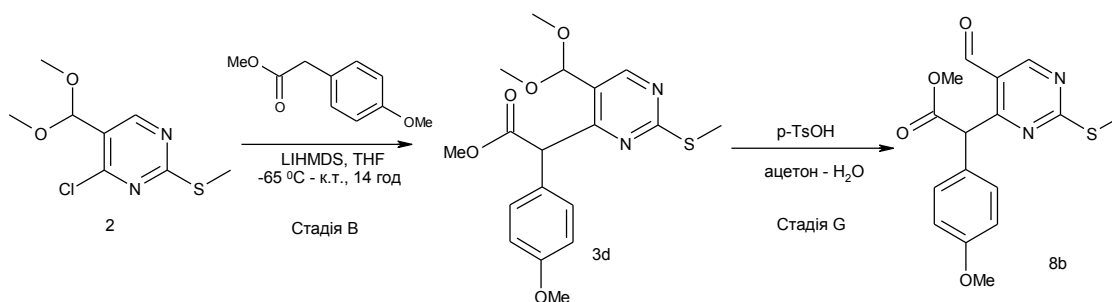
ЖХ-МС (ESI): m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

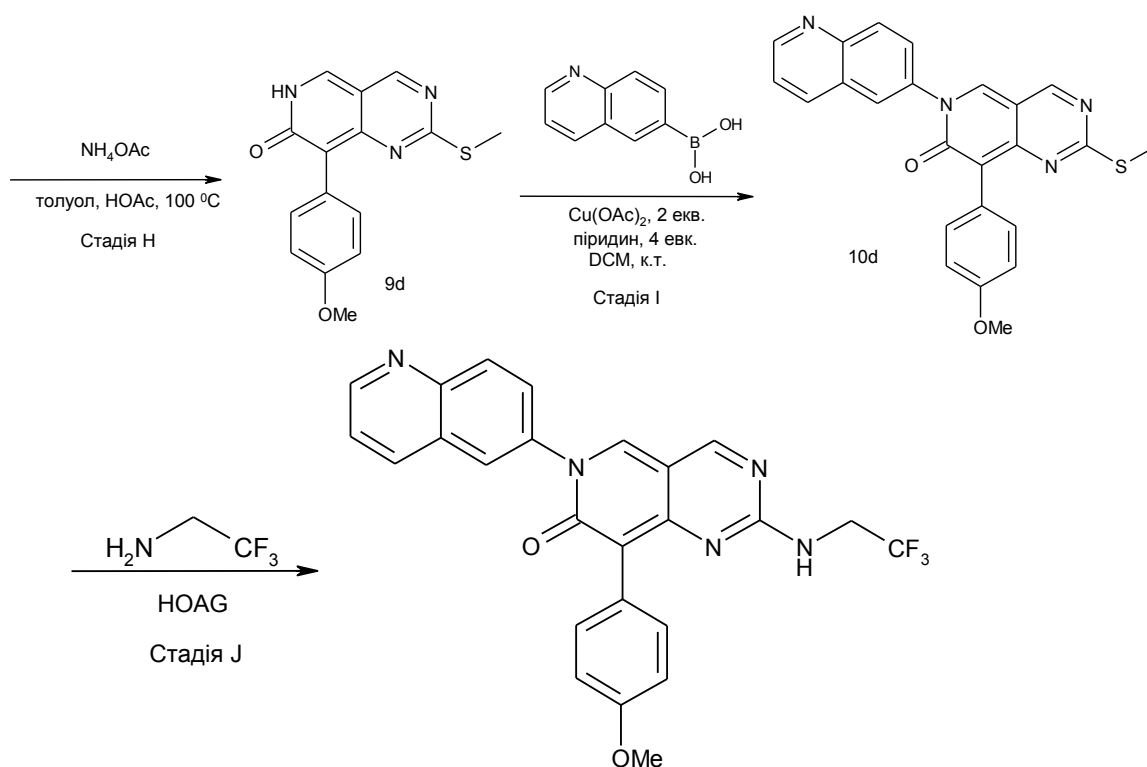
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,82 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J=9,1$, 2,0 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 4,05 (кв, $J=9,6$ Гц, 2H).

(співвідношення таутомерів 6:1. Наведені тільки основні піки)

8-(4-бромфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

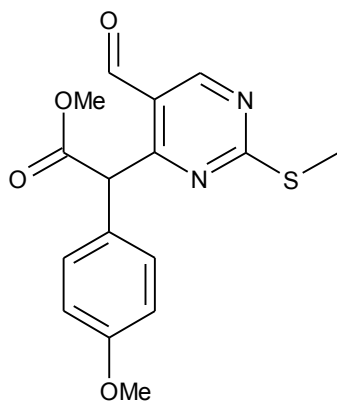
Одержання Прикладу 181:





Стадія G: метил-2-(5-форміл-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетат

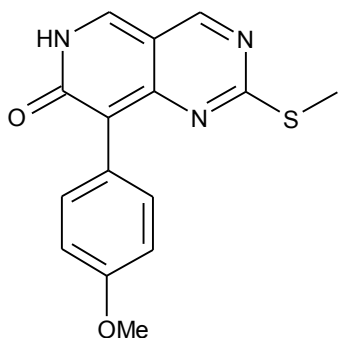
5



До розчину метил-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетату (570 мг, 1,5 ммоль 1,0 еквів.) в ацетоні/ H_2O (5,0/5,0 мл) додавали $p\text{-TsOH}$ (77 мг, 0,45 ммоль, 0,3 еквів.). Потім суміш перемішували при $70\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 2 год. Одержану суміш екстрагували DCM. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах вакууму з одержанням цільового продукту (450 мг, вихід 90 %) у вигляді жовтого масла. ЖХ-МС (ESI): m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія H: 8-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

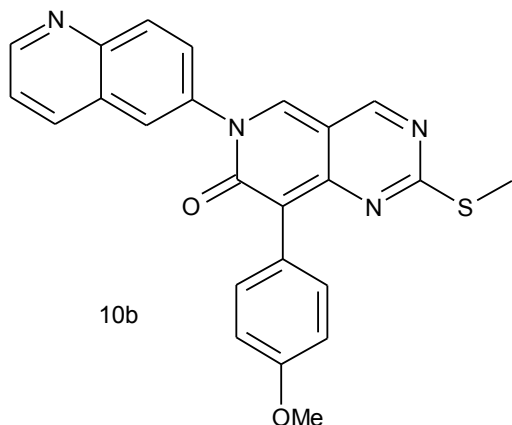
15



До суміші 2-(5-форміл-2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетату (450 мг, 1,35 ммоль, 1,0 еквів.) в толуолі/HOAc (5,0/5,0 мл) додавали NH₄OAc (2,7 г, 350,6 ммоль, 26,0 еквів.).

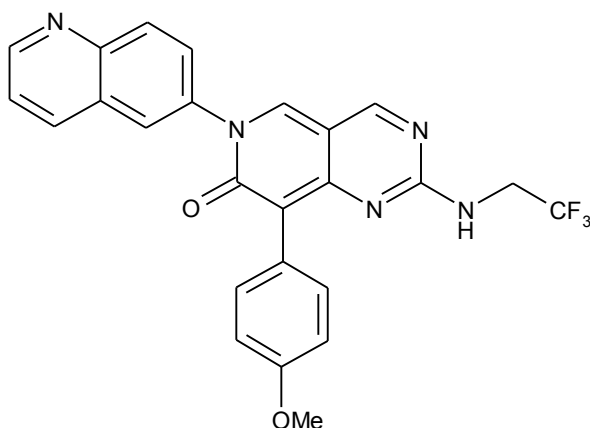
- 5 Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 5 год. У цей момент часу суміш концентрували в умовах вакууму і розбавляли DCM і H₂O. Водний шар екстрагували DCM (10,0 мл × 2), об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи (DCM/MeOH=150:1~50:1) з одержанням цільового продукту (180 мг, вихід 44 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 300 [M+H]⁺.

10 Стадія I: 8-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



- 15 До розчину 8-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (210,0 мг, 0,7 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (5,0 мл) додавали хінолін-6-ілборонову кислоту (240 мг, 1,4 ммоль, 2,0 еквів.), Cu(OAc)₂ (250 мг, 1,4 ммоль, 2,0 еквів.) і піридин (221 мг, 2,8 ммоль, 4,0 еквів.). Суміш перемішували при 40 °С в атмосфері O₂ (1 атм) протягом ночі. Розчинник видаляли в умовах вакууму, і розбавляли залишок DCM і H₂O. Водний шар екстрагували DCM (10,0 мл × 2), об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням коричневого масла.
- 20 Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи (DCM/MeOH=200:1~50:1) з одержанням цільового продукту (250 мг, вихід 83 %) у вигляді коричневої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 427 [M+H]⁺.

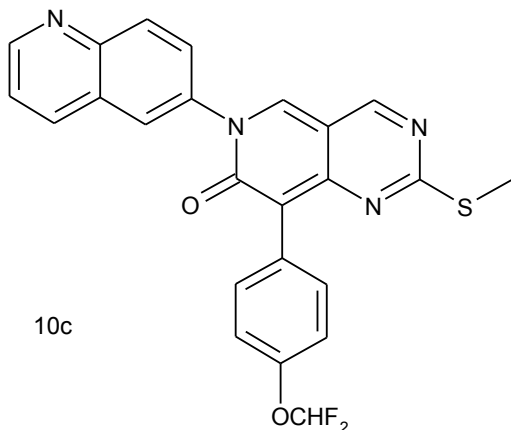
- 25 Стадія J: 8-(4-метоксифеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 181)



До розчину 8-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (63 мг, 0,15 ммоль, 1,0 еквів.) в HOAc (1,0 мл) додавали 2,2,2-трифторетанамін (300 мг, 3,0 ммоль, 20,0 еквів.). Потім суміш герметизували і перемішували при 100 °C протягом ночі. Одержану суміш концентрували з одержанням коричневого масла і очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-(4-метоксифеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 181)

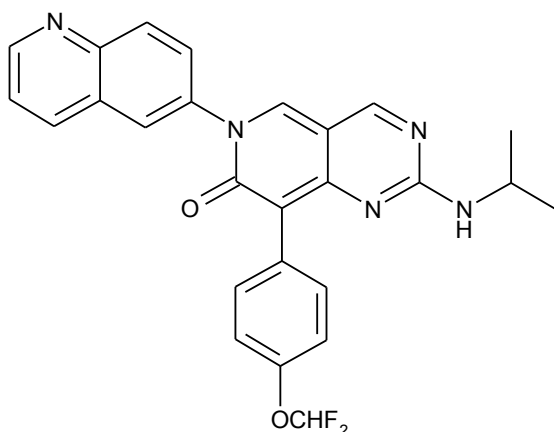
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,28-8,16 (м, 3H), 7,95 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,51 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,74 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,16 (кв, J=8,3 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H). PX-МС: m/z 478 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(метилтіо)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (10с)



8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-(метилтіо)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он (10с) синтезували з метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В, G-J). PX-МС: m/z 463 [M+H]⁺

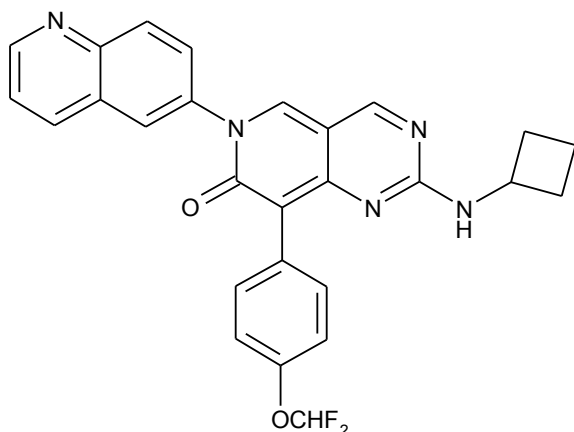
Приклад 182: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(ізопропіламіно)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10с і пропан-2-аміну відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (НОАс, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,02 (дд, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H) 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,00-3,90 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 6H). РХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

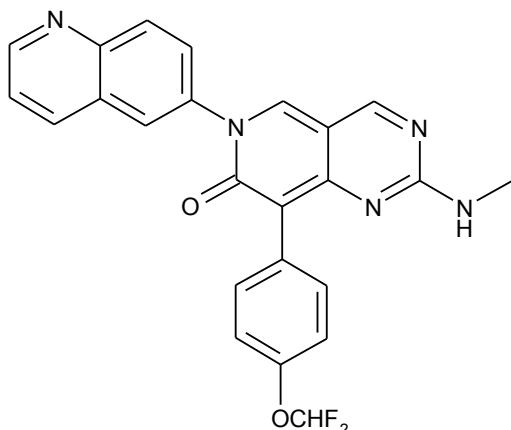
Приклад 183: 2-(циклобутиламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10с і циклобутанаміну відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (НОАс, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,25-4,12 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H). РХ-МС: m/z 486 [M+H]⁺.

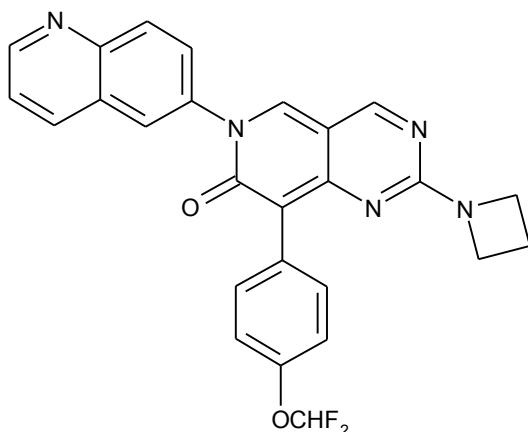
Приклад 184: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(метиламіно)-6-(хінолін-6-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10с і метиламіну гідрохлориду відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (HOAc, 100 °C).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,02 (дд, J=4,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,07-8,02 (м, 1H), 7,93 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 2,82 (д, J=5,6 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

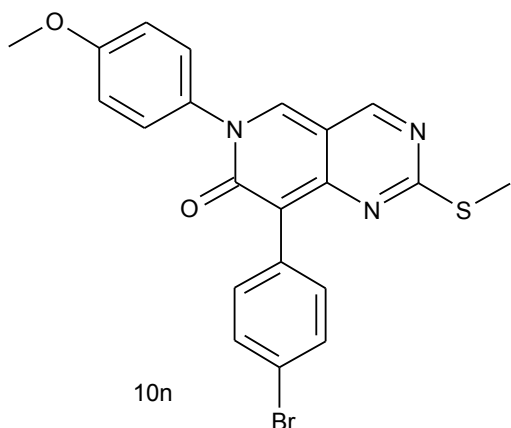
10 Приклад 185: 2-(азетидин-1-іл)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



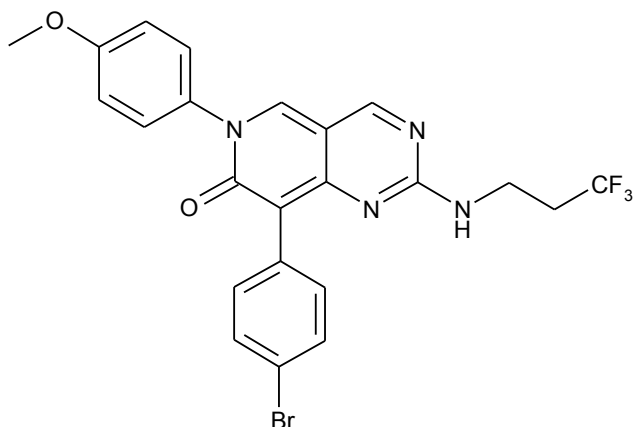
15 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10с і азетидину відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (HOAc, 100 °C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,02 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,945 (с, 1H), 8,944 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,26 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,24 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,06 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,36-2,25 (м, 2H). РХ-МС: m/z 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Одержання 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (10n)



8-(4-Бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он (10n)
 5 синтезували з метил-2-(4-бромфеніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії B, G-J). РХ-МС: m/z 454, 456 $[M+H]^+$
 Приклад 186: Одержання 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((3,3,3-трифторпропіл)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону



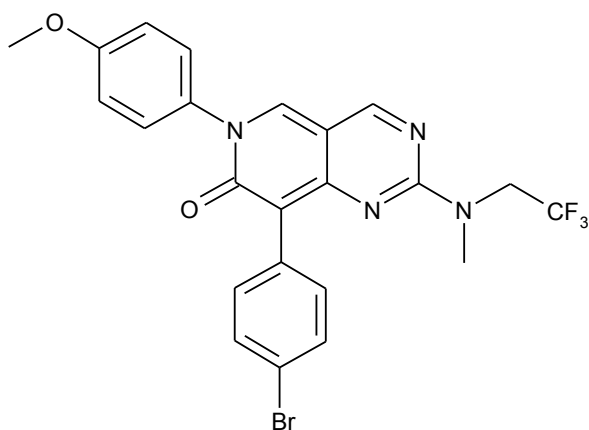
10

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10n і 3,3,3-трифторпропан-1-аміну гідрохлориду відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (НОАс, 100 °C).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,74 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,65 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,50-2,36 (м, 2H). РХ-МС: m/z 519, 521 $[M+H]^+$.

15

Приклад 187: 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(метил(2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он



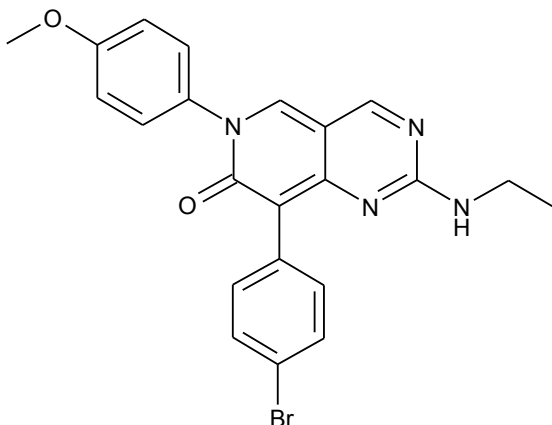
20

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10n і 2,2,2-трифтор-N-

метилетанаміну відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (НОАс, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ основний ізомер: 9,01 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,66 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,15 (с, 3H). міно́рний ізомер: 9,07 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 4H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,46 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,33 (с, 3H). Співвідношення двох ізомерів 2:1. РХ-МС: m/z 519, 521 [M+H]⁺.

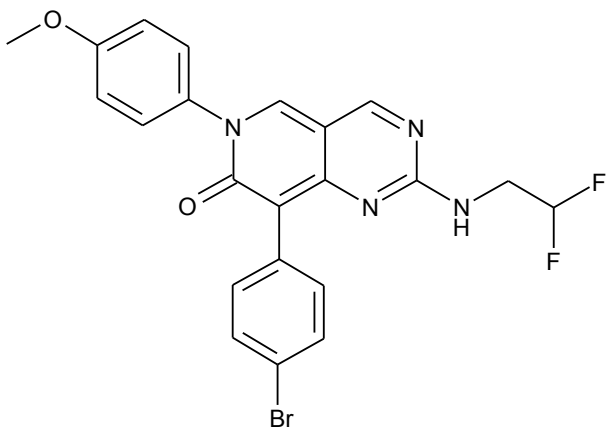
Приклад 188: 8-(4-бромфеніл)-2-(етиламіно)-6-(4-метоксифеніл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10n і етиламіну гідрохлориду відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (НОАс, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,06 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,29-3,17 (м, 2H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 451, 453 [M+H]⁺.

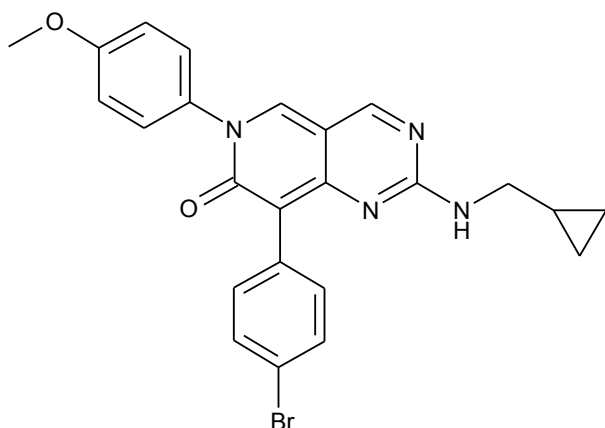
Приклад 189: 8-(4-бромфеніл)-2-((2,2-дифторетил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10n і 2,2-дифторетанаміну відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (НОАс, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,37 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,11 (тт, J_{HF}=56,2 Гц, 4,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,60 (тт, J=14,4 Гц, 4,4 Гц, 2H). РХ-МС: m/z 487, 489 [M+H]⁺.

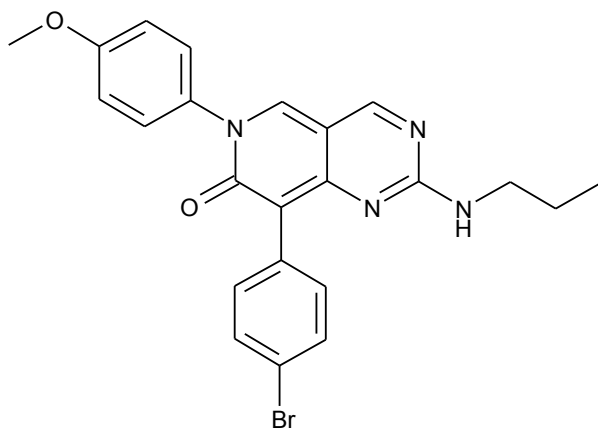
Приклад 190: 8-(4-бромфеніл)-2-((циклопропілметил)аміно)-6-(4-метоксифеніл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10n і циклопропілметанаміну відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (HOAc, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,16 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,11 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,10-0,95 (м, 1H), 0,44-0,32 (м, 2H), 0,18-0,07 (м, 2H). PX-МС: m/z 477, 479 [M+H]⁺.

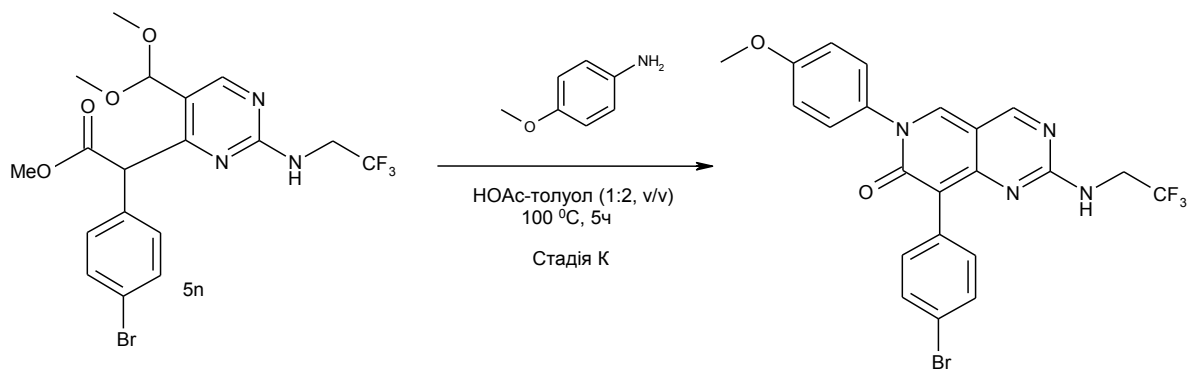
Приклад 191: 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(пропіламіно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



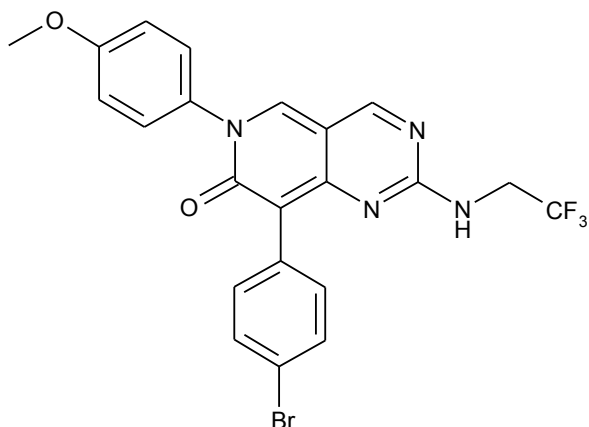
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 10n і 1-амінопропану гідрохлориду відповідно до методики Прикладу 181, стадія J (HOAc, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,22-3,12 (м, 2H), 1,59-1,44 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: m/z 465, 467 [M+H]⁺.

Одержання Прикладу 192



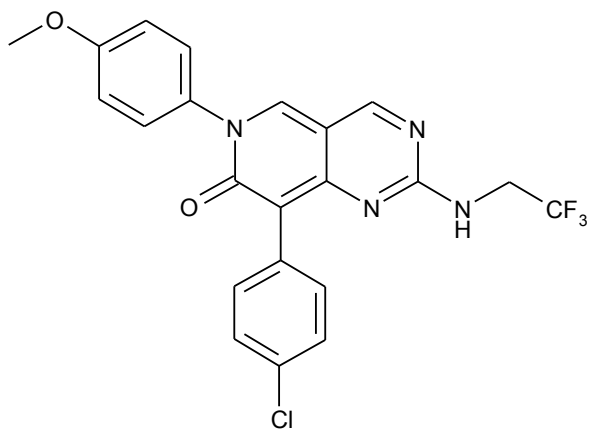
Стадія К: 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 192)



Суміш метил-2-(4-бромфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетату (800 мг, 1,67 ммоль, 1,0 еквів.; одержаного відповідно до методики Прикладу 123, стадії B-D), 4-метоксіаніліну (410 мг, 3,34 ммоль, 2,0 еквів.), АсОН (4,0 мл), толуолу (8,0 мл) і 0,8 мл води перемішували при 100 °С протягом 5 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 192)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,16-4,00 (м, 2H), 3,84 (с, 3H). ЖХ-МС (ESI): m/z 505, 507 [M+H]⁺.

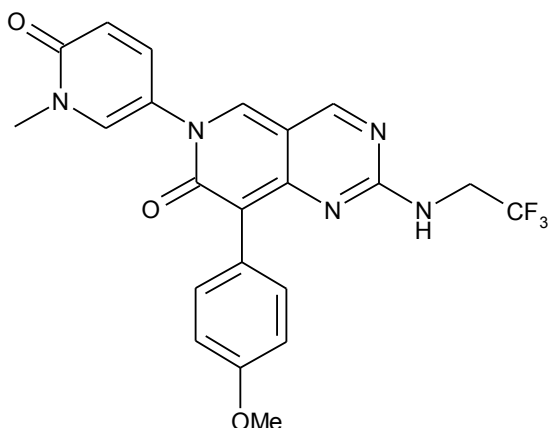
Приклад 193: 8-(4-хлорфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5a і 4-метоксіаніліну відповідно до методики Прикладу 192, стадія K (НОАс-толуол, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41-7,32 (м, 4H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,76 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,18-4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 461 [M+H]⁺.

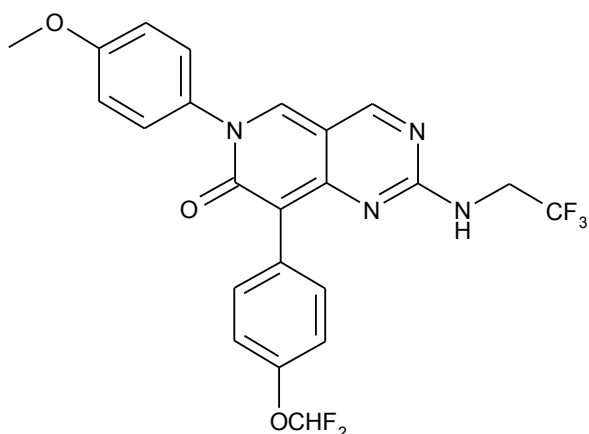
Приклад 194: 8-(4-метоксифеніл)-6-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5b і 5-аміно-1-метилпіридин-2(1H)-ону відповідно до методики Прикладу 192, стадія К (НОАс-толуол, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,4 Гц, 2H), 6,68 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,60 (с, 3H). РХ-МС: m/z 458 [M+H]⁺.

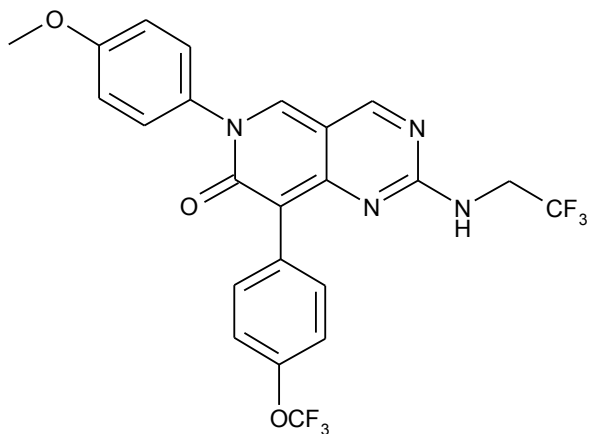
Приклад 195: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5c і 4-метоксіаніліну відповідно до методики Прикладу 192, стадія К (НОАс-толуол, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (т, J_{HF}=74,6 Гц, 1H), 5,95 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,17-4,02 (м, 2H), 3,86 (с, 3H). РХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

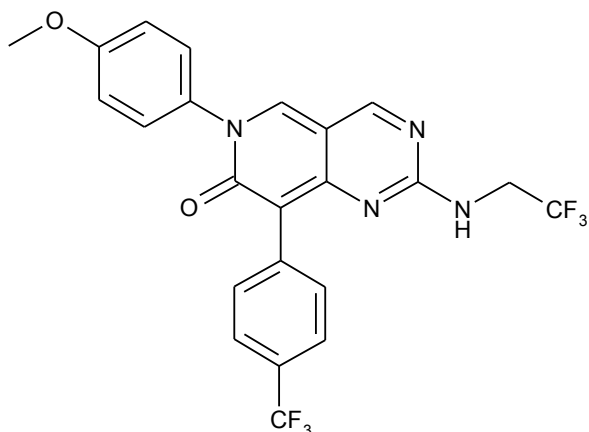
Приклад 196: 6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5d і 4-метоксіаніліну відповідно до методики Прикладу 192, стадія К (НОАс-толуол, 100 °С).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,76 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 511 [M+H]⁺.

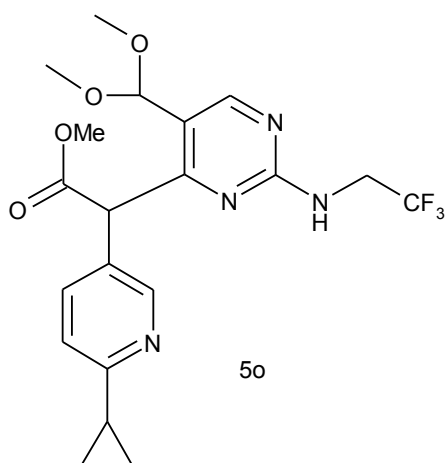
Приклад 197: 6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметил)феніл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5e і 4-метоксіаніліну відповідно до методики Прикладу 192, стадія К (НОАс-толуол, 100 °С).

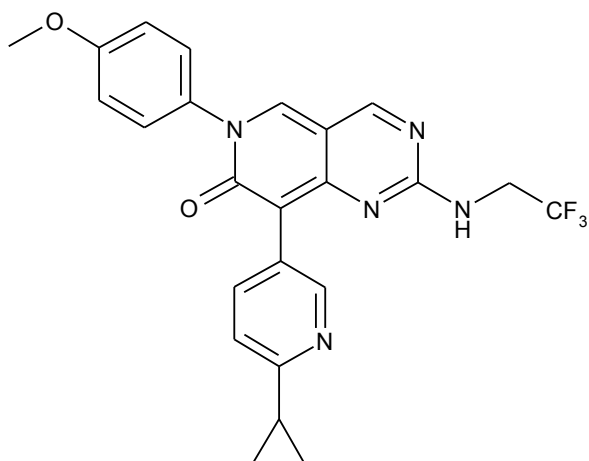
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,93 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,76 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,16-4,04 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 495 [M+H]⁺.

Одержання метил-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетату (5o)



Метил-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетат (5o) синтезували з метил-2-(6-циклопропілпіридин-3-іл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії В-D). РХ-МС: m/z 441 [M+H]⁺

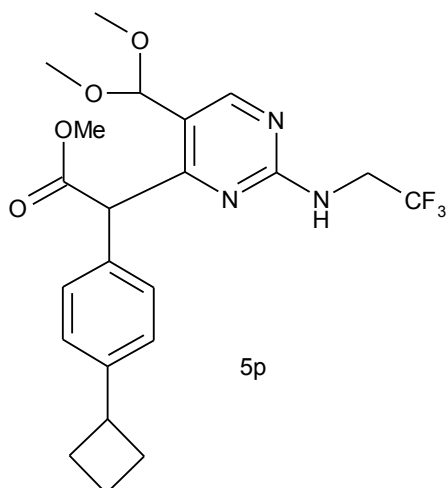
Приклад 198: 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5o і 4-метоксіаніліну відповідно до методики Прикладу 192, стадія K (HOAc-толуол, 100 °C).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,58 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=8,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 1H), 0,97-0,90 (м, 4H). PX-МС: m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

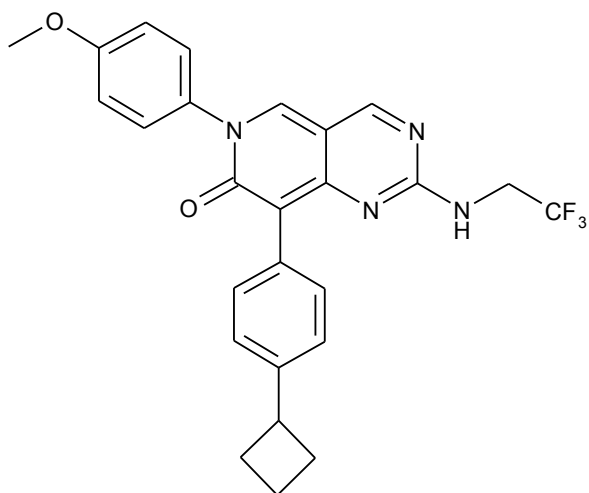
10 Одержання метил-2-(4-циклобутилфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетату (5p)



5p

15 Метил-2-(4-циклобутилфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)ацетат (5p) синтезували з метил-2-(4-циклобутилфеніл)ацетату за допомогою загальної методики III (стадії B-D). PX-МС: m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$

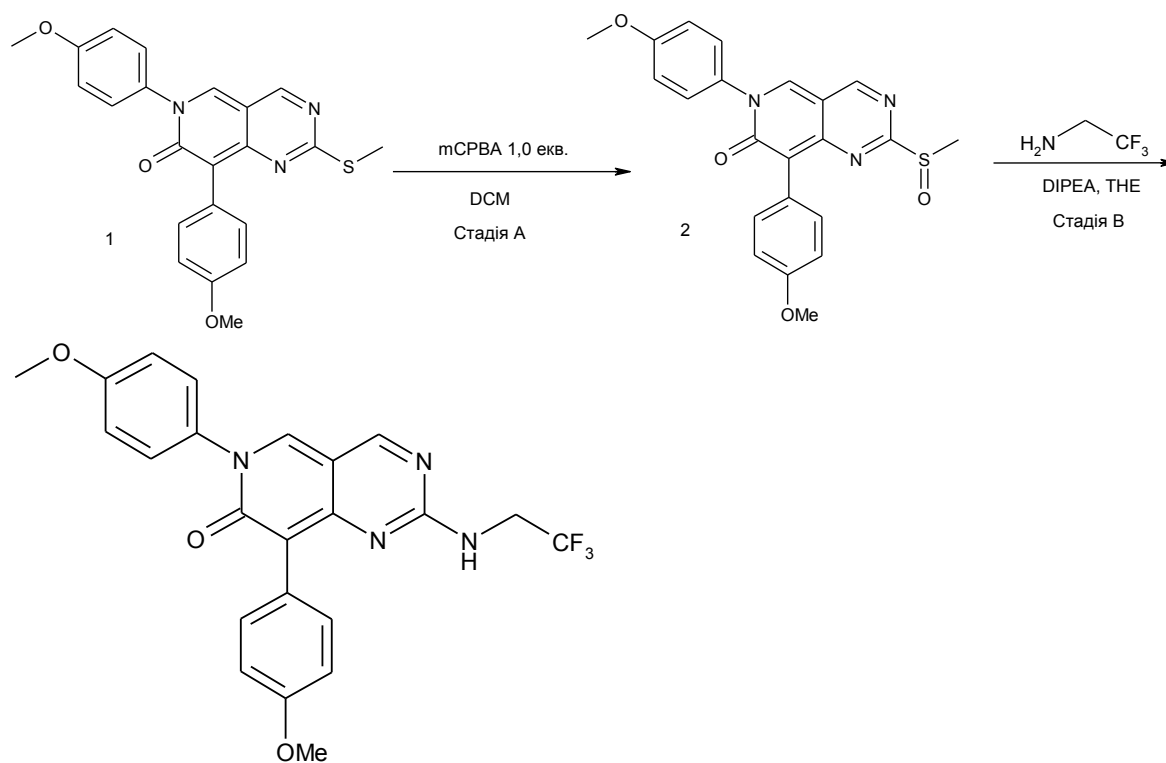
8-(4-Циклобутилфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 199)



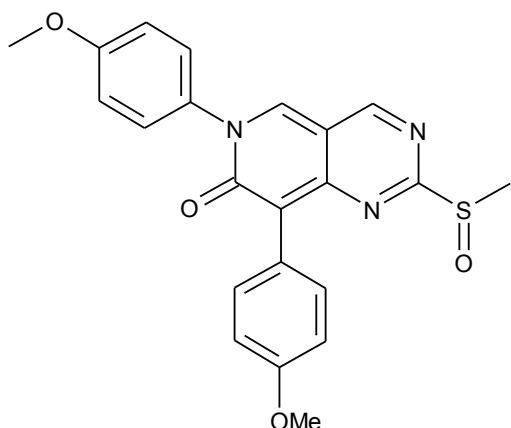
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 5p і 4-метоксіаніліну відповідно до методики Прикладу 192, стадія K (HOAc-толуол, 100 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,49 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 1H), 2,37-2,24 (м, 2H), 2,19-2,04 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H). PX-МС: m/z 481 [M+H]⁺.

Одержання Прикладу 200

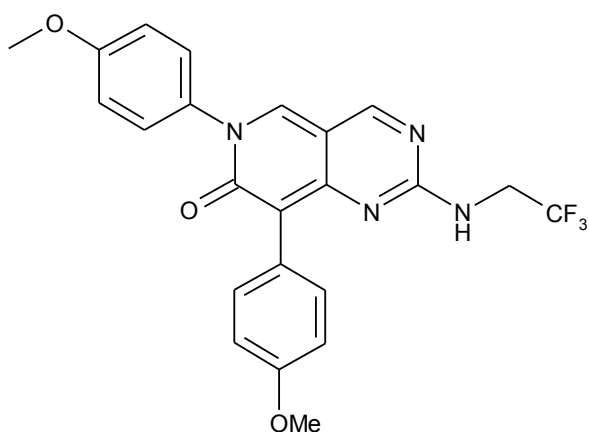


Стадія А: 6,8-біс(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфініл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он



До розчину 6,8-біс(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (180 мг, 0,4 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (15 мл) додавали mCPBA (76 мг, 0,4 ммоль, 1,0 еквів.) при -5 °C. Потім суміш перемішували при -5 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли в умовах вакууму, і очищали одержану суміш методом препаративної ТШХ (РЕ/ЕА=1/4) з одержанням 6,8-біс(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфініл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (65 мг, вихід 35 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 422 $[M+H]^+$.

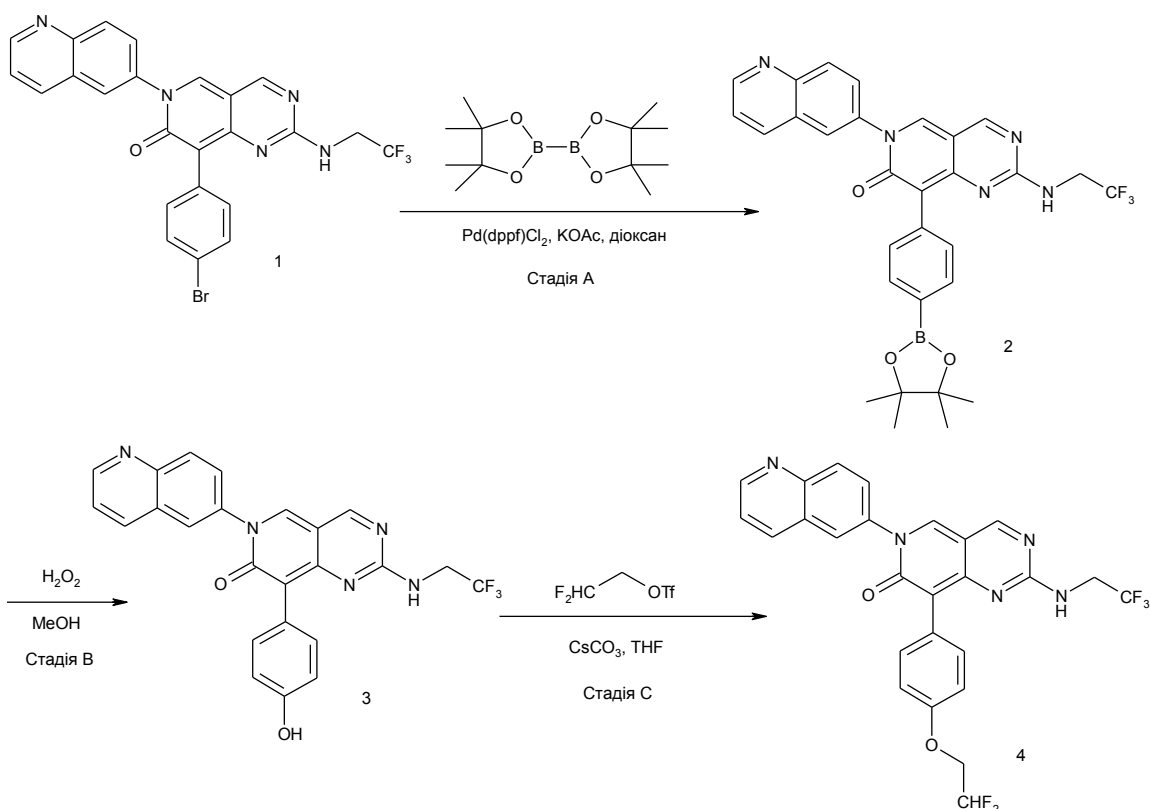
Стадія В: 6,8-біс(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он (Приклад 200)



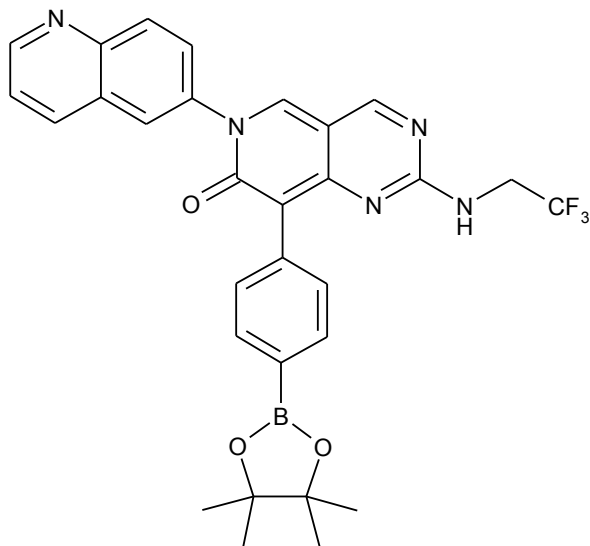
До розчину 6,8-біс(4-метоксифеніл)-2-(метилсульфініл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (65 мг, 0,15 ммоль, 1,0 еквів.), DIPEA (10,0 мг, 0,75 ммоль, 5 еквів.) в THF (3,0 мл) додавали 2,2,2-трифторетанамін (75 мг, 0,75 ммоль, 5 еквів.). Потім суміш перемішували при 25 °C протягом ночі, одержану суміш концентрували в умовах вакууму, після чого розбавляли DCM (10 мл) і H₂O (10 мл). Водний шар екстрагували DCM (10,0 мл × 2), і концентрували об'єднані органічні шари в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 6,8-біс(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 200).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,84 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84 (с, 3H). РХ-МС: m/z 457 $[M+H]^+$.

Одержання Прикладу 201

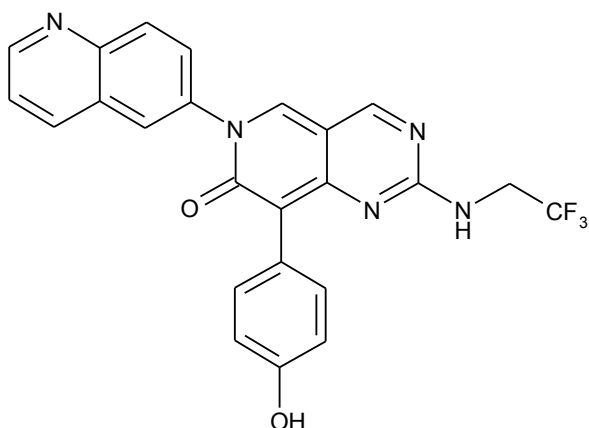


5 Стадія А: 6-(хінолін-6-іл)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



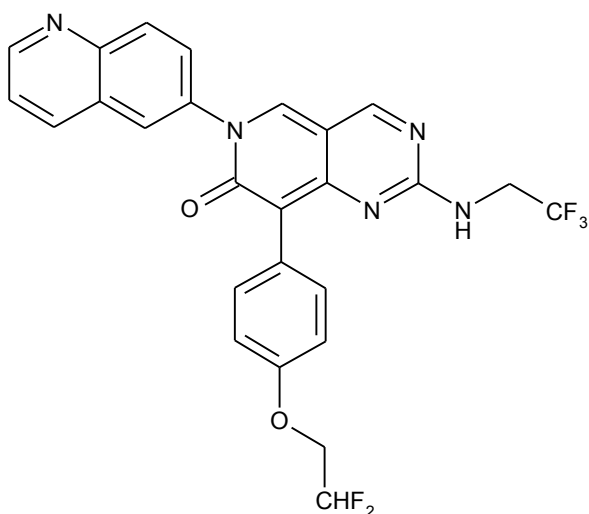
10 Суміш 8-(4-бромфеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 180, 160 мг, 0,3 ммоль, 1,0 еквів.), 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (116 мг, 0,46 ммоль, 1,5 еквів.), Pd(dppf)Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль, 0,1 еквів.) і KOAc (90 мг, 0,91 ммоль, 3,0 еквів.) в 1,4-діоксані (5,0 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі в атмосфері N₂. Суміш фільтрували через тонкий шар Celite®, і концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. Потім залишок додатково очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням цільового продукту (110 мг, вихід 63 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 574 [M+H]⁺.

15 Стадія В: 8-(4-гідроксифеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Суміш 6-(хінолін-6-іл)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 еквів.) і H₂O₂ (30 % водн., 350 мг, 3,49 ммоль, 20,0 еквів.) в MeOH (4,0 мл) перемішували при 0 °C протягом 1 год. Суміш розбавляли EtOAc (10,0 мл), і промивали NaS₂O₃ (нас. водн., 10,0 мл). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням 8-(4-гідроксифеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (75,0 мг, вихід 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували далі без додаткового очищення. РХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

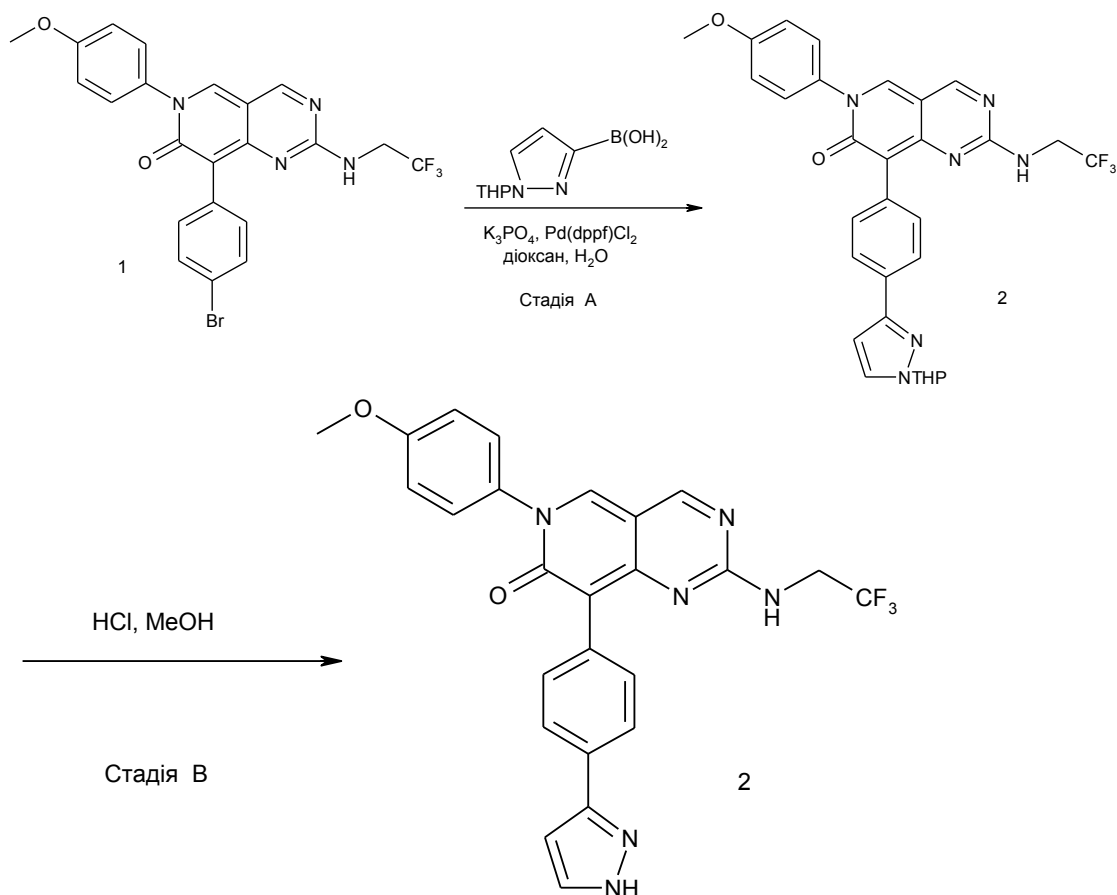
Стадія С: 8-(4-(2,2-дифторетокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 201)



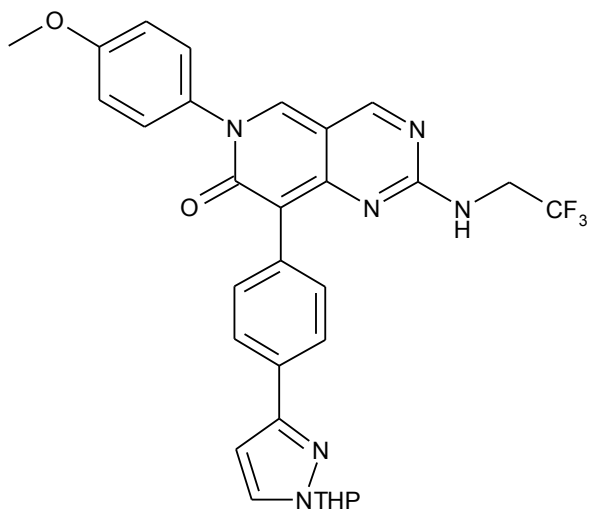
До суміші 8-(4-гідроксифеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (50,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 еквів.) в THF (3,0 мл) при 0 °C додавали 2,2-дифторетилтрифторметансульфонат (25,0 мг, 0,12 ммоль, 1,1 еквів.) і Cs₂CO₃ (70,0 мг, 0,22 ммоль, 2,0 еквів.), після чого одержану суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували додатково протягом 3 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали одержаний залишок методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-(2,2-дифторетокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 201).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 3H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=56,2 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,34 (т.кв, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): m/z 528 [M+H]⁺.

Одержання Прикладу 202



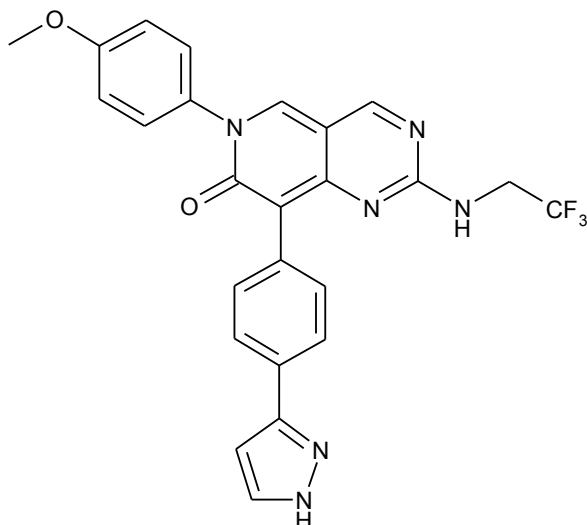
5 Стадія А: 6-(4-метоксифеніл)-8-(4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-3-іл)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он



10 Суміш 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-ону (Приклад 192, 70,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 еквів.), (1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-піразол-3-іл)боронової кислоти (77,0 мг, 0,3 ммоль, 3,0 еквів.), Pd(dppf)Cl₂ (8,0 мг, 0,01 ммоль, 0,1 еквів.) і K₃PO₄ (88,0 мг, 0,4 ммоль, 4,0 еквів.) в діоксані/H₂O (4/1, 5,0 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою (10,0 мл), екстрагували EtOAc (20,0 мл × 2), промивали сольовим розчином (10,0 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (PE/EA=5/1) з одержанням цільового продукту (70,0 мг, вихід 88 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: *m/z* 577 [M+H]⁺.

15

Стадія В: 8-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 202)

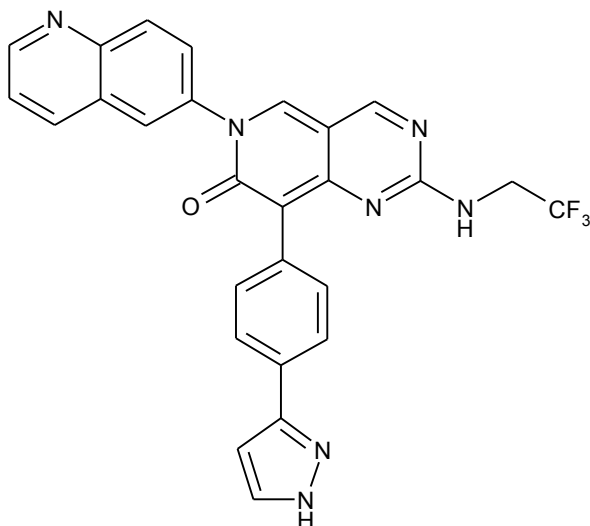


5

Суміш 6-(4-метоксифеніл)-8-(4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-3-іл)феніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 еквів.) і HCl (1 М водн., 0,3 мл, 3,0 еквів.) в MeOH (1,0 мл) перемішували при к.т. протягом 30 хвилин. Потім розчин концентрували, і очищали одержаний залишок методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 202).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,97 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,55 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,81-7,66 (м, 4H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,40-7,16 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,83 (с, 3H). РХ-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

Приклад 203: 8-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

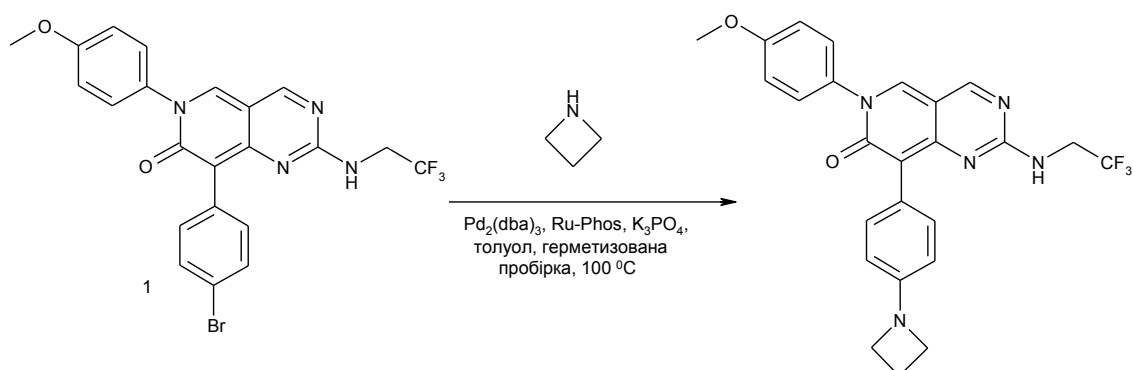


Вказану в заголовку сполуку синтезували з Прикладу 180 і 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу відповідно до методики Прикладу 202 (стадії А-В).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,63 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (розшир. с, 1H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,20-4,04 (м, 2H). РХ-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

Приклад 204: Одержання 8-(4-(азетидин-1-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-

трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону

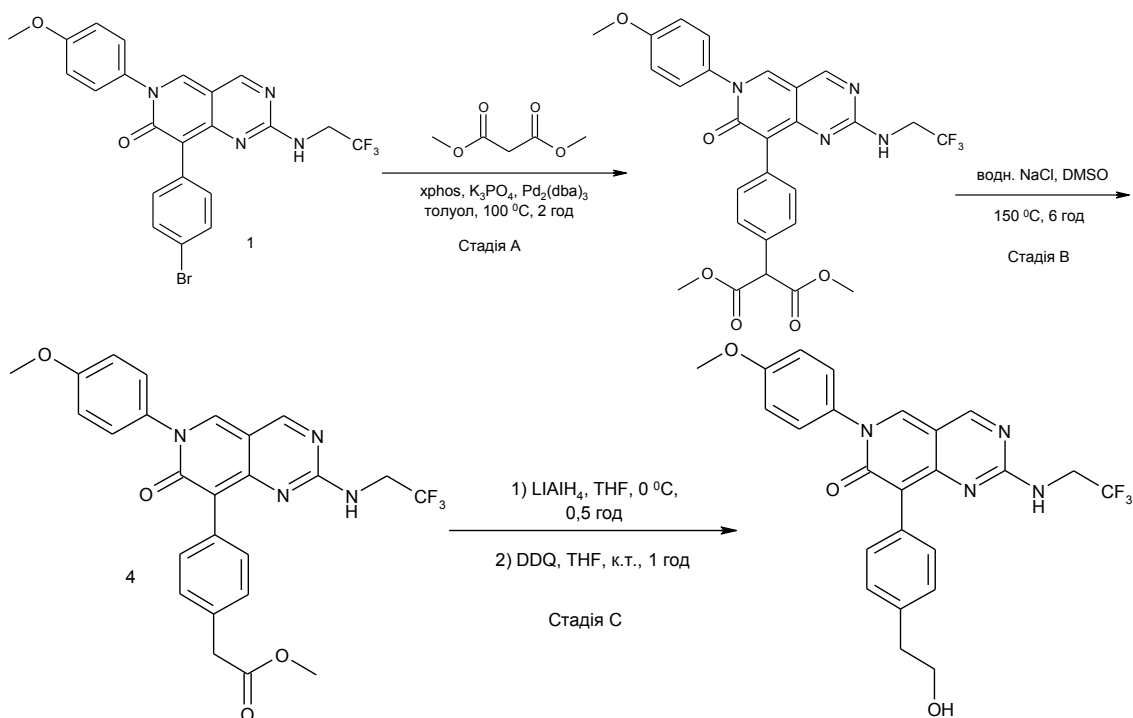


5 Суміш 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 192, 100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 еквів.), азетидину (114,0 мг, 2,0 ммоль, 10,0 еквів.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,0 мг, 0,02 ммоль, 0,1 еквів.), Ru-Phos (18,0 мг, 0,04 ммоль, 0,2 еквів.) і K_3PO_4 (127 мг, 0,6 ммоль, 3,0 еквів.) в толуолі (2,0 мл) перемішували при 100 °C в герметизованій пробірці протягом ночі в атмосфері азоту. Суміш концентрували, і очищали

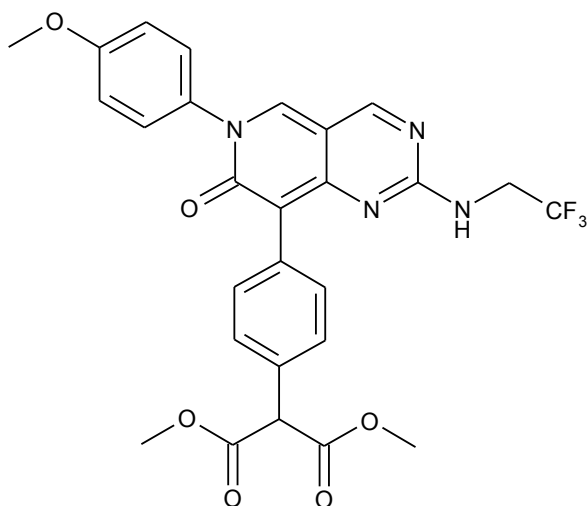
10 залишок методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-(азетидин-1-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 204).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,93 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,43 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,82 (т, $J=7,2$ Гц, 4H), 2,36-2,26 (м, 2H). РХ-МС: m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання Прикладу 205

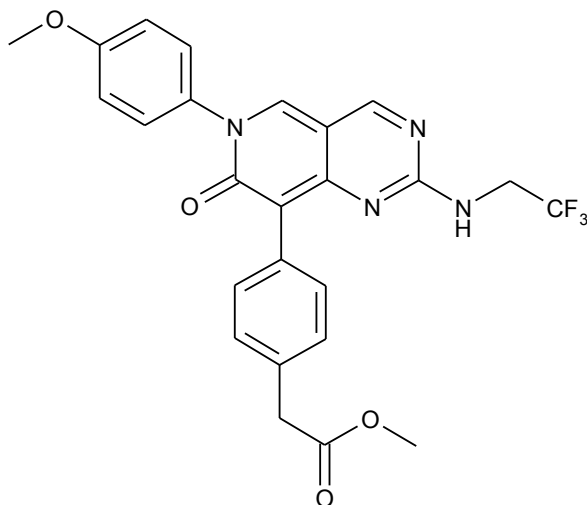


20 Стадія А: диметил-2-(4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)феніл)малонат



До розчину 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетиламіно)піrido[4,3-
 5 d]піримідин-7(6H)-ону (200,0 мг, 0,396 ммоль, 1,0 еквів.) в толуолі (5,0 мл) додавали K_3PO_4
 (168,0 мг, 0,792 ммоль, 2,0 еквів.), X-Phos (40,0 мг, 0,084 ммоль, 0,2 еквів.) і $Pd_2(dba)_3$ (38,0 мг,
 0,045 ммоль, 0,1 еквів.). Потім одержану суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год. в
 атмосфері N_2 . Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10,0 мл), промивали H_2O (10 мл × 3), сушили
 над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом
 10 флеш-хроматографії (PE/EA=3/1-1/1) з одержанням цільового продукту (130 мг, вихід 59 %) у
 вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 557 $[M+H]^+$.

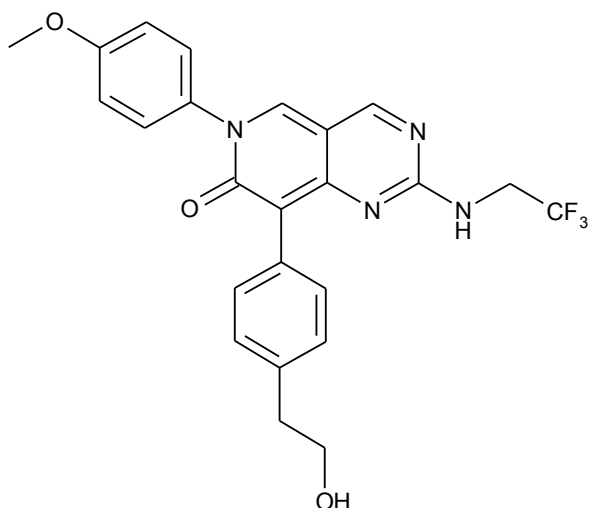
Стадія В: метил-2-(4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-6,7-
 дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)феніл)ацетат



15 До розчину 2-(4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетиламіно)-6,7-
 дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)феніл)малонату (130,0 мг, 0,234 ммоль, 1,0 еквів.) в DMSO
 (2,0 мл) додавали водн. NaCl (0,55 M, 2,0 мл, 5,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при
 150 °C протягом 6 год. Потім реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10,0 мл), промивали
 20 H_2O (10,0 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску.
 Залишок очищали методом флеш-хроматографії (PE/EA=1/1) з одержанням 2-(4-(6-(4-
 метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)

аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)феніл)ацетату (85,0 мг, вихід 73 %) у вигляді
 жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 499 $[M+H]^+$.

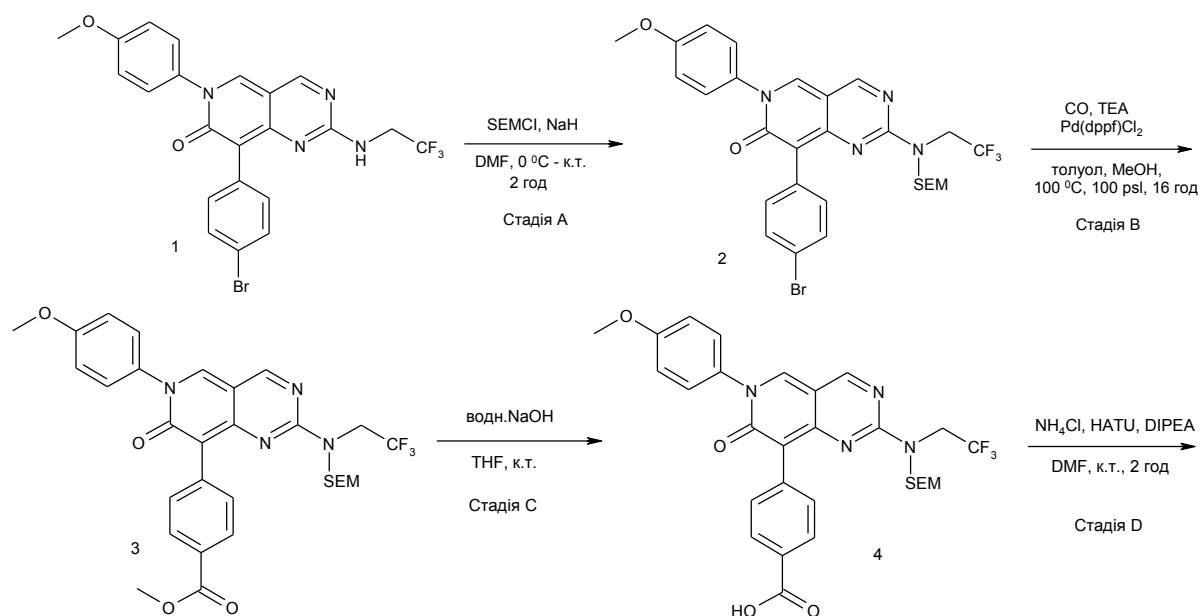
25 Стадія С: 8-(4-(2-гідроксіетил)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-
 трифторетиламіно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (Приклад 205)

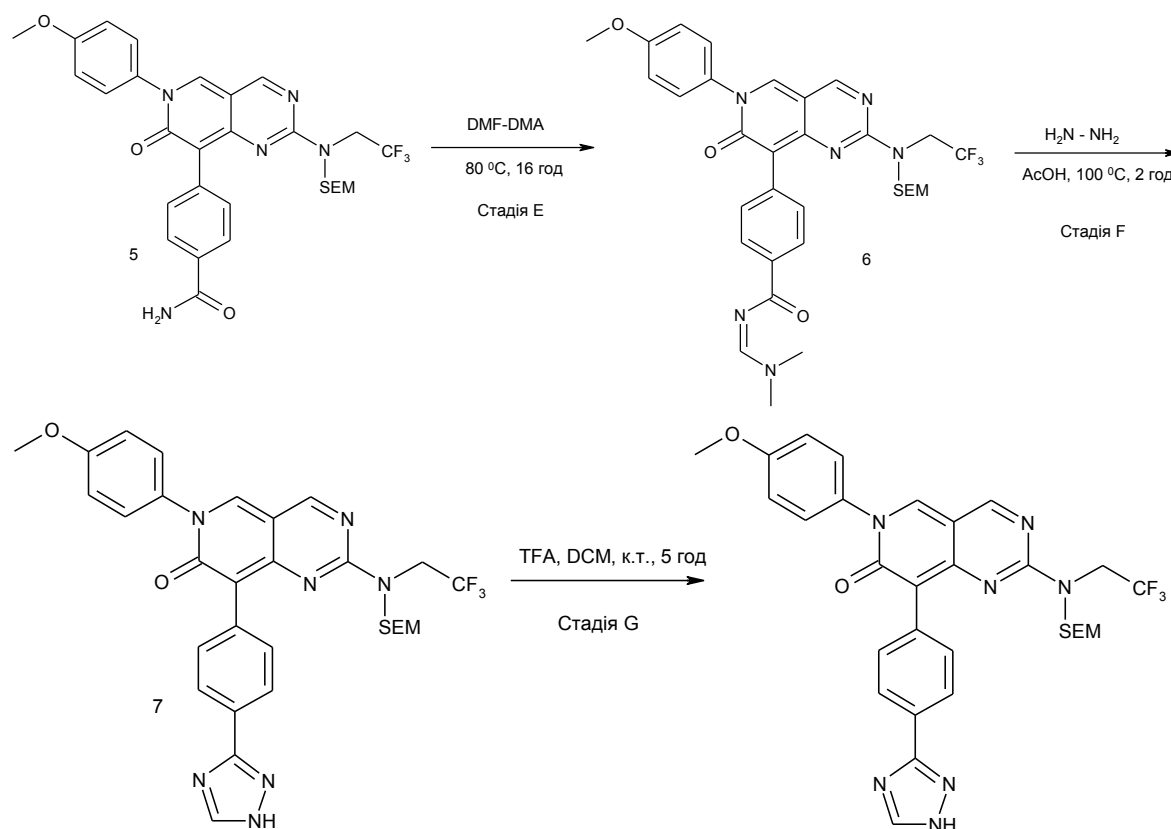


До розчину метил-2-(4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-6,7-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-8-іл)феніл)ацетату (85,0 мг, 0,170 ммоль, 1,0 еквів.) в THF (3,0 мл) при 0 °C додавали LiAlH₄ (32,0 мг, 0,842 ммоль, 5,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш гасили додаванням десятиводного сульфату натрію (100 мг), фільтрували і концентрували. Потім суміш залишку і DDQ (57,0 мг, 0,251 ммоль, 1,5 еквів.) в THF (3,0 мл) перемішували при к.т. протягом 1 год., а потім концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-(2-гідроксietил)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 205).

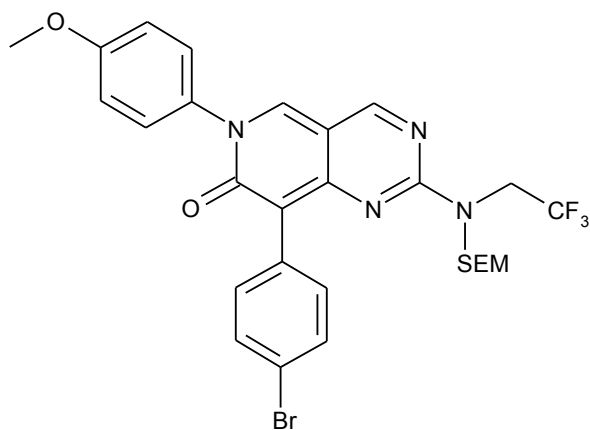
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,50 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,64 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 2H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,67-3,58 (м, 2H), 2,74 (т, J=7,2 Гц, 2H). РХ-МС: *m/z* 471 [M+H]⁺.

Одержання Прикладу 206



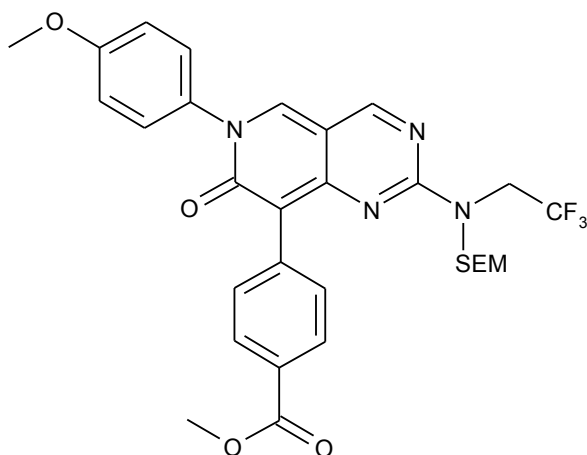


Стадія A: 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-піридо[4,3-д]піримідин-7(6H)-он



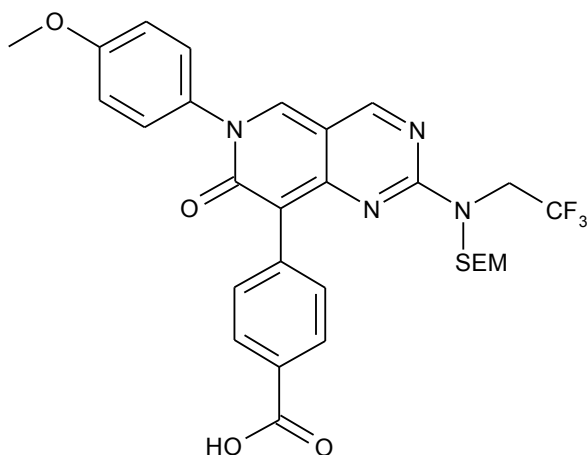
До розчину 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піридо[4,3-д]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 192, 350,0 мг, 0,7 ммоль, 1,0 еквів.) в безводному DMF (5,0 мл) при 0 °C додавали NaH (60 % в маслі, 57,0 мг, 1,4 ммоль, 2,0 еквів.). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., а потім додавали SEMCl (141,0 мг, 0,86 ммоль, 1,2 еквів.). Одержану суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням крижаного водн. NH₄Cl (10,0 мл) і екстрагували DCM (10,0 мл × 2). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії з одержанням 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)піридо[4,3-д]піримідин-7(6H)-ону (350,0 мг, вихід 77 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 635 [M+H]⁺.

Стадія B: метил-4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіридо[4,3-д]піримідин-8-іл)бензоат



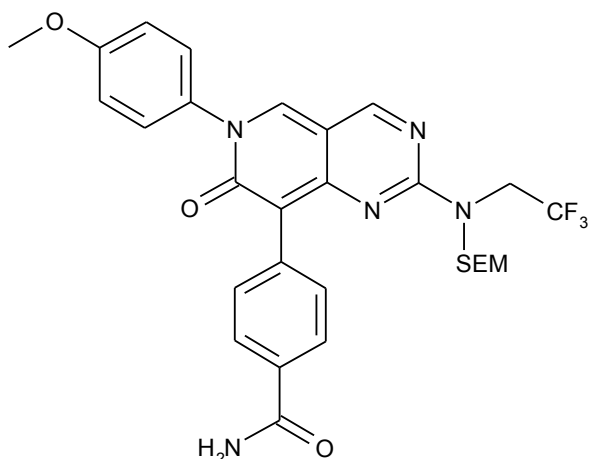
До розчину 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 5 (триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (350,0 мг, 0,55 ммоль, 1,0 еквів.) в толуолі/MeOH (1/1, об./об., 10,0 мл) при кімнатній температурі додавали TEA (167,0 мг, 1,65 ммоль, 3,0 еквів.) і Pd(dppf)Cl₂ (37,0 мг, 0,05 ммоль, 0,1 еквів.). Одержану суміш перемішували при 100 °C в атмосфері CO (1 атм) протягом ночі. Одержану суміш розбавляли водою (20,0 мл) і екстрагували EtOAc (20,0 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії (PE/EA=3/1-1/2) з одержанням метил-4-(6-(4-метоксифеніл)-7-
 10 оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-8-іл)бензоату (280,0 мг, вихід 83 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: *m/z* 615 [M+H]⁺.

Стадія C: 4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 15 (триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-8-іл)бензойна кислота

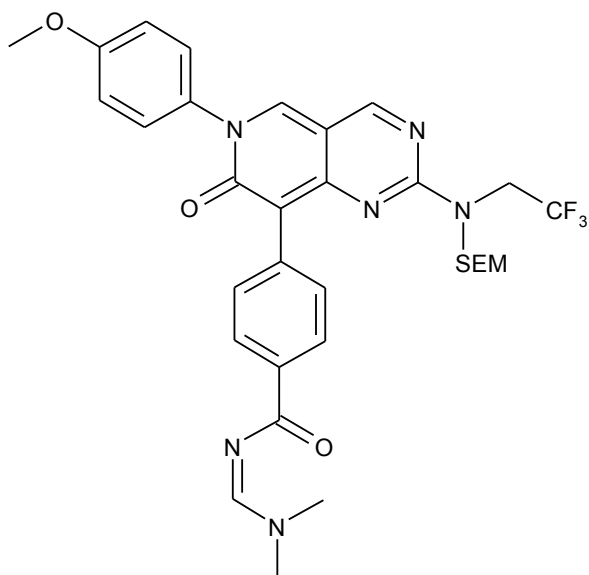


До розчину метил-4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 20 (триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-8-іл)бензоату (280,0 мг, 0,46 ммоль, 1,0 еквів.) в THF (5,0 мл) при кімнатній температурі додавали LiOH (1н, водн., 4,6 мл, 4,6 ммоль, 10,0 еквів.). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш вливали у воду (20,0 мл) і коригували до pH 6,0 додаванням розбавленого розчину HCl (1н). Суміш екстрагували EtOAc (20,0 мл × 3), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували.
 25 Залишок очищали методом флеш-хроматографії (PE/EA=2:1-0:1) з одержанням 4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-8-іл)бензойної кислоти (250,0 мг, вихід 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: *m/z* 601 [M+H]⁺.

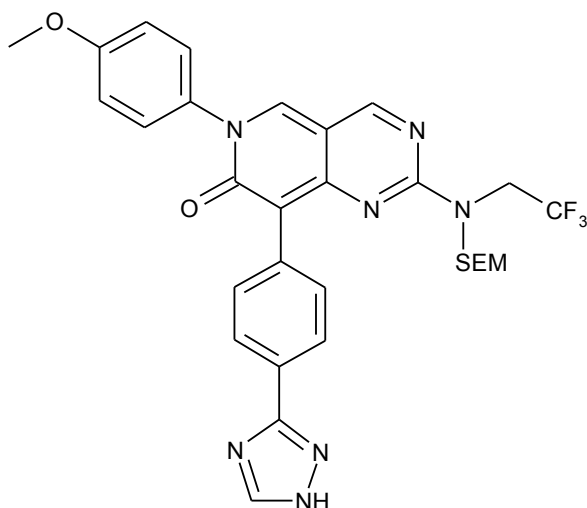
Стадія D: 4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 30 (триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіридо[4,3-*d*]піримідин-8-іл)бензамід



- До розчину 4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 (триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)бензойної кислоти
 5 (250,0 мг, 0,42 ммоль, 1,0 еквів.) в DMF (5 мл) додавали NH₄Cl (133,0 мг, 2,08 ммоль, 5,0 еквів.),
 DIPEA (268,0 мг, 2,08 ммоль, 5,0 еквів.) і HATU (316,0 мг, 0,83 ммоль, 2,0 еквів.). Одержану
 суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш
 розбавляли водою (20 мл) і екстрагували DCM (20 мл × 3). Об'єднані екстракти промивали
 10 сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали
 методом флеш-хроматографії (PE/EA=1/1) з одержанням 4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-
 трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-
 іл)бензаміду (200. мг, вихід 80 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: m/z 600 [M+H]⁺.
 Стадія E: (Z)-N-((диметиламіно)метилен)-4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-
 трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-
 15 іл)бензамід

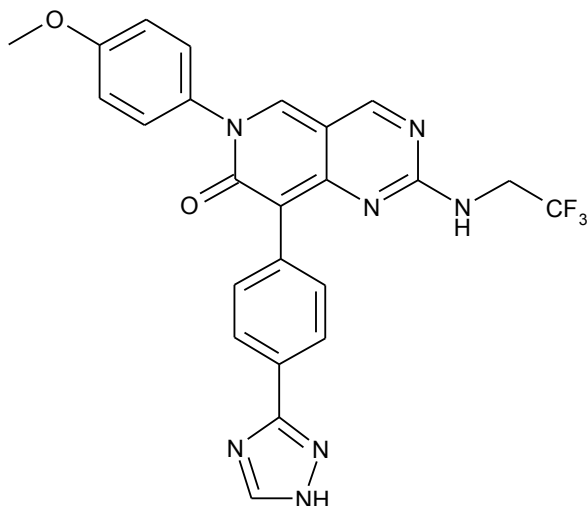


- Суміш 4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 (триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)бензаміду (100,0 мг,
 20 0,17 ммоль, 1,0 еквів.) і DMF-DMA (2,0 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Потім
 реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтого масла.
 PX-МС: m/z 655 [M+H]⁺.
 Стадія F: 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)((2-
 25 (триметилсиліл)етокси)-метил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



До розчину (Z)-N-((диметиламіно)метил)-4-(6-(4-метоксифеніл)-7-оксо-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)-6,7-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-8-іл)бензаміду (120 мг, 0,17 ммоль, 1,0 еквів.) в АсОН (2 мл) при кімнатній температурі додавали гідазину моногідрат (27,0 мг, 0,84 ммоль, 5,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли NaHCO_3 (нас. водн., 20 мл) і екстрагували EtOAc (20 мл $\times$ 3). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії (PE/EA=1/1) з одержанням 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (80 мг, вихід 76 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

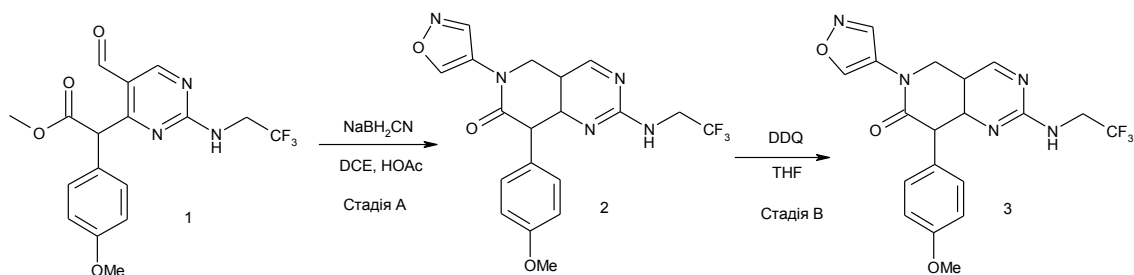
Стадія G: 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



До розчину 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (3,0 мл) при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл). Одержану суміш перемішували протягом 5 год., після чого концентрували і очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 206).

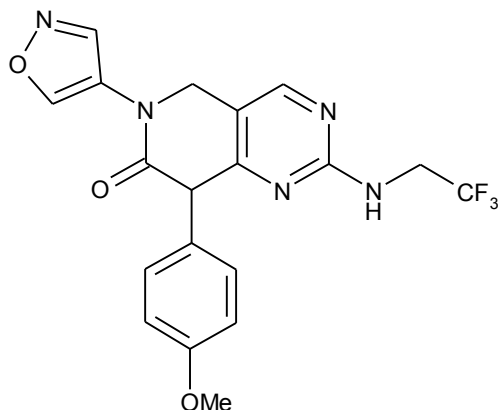
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,97 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,58 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,43 (розшир. с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,16-4,02 (м, 2H), 3,81 (с, 3H). РХ-МС: m/z 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання Прикладу 207



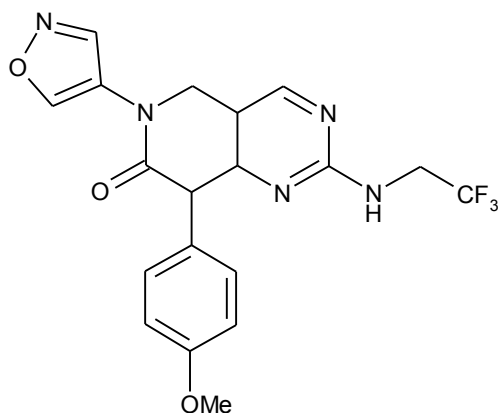
Стадія А: 6-(ізоксазол-4-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5,6-дигідропіrido[4,3-*d*]піримідин-7(4аН)-он

5



До розчину метил-2-(5-форміл-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піримідин-4-іл)-2-(4-метоксифеніл)ацетату (одержаного згідно із загальною методикою III, стадія G) (76 мг, 0,2 ммоль, 1,0 еквів.), ізоксазол-4-аміну (42 мг, 0,5 ммоль, 2,5 еквів.) в DCE/MeOH (3/0,5 мл) додавали HOAc (42 мг, 0,7 ммоль, 3,5 еквів.). Суміш перемішували при 45 °С протягом ночі, а потім охолоджували суміш до 0 °С, до реакційної суміші однією порцією додавали NaBH₃CN (12 мг, 0,2 ммоль, 1,0 еквів.), після чого одержану суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували додатково протягом 12 год., після чого гасили додаванням DCM (10 мл) і H₂O (10 мл). Водний шар екстрагували DCM (10 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали методом препаративної ТШХ (РЕ/ЕА=1/2) з одержанням 6-(ізоксазол-4-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5,6-дигідропіrido[4,3-*d*]піримідин-7(4аН)-ону (51 мг, вихід 44 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: *m/z* 420 [M+H]⁺.

Стадія В: 6-(ізоксазол-4-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-*d*]піримідин-7(6Н)-он

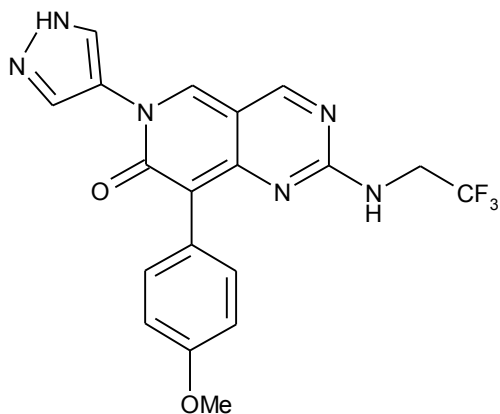


Суміш 6-(ізоксазол-4-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-5,6-дигідропіrido[4,3-*d*]піримідин-7(4аН)-ону (51,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 еквів.) і DDQ (40,0 мг, 0,18 ммоль, 1,5 еквів.) в THF (3,0 мл) перемішували при к.т. протягом 3 год. Реакційну суміш

концентрували в умовах вакууму, і очищали залишок методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ 3 одержанням 6-(ізоксазол-4-іл)-8-(4-метоксифеніл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 207).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,62 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,66 (т, J=6,4 Гц, 1H) 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15-4,03 (м, 2H), 3,79 (с, 3H). РХ-МС: m/z 418 [M+H]⁺.

Приклад 208: 8-(4-метоксифеніл)-6-(1H-піразол-4-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

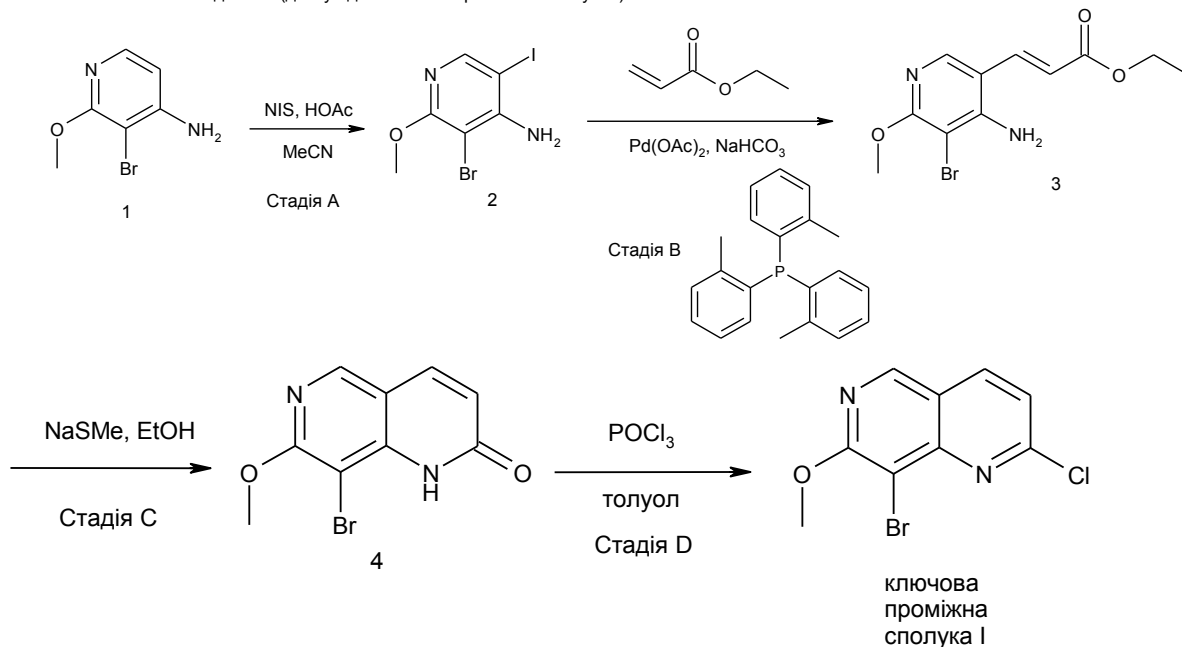


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 1 і 1H-піразол-4-аміну, як у випадку одержання відповідно до методики Прикладу 207 (стадії А-В).

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,51 (розшир. с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,13-4,03 (кв, J=9,6 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H). РХ-МС: m/z 417 [M+H]⁺.

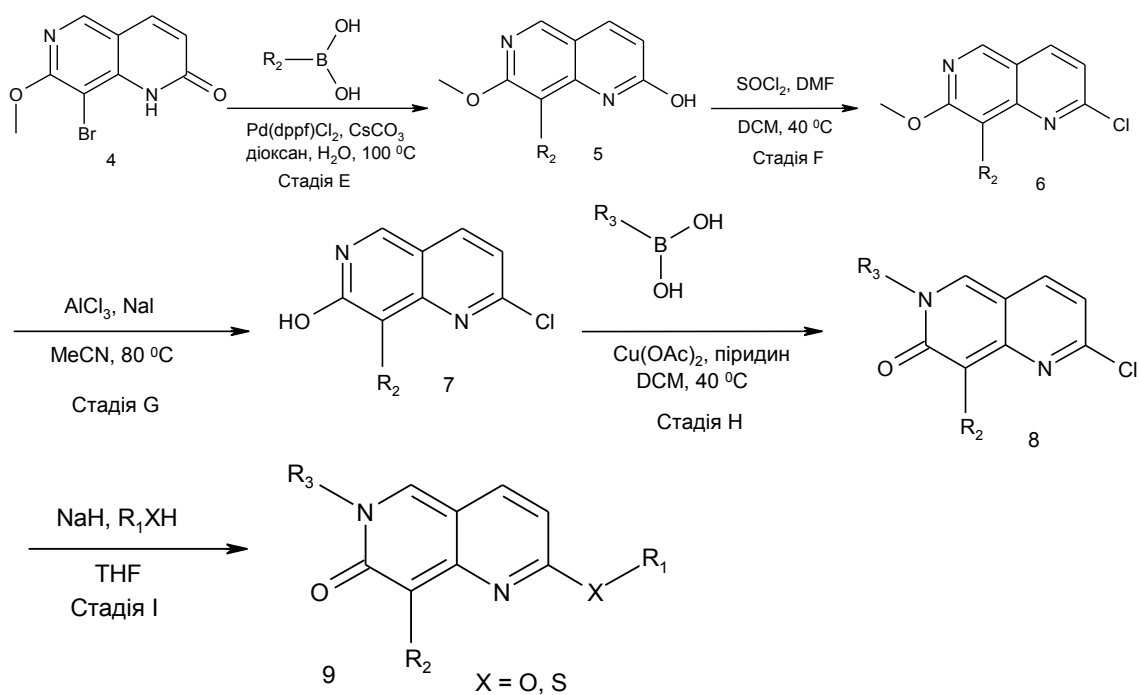
Загальна методика V:

Загальна методика V (доступ до ключової проміжної сполуки I) :



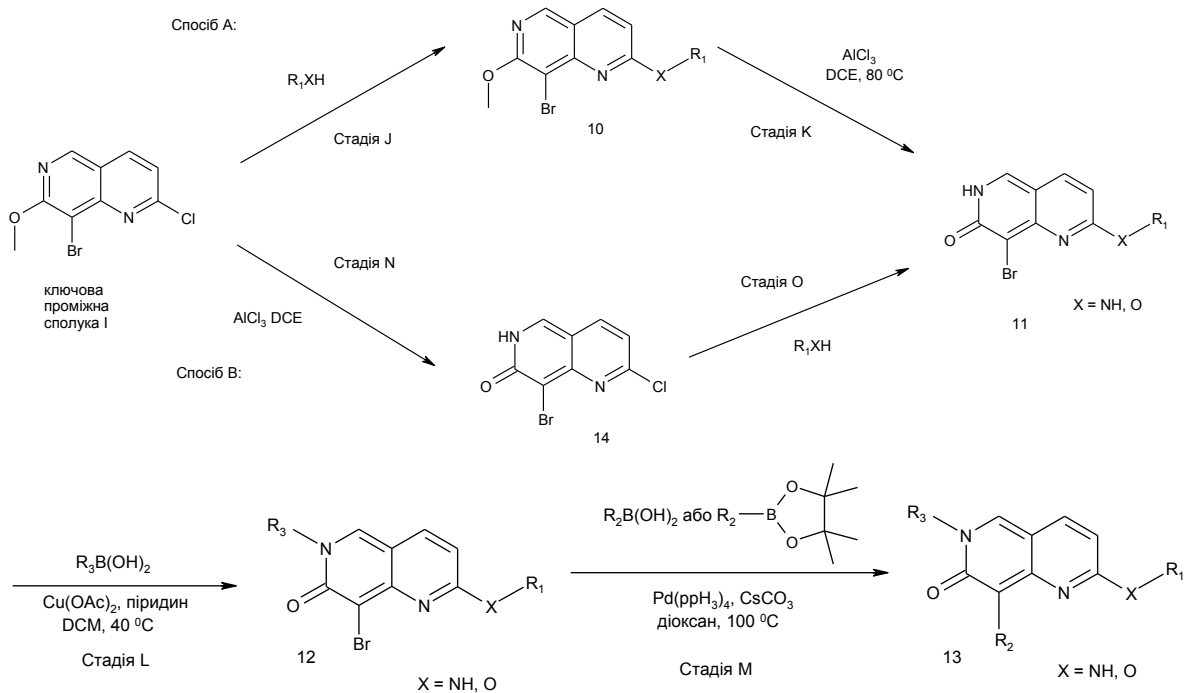
Загальна методика V (послідовність R1-R3-R2):

Загальна методика V (послідовність R2-R3-R1)

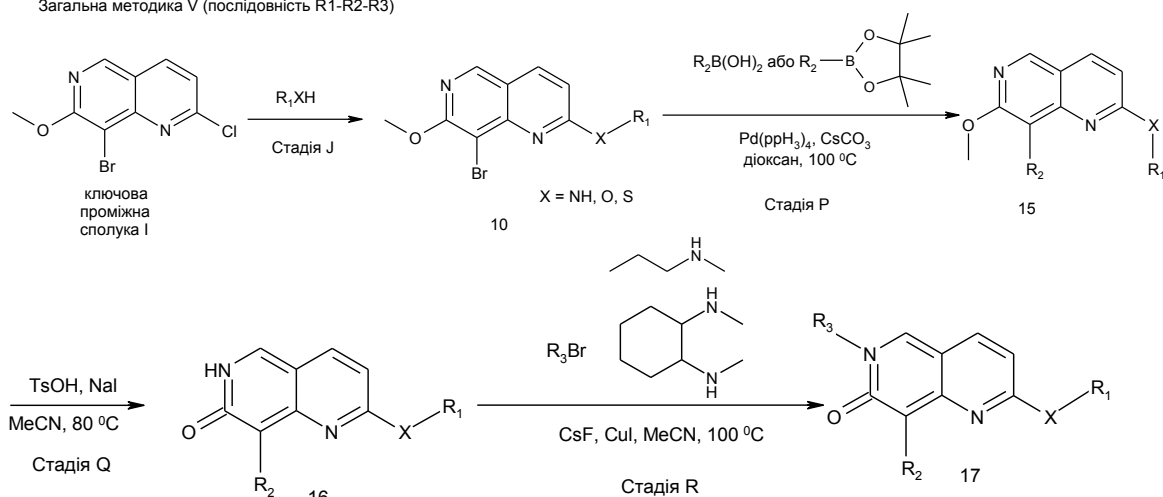


5 Загальна методика V (послідовність R2-R3-R1):

Загальна методика V (послідовність R1-R2-R3)



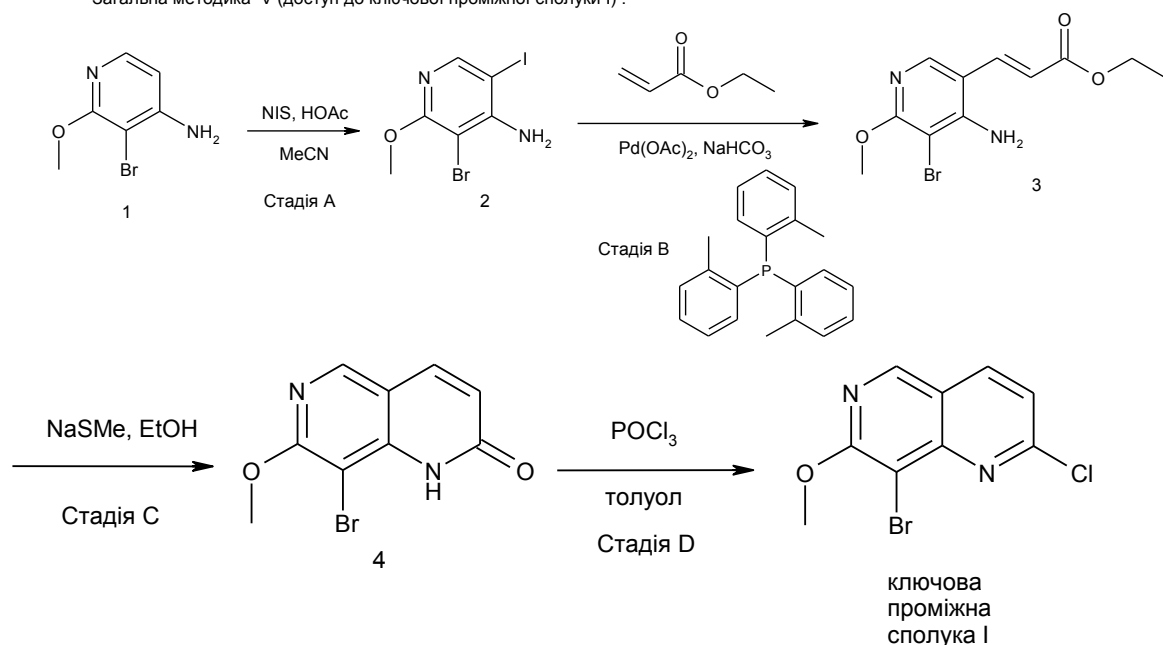
Загальна методика V (послідовність R1-R2-R3)



Одержання 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридину (ключова проміжна сполука I)

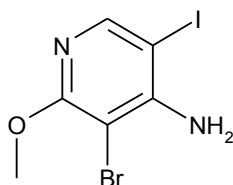
5

Загальна методика V (доступ до ключової проміжної сполуки I) :



Стадія A: 3-бром-5-йод-2-метоксипіридин-4-амін

10

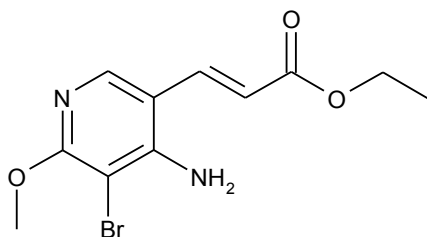


15

20

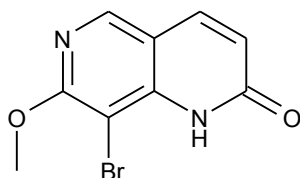
До розчину 3-бром-2-метоксипіридин-4-аміну (4,0 г, 19,8 ммоль, 1,0 еквів.) в ацетонітрилі (30 мл) і оцтовій кислоті (4,1 мл) додавали NIS (4,9 г, 21,7 ммоль, 1,1 еквів.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 16 год. Потім розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали водою (50 мл × 2). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: PE/EtOAc=4/1) з одержанням 3-бром-5-йод-2-метоксипіридин-4-аміну (6,0 г, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC: m/z 329 [M+H]⁺.

Стадія В: (Е)-етил-3-(4-аміно-5-бром-6-метоксипіридин-3-іл)акрилат



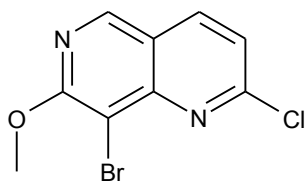
Суміш 3-бром-5-йод-2-метоксипіридин-4-аміну (6 г, 18,3 ммоль, 1,0 еквів.), три-орто-толілфосфіну (553 мг, 1,8 ммоль, 0,1 еквів.), NaHCO_3 (2,7 г, 32,1 ммоль, 1,8 еквів.), етилакрилату (2 г, 20,1 ммоль, 1,1 еквів.) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (205 мг, 0,9 ммоль, 0,05 еквів.) в DMF (30 мл) перемішували при 70 °С в атмосфері N_2 протягом 16 год. Потім реакційну суміш розбавляли 10 % водн. LiCl (50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл $\times$ 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{PE}/\text{EtOAc}=3/1$) з одержанням (Е)-етил-3-(4-аміно-5-бром-6-метоксипіридин-3-іл)акрилату (4,5 г, вихід 82 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія С: 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



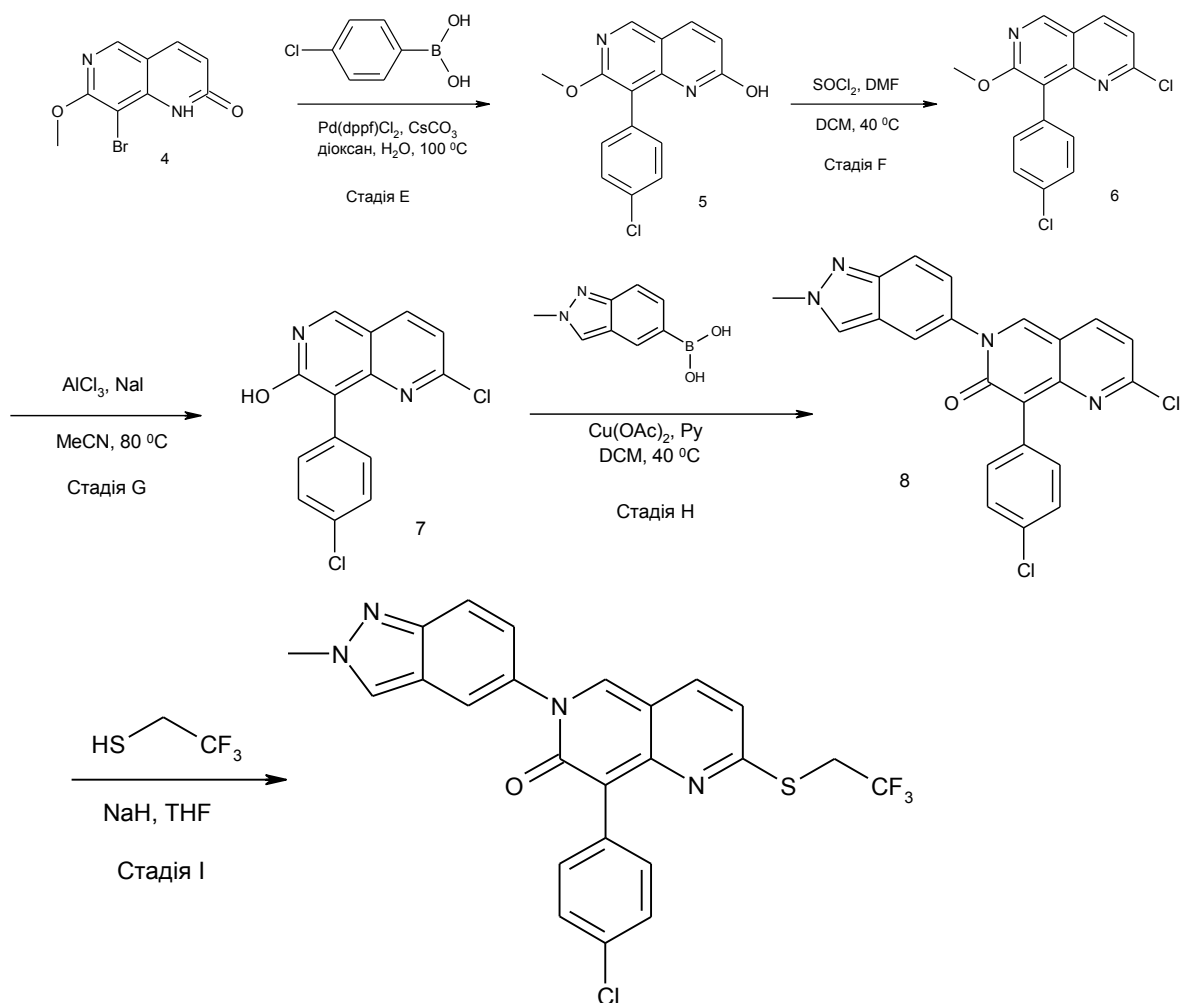
До розчину (Е)-етил-3-(4-аміно-5-бром-6-метоксипіридин-3-іл)акрилату (1,5 г, 5,0 ммоль, 1,0 еквів.) в EtOH (10 мл) додавали 15 % водн. NaOMe (2,6 г, 5,5 ммоль, 1,1 еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад збирали шляхом фільтрування, осад на фільтрі промивали EtOAc (10 мл), а потім сушили з одержанням 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону (1,0 г, вихід 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія D: 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридин (ключова проміжна сполука I)

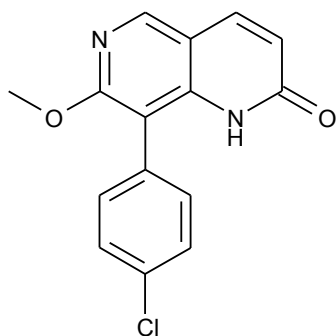


Суміш 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону (2,3 г, 9,0 ммоль, 1,0 еквів.) і POCl_3 (12,0 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш вливали в охолоджений NaHCO_3 (нас. водн., 150 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл $\times$ 4). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{PE}/\text{EtOAc}=3/1$) з одержанням 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридину (1,9 г, вихід 77 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетилтіо)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (Приклад 209)

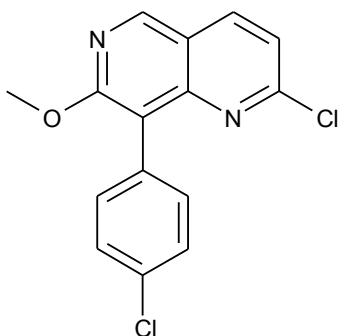


5 Стадія E: 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-он



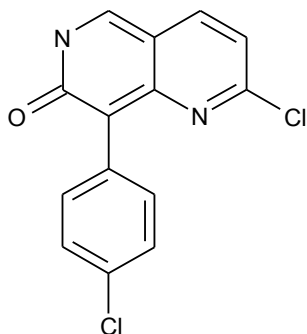
10 Суміш 8-бром-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону (10 г, 39,4 ммоль, 1,0 еквів.), Pd(dppf)Cl_2 (1,4 г, 1,9 ммоль, 0,05 еквів.), Cs_2CO_3 (25,6 г, 78,5 ммоль, 2,0 еквів.) і 4-хлорфенілборонової
кислоти (9,2 г, 59,0 ммоль, 1,5 еквів.) в діоксані/воді (200 мл, 9/1, об./об.) перемішували при
100 $^\circ\text{C}$ в атмосфері N_2 протягом 16 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і
екстрагували EtOAc (50 мл $\times$ 5). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином
(50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску.
15 Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{PE/EtOAc}=2/1$) з
одержанням 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону (10,0 г, вихід 89 %) у вигляді
білої твердої речовини. PX-MS : m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія F: 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-1,6-нафтиридин



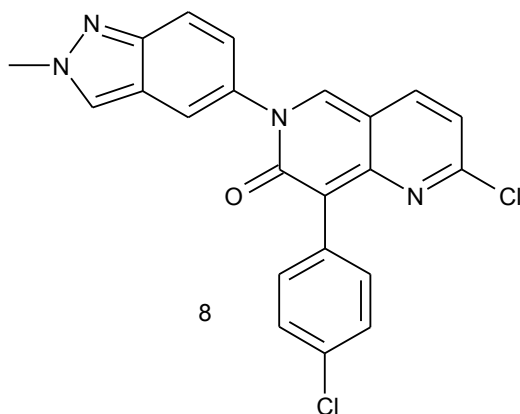
До розчину 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2(1H)-ону (8 г, 27,9 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (100 мл) додавали DMF (6,1 г, 83,6 ммоль, 3,0 еквів.) і SOCl₂ (8,2 г, 83,6 ммоль, 3,0 еквів.). Потім реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. Одержану суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували, гасили додаванням охолодженого на льоду NaHCO₃ (нас. водн., 50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску, залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: PE/EtOAc=5/1) з одержанням 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-1,6-нафтиридину (7,0 г, вихід 83 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MS: m/z 305 [M+H]⁺.

Стадія G: 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



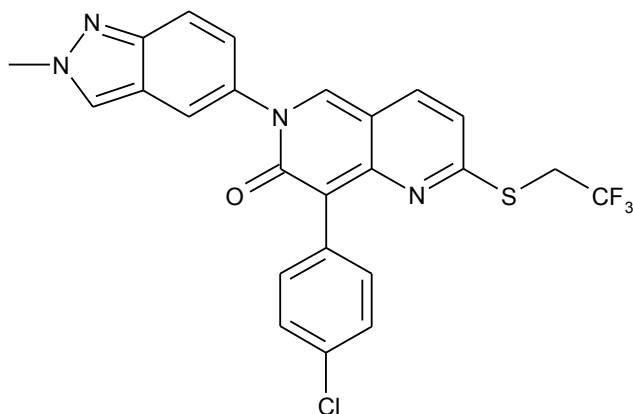
До розчину 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-1,6-нафтиридину (2,0 г, 6,6 ммоль, 1,0 еквів.) в MeCN (40,0 мл) додавали AlCl₃ (1,8 г, 13,5 ммоль, 2,0 еквів.) і NaI (2,2 г, 13,3 ммоль, 2,0 еквів.). Одержану суміш перемішували при 80 °С протягом 8 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (20 мл) і екстрагували EtOAc (20 мл × 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/ацетон=2/1) з одержанням 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (1,5 г, вихід 79 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MS: m/z 291 [M+H]⁺.

Стадія H: 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



До розчину 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (1,5 г, 5,2 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (20,0 мл) додавали $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,2 г, 5,6 ммоль, 1,1 еквів.), піридин (1,2 г, 15,2 ммоль, 3,0 еквів.) і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонову кислоту (1,4 г, 8,0 ммоль, 1,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 40 °C в атмосфері O_2 протягом 16 год., а потім концентрували в умовах зниженого тиску і очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: PE/EtOAc=1/1) з одержанням 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (1,4 г, вихід 65 %) у вигляді оранжевої твердої речовини. PX-МС: m/z 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

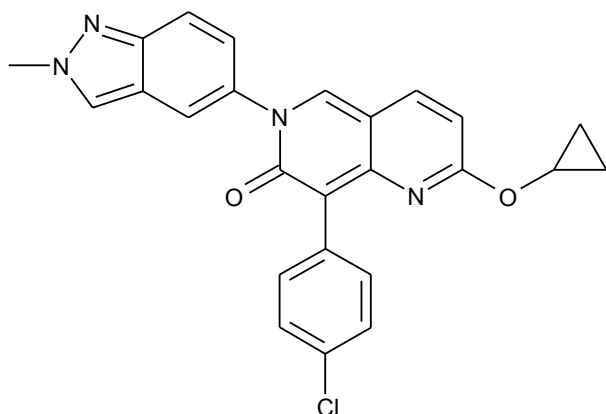
Стадія I: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)тіо)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (Приклад 209)



До розчину 2,2,2-трифторетантіолу (124,0 мг, 1,1 ммоль, 3,0 еквів.) в 2,0 мл безводного THF при 0 °C порціями додавали NaH (60 % суспензія в мінеральному маслі, 43,0 мг, 1,1 ммоль, 3,0 еквів.). Суміш перемішували при 0 °C протягом 0,5 год. Потім додавали розчин 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (150,0 мг, 0,36 ммоль, 1,0 еквів.) в THF (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі додатково протягом 2 год. Реакційну суміш гасили додаванням NH_4Cl (нас. водн., 10 мл) і екстрагували EtOAc (10 мл $\times$ 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)тіо)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (Приклад 209).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,92 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,21-4,08 (м, 2H). PX-МС: m/z 501 $(\text{M}+\text{H})^+$.

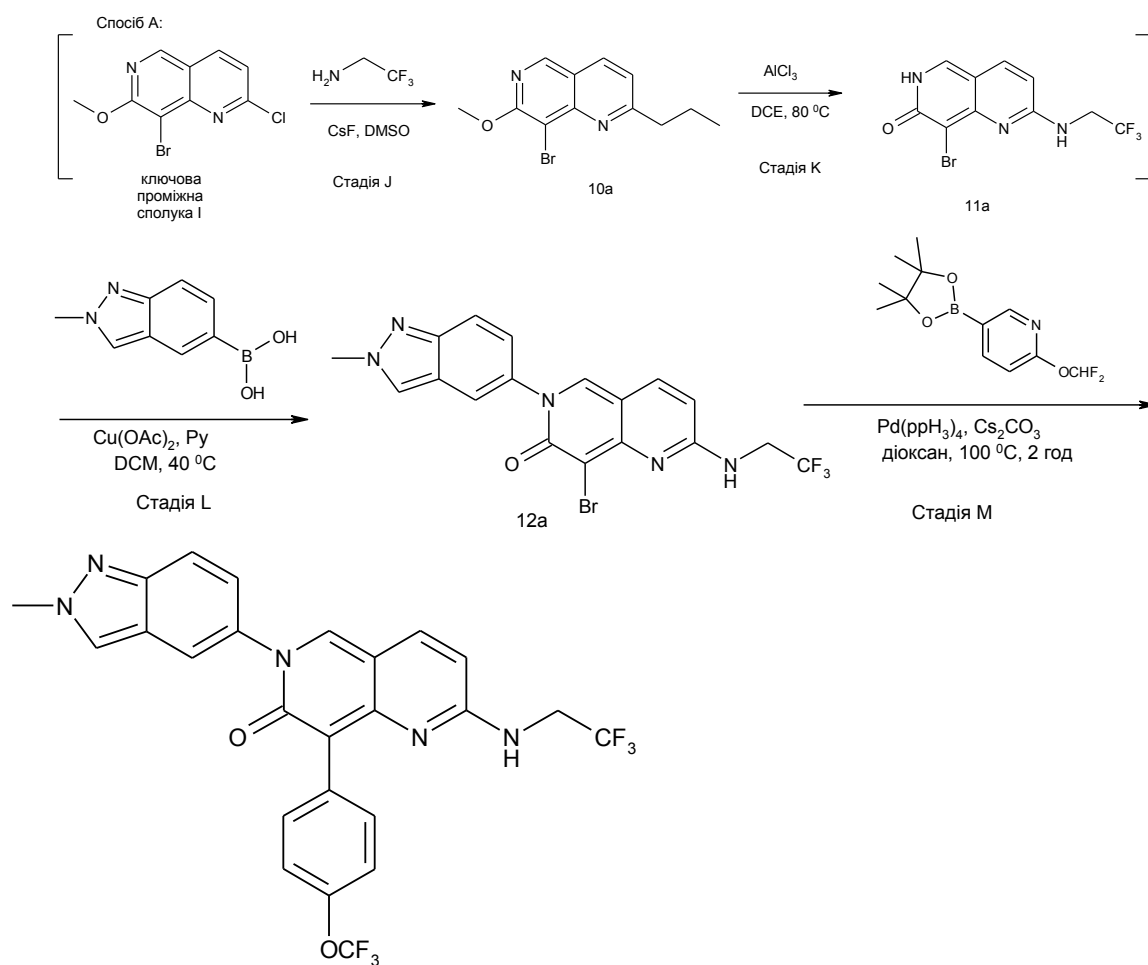
Приклад 210: 8-(4-хлорфеніл)-2-циклопропокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 8 і циклопропанолу за допомогою загальної методики V (стадія I) (NaN, безводний THF, 0 °C - к.т.).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,21-4,14 (м, 2H), 0,74-0,72 (м, 4H). PX-МС: m/z 443 [M+H] $^+$.

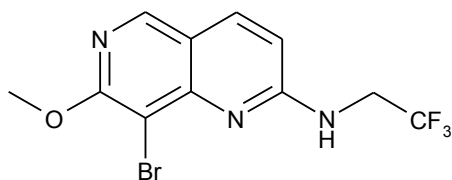
10 Одержання 6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (Приклад 211)



15

Спосіб А

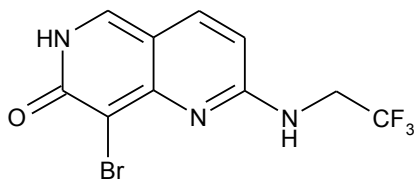
Стадія J: 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-амін (10a)



10a

Суміш 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридину (1,0 г, 3,8 ммоль, 1,0 еквів.), CsF (860,0 мг, 5,7 ммоль, 1,5 еквів.) і 2,2,2-трифторетанаміну (1,9 г, 18,8 ммоль, 5,0 еквів.) в DMSO (10,0 мл) перемішували при 100 °С протягом 2 год. Потім суміш вливали у воду з льодом (100 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл × 4). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: PE/EtOAc=2/1) з одержанням 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-аміну (900 мг, вихід 71 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC: m/z 336 [M+H]⁺.

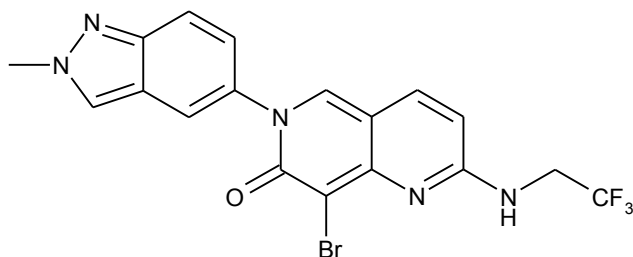
Стадія К: 8-бром-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (11a)



11a

Суміш 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-аміну (300,0 мг, 0,8 ммоль, 1,0 еквів.) і AlCl₃ (301,5 мг, 2,2 ммоль, 3,0 еквів.) в DCE (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Розчинник випаровували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH=10/1) з одержанням 8-бром-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (220,0 мг, вихід 92 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC: m/z 322 [M+H]⁺.

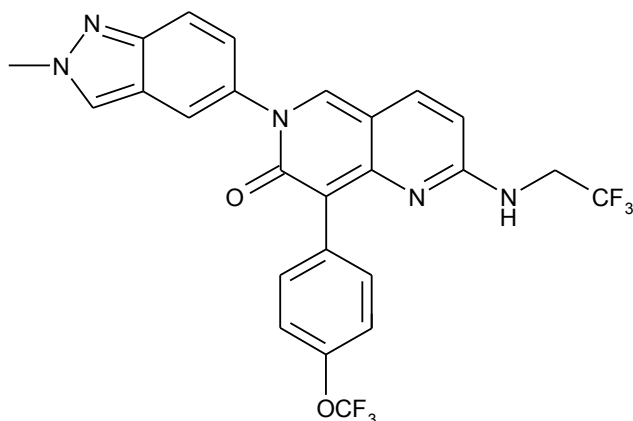
Стадія L: 8-бром-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12a)



12a

8-Бром-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12a) синтезували з проміжної сполуки 11a і (2-метил-2H-індазол-5-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія H). PX-MC: m/z 452 [M+H]⁺.

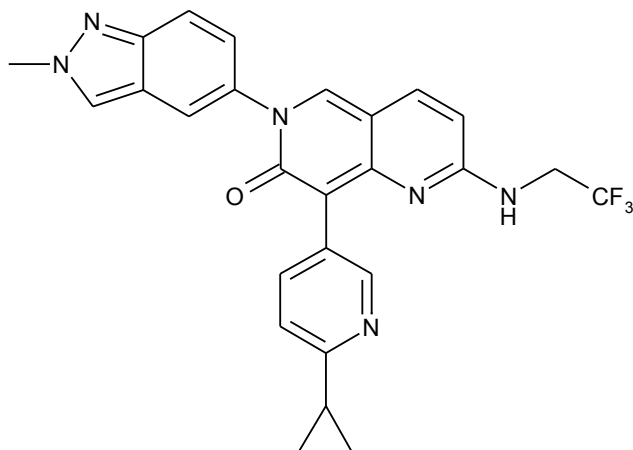
Стадія M: 6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметокси)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (Приклад 211)



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12a і (4-(трифторметокси)феніл)-боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія M).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,52 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,0 Гц, 0,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,18-4,07 (м, 2H). РХ-МС: m/z 534 [M+H]⁺.

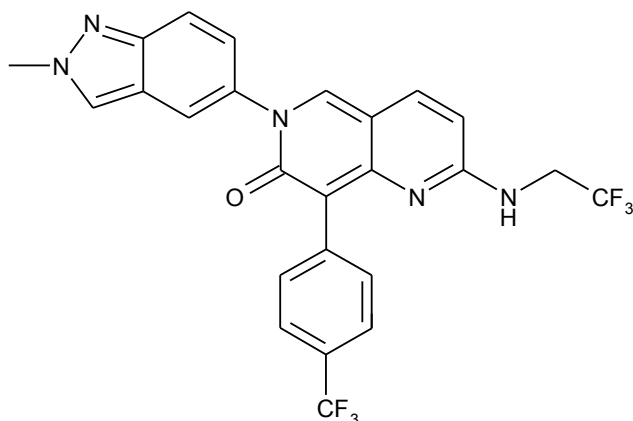
Приклад 212: 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12a і (6-циклопропілпіридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія M).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,61 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,75 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,21-4,10 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 1H), 0,98-0,88 (м, 4H). РХ-МС: m/z 491 [M+H]⁺.

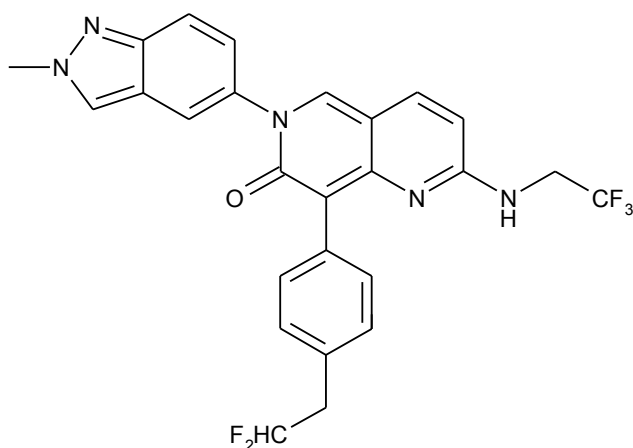
Приклад 213: 6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-8-(4-(трифторметил)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12a і (4-(трифторметил)феніл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,56 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 3H), 7,78 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,21-4,06 (м, 2H). PX-МС: m/z 518 [M+H]⁺.

Приклад 214: 8-(4-(2,2-дифторетил)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

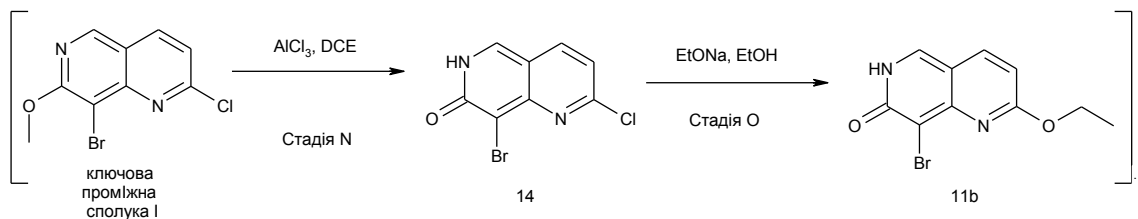


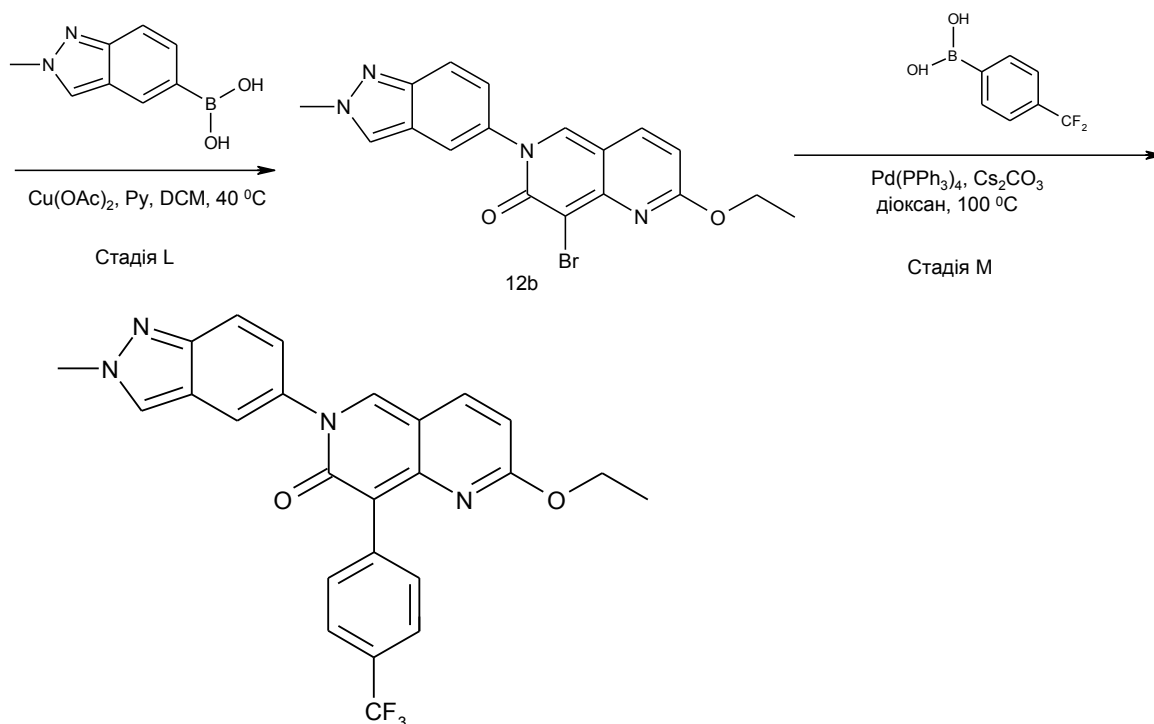
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12a і (4-(2,2-дифторетил)феніл)-боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,47 (с, 2H), 8,31 (розшир. с, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,24 (тт, J_{HF}=56,6 Гц, 4,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,18 (дт, J_{HF}=18,2 Гц, 4,8 Гц, 2H). PX-МС: m/z 514 [M+H]⁺.

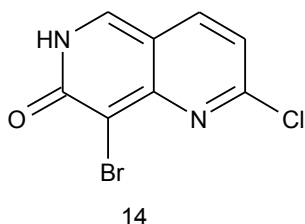
Одержання 2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(4-(трифторметил)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (Приклад 215)

Спосіб В:



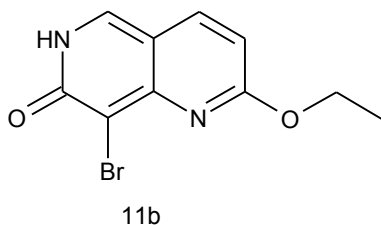


Спосіб B
 5 Стадія N: 8-бром-2-хлор-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



10 До розчину 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридину (10,1 г, 40,0 ммоль, 1,0 еквів.) в DCE (180 мл) при 10 °C додавали AlCl_3 (15,9 г, 120,0 ммоль, 3,0 еквів.). Потім одержану суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. і гасили додаванням води (19,4 мл, 1,1 моль, 27,0 еквів.) при 10 °C. Гашену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год., а потім фільтрували. Осад на фільтрі промивали DCM/EtOH (200 мл, 10/1, об./об.), і концентрували фільтрат з одержанням 8-бром-2-хлор-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (9,8 г, неочищений) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Стадія O: 8-бром-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

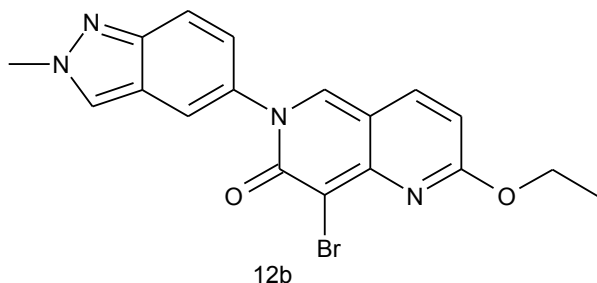


20 До розчину 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридину (9,5 г, 40,0 ммоль, 1,0 еквів.) в EtOH (220,0 мл) додавали NaOEt (27,2 г, 400,0 ммоль, 10,0 еквів.). Одержаний розчин перемішували при 100 °C протягом 5 год. Потім суміш вливали в охолоджений на льоду NH_4Cl (нас. водн., 200 мл) і коригували до $\text{pH}=6$ додаванням 1н HCl (водн.). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл $\times$ 4), органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним

25

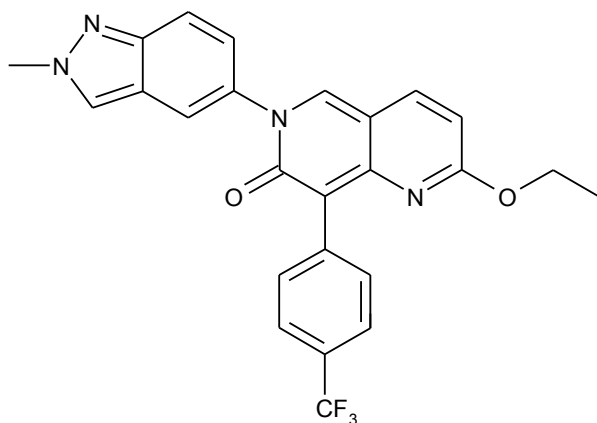
Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/EtOH=50/1-10/1) з одержанням 8-бром-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (5,3 г, вихід 49 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС: m/z 271, 273 [M+H]⁺.

5 Одержання 8-бром-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



10 8-Бром-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он синтезували з проміжної сполуки 11b і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонової кислоти відповідно до методики Прикладу 209 (стадія Н). РХ-МС: m/z 399, 401 [M+H]⁺.

Приклад 215: Одержання 2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(4-(трифторметил)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



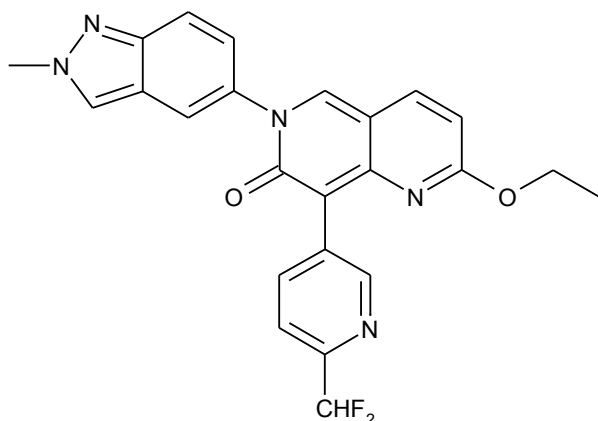
15

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і 4-(трифторметил)фенілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М) (Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, діоксан, 100 °C).

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,81 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 465 [M+H]⁺.

Приклад 216: 8-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

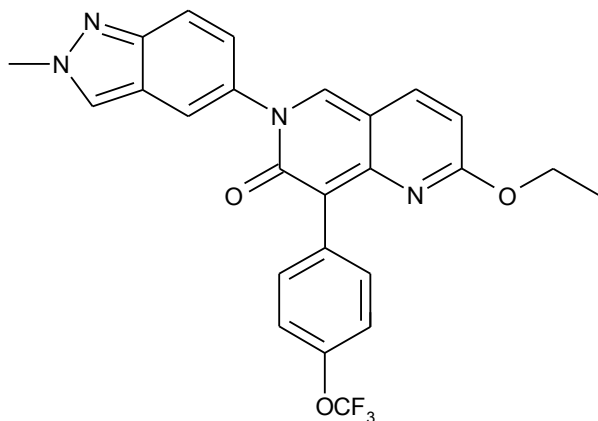
25



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і 2-(дифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,2 Гц, 6H), 7,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (т, J_{HF}=55,2 Гц, 1H), 6,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 448 [M+H]⁺.

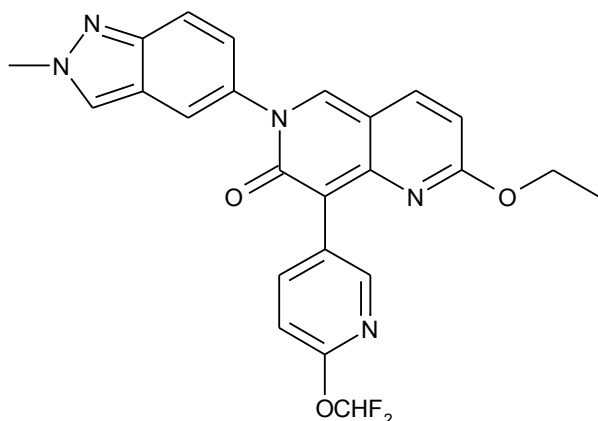
Приклад 217: 2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(4-(трифторметокси)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і (4-(трифторметокси)феніл)-боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 3H), 6,55 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 481 [M+H]⁺.

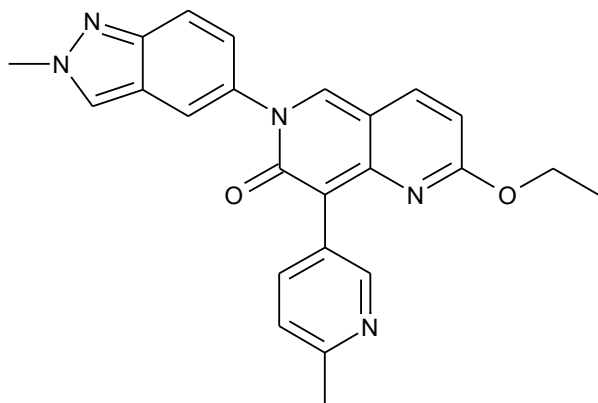
Приклад 218: 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (с, 1H), 8,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (дд, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (т, J_{HF}=73,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

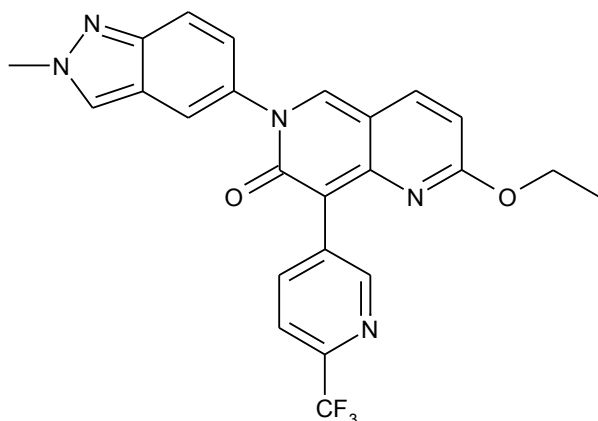
Приклад 219: 2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і (6-метилпіридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (с, 1H), 8,70 (розшир. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 412 [M+H]⁺.

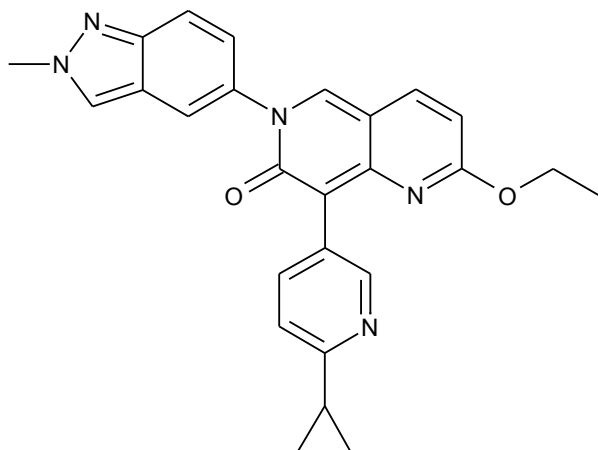
Приклад 220: 2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



[00680] Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і (6-(трифторметил)піридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

5 [00681] ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9,05 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=8,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=9,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,61 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,28 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

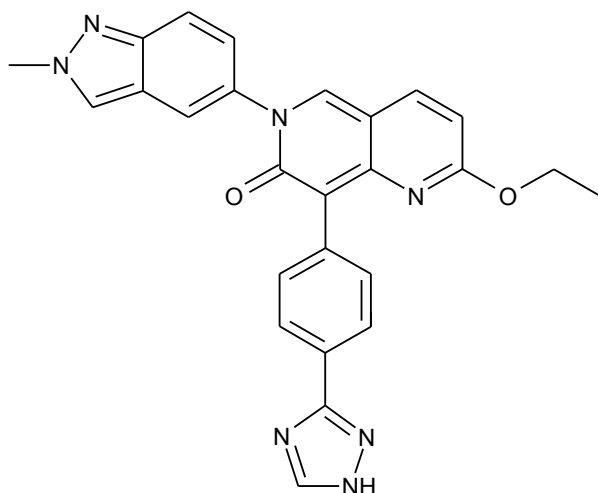
10 Приклад 221: 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



15 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і (6-циклопропілпіридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,93 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,04 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,63 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,27-1,20 (м, 2H), 1,17-1,09 (м, 2H). РХ-МС: m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

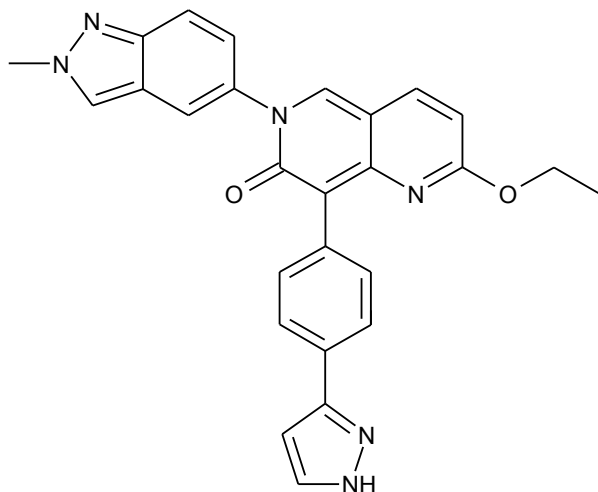
20 Приклад 222: 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазолу за допомогою загальної методики V (стадія М) з подальшим зняттям захисту з використанням TFA за допомогою загальної методики I (стадія F).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 14,05 (розшир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (розшир. с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

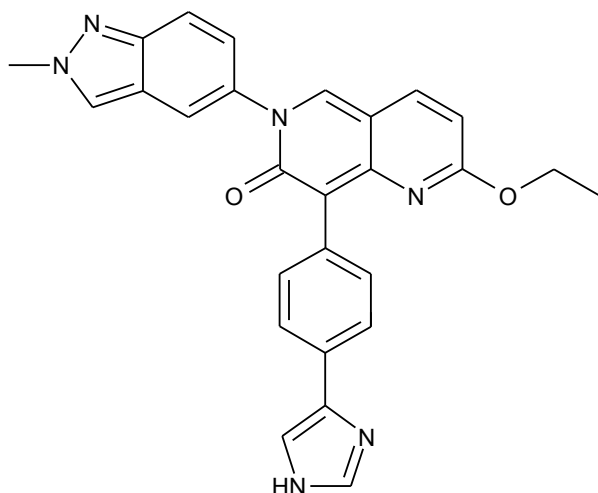
Приклад 223: 8-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-піразолу за допомогою загальної методики V (стадія М) з подальшим зняттям захисту з використанням TFA за допомогою загальної методики I (стадія F).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,87 (розшир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,85-7,69 (м, 6H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

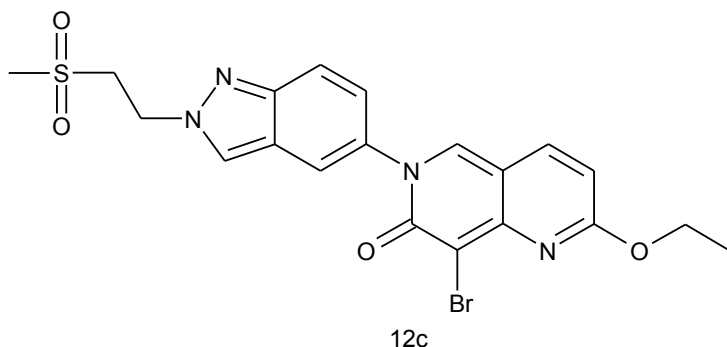
Приклад 224: 8-(4-(1H-імідазол-4-іл)феніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12b і 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія M) з подальшим зняттям захисту з використанням TFA за допомогою загальної методики I (стадія F).

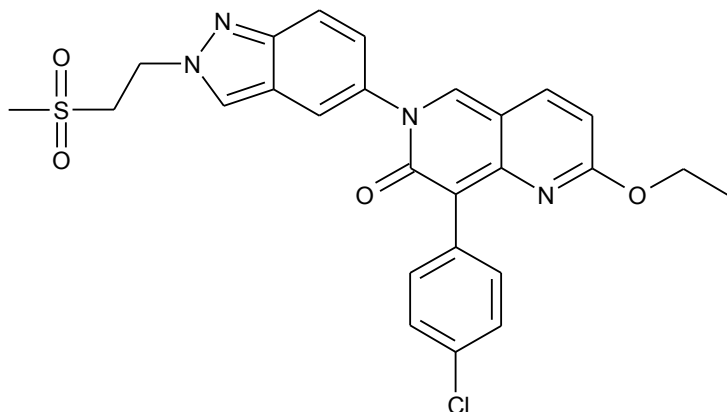
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,14 (розшир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,58 (м, 7H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,53 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

Одержання 8-бром-2-етокси-6-(2-(2-(метилсульфоніл)-етил)-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (12c)



8-бром-2-етокси-6-(2-(2-(метилсульфоніл)етил)-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он 12c синтезували з проміжної сполуки 11b і 2-(2-(метилсульфоніл)етил)-2H-індазол-5-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія L). РХ-МС: m/z 491, 493 [M+H]⁺.

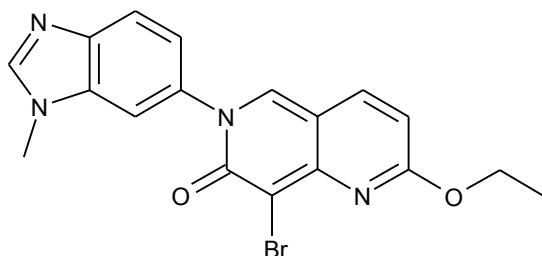
Приклад 225: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(2-(2-(метилсульфоніл)етил)-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12с і 4-хлорфенілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,76 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,00-7,93 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42-7,36 (м, 3H), 6,54 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,91 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,26 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,80 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 1,27 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 523 [M+H]⁺.

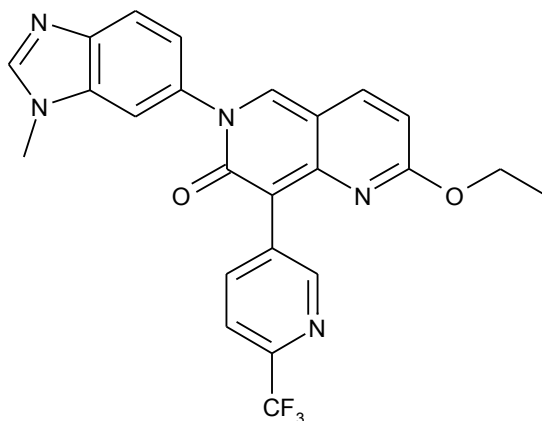
Одержання 8-бром-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (12d)



12d

8-бром-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он 12d синтезували з проміжної сполуки 11b і (1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія L). РХ-МС: m/z 399 [M+H]⁺.

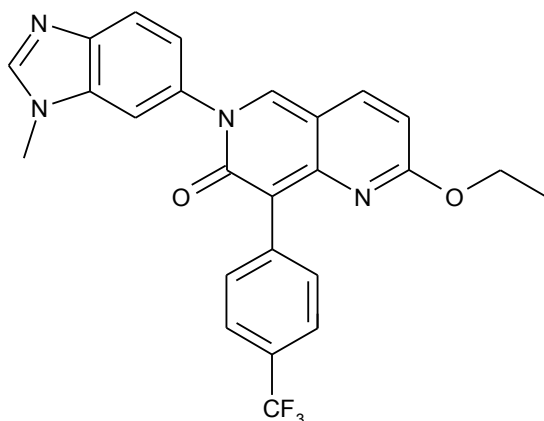
Приклад 226: Одержання 2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-8-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12d і (6-(трифторметил)піридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,37 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 466 [M+H]⁺.

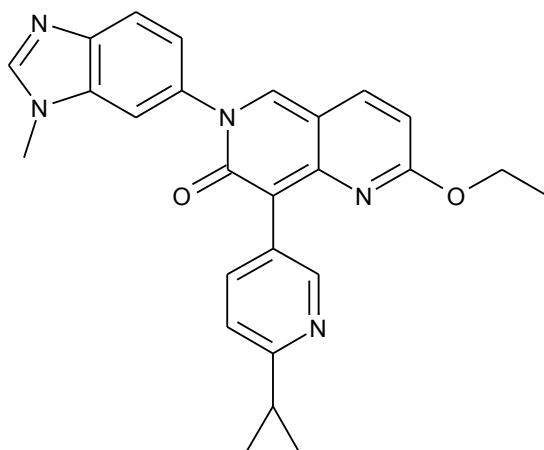
Приклад 227: 2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-8-(4-(трифторметил)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12d і (4-(трифторметил)феніл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,80 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 3H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8, 0 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=8, 8 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 465 [M+H]⁺.

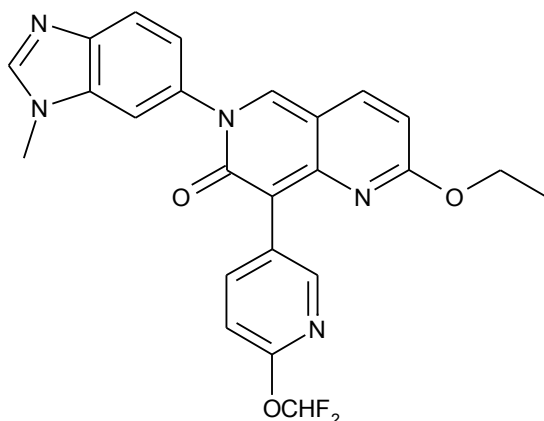
Приклад 228: 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12d і (6-циклопропілпіридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,74 (с, 1H), 8,64 (д, J=1,6 Гц 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,99-0,88 (м, 4H). РХ-МС: m/z 438 [M+H]⁺.

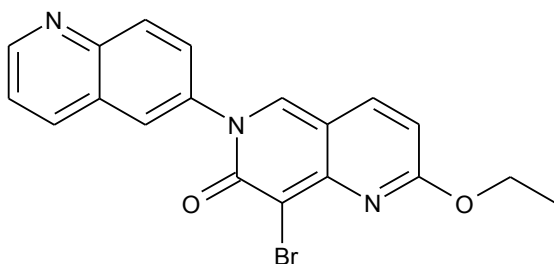
Приклад 229: 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12d і 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину за допомогою загальної методики V (стадія M).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (с, 1H), 8,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,19 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (т, J_{HF}=73,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 464 [M+H]⁺.

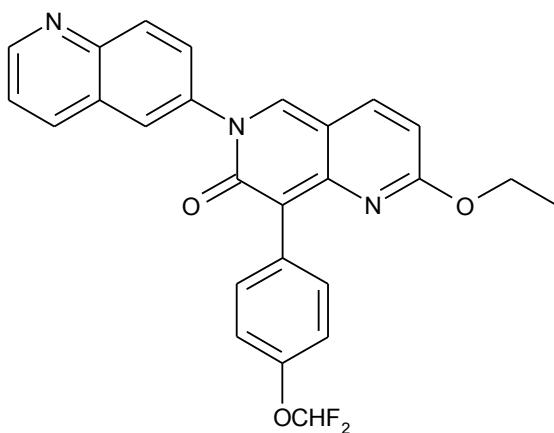
Одержання 8-бром-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (12e)



12e

8-Бром-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12e) синтезували з проміжної сполуки 11b і хінолін-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія L). РХ-МС: m/z 396 (M+H)⁺.

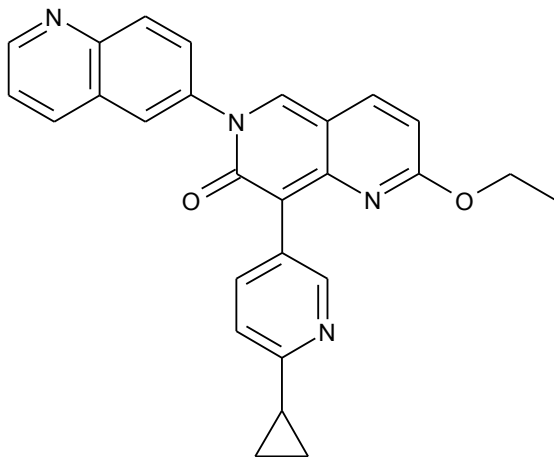
Приклад 230: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12e і 2-(4-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану за допомогою загальної методики V (стадія M).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,48 (дд, J=8,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

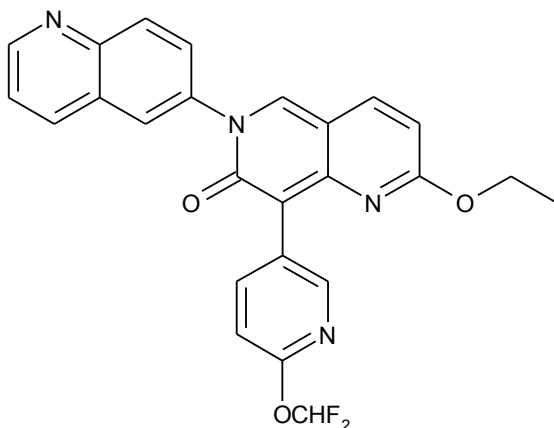
Приклад 231: 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12e і (6-циклопропілпіридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,98-0,91 (м, 4H). РХ-МС: m/z 435 [M+H]⁺.

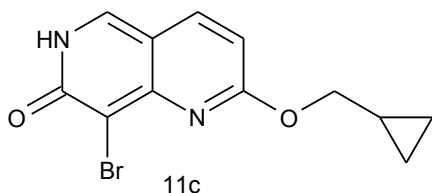
Приклад 232: 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12e і 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину за допомогою загальної методики V (стадія М).

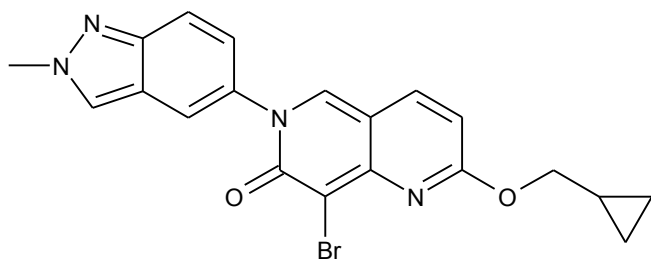
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=4,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=9,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,4 Гц, 4,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,4 Гц, 0,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 461 (M+H)⁺.

Одержання 8-бром-2-(циклопропілметокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (11с)



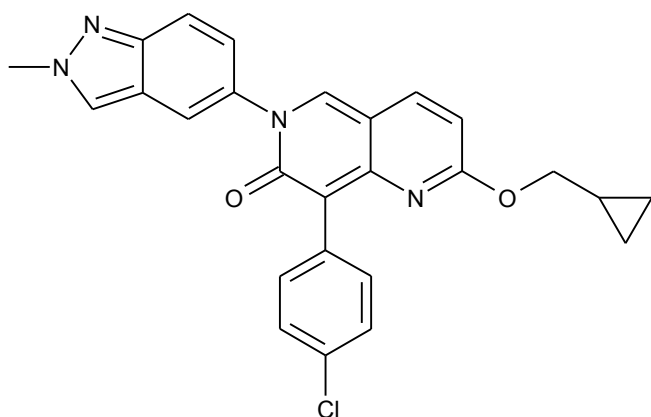
8-Бром-2-(циклопропілметокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он 11c синтезували з проміжної сполуки 14 і циклопропілметанолу за допомогою загальної методики V (стадія O). РХ-МС: m/z 295 [M+H]⁺.

Одержання 8-бром-2-(циклопропілметокси)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (12f)



8-Бром-2-(циклопропілметокси)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (12f) синтезували з проміжної сполуки 11c і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія L). РХ-МС: m/z 425, 427 [M+H]⁺.

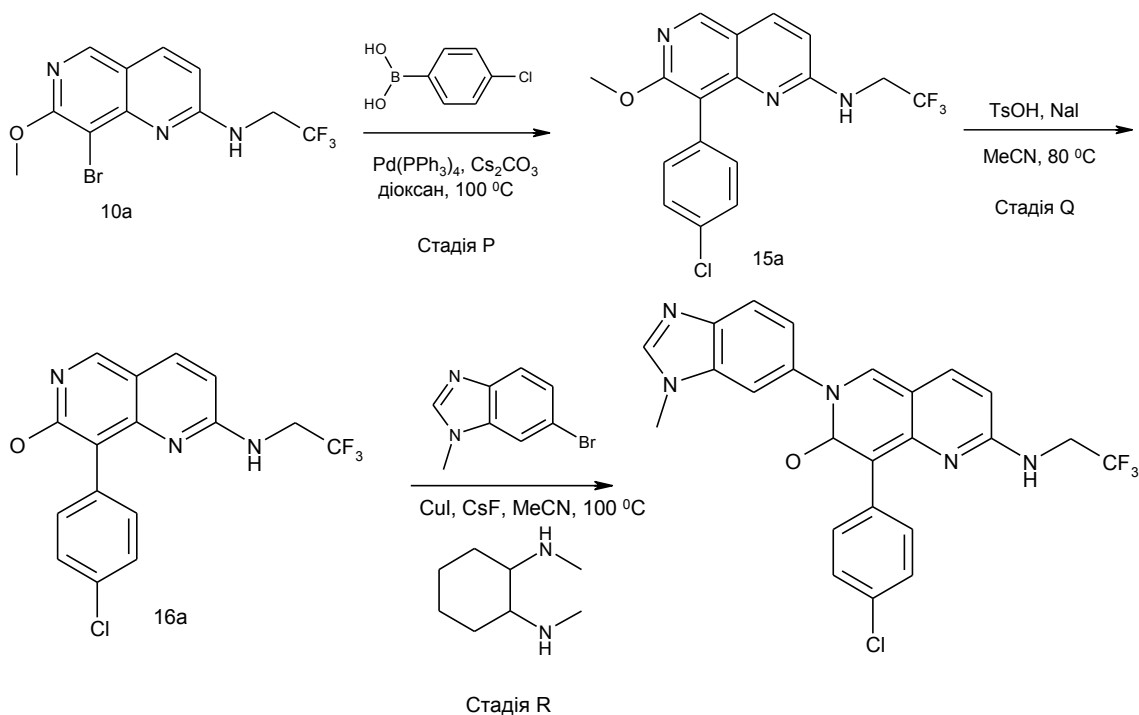
Приклад 233: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(циклопропілметокси)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 12f і 4-хлорфенілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія M).

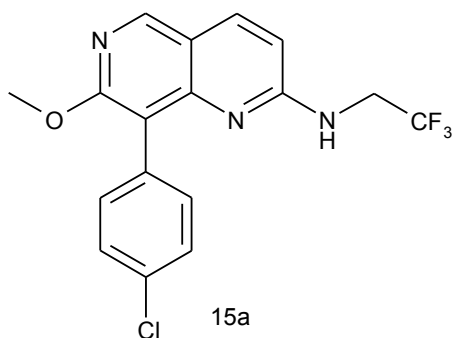
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,0 Гц, 0,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,08 (д, J=7,6 Гц, 2H), 1,23-1,11 (м, 1H), 0,53-0,46 (м, 2H), 0,26-0,20 (м, 2H). РХ-МС: m/z 457 [M+H]⁺.

Приклад 234: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



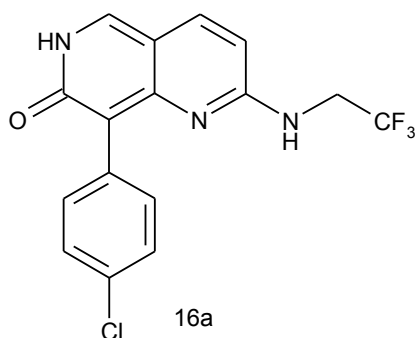
Стадія P: 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-амін (15a)

5



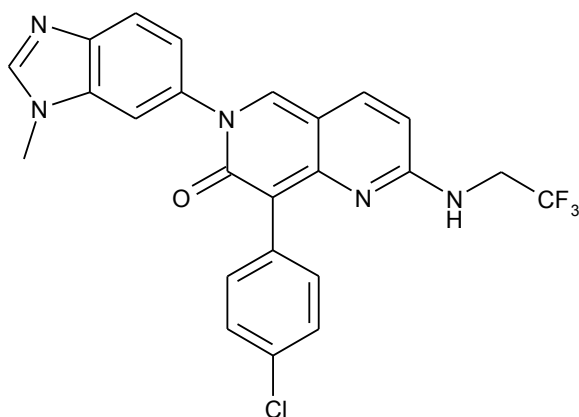
Суміш 8-бром-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-аміну (300,0 мг, 0,9 ммоль, 1,0 еквів.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (52,0 мг, 0,05 ммоль, 0,05 еквів.), Cs_2CO_3 (580,0 мг, 1,8 ммоль, 2,0 еквів.) і 4-хлорфенілборонової кислоти (208,0 мг, 1,3 ммоль, 1,5 еквів.) в діоксані/воді (5,0 мл, 9/1, об./об.) перемішували при 100 °C в атмосфері N_2 протягом 16 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) і екстрагували EtOAc (20 мл $\times$ 3). Всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{PE/EA}=2/1$) з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-аміну (300 мг, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини. PX-MC : m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія Q: 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16a)



Суміш 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-аміну (300 мг, 0,8 ммоль, 1,0 еквів.), TsOH (422 мг, 2,5 ммоль, 3,0 еквів.), NaI (407,0 мг, 2,5 ммоль, 3,0 еквів.) в MeCN (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (10 мл) і екстрагували EtOAc (10 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (DCM/MeOH=20/1) з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (280 мг, вихід 97 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 354 [M+H]⁺.

Приклад 234, стадія R: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

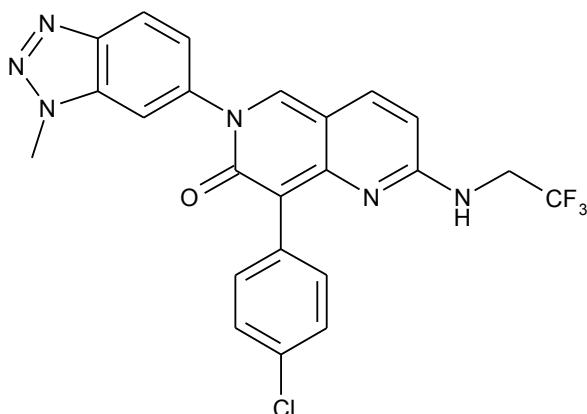


15

Суміш 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 еквів.), CuI (26,6 мг, 0,14 ммоль, 1,0 еквів.), CsF (63,8 мг, 0,4 ммоль, 3,0 еквів.), N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-діаміну (29,8 мг, 0,2 ммоль, 1,5 еквів.) і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу (44,3 мг, 0,2 ммоль, 1,5 еквів.) в MeCN (3 мл) перемішували при 100 °С в атмосфері N₂ протягом 3 год. Потім реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували EtOAc (10 мл × 3). Органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (Приклад 234).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,40-8,28 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 3H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 484 [M+H]⁺.

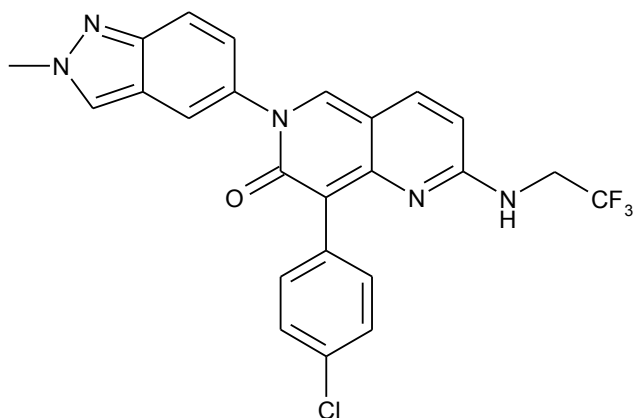
Приклад 235: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16a і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,53 (с, 1H), 8,41 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,52 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,35 (с, 3H), 4,23-4,10 (м, 2H). РХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

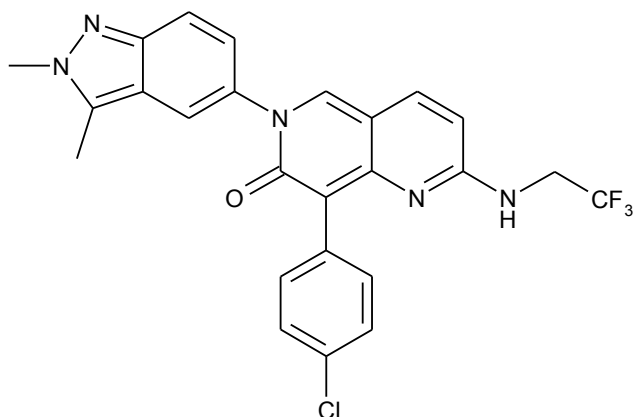
Приклад 236: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16a і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,51 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,36 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,09-4,06 (м, 2H). РХ-МС: m/z 484 [M+H]⁺.

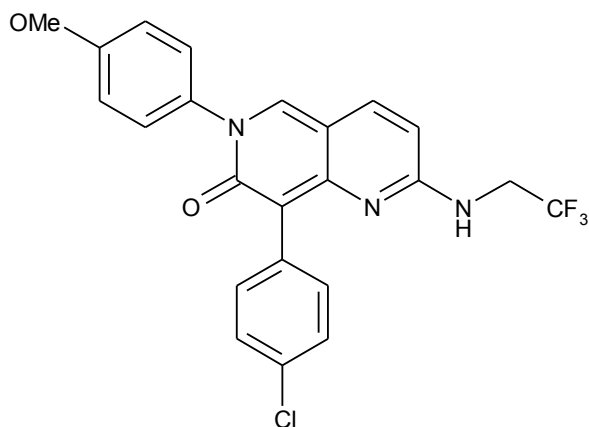
Приклад 237: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2,3-диметил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16a і 5-бром-2,3-диметил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,34 (розшир. с, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33(д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,18-4,03 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). РХ-МС: m/z 498 [M+H]⁺.

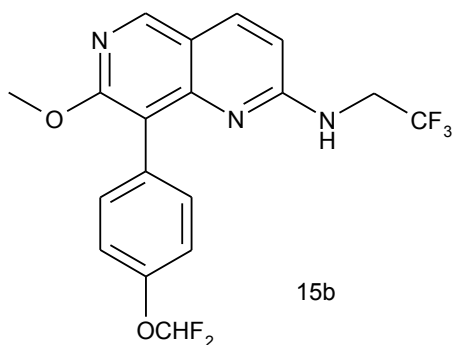
Приклад 238: 8-(4-хлорфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16a і 1-бром-4-метоксibenзолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,41 (с, 1H), 8,34 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,49 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,83 (с, 3H). РХ-МС: m/z 460 [M+H]⁺.

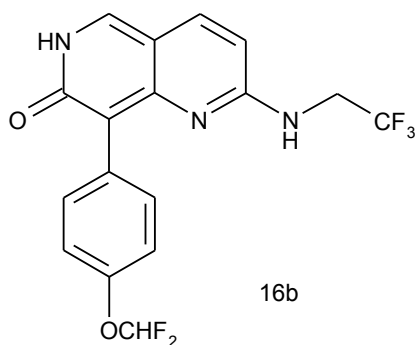
Одержання 8-(4-(диформетокси)феніл)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-аміну (15b)



8-(4-(Диформетокси)феніл)-7-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)-1,6-нафтиридин-2-амін (15b) синтезували з проміжної сполуки 10a і 2-(4-(диформетокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

діоксaborолану за допомогою загальної методики V (стадія P). РХ-МС: m/z 400 $[M+H]^+$.

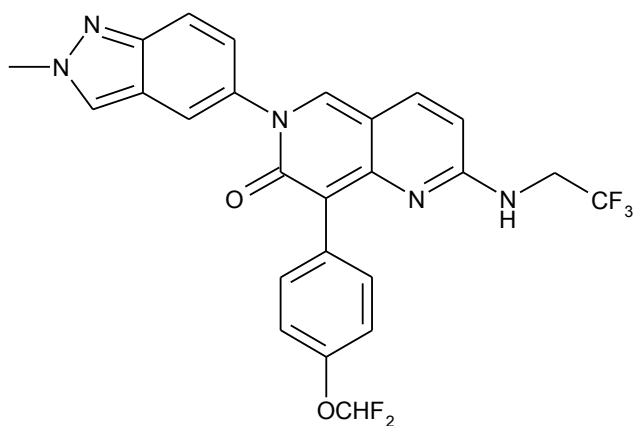
Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16b)



5

8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16b) синтезували з проміжної сполуки 15b за допомогою загальної методики V (стадія Q). РХ-МС: m/z 386 $[M+H]^+$.

10 Приклад 239: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

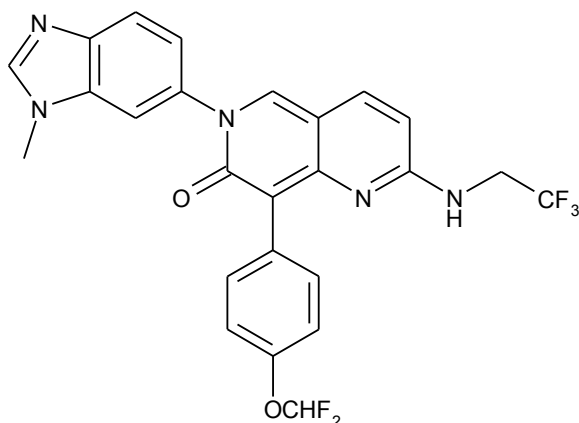


15 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16b і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,49 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,31 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 3H), 7,31 (дд, $J=9,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,21-4,09 (м, 2H). РХ-МС: m/z 516 $[M+H]^+$.

20

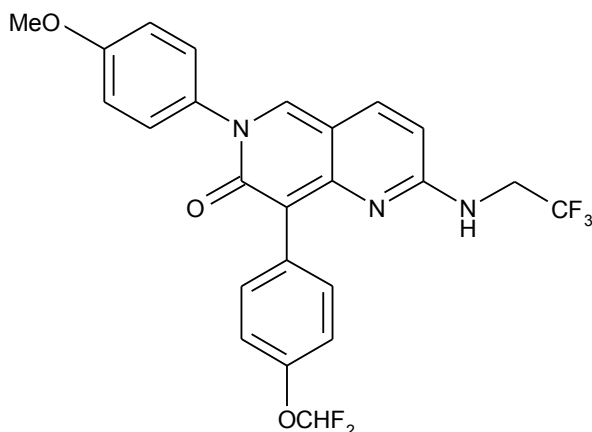
Приклад 240: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16b і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,33 (розшир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,51 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22-4,10 (м, 2H), 3,87 (с, 3H). PX-МС: m/z 516 [M+H]⁺.

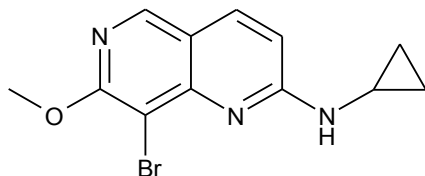
Приклад 241: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16b і 1-бром-4-метоксибензолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,40 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,43 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,24 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,20-4,07 (м, 2H), 3,82 (с, 3H). PX-МС: m/z 492 [M+H]⁺.

Одержання 8-бром-N-циклопропіл-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-аміну 10b

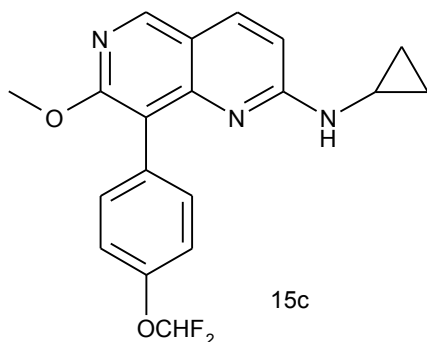


10b

8-бром-N-циклопропіл-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-амін 10b синтезували з ключової проміжної сполуки I і циклопропанаміну за допомогою загальної методики V (стадія J). PX-МС: m/z 294 [M+H]⁺.

Одержання N-циклопропіл-8-(4-(дифторметокси)феніл)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-аміну

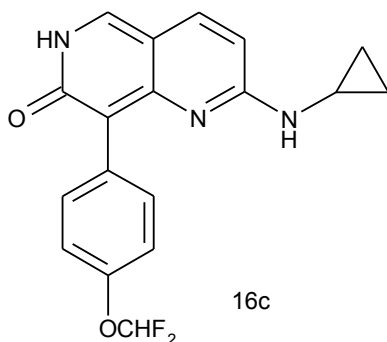
(15с)



5 N-циклопропіл-8-(4-(дифторметокси)феніл)-7-метокси-1,6-нафтиридин-2-амін (15с)
 синтезували з проміжної сполуки 10b і 2-(4-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 діоксаборолану за допомогою загальної методики V (стадія Р). РХ-МС: m/z 358 [M+H]⁺.

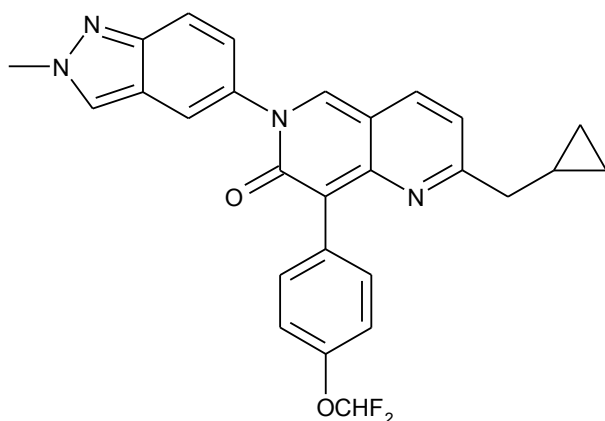
Одержання 2-(циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-ону
 (16с)

10



2-(Циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (16с)
 синтезували з проміжної сполуки 15с за допомогою загальної методики V (стадія Q). РХ-МС: m/z
 15 344 [M+H]⁺.

Приклад 242: Одержання 2-(циклопропіламіно)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2Н-
 індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-ону

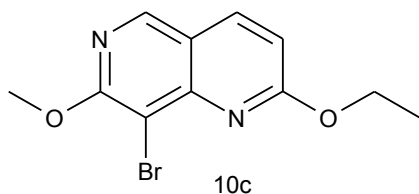


20

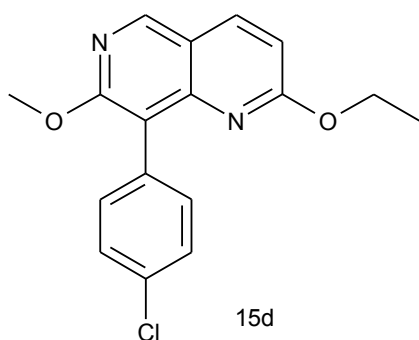
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16с і 5-бром-2-метил-2Н-
 індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,37 (розшир. с, 1H), 7,90 (розшир. с, 1H), 7,84-
 7,81 (м, 2H), 7,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (т,
 25 J_{HF}=74,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,31 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,80-2,70 (м, 1H), 0,80-
 0,61 (м, 2H), 0,55-0,42 (м, 2H). РХ-МС: m/z 474 [M+H]⁺.

Одержання 8-бром-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридину (10с)



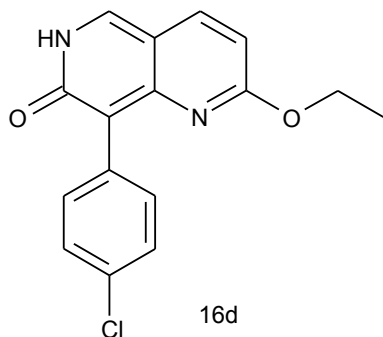
- 5 8-Бром-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридин 10с синтезували з ключової проміжної сполуки I і EtONa/EtOH за допомогою загальної методики V (стадія J). PX-МС: m/z 283 [M+H]⁺.
Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридину (15d)



- 10 8-(4-Хлорфеніл)-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридин (15d) синтезували зі сполуки 10с і 4-хлорфенілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія P). PX-МС: m/z 315 [M+H]⁺.

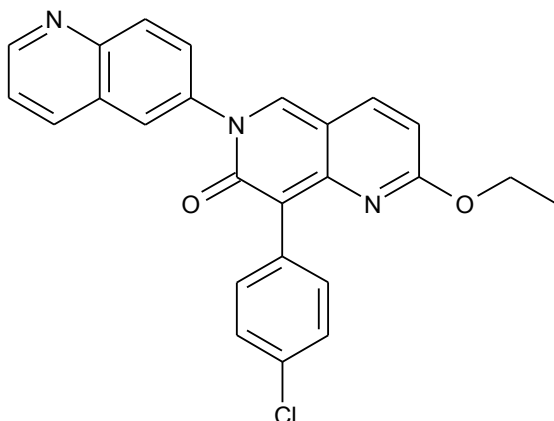
Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16d)

15



- 20 Суміш 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридину (550,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 еквів.), TsOH (958,0 мг, 5,3 ммоль, 3,0 еквів.), LiCl (115,0 мг, 5,3 ммоль, 3,0 еквів.) в DMF (12,0 мл) перемішували при 120 °С протягом 5 год. Суміш вливали в крижаний водн. NH₄Cl (10 мл). Суміш екстрагували ЕА (10 мл × 3), об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (PE/EA=4/1-0/1) з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (180 мг, вихід 34 %) у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС: m/z 301 [M+H]⁺.

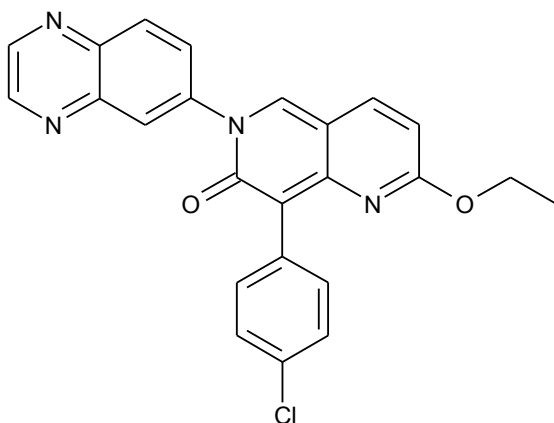
- 25 Приклад 243: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16d і 6-бромхіноліну за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,2 Гц 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,57 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 428 [M+H]⁺.

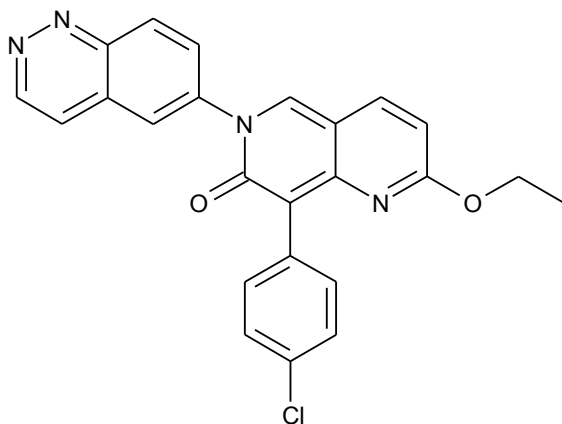
Приклад 244: 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(хіноксалін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16d і 6-бромхіноксаліну за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06 (дд, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=9,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,58 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 429 [M+H]⁺.

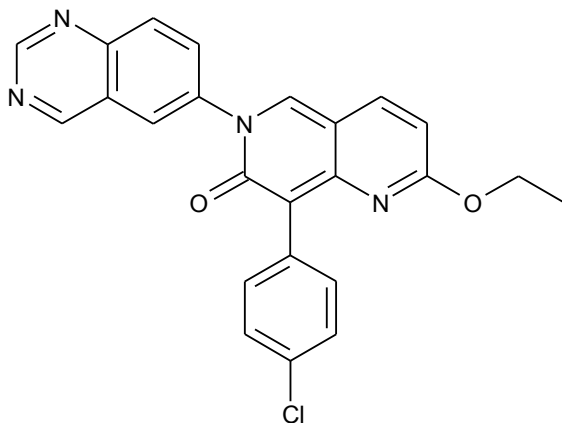
Приклад 245: 8-(4-хлорфеніл)-6-(цинолін-6-іл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16d і 6-бромциноліну за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,49 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,59 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 429 [M+H]⁺.

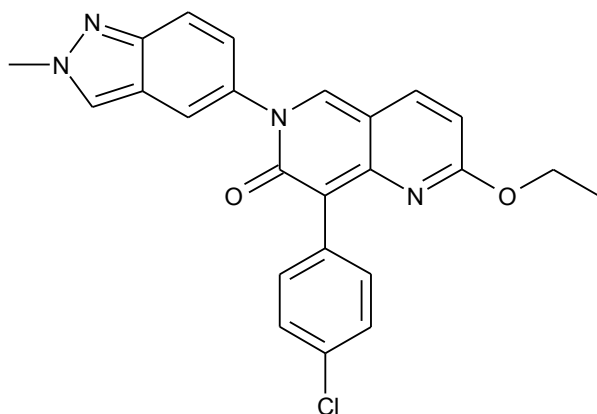
Приклад 246: 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(хіназолін-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16d і 6-бромхіназоліну за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,71 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 429 [M+H]⁺.

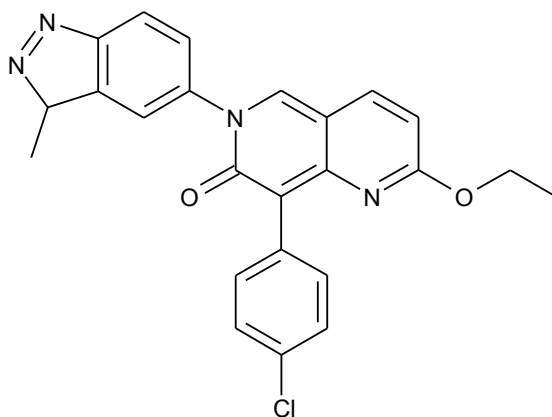
Приклад 247: 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16d і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, J=6,8 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 431 [M+H]⁺.

Приклад 248: 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

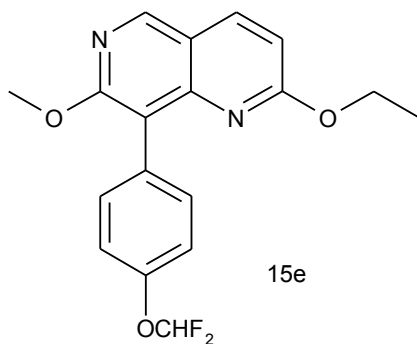


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16d і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,74 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,55 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,27(т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 431 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридину (15e)

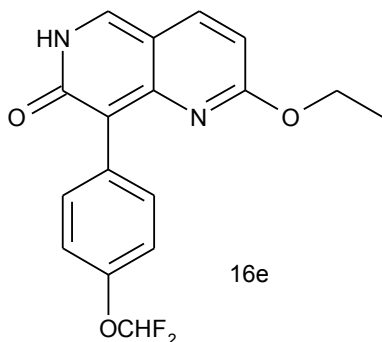
10



8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-етокси-7-метокси-1,6-нафтиридин (15e) синтезували з проміжної сполуки 10с і 2-(4-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану за допомогою загальної методики V (стадія Р). РХ-МС: m/z 347 [M+H]⁺.

15

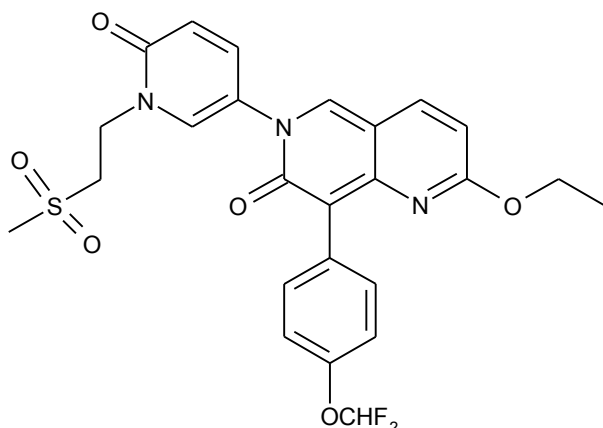
Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16e)



20

8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16e) одержували з проміжної сполуки 16d за допомогою загальної методики V (стадія Q).

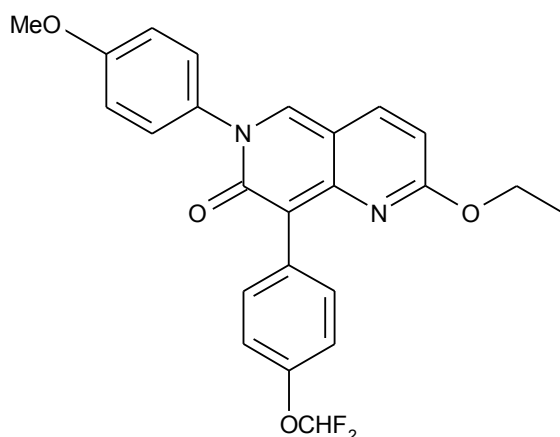
Приклад 249: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16e і 5-бром-1-(2-(метилсульфоніл)-етил)піридин-2(1H)-ону за допомогою загальної методики V (стадія R).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,61 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=9,6$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,34 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

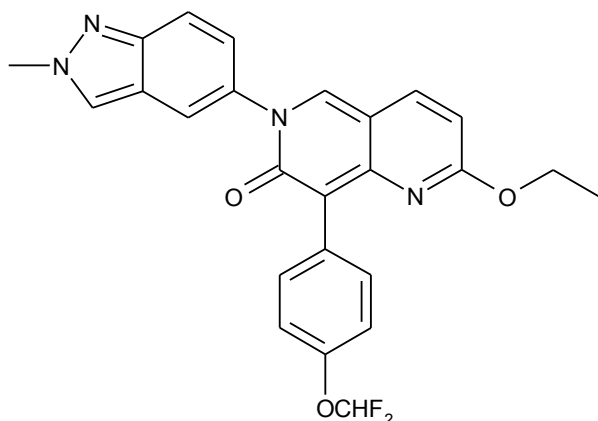
10 Приклад 250: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



15 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16e і 1-бром-4-метоксibenзолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,64 (с, 1H), 7,94 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

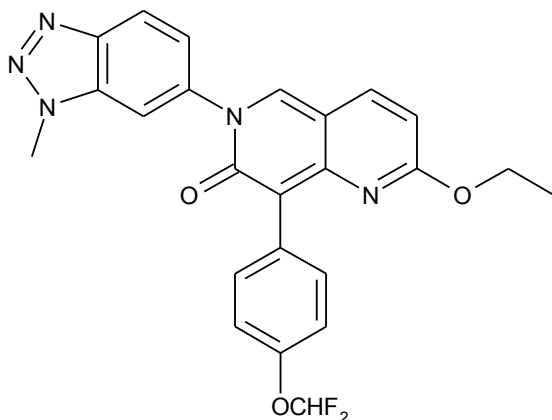
20 Приклад 251: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16e і 1-бром-4-метоксibenзолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,73 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,34 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

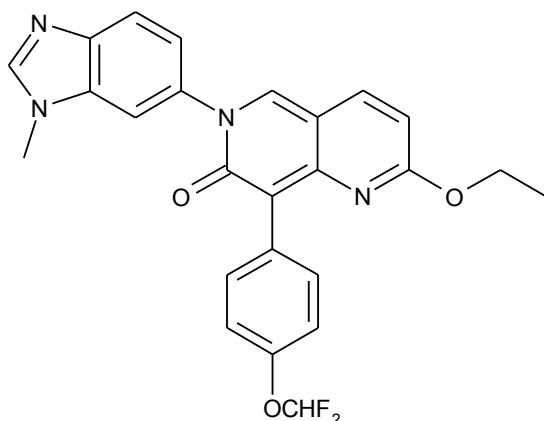
10 Приклад 252: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



15 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16e і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (с, 1H), 8,22-8,17 (м, 2H), 7,96 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,58 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,57 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,35 (с, 3H), 4,26 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

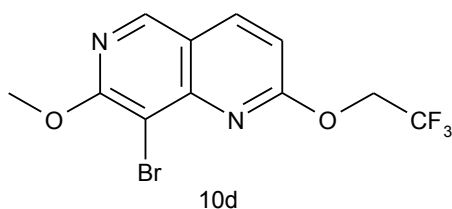
20 Приклад 253: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16e і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

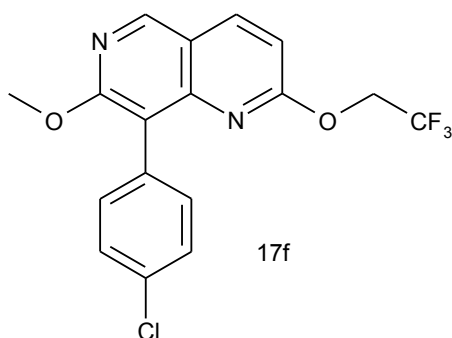
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,79 (с, 1H), 8,45 (розшир. с, 1H), 8,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (розшир. с, 1H), 7,88 (розшир. с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,41 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХ-МС: m/z 463 [M+H]⁺.

Одержання 8-бром-7-метокси-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридину (10d)



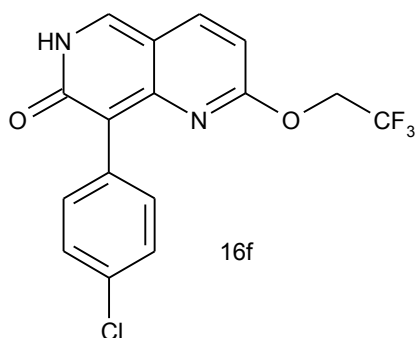
8-Бром-7-метокси-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин (10d) синтезували з ключової проміжної сполуки I і 2,2,2-трифторетанолу за допомогою загальної методики V (стадія J). РХ-МС: m/z 337 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридину (15f)



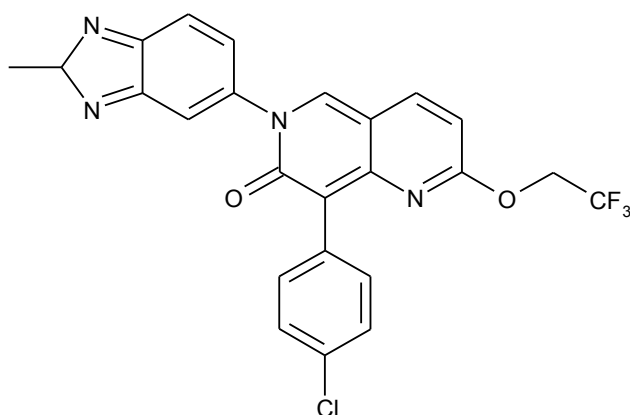
8-(4-Хлорфеніл)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин (15f) синтезували зі сполуки 10d і 4-хлорфенілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія Р). РХ-МС: m/z 369 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16f)



8-(4-Хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16f) синтезували зі сполуки 15f за допомогою загальної методики V (стадія Q). РХ-МС: m/z 355 [M+H]⁺.

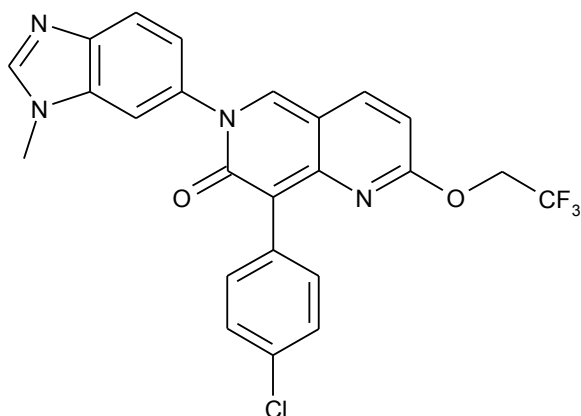
5 Приклад 254: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



10 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16f і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,86 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71(д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,93 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 4,23(с, 3H). РХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

15 Приклад 255: 8-(4-хлорфеніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

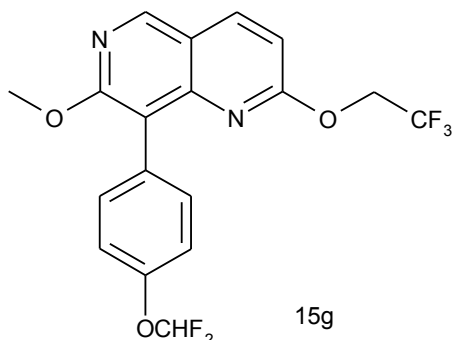


20 Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16f і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35(дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,93 (кв, J=9,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H). РХ-МС: m/z 485 [M+H]⁺.

Одержання
нафтиридину (15g)

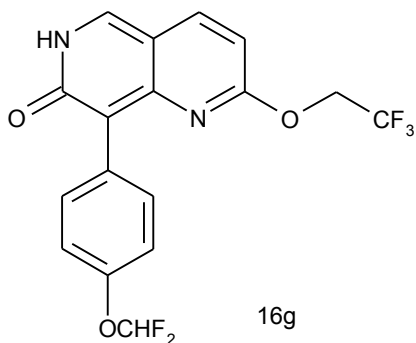
8-(4-(дифторметокси)феніл)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-



5

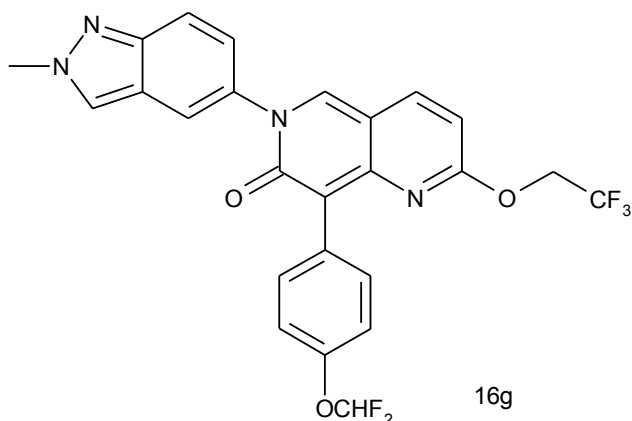
8-(4-(Дифторметокси)феніл)-7-метокси-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин (15g) синтезували зі сполуки 10d і 2-(4-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану за допомогою загальної методики V (стадія P). РХ-МС: m/z 401 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16g)



8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16g) синтезували зі сполуки 15g за допомогою загальної методики V (стадія Q). РХ-МС: m/z 387 [M+H]⁺.

Приклад 256: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



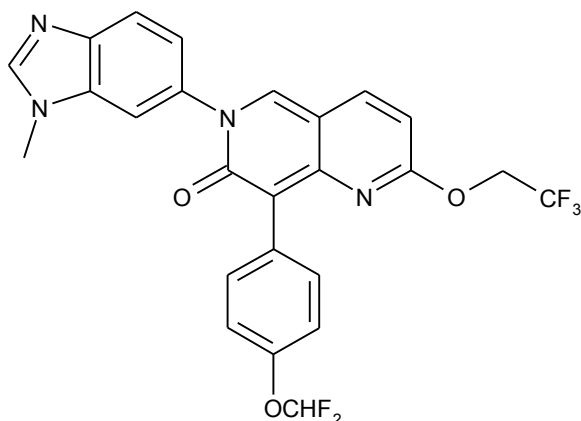
20

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16g і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73-7,67(м, 3H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,92 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). РХ-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

25

Приклад 257: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он



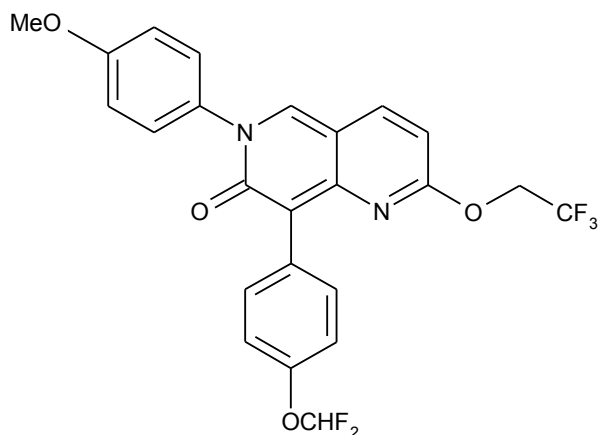
5

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16g і 6-бром-1-метил-1Н-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,84 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79(д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,93 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H). PX-МС: m/z 517 [M+H]⁺.

10

Приклад 258: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он



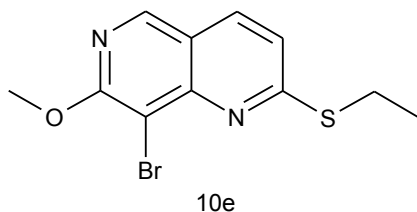
15

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16g і 1-бром-4-метоксибензолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,81 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,97 (кв, J=8,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H). PX-МС: m/z 493 [M+H]⁺.

20

Одержання 8-бром-2-(етилтіо)-7-метокси-1,6-нафтиридину (10e)



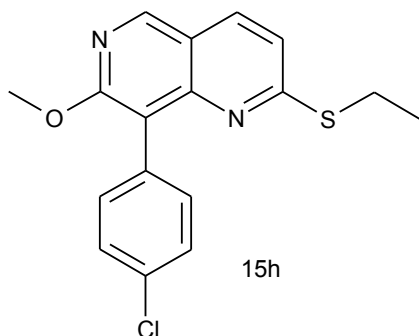
10e

25

8-Бром-2-(етилтіо)-7-метокси-1,6-нафтиридин (10e) синтезували з ключової проміжної сполуки I і етантіоляту натрію за допомогою загальної методики V (стадія J). PX-МС: m/z 299,

301 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(етилтіо)-7-метокси-1,6-нафтиридину (15h)

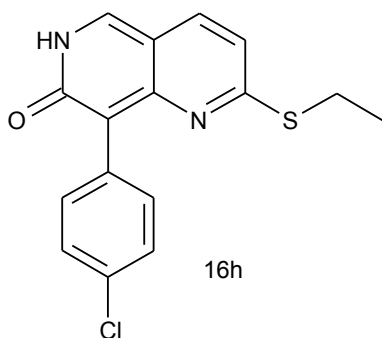


5

8-(4-Хлорфеніл)-2-(етилтіо)-7-метокси-1,6-нафтиридин (15h) синтезували зі сполуки 10e і 4-хлорфенілборонової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія P). PX-МС: m/z 331 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(етилтіо)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16h)

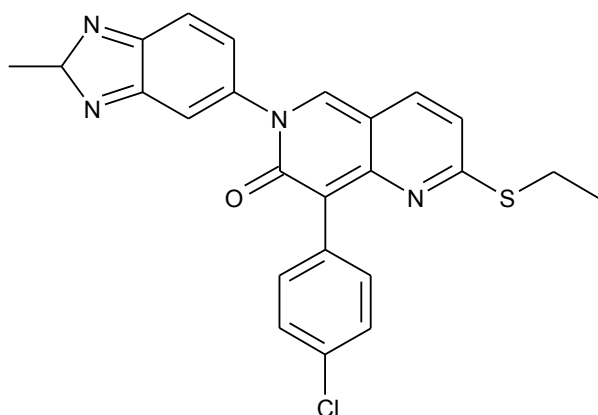
10



8-(4-Хлорфеніл)-2-(етилтіо)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16h) синтезували зі сполуки 15h за допомогою загальної методики V (стадія Q). PX-МС: m/z 317 [M+H]⁺.

15

Приклад 259: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(етилтіо)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



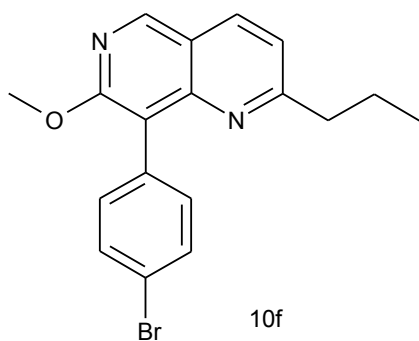
20

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16h і 5-бром-2-метил-2H-індазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,82 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 2,99 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-МС: m/z 447 [M+H]⁺.

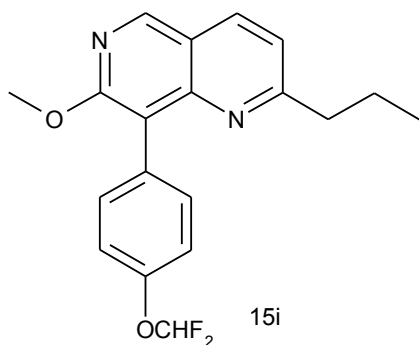
25

Одержання 8-бром-7-метокси-2-пропіл-1,6-нафтиридину (10f)



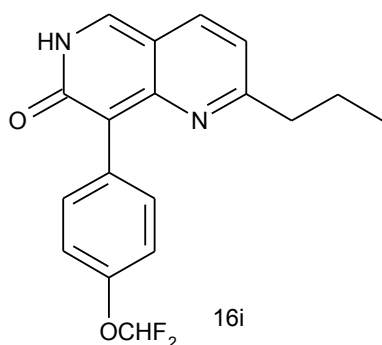
До суміші 8-бром-2-хлор-7-метокси-1,6-нафтиридину (300,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 еквів.) і
 5 Fe(асас)₃ (387,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 еквів.) в THF/NMP (5,0 мл/0,5 мл) при к.т. повільно додавали
 11,0 мл пропілмагнійброміду (1 М розчин у діетиловому ефірі, 11,0 ммоль, 10,0 еквів.). Суміш
 перемішували при к.т. протягом 1 год. і обережно гасили додаванням води. Суміш розбавляли
 EtOAc, промивали водою, а потім сольовим розчином (30 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували
 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на
 10 силікагелі (PE/EtOAc=5/1) з одержанням 8-бром-7-метокси-2-пропіл-1,6-нафтиридину (180 мг,
 вихід 59 %) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z 281, 283 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-7-метокси-2-пропіл-1,6-нафтиридину (15i)



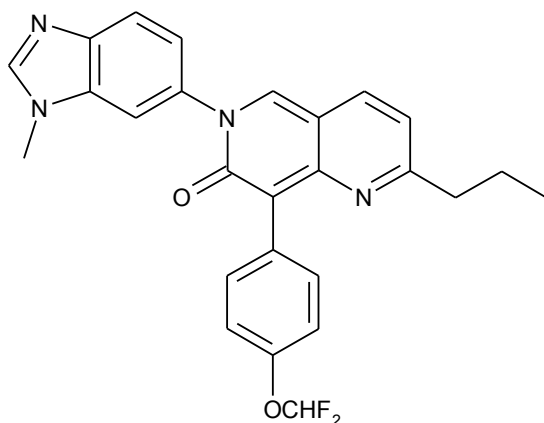
15 8-(4-(Дифторметокси)феніл)-7-метокси-2-пропіл-1,6-нафтиридин 15i синтезували зі сполуки
 10f і 2-(4-(дифторметокси)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану за допомогою
 загальної методики V (стадія Р). РХ-МС: m/z 345 [M+H]⁺.

20 Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-пропіл-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (16i)



25 8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-пропіл-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (16i) синтезували зі сполуки
 15i за допомогою загальної методики V (стадія Q). РХ-МС: m/z 331 (M+H)⁺.

Приклад 260: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-
 2-пропіл-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону

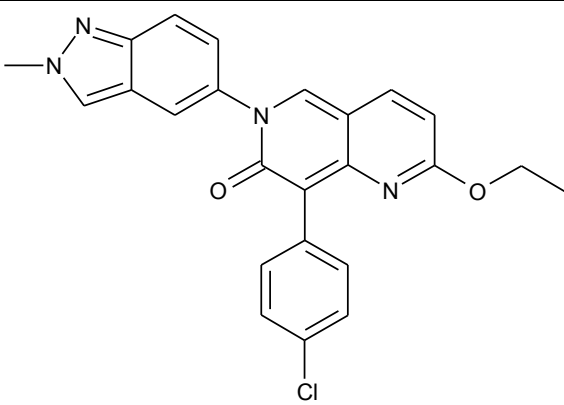
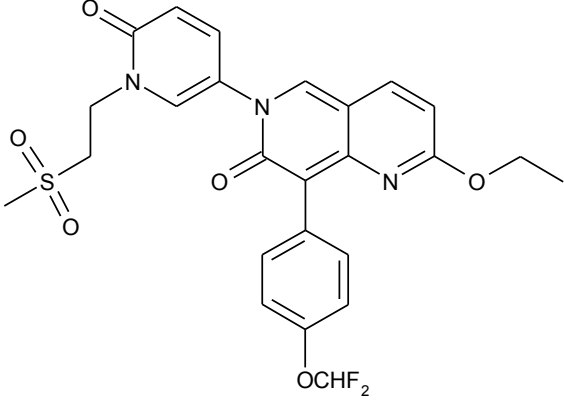


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 16i і 6-бром-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою загальної методики V (стадія R).

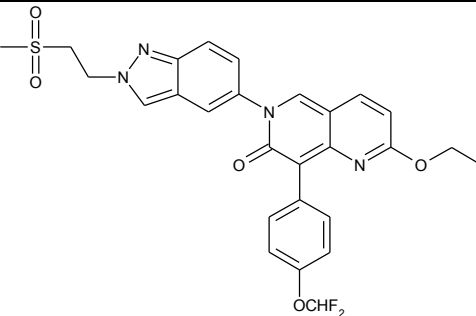
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,87 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88(с, 3H), 2,70-2,66 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 2H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H). PX-MC: m/z 461 [M+H]⁺.

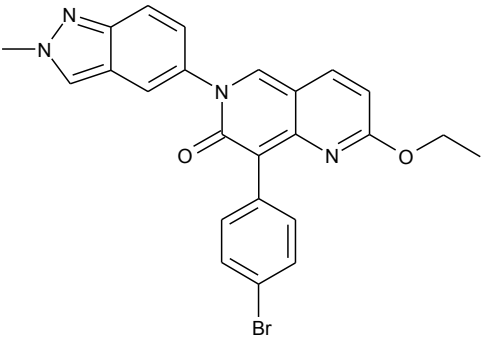
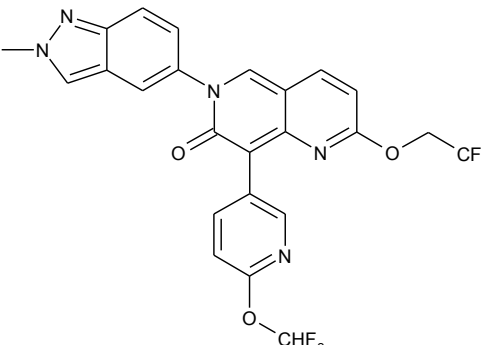
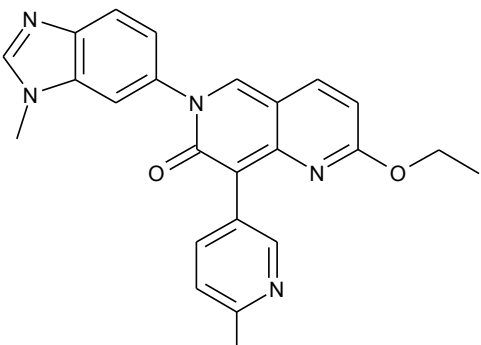
Наступні сполуки синтезували за допомогою загальної методики V (стадії J, P, Q і R):

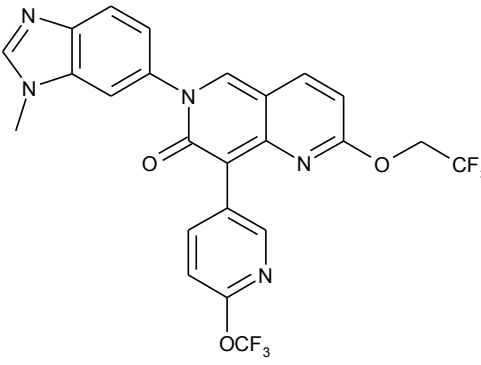
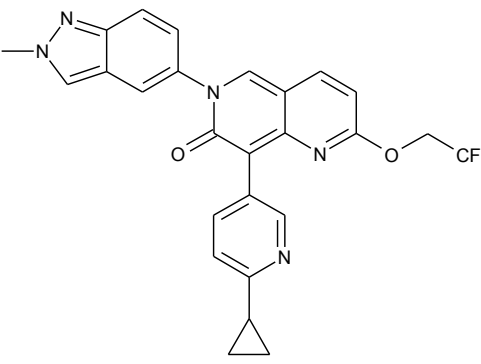
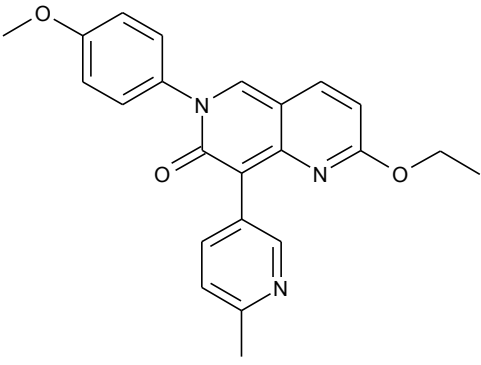
104-A	8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(2-ізопропіл-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (синтезували з 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону і 5-бром-2-ізопропіл-2H-індазолу (посилання: Organic Letters, 16 (11), 3114-3117; 2014))	ЖХ-МС (ESI): m/z 459 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,57 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,33 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,89 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,58 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).
105-A	8-(4-хлорфеніл)-6-(2,3-диметил-2H-індазол-5-іл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 445 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,60 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,29 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).

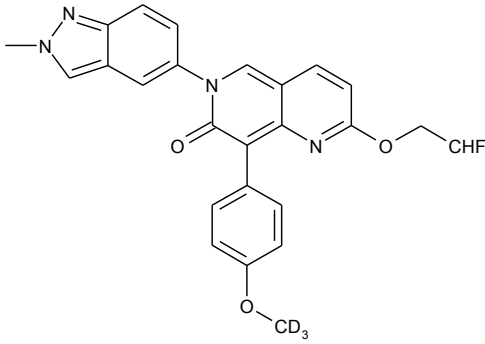
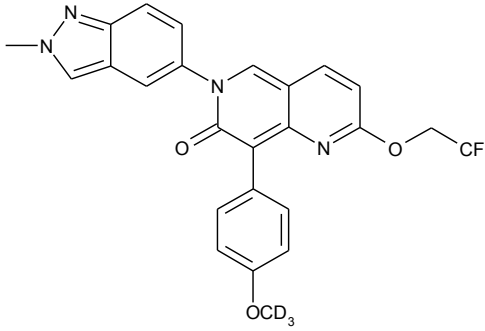
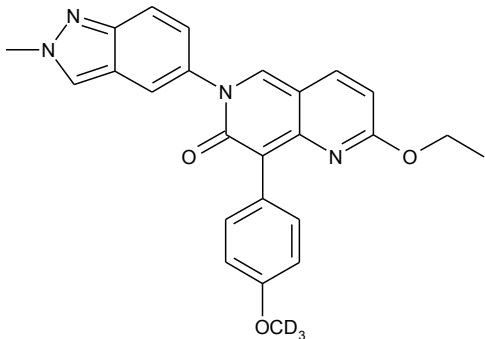
106-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (синтезували з 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-1,6-нафтиридин-7(6Н)-ону і 5-бром-2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазолу (посилання: WO 2007/84451))	ЖХ-МС (ESI): m/z 432 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,56 (с, 3H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H).
107-A	 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(1-(2-(метилсульфоніл)етил)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 532 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,34 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,24 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).

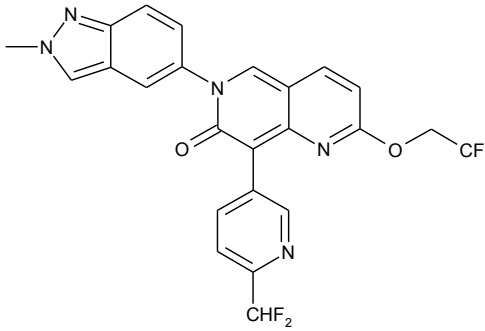
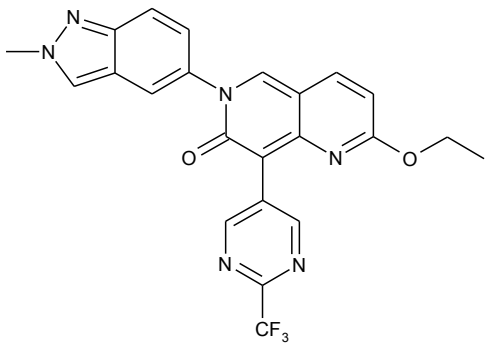
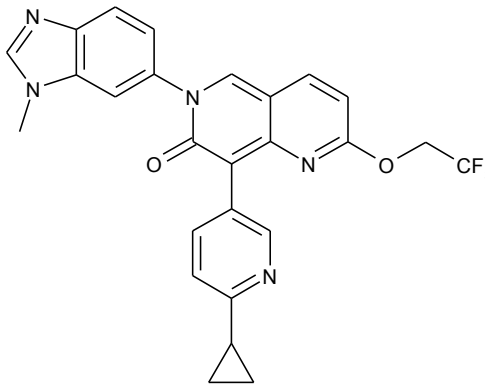
Наступні сполуки синтезували за допомогою загальної методики V (спосіб B):

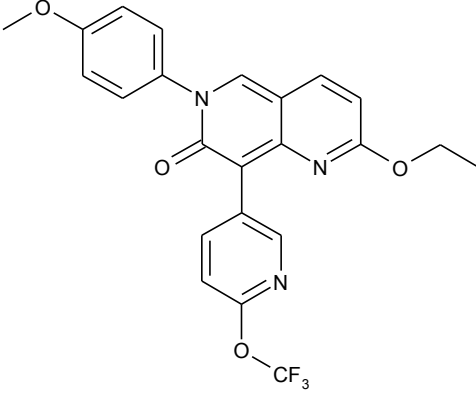
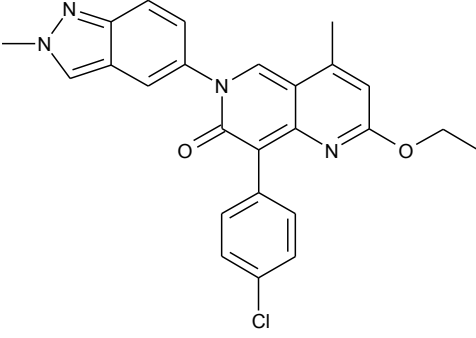
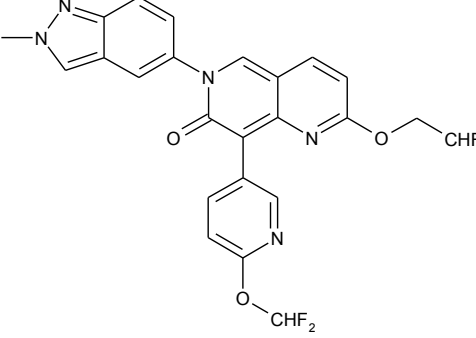
108-A	 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(2-(2-(метилсульфоніл)етил)-2Н-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 555 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,63 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=9,2, 0,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,27 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).
-------	---	--

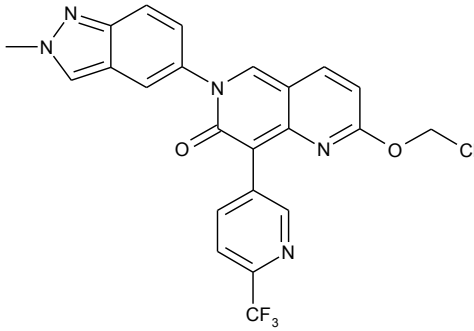
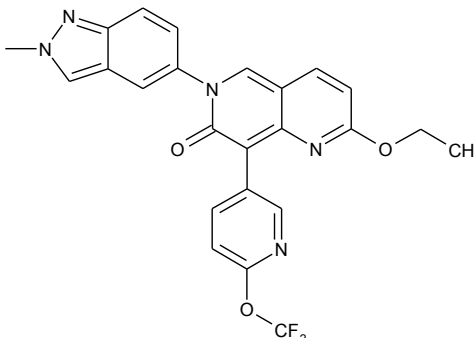
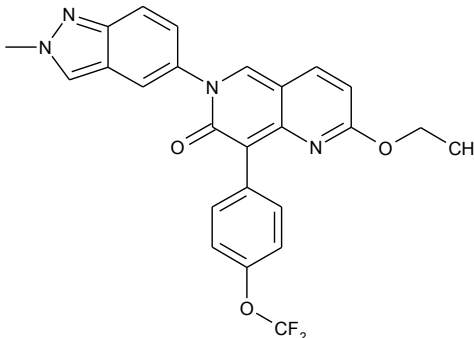
109-A	 8-(4-бромфеніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 475 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,92-7,87 (м, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,30-4,21 (м, 5H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).
110-A	 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 518 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,57-8,47 (м, 2H), 8,20 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).
111-A	 2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-8-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 427 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,37-8,29 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,44 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,39 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,30 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,79 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H).

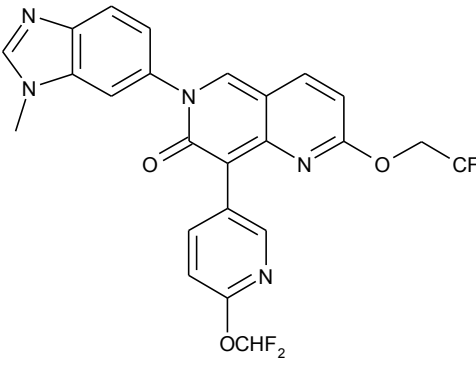
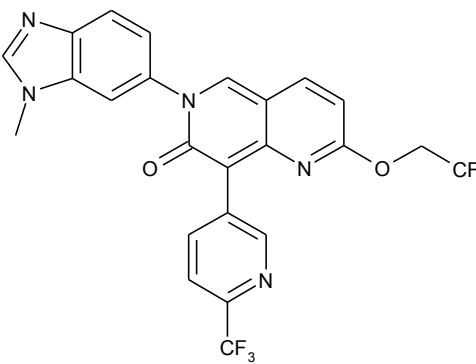
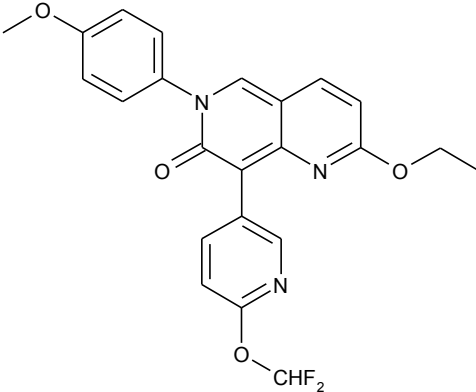
112-A	 6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 536 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,95 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).
113-A	 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 492 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,65 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,72 (дт, J=9,2, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,93 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,12 (тт, J=7,6, 5,2 Гц, 1H), 0,95 (ддд, J=7,3, 5,5, 2,3 Гц, 4H).
114-A	 2-етокси-6-(4-метоксифеніл)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 388 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,25 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H).

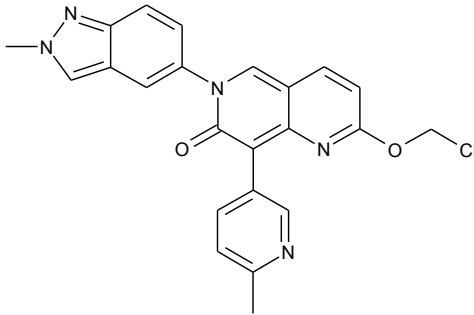
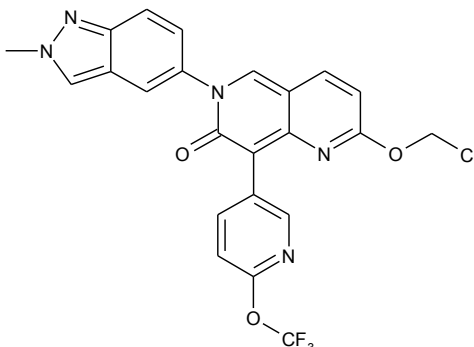
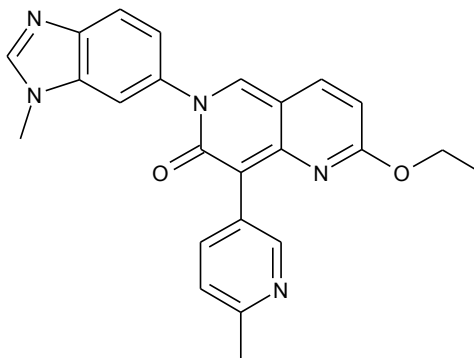
115-A	 2-(2,2-дифторетокси)-8-(4-(метокси-d3)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 466 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,74 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,35 (т, J_{HF}=54,7 Гц, 1H), 4,50 (тд, J_{HF}=15,0, J=3,6 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).
116-A	 8-(4-(метокси-d3)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 484 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,77 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).
117-A	 2-етокси-8-(4-(метокси-d3)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 430 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,66 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,94 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,35-4,08 (м, 5H), 1,26 (кв, J=7,4 Гц, 3H).

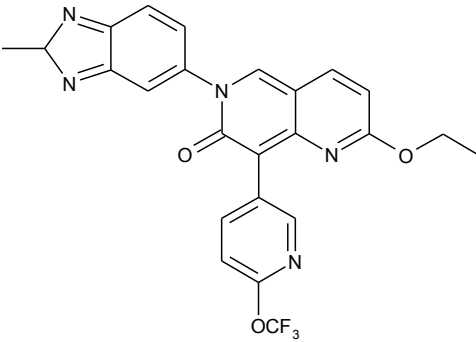
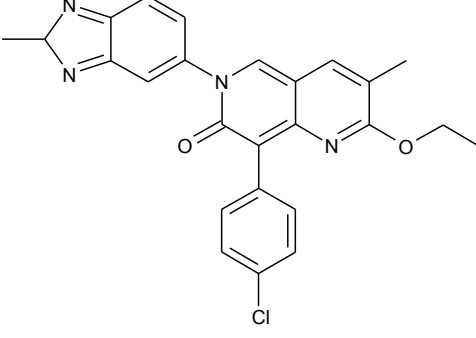
118-A	 8-(6-(дифторметил)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 502 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (розшир. с, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,71 (дд, J=2,2, 1,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,99 (т, J_{HF}=55,1 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).
119-A	 2-етокси-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-8-(2-(трифторметил)піримідин-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 467 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (с, 2H), 8,96 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H).
120-A	 8-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-6-(1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 492 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,12 (д.кв, J=12,8, 7,9, 6,7 Гц, 1H), 0,96 (дт, J=10,0, 3,3 Гц, 4H).

121-A	 2-етокси-6-(4-метоксифеніл)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 458 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,60 (дд, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).
122-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-4-метил-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (синтезували з 3-бром-5-йод-2-метоксипіридин-4-аміну й етил-(Е)-бут-2-еноату за допомогою загальної методики V (послідовність R1-R3-R2, спосіб B, стадії B-D і L-O))	ЖХ-МС (ESI): m/z 445 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,3 Гц, 1H), 4,28-4,16 (м, 5H), 2,43 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H).
123-A	 2-(2,2-дифторетокси)-8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 500 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,55-8,49 (м, 2H), 8,19 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=9,2, 0,9 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,36 (тт, J_{HF}=54,6, J=3,4 Гц, 1H), 4,53 (тд, J_{HF}=15,1, J=3,4 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

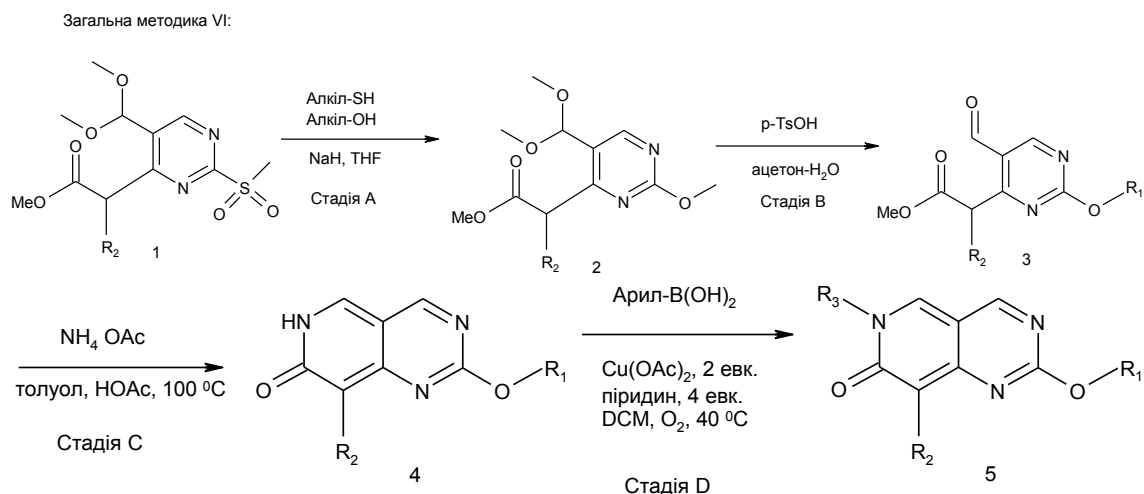
124-A	 6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-8-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 520 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (дд, $J=8,2$, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=2,1$, 0,8 Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=8,3$, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=9,2$, 0,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=9,1$, 2,0 Гц, 1H), 6,78 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,95 (кв, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,24 (с, 3H).
125-A	 2-(2,2-дифторетокси)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 518 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (с, 1H), 8,63 (дд, $J=2,4$, 0,6 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=8,5$, 2,4 Гц, 1H), 8,10 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=2,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=9,1$, 0,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=9,1$, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,4$, 0,7 Гц, 1H), 6,70 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,35 (тт, $J_{\text{HF}}=54,6$, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,52 (тд, $J_{\text{HF}}=15,0$, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).
126-A	 2-(2,2-дифторетокси)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 499 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,06 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=2,1$, 0,8 Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,35 (дд, $J=9,1$, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, $J_{\text{HF}}=74,3$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,66 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,35 (тт, $J_{\text{HF}}=54,7$, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,51 (тд, $J=15,0$, 3,5 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

127-A	 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 518 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,20 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,89 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).
128-A	 6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-8-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 520 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,95 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H).
129-A	 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етокси-6-(4-метоксифеніл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 440 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,50 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,76 (т, J_{HF}=73,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 3H), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,26 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).

130-A	 6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 466 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,51 (с, 3H - закритий).
131-A	 6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 536 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=9,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).
132-A	 2-етокси-6-(1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-6-іл)-8-(6-метилпіридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 412 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,27 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H).

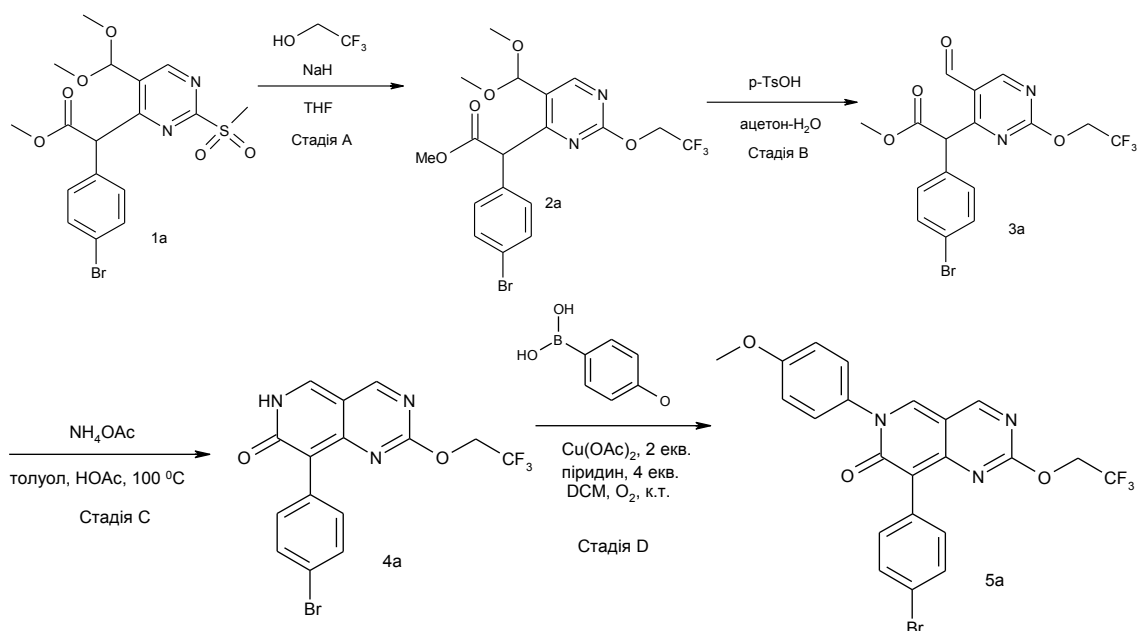
133-A	 2-етокси-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 482 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,28 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,59 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H).
134-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-3-метил-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6Н)-он (синтезували з 3-бром-5-йод-2-метоксипіридин-4-аміну й етилметакрилату за допомогою загальної методики V (послідовність R1-R3-R2, спосіб B, стадії B-D і L-O))	ЖХ-МС (ESI): m/z 445 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,86 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,32 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 4,28 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 2,12 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Загальна методика VI:

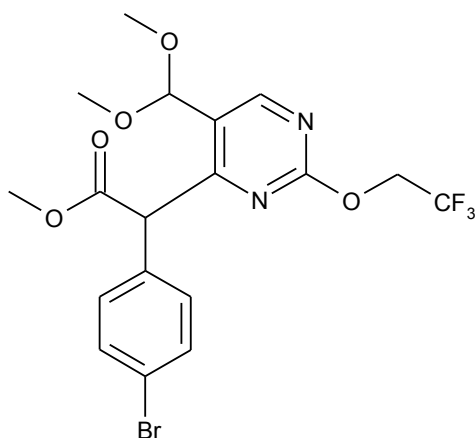


5

Одержання Прикладу 261:

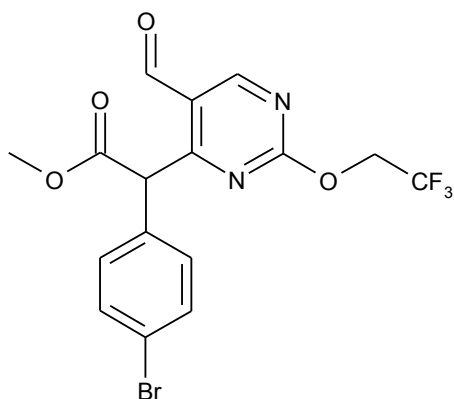


5 Стадія А: метил-2-(4-бромфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)ацетат



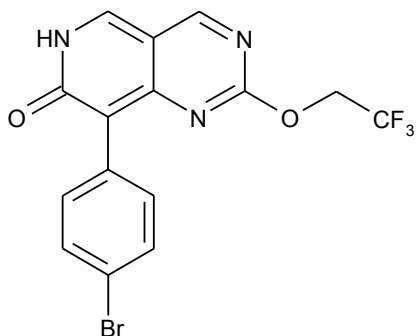
10 До розчину 2,2,2-трифторетанолу (150 мг, 1,5 ммоль, 3 еквів.) в THF (3 мл) при 0°C додавали NaH (60 % в мінеральному маслі, 60 мг, 1,5 ммоль, 3 еквів.). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. Потім додавали метил-2-(4-бромфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетат (1a) (одержаний за допомогою загальної методики III з використанням метил-2-(4-бромфеніл)ацетату (стадії А-С)) (230 мг, 0,5 ммоль, 1,0 еквів.), а потім перемішували суміш при кімнатній температурі (25°C) додатково протягом 3 год. Потім реакційну суміш вливали в охолоджений NH_4Cl (нас. водн.), і екстрагували водний шар EtOAc (10 мл $\times$ 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням коричневого масла, яке очищали методом хроматографії на силікагелі (PE/EA=20/1-10/1) з одержанням метил-2-(4-бромфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)ацетату (150 мг, вихід 62 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 479, 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Стадія В: метил-2-(4-бромфеніл)-2-(5-форміл-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)ацетат



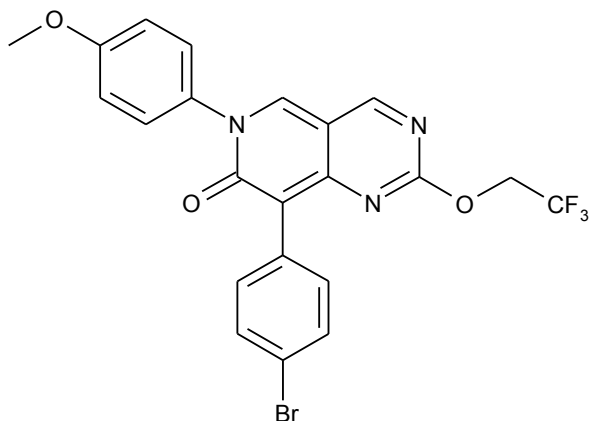
До розчину метил-2-(4-бромфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)ацетату (120 мг, 0,25 ммоль, 1,0 еквів.) в ацетоні (1,5 мл) і H₂O (1,5 мл) додавали р-TSA (10 мг, 0,075 ммоль, 0,3 еквів.). Одержану суміш перемішували при 70 °С протягом 1 год. Потім реакційну суміш екстрагували EtOAc (5 мл × 3), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням 2-(4-бромфеніл)-2-(5-форміл-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)ацетату (86 мг, неочищений) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z 433, 435 [M+H]⁺.

Стадія С: 8-(4-бромфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



До розчину 2-(4-бромфеніл)-2-(5-форміл-2-(2,2,2-трифторетокси)піримідин-4-іл)ацетату (86 мг, 0,20 ммоль, 1,0 еквів.) в АсОН (1 мл) і толуолі (1 мл) додавали NH₄OAc (512 мг, 6,4 ммоль, 320 еквів.). Одержану суміш перемішували при 100 °С протягом 1,5 год., а потім гасили реакційну суміш додаванням NaHCO₃ (водн.). Реакційну суміш екстрагували EtOAc (5 мл × 3), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували. Одержаний неочищений продукт очищали методом хроматографії на силікагелі з одержанням 8-(4-бромфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (60 мг, вихід 75 %) у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС: m/z 400, 402 [M+H]⁺.

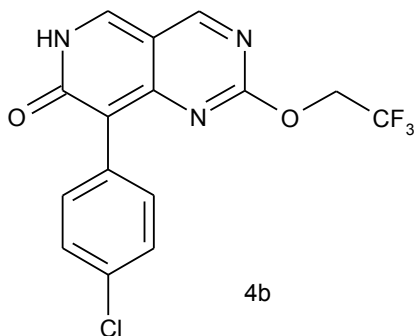
Стадія D: 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



До розчину 8-(4-бромфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (60 мг, 0,15 ммоль, 1,0 еквів.) в DCM (3 мл) додавали (4-метоксифеніл)-боронову кислоту (32 мг, 0,3 ммоль, 2,0 еквів.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (54 мг, 0,3 ммоль, 2,0 еквів.) і піридин (48 мг, 0,6 ммоль, 4,0 еквів.). Потім суміш перемішували при 40 °C в атмосфері O_2 (1 атм) протягом ночі. Неочищену суміш концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням коричневого масла, а потім очищали одержаний залишок методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-бромфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 261).

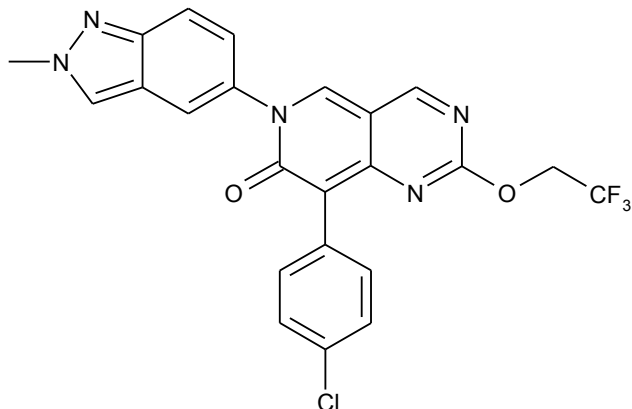
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,22 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,95 (кв, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H). РХ-МС: m/z 506, 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4b)



8-(4-Хлорфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4b) синтезували з метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетату за допомогою загальної методики VI (стадії А-С) РХ-МС: m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

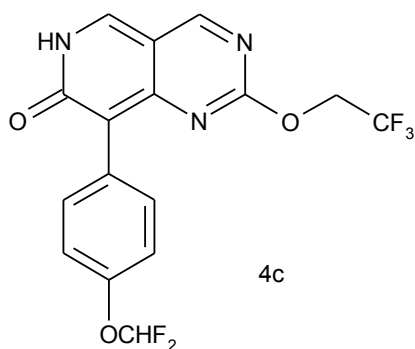
Приклад 262: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4b і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40 °C).

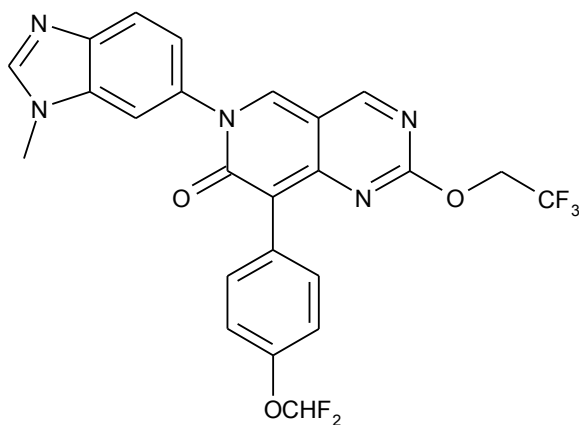
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,28 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,38 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,95 (кв, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). РХ-МС: m/z 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 8-(4-(диформетокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4c)



8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4c) синтезували з метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетату за допомогою загальної методики VI (стадії А-С). РХ-МС: m/z 388 [M+H]⁺

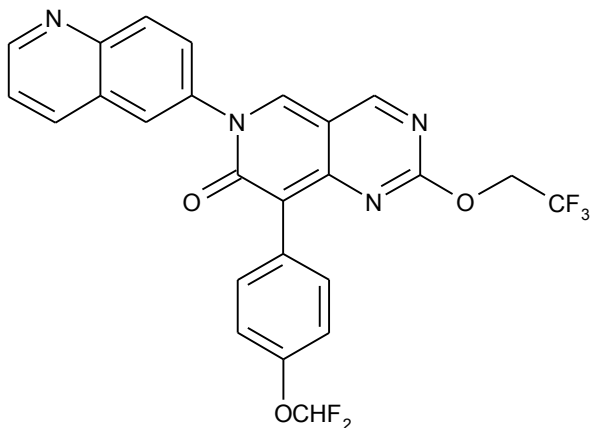
Приклад 263: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4c і 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) (Cu(OAc)₂, піридин, атмосфера O₂, DCM, 40 °C).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,26 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J_{HF}=74,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,96 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H). РХ-МС: m/z 518 [M+H]⁺.

Приклад 264: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он

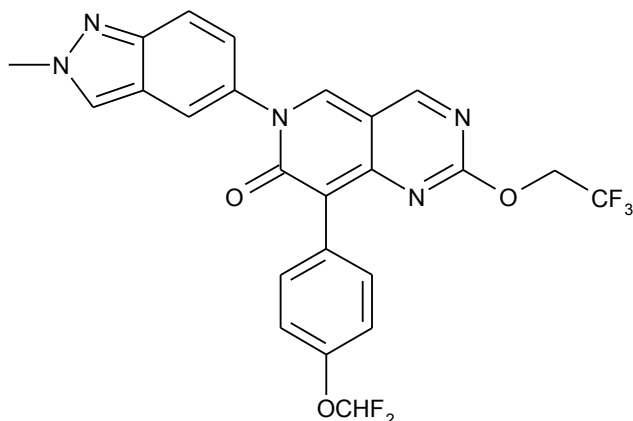


Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4c і хінолін-6-ілборонової

кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,40 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,09 (дд, $J=4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,02 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,72 (дд, $J=8,3$ Гц, 4,2 Гц, 1H), 7,34 (т, $J_{\text{HF}}=74,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,01 (кв, $J=8,9$ Гц, 2H). РХ-МС: m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

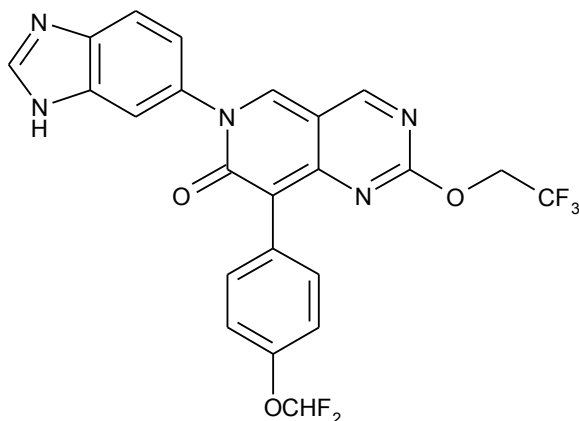
Приклад 265: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4с і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,26 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 3H), 7,38 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,96 (кв, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). РХ-МС: m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

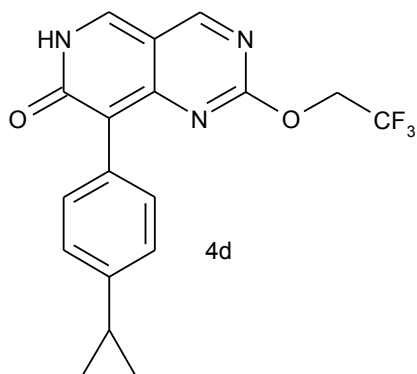
Приклад 266: 6-(1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



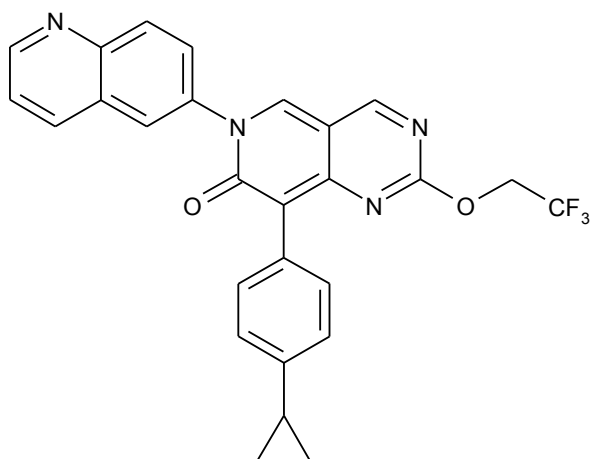
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4с і 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-бензо[d]імідазол-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40°C), з подальшим зняттям захисту з використанням TFA за допомогою загальної методики I (стадія F).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,26 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,45 (розшир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,85 (розшир. с, 1H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37 (розшир. с, 1H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,96 (кв, $J=9,2$ Гц, 2H). РХ-МС: m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 8-(4-циклопропілфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4d)



8-(4-Циклопропілфеніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-он (4d)
 синтезували з метил-2-(4-циклопропілфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)-
 5 піримідин-4-іл)ацетату за допомогою загальної методики VI (стадії А-С). РХ-МС: m/z 362 $[M+H]^+$
 Приклад 267: Одержання 8-(4-циклопропілфеніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-(2,2,2-
 трифторетокси)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону

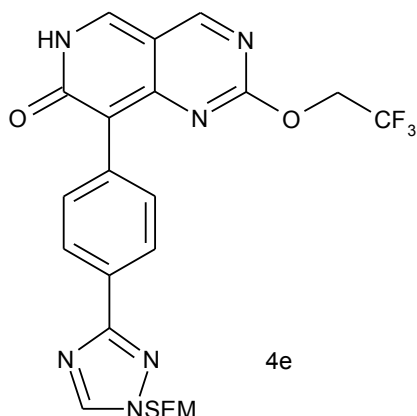


10

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4d і хінолін-6-ілборонової
 кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM,
 40 °C).

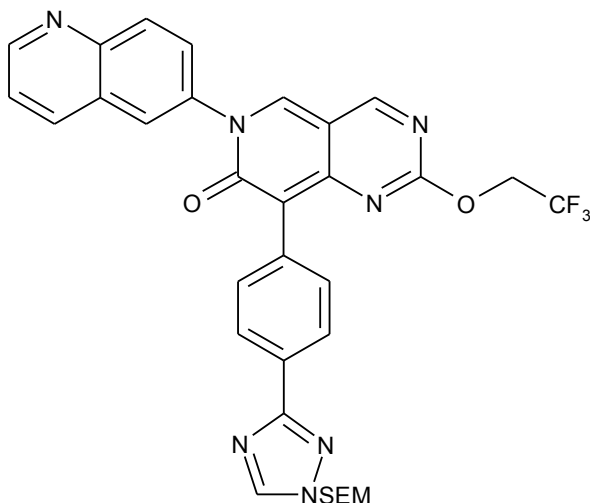
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,31 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,04 (дд, $J=4,4$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,49
 15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,66
 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,97 (кв, $J=9,2$ Гц, 2H),
 1,99-1,90 (м, 1H), 1,01-0,93 (м, 2H), 0,73-0,67 (м, 2H). РХ-МС: m/z 489 $[M+H]^+$.

Одержання 2-(2,2,2-трифторетокси)-8-(4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-
 20 триазол-3-іл)феніл)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону (4e)



2-(2,2,2-Трифторетокси)-8-(4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4e) синтезували з метил-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-2-(4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)ацетату за допомогою загальної методики VI (стадії А-С). РХ-МС: m/z 519 [M+H]⁺

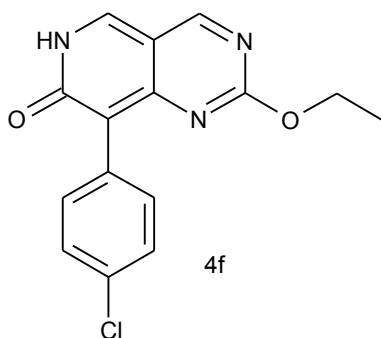
Приклад 268: Одержання 8-(4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4e і хінолін-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) (Cu(OAc)₂, піридин, атмосфера O₂, DCM, 40 °C), з подальшим зняттям захисту з використанням TFA за допомогою загальної методики I (стадія F).

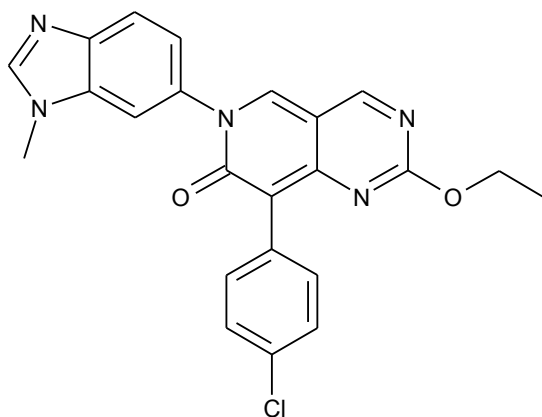
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 14,20 (розшир. с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,05 (дд, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,00 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,4 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,99 (кв, J=8,8 Гц, 2H). РХ-МС: m/z 516 [M+H]⁺.

Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-етоксипіридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4f)



8-(4-Хлорфеніл)-2-етоксипіридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4f) синтезували з метил-2-(4-хлорфеніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетату і EtOH за допомогою загальної методики VI (стадії А-С). РХ-МС: m/z 302 [M+H]⁺

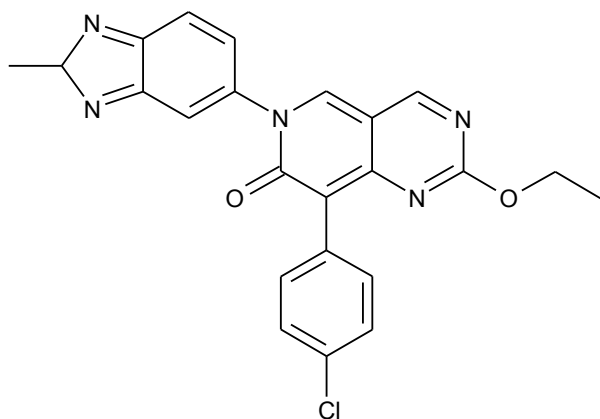
Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (Приклад 269)



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4f і 1-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D)

($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40 °C).
 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,17 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,38 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

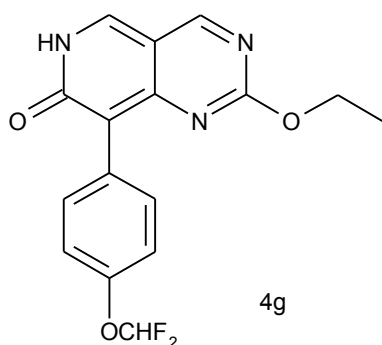
Приклад 270: 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4f і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40 °C).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,17 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,29 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етоксипіридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4g)



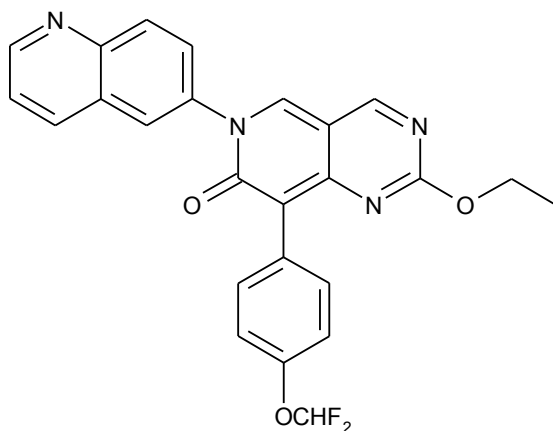
4g

8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-етоксипіридо[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4g) синтезували з

метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)-піримідин-4-іл)ацетату і EtOH за допомогою загальної методики VI (стадії A-C). РХ-МС: m/z 334 $[M+H]^+$

Приклад 271: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону

5



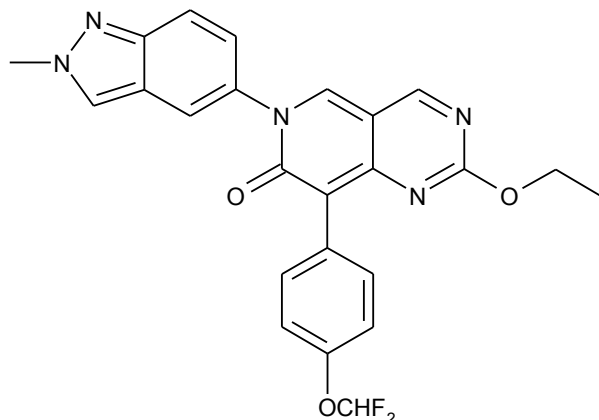
Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4g і хінолін-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40 °C).

10

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,30 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,08 (дд, $J=4,3$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,71 (дд, $J=8,8$ Гц, 4,3 Гц, 1H), 7,34 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,35 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 461 $[M+H]^+$.

15

Приклад 272: 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он



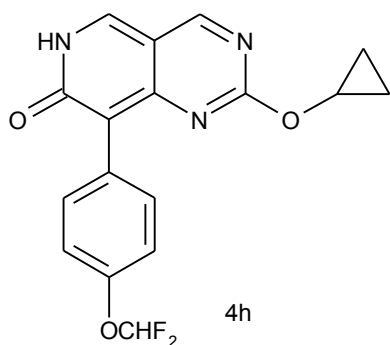
20

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4g і 2-метил-2H-індазол-5-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40 °C).

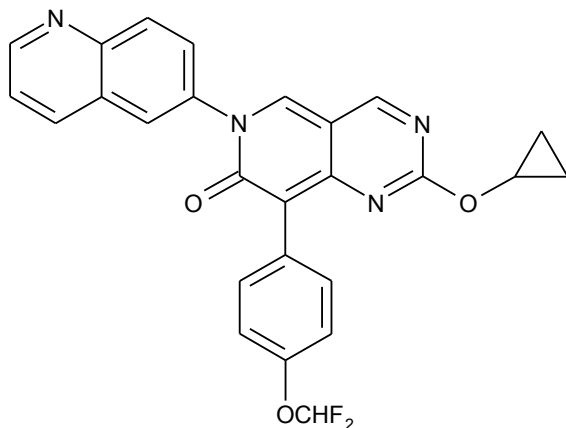
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,16 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 3H), 7,36 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХ-МС: m/z 464 $[M+H]^+$.

25

Одержання 2-циклопропокси-8-(4-(дифторметокси)феніл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4h)



- 2-Циклопропокси-8-(4-(дифторметокси)феніл)-піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4h)
 синтезували з метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетату і циклопропанолу за допомогою загальної методики VI (стадії А-С). РХ-МС: m/z 346 [M+H]⁺
 Приклад 273: Одержання 2-циклопропокси-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону

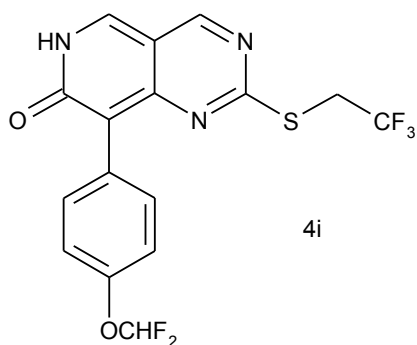


10

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки (4h) і хінолін-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) (Cu(OAc)₂, піридин, атмосфера O₂, DCM, 40 °C).

- ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,28 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,04 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=9,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,67 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,28-4,19 (м, 1H), 0,80-0,73 (м, 4H). РХ-МС: m/z 473 [M+H]⁺.

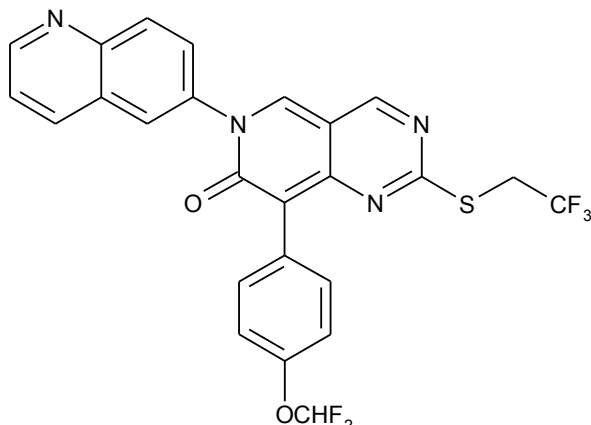
- Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетилтіо)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-ону (4i)



- 8-(4-(Дифторметокси)феніл)-2-(2,2,2-трифторетилтіо)піrido[4,3-d]піримідин-7(6H)-он (4i)
 синтезували з метил-2-(4-(дифторметокси)феніл)-2-(5-(диметоксиметил)-2-(метилсульфоніл)піримідин-4-іл)ацетату і 2,2,2-трифторетантіолу за допомогою загальної

методики VI (стадії A-C). PX-МС: m/z 404 $[M+H]^+$

Приклад 274: Одержання 8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(хінолін-6-іл)-2-(2,2,2-трифторетилтіо)піридо[4,3-*d*]піримідин-7(6H)-ону

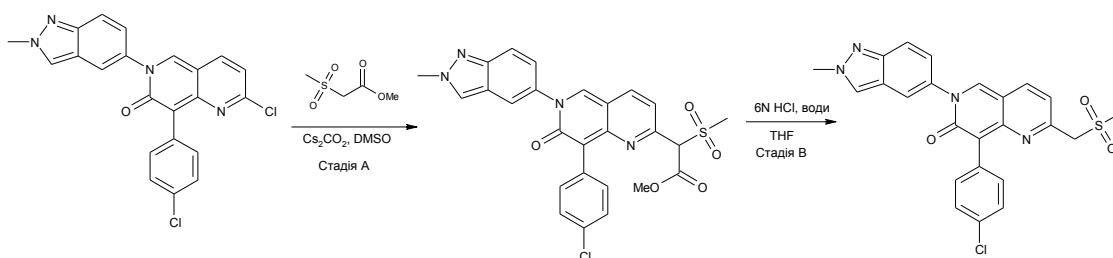


5

Вказану в заголовку сполуку синтезували з проміжної сполуки 4і і хінолін-6-ілборонової кислоти за допомогою загальної методики VI (стадія D) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, піридин, атмосфера O_2 , DCM, 40 °C).

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,36 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,08 (дд, $J=4,3$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,55 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=9,0$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,4$ Гц, 4,3 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,11 (кв, $J=10,4$ Гц, 2H). PX-МС: m/z 531 $[M+H]^+$.

15 Приклад 135-A: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((метилсульфоніл)метил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он



20 Стадія А. метил-2-(8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-1,6-нафтиридин-2-іл)-2-(метилсульфоніл)ацетат

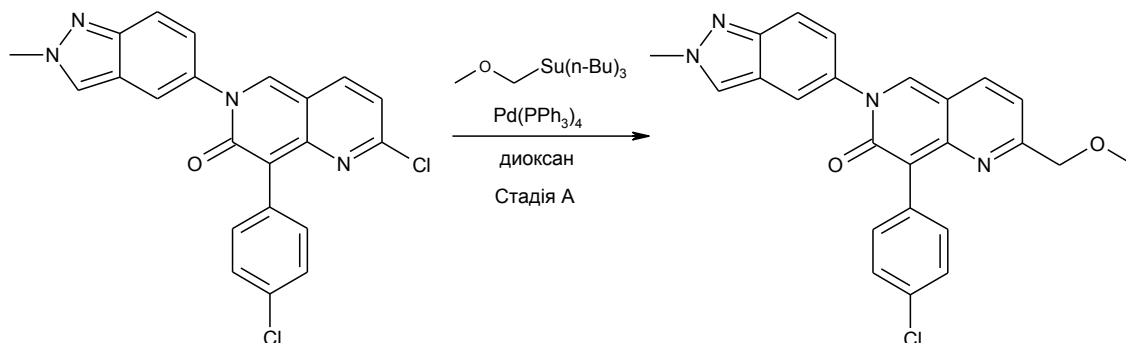
До розчину 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (200 мг, 0,47 ммоль, 1,0 екв., синтезованого в Прикладі 209) в DMSO (3,0 мл) при кімнатній температурі додавали Cs_2CO_3 (308 мг, 0,95 ммоль, 2,0 екв.) і метил-2-(метилсульфоніл)ацетат (144 мг, 0,95 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 14 год.
25 Одержану суміш вливали у воду з льодом, реакційну суміш екстрагували EtOAc (20 мл $\times$ 3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням метил-2-(8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-1,6-нафтиридин-2-іл)-2-(метилсульфоніл)ацетату (70 мг, вихід 23 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 537 $[M+H]^+$.

30 Стадія В. 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((метилсульфоніл)метил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он (135-A)

До розчину метил-2-(8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-1,6-нафтиридин-2-іл)-2-(метилсульфоніл)ацетату (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 екв.) в THF (3 мл) при кімнатній температурі додавали 6N водн. HCl (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 14 год. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (20 мл $\times$ 3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску, залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням
35 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-((метилсульфоніл)метил)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону.
40

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) (співвідношення таутомерів 5:2) δ (м.д.): 9,04 (с, 1H), 8,56 (д, J=8,1 Гц, 0,4H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (с, 0,4H), 8,15 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,1 Гц, 0,4H), 7,72 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,9 Гц, 0,4H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 0,8H), 7,40 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,77 (с, 0,8H), 4,66 (с, 2H), 4,23 (с, 3H), 4,20 (с, 1,2H), 3,01 (с, 3H), 2,84 (с, 1,2H). ЖХ-МС (ESI): m/z 479 [M+H]⁺.

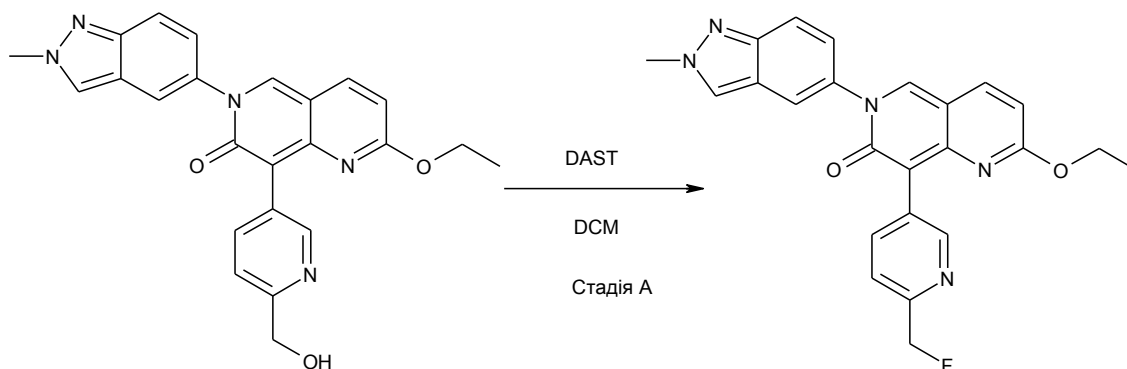
Приклад 136-A: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-2-(метоксиметил)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



Стадія А: 8-(4-хлорфеніл)-2-(метоксиметил)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

Розчин 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 екв., синтезованого в Прикладі 209), трибутил(метоксиметил)станану (159 мг, 0,48 ммоль, 2,0 екв.) і Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 0,024 ммоль, 0,1 екв.) в діоксані (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 14 год. в атмосфері N₂. Реакційну суміш розбавляли H₂O (10 мл) і екстрагували EtOAc (10 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-2-(метоксиметил)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (136-A). ЖХ-МС (ESI): m/z 431 [M+H]⁺.

Приклад 137-A: Одержання 2-етокси-8-(6-(фторметил)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону

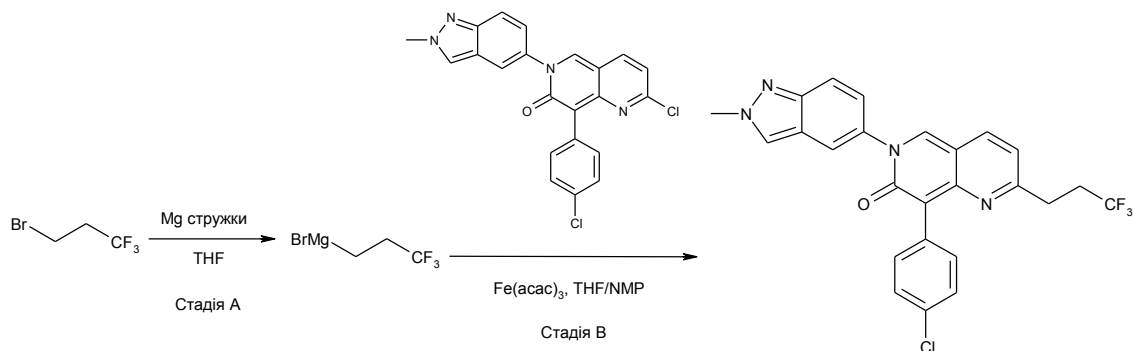


Стадія А: 2-етокси-8-(6-(фторметил)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

До розчину 2-етокси-8-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (синтезованого з 8-бром-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (синтезованого в Прикладі 215) і (6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)боронової кислоти за допомогою загальної методики V (стадія М)) (150 мг, 0,35 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (4 мл) при 0 °C в атмосфері N₂ додавали DAST (161 мг, 0,70 ммоль, 2,0 екв.). Одержану суміш перемішували при 0 °C додатково протягом 1 год., після чого реакційну суміш гасили додаванням води з льодом (3 мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (10 мл × 3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 2-етокси-8-(6-(фторметил)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (137-A).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.д.) 8,86 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,15 (дд, $J=8,0, 2,1$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=2,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=9,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,50 (д, $J_{\text{HF}}=47,2$ Гц, 2H), 4,27 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХ-МС (ESI): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Приклад 138-A: Одержання 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(3,3,3-трифторпропіл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону



10 Стадія А: (3,3,3-трифторпропіл)магнійбромід

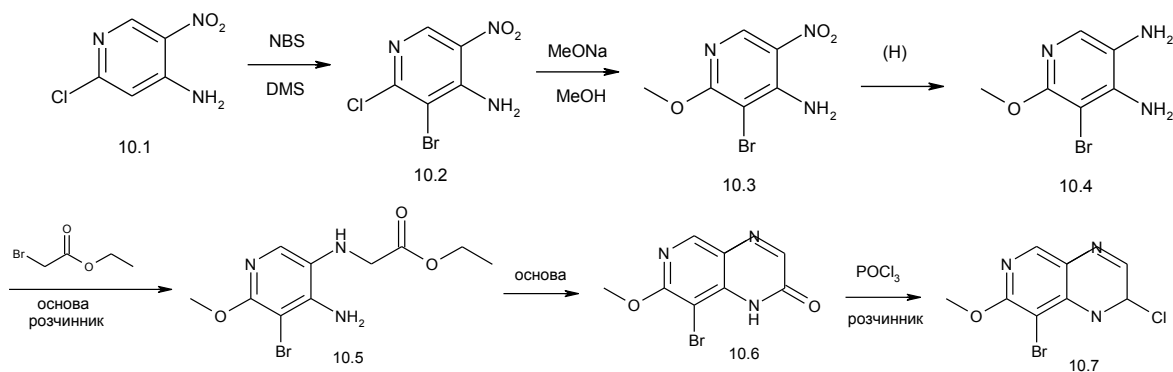
Магнієві стружки (136 мг, 5,65 ммоль, 1,0 екв.) суспендували в безводному THF (4 мл), а потім при кімнатній температурі по краплях додавали 3-бром-1,1,1-трифторпропан (1,0 г, 5,65 ммоль, 1,0 екв.). Колбу обережно нагрівали з використанням теплової гармати доти, поки спостерігали газоутворення на поверхні магнієвих стружок. Одержану суміш перемішували при 70 °С додатково протягом 1 год., а потім залишали колбу охолоджуватися до кімнатної температури, що приводило до блідо-сірого розчину. Неочищений реактив Грін'єра використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення або розділення.

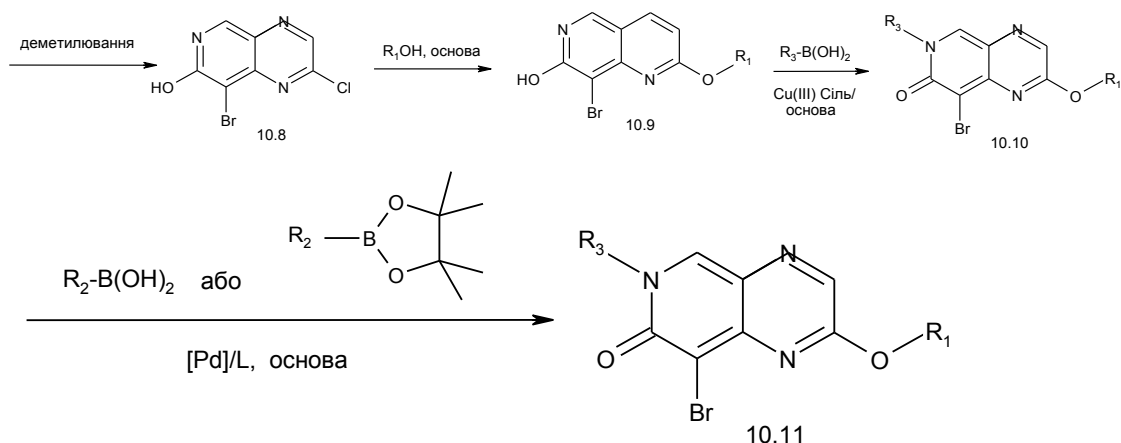
Стадія В: 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(3,3,3-трифторпропіл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-он

До розчину 2-хлор-8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 екв., синтезованого в Прикладі 209) і $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (85 мг, 0,24 ммоль, 1,0 екв.) в суміші THF/NMP (4,4 мл, 10/1, об'єм.) при кімнатній температурі по краплях додавали неочищений розчин (3,3,3-трифторпропіл)магнійброміду (2 мл, 2,4 ммоль, 10 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год., а потім гасили реакційну суміш додаванням NH_4Cl (нас. водн.) (5 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували EtOAc (10 мл $\times$ 3), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 8-(4-хлорфеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-2-(3,3,3-трифторпропіл)-1,6-нафтиридин-7(6H)-ону (138-A).

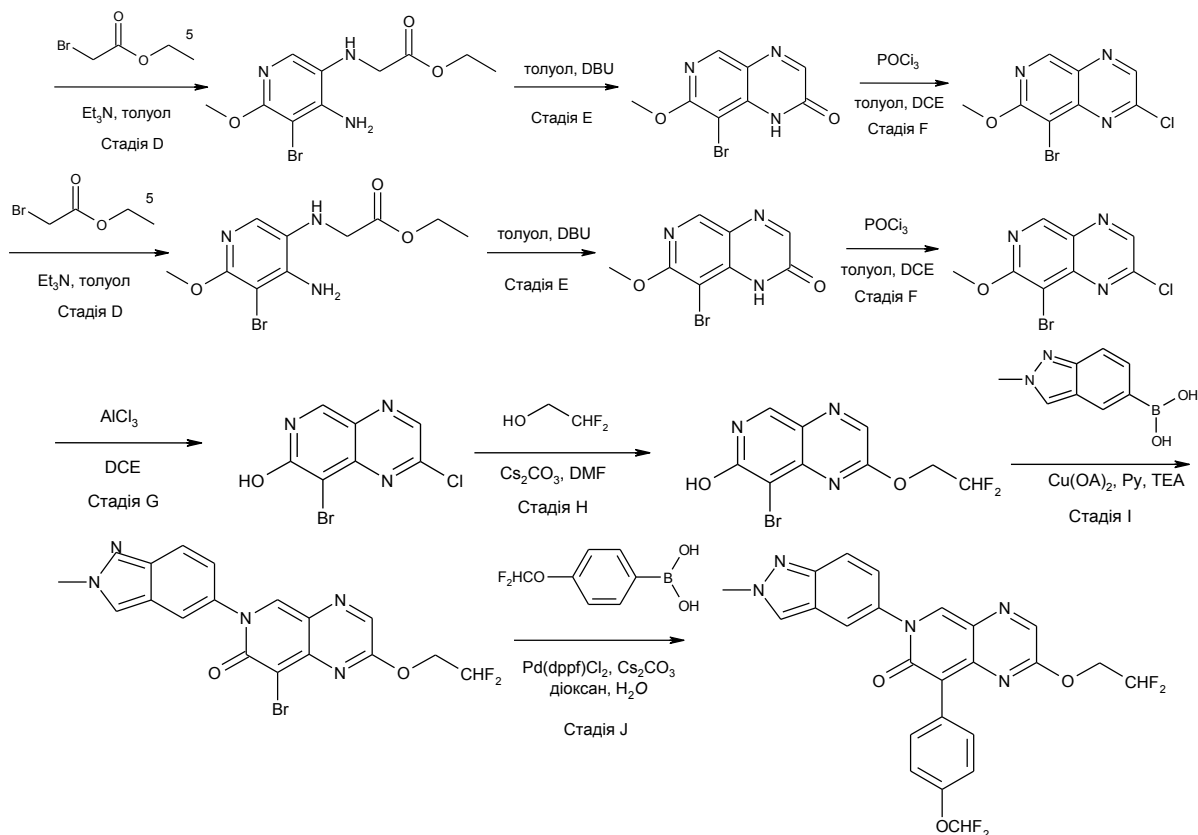
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.д.) 8,94 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J=2,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=9,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,41 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,37 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,03 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,77-2,60 (м, 2H). ЖХ-МС (ESI): m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Загальна методика VII





- Сполуки структури 10.11 одержували згідно із загальною методикою VII. Заміщений піридин 10.1 обробляли NBS з одержанням бромпіридину 10.2, здійснювали взаємодію з NaOMe з одержанням метоксипіридину 10.3, а потім відновлювали з одержанням діамінопіридину 10.4. Здійснювали взаємодію 10.4 з етилбромацетатом з одержанням сполуки 10.5, а потім обробляли основою з одержанням біциклічної структури 10.6. Після обробки POCl_3 з одержанням сполуки 10.7 і деметилування з одержанням сполуки 10.8, можуть бути введені необхідні групи R. Необхідну групу R_1 вводять за допомогою реакції нуклеофільного ароматичного заміщення з одержанням сполук структури 10.9. Необхідну групу R_3 вводять за допомогою опосередкованого міддю сполучення за Чан-Ламом з одержанням сполук структури 10.10. Необхідну групу R_2 вводять за допомогою опосередкованого паладієм сполучення за Судзукі з одержанням кінцевих сполук структури 10.11.
- Приклад 139-A: Одержання 139-A за допомогою загальної методики VII



20

Стадія А: 3-бром-2-хлор-5-нітропіридин-4-амін
 До розчину 2-хлор-5-нітропіридин-4-аміну (5,0 г, 28,8 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (20 мл) декількома порціями додавали NBS (6,16 г, 34,6 ммоль, 1,2 екв.). Після перемішування при

кімнатній температурі протягом 4 год., більшу частину розчинника видаляли в умовах зниженого тиску, залишок суспендували в холодній воді (30 мл), тверду речовину фільтрували і сушили в умовах зниженого тиску з одержанням 3-бром-2-хлор-5-нітропіридин-4-аміну (6,2 г, вихід 85 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 252, 254 $[M+H]^+$.

5 Стадія В: 3-бром-2-метокси-5-нітропіридин-4-амін

До суспензії 3-бром-2-хлор-5-нітропіридин-4-аміну (6,0 г, 23,8 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (50 мл) додавали розчин NaOMe (свіжоприготований з Na (658 мг, 28,6 ммоль, 1,2 екв.) в 5 мл безводного MeOH). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. Метанол видаляли в умовах зниженого тиску, залишок суспендували в холодній воді (50 мл), одержаний осад фільтрували, промивали водою з льодом і сушили в умовах вакууму з одержанням 3-бром-2-метокси-5-нітропіридин-4-аміну (5,8 г, вихід 98 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 248, 250 $[M+H]^+$

10 Стадія С: 5-бром-6-метоксипіридин-3,4-діамін

До розчину 3-бром-2-метокси-5-нітропіридин-4-аміну (5,8 г, 23,3 ммоль, 1,0 екв.) і NH_4Cl (6,35 г, 116,5 ммоль, 5,0 екв.) в EtOH/ H_2O (40 мл, 3/1, об./об.) додавали порошкове залізо (5,22 г, 93,2 ммоль, 4,0 екв.), і нагрівали одержану суміш до 80 °C протягом 4 год. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, фільтрували через тонкий шар Celite® і екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 5-бром-6-метоксипіридин-3,4-діаміну (4,0 г, вихід 79 %) у вигляді коричневої твердої речовини, яка повинна була бути використана як можна швидше на наступній стадії. ЖХ-МС (ESI): m/z 218, 220 $[M+H]^+$

20 Стадія D: етил-(4-аміно-5-бром-6-метоксипіридин-3-іл)гліцинат

До суміші 5-бром-6-метоксипіридин-3,4-діаміну (3,6 г, 16,4 ммоль, 1,0 екв.) і TEA (2,5 мл, 18,0 ммоль, 1,1 екв.) в безводному толуолі (30 мл) при 0 °C по краплях додавали етил-2-бромацетат (3,0 г, 18,0 ммоль, 1,1 екв.). Після додавання реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували додатково протягом 4 год. Потім реакційну суміш гасили додаванням NH_4Cl (нас. водн.) (20 мл), одержану суміш екстрагували EtOAc (30 мл × 3), об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , а потім концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням неочищеної суміші (5,2 г, неочищене масло), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

30 Стадія E: 8-бром-7-метоксипіридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-он

Суміш етил-(4-аміно-5-бром-6-метоксипіридин-3-іл)гліцинату (5,2 г) і DBU (2,74 г, 18,0 ммоль, 1,1 екв.) в толуолі (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 14 год. Одержану суміш концентрували в умовах зниженого тиску і очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-бром-7-метоксипіридо[3,4-*b*]піразин-2(1H)-ону (2,1 г, сумарний вихід 50 % після двох стадій) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 256, 258 $[M+H]^+$.

Стадія F: 8-бром-2-хлор-7-метоксипіридо[3,4-*b*]піразин

40 До розчину 8-бром-7-метокси-1H, 2H-піридо[3,4-*b*]піразин-2-ону (1,5 г, 5,85 ммоль, 1,0 екв.) в толуолі/DCE (40 мл, 1/1, об./об.) додавали $POCl_3$ (2,70 г, 17,6 ммоль, 3,0 екв.), і перемішували реакційну суміш при 90 °C протягом 15 год. Потім реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску, залишок розбавляли водою з льодом (50 мл), підлговували до pH=7-8 додаванням Na_2CO_3 (нас. водн.) і екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрували в умовах зниженого тиску і очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-бром-2-хлор-7-метоксипіридо[3,4-*b*]піразину (1 г, 3,64 ммоль, 62 %) у вигляді блідо-жовтого масла. ЖХ-МС (ESI): m/z 274, 276 $[M+H]^+$.

45 Стадія G: 8-бром-2-хлорпіридо[3,4-*b*]піразин-7-ол

50 До розчину 8-бром-2-хлор-7-метоксипіридо[3,4-*b*]піразину (1 г, 3,64 ммоль, 1,0 екв.) в DCE (15 мл) додавали безводний $AlCl_3$ (0,73 г, 5,46 ммоль, 1,5 екв.), і перемішували реакційну суміш при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, гасили додаванням води з льодом (50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-бром-2-хлорпіридо[3,4-*b*]піразин-7-олу (700 мг, вихід 74 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): m/z 260, 262 $[M+H]^+$.

55 Стадія H: 8-бром-2-(2,2-дифторетокси)піридо[3,4-*b*]піразин-7-ол

60 До розчину 8-бром-2-хлорпіридо[3,4-*b*]піразин-7-олу (390 мг, 1,5 ммоль, 1,0 екв.) в 2,2-дифторетан-1-олі (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (978 мг, 3,0 ммоль, 2,0 екв.), і перемішували

реакційну суміш при 90 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, гасили додаванням води з льодом (30 мл), коригували до pH=6 додаванням розбавленого HCl (1н, водн.) і екстрагували DCM (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-бром-2-(2,2-дифторетокси)піrido[3,4-*b*]піразин-7-олу (30 мг, 7 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 306, 308 [M+H]⁺.

Стадія I: 8-бром-2-(2,2-дифторетокси)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-7(6Н)-он

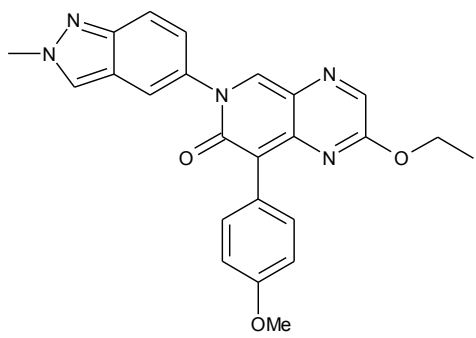
Суміш 8-бром-2-(2,2-дифторетокси)піrido[3,4-*b*]піразин-7-олу (30 мг, 0,1 ммоль), (2-метил-2Н-індазол-5-іл)боронової кислоти (35 мг, 0,2 ммоль), Cu(OAc)₂ (29 мг, 0,15 ммоль, 1,5 екв.), піридину (24 мкл, 0,3 ммоль, 0,3 екв.) і TEA (42 мкл, 0,3 ммоль, 0,3 екв.) в DCM (0,5 мл) перемішували в атмосфері O₂ при 40 °С протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли H₂O (5 мл) і екстрагували DCM (5 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (5 мл), сушили над Na₂SO₄, і очищали залишок методом флеш-хроматографії на силікагелі з одержанням 8-бром-2-(2,2-дифторетокси)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-7(6Н)-ону (20 мг, 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ЖХ-МС (ESI): *m/z* 436, 438 [M+H]⁺.

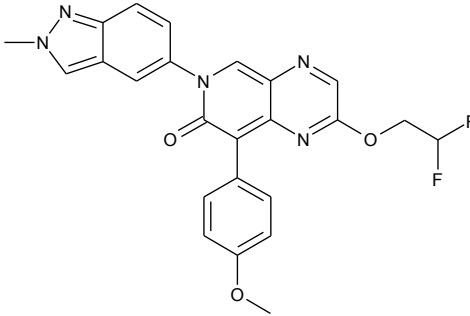
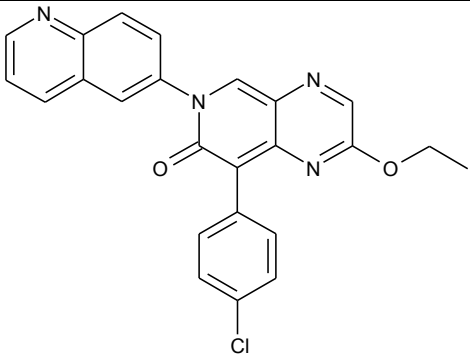
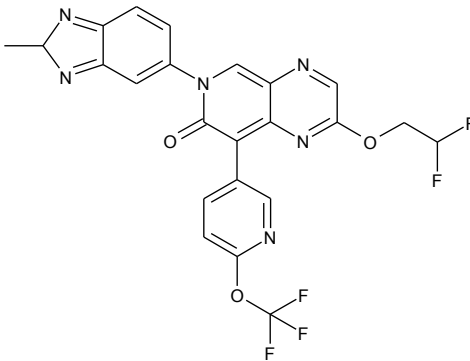
Стадія J: 2-(2,2-дифторетокси)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-7(6Н)-он

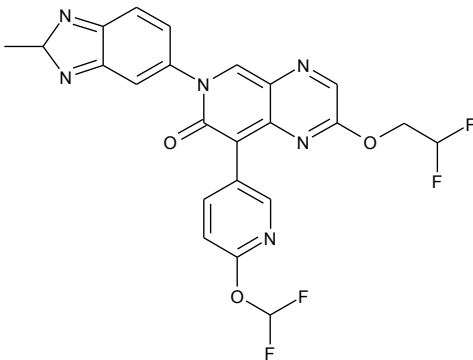
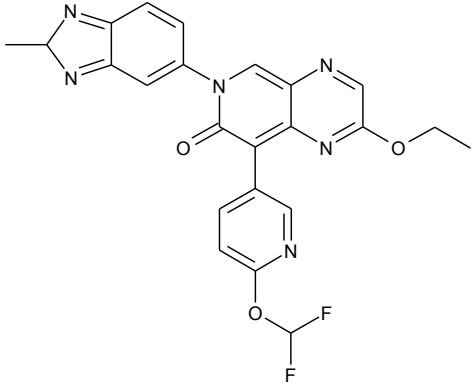
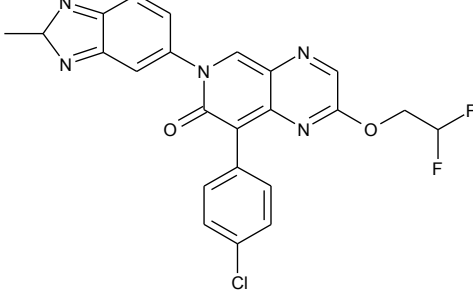
Суміш 8-бром-2-(2,2-дифторетокси)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-7(6Н)-ону (20 мг, 0,046 ммоль, 1,0 екв.), (4-(дифторметокси)феніл)боронової кислоти (17 мг, 0,092 ммоль, 2,0 екв.), Pd(dppf)Cl₂ (6,8 мг, 0,009 ммоль, 0,2 екв.) і Cs₂CO₃ (50 мг, 0,138 ммоль, 3,0 екв.) в суміші діоксан/H₂O (0,5 мл, 9/1, об./об.) перемішували при 100 °С в атмосфері N₂ протягом 15 годин. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску, і очищали залишок методом зворотно-фазової препаративної ВЕРХ з одержанням 2-(2,2-дифторетокси)-8-(4-(дифторметокси)феніл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піrido[3,4-*b*]піразин-7(6Н)-ону (139-А).

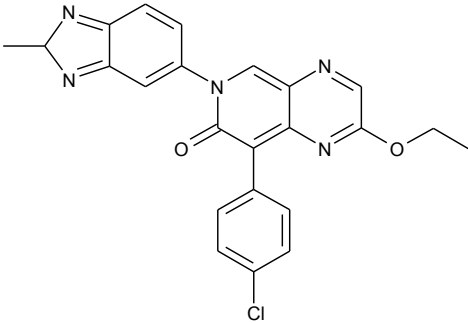
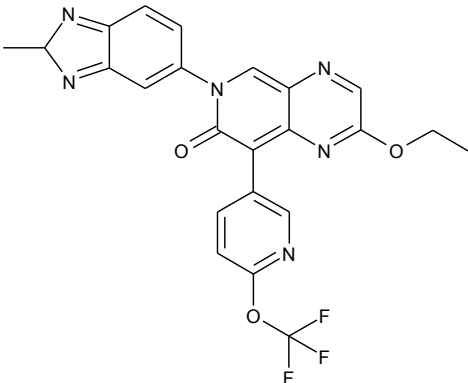
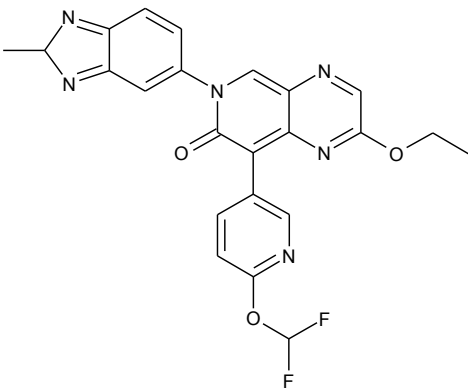
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 3H), 7,35 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J_{HF}=74,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,2 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,57 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H). ЖХ-МС (ESI): *m/z* 500 [M+H]⁺.

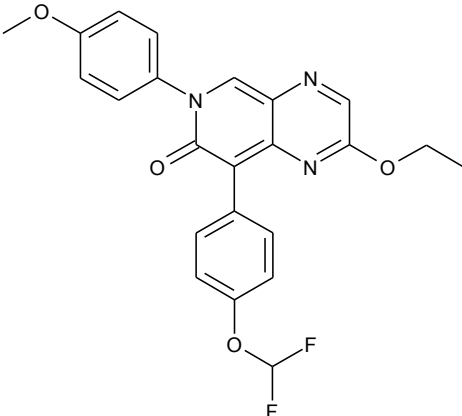
Методику, представлену вище для загальної методики VII, використовували для синтезу наступних сполук шляхом використання відповідних вихідних речовин:

Приклад	Структура	Охарактеризування
140-А	 2-етокси-8-(4-метоксифеніл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піrido[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): <i>m/z</i> 428 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад	Структура	Охарактеризування
141-A	 2-(2,2-дифторетокси)-8-(4-метоксифеніл)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піrido[3,4-b]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 464 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,3, J=3,3 Гц, 1H), 4,57 (тд, J_{HF}=15,1, J=3,3 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).
142-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(хінолін-6-іл)піrido[3,4-b]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 429 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,49 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,96 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 2H), 4,33 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).
143-A	 2-(2,2-дифторетокси)-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)піrido[3,4-b]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 519 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,30 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=2,1, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,42 (тт, J_{HF}=54,2, J=3,3 Гц, 1H), 4,60 (тд, J_{HF}=15,1, J=3,3 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H).

Приклад	Структура	Охарактеризування
144-A	 2-(2,2-дифторетокси)-8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піридо[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 501 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (с, 1H), 8,56-8,49 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (дд, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,72 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J_{\text{HF}}=73,1$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,42 (т, $J_{\text{HF}}=54,2$ Гц, 1H), 4,59 (тд, $J_{\text{HF}}=15,2$, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).
145-A	 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піридо[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 464 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (дд, $J=2,0$, 0,8 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 3H), 7,35 (дд, $J=9,1$, 2,1 Гц, 1H), 7,30 (т, $J_{\text{HF}}=74,3$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,32 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).
146-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-(2,2-дифторетокси)-6-(2-метил-2Н-індазол-5-іл)піридо[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6Н)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 468 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,36 (дд, $J=9,1$, 2,1 Гц, 1H), 6,42 (тт, $J_{\text{HF}}=54,2$, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,58 (тд, $J_{\text{HF}}=15,2$, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

Приклад	Структура	Охарактеризування
147-A	 8-(4-хлорфеніл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 432 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (с, 1H), 7,99 (д, $J=11,4$ Гц, 2H), 7,81 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,37 (дд, $J=8,7, 1,9$ Гц, 3H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,27 (с, 3H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).
148-A	 2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)-8-(6-(трифторметокси)піридин-3-іл)піридо[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 483 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,94 (дд, $J=2,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=9,1, 0,9$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 4,35 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).
149-A	 8-(6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-2-етокси-6-(2-метил-2H-індазол-5-іл)піридо[3,4-<i>b</i>]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 465 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,54-8,48 (м, 2H), 8,22-8,14 (м, 2H), 7,93 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,77 (т, $J_{HF}=73,0$ Гц, 1H), 7,71 (дт, $J=9,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Приклад	Структура	Охарактеризування
150-A	 8-(4-(дифторметокси)феніл)-2-етокси-6-(4-метоксифеніл)піридо[3,4-b]піразин-7(6H)-он	ЖХ-МС (ESI): m/z 440 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,39 (т, J_{HF}=73,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,30 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 275: Біохімічний аналіз

Білок MAT2A експресували рекомбінантним бакуловірусом в інфікованих клітинах SF9 з використанням системи Bac-to-Bac, клонованої у вектор pFASTBAC1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Рекомбінантний MAT2A виділяли з клітинного лізату, одержаного з 150 г інфікованих клітин, методом колонкової хроматографії на HP Ni сефарозі. Гомодимер рекомбінантного MAT2A елюювали 250 і 500 мМ імідазолом, фракції, які містять MAT2A, ідентифікували методом електрофорезу в поліакриламідному гелі в присутності додецилсульфату натрію і об'єднували.

Для визначення інгібуючої активності сполук щодо гомодимеру MAT2A, білок розбавляли до 4 мкг/мл аналітичним буфером (50 мМ Tris, pH 8,0, 50 мМ KCl, 15 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 0,005 % [мас./об.] бичачий сироватковий альбумін [BSA]). Тестовану сполуку приготувляли в 100 % диметилсульфоксиді (DMSO) в концентрації, 50-кратній відносно кінцевої цільової концентрації. До 40 мкл розбавленого розчину ферменту додавали 1 мкл розбавленого розчину сполуки, і залишали суміш урівноважуватися протягом 60 хвилин при 25 °С. Ферментативний метод аналізу ініціювали шляхом додавання 10 мкл суміші субстрату (500 мкМ ATP, pH 7,0, 400 мкМ L-метіоніну в 1-кратному аналітичному буфері), і інкубували суміш додатково протягом 60 хвилин при 25 °С. Реакцію зупиняли, і вимірювали вільний фосфат, який вивільняється ферментом у стехіометричних кількостях, за продукцією S-аденозилметіоніну (SAM) з використанням набору PiColorLock Gold (Innova Biosciences, UK). Абсолютні кількості продукту визначали шляхом порівняння зі стандартною кривою для калій-фосфатного буфера, pH 8,0.

Конкретні сполуки, розкриті в цьому документі, були протестовані відповідно до описаного вище методу аналізу, і було виявлено, що вони інгібують MAT2A відповідно до наступних кількісних показників значень IC₅₀, представлених нижче в Таблиці 4: (A) менше 100 нМ, (B) від 100 нМ до 1 мкМ, і (C) від 1 мкМ до 10 мкМ.

Приклад 276: Клітинний аналіз зв'язування з мішенню (SAM)

Вимірювання активності MAT2A в клітинах проводили за допомогою прямого кількісного визначення вмісту SAM як продукту активності ферменту. Клітини злоякісної пухлини обробляли потенційними інгібіторами MAT2A протягом відповідного інкубаційного періоду, а потім лізували клітини з використанням реагенту, який гасив будь-яку подальшу ферментативну активність. Розчинні метаболіти, включаючи SAM, збирали, і вимірювали вміст SAM у лізаті з використанням кількісного ЖХ-МС/МС аналізу.

Типовий аналіз проводили із застосуванням лінії клітин HCT116 карциноми товстої кишки людини, яка була генетично сконструйована таким чином, що в ній видалений ген MTAP (комерційно доступна від Horizon Discovery). Вказану лінію клітин застосовували в зв'язку з тим, що було визначено, що втрата гена MTAP зумовлює чутливість до інгібіторів MAT2A. Клітини висівали в 96-ямкові планшети з відповідною щільністю клітин. Через 24 години клітини обробляли потенційним інгібітором MAT2A. Перед додаванням до клітин сполуку спочатку серійно розбавляли 100 % DMSO, звичайно у варіанті 3-кратного серійного розбавлення, починаючи з 500-кратної максимальної дози і одержуючи 10 точок дозової кривої, включаючи контроль із додаванням тільки DMSO. Потім сполуку переносили в робочий планшет в середовище для культивування клітин, додаючи 5 мкл сполуки в DMSO до 495 мкл середовища

для культивування клітин. Потім вказану вихідну робочу масу додавали до клітин за допомогою додаткових 5-кратних розбавлень, додаючи 25 мкл вихідної робочої маси до 100 мкл клітин у культуральному середовищі. Після додавання сполуки клітини інкубували при 37 °C/5 % CO₂ протягом 72 год.

Для кількісного визначення вмісту SAM після обробки сполукою клітини обережно однократно промивали в амоній-карбонатному буфері (75 мМ при pH 7,4), вміщували на сухий лід і лізували за допомогою буфера для екстракції метаболітів (80 % охолодженого метанолу і 20 % води (об./об.) з 1М кінцевою концентрацією оцтової кислоти з використанням 200 нг/мл дейтерованого d3SAM як внутрішній контроль). Після центрифугування при 4 °C і 3200 об./хв протягом 30 хвилин, надосадову рідину збирали і зберігали при -80 °C до проведення аналізу методом рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (ЖХ-МС/МС). ЖХ-МС/МС аналіз проводили з використанням мас-спектрометра API6500 Mass Spectrometer (Sciex, Framingham, MA, USA), працюючого в режимі розпилення позитивно заряджених іонів і оснащеного колонкою Waters UPLC Acquity BEH Amide (Waters, Milford, MA, USA). Для SAM і стандарту з d3SAM одержували дані моніторингу множинних реакцій (MRM) із застосуванням MRM-переходів 399,2→250,1 а.е.м. і 402,2→250,1 а.е.м., відповідно. При типовому ЖХ-МС/МС аналізі початкова швидкість потоку становила 0,5 мл/хв 25 % рухомої фази А (ацетонітрил/вода=5/95 (об./об.) з 1 % мурашиної кислоти і 10 мМ ацетату амонію) і 75 % рухомої фази В (ацетонітрил/вода=95/5 (об./об.) з 1 % мурашиної кислоти і 10 мМ ацетату амонію): 0,2-0,5 хв - 75 %→35 % рухомої фази В, 25 %→65 % рухомої фази А; 0,5 хв - 65 % рухомої фази А і 35 % рухомої фази В; 1,0-1,1 хв - 35 %→75 % рухомої фази В, 65 %→25 % рухомої фази А; 1,1 хв - 25 % рухомої фази А і 75 % рухомої фази В, із загальним часом прогону, який дорівнює 1,5 хв.

Конкретні сполуки, розкриті в цьому документі, були протестовані відповідно до описаного вище методу аналізу, і було виявлено, що вони інгібують SAM відповідно до наступних кількісних показників значень IC₅₀, представлених нижче в Таблиці 4: (А) менше 100 нМ (інгібування >60 % від максимального), (В) від 100 нМ до 1 мкМ (інгібування >60 % від максимального), і (NT) для відсутності тестування.

Приклад 277: Аналіз інгібування проліферації клітин

Вплив тестованої сполуки на ріст клітин злоякісної пухлини оцінювали за допомогою обробки клітин злоякісної пухлини сполукою протягом 4 діб і подальшого вимірювання проліферації шляхом зчитування даних проліферації клітин на основі аналізу ATP (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

У типовому аналізі ізогенну пару ліній клітин HCT116 карциноми товстої кишки людини, які розрізняються лише за статусом делеції МТАР (HCT116 МТАР+/+ і HCT116 МТАР-/-), вміщували в 96-ямкові планшети з відповідною щільністю клітин. Через 24 години клітини обробляли потенційним інгібітором МТ2А. Перед додаванням до клітин сполуку спочатку серійно розбавляли 100 % DMSO, звичайно у варіанті 3-кратного серійного розбавлення, починаючи з 500-кратної максимальної дози і одержуючи 10 точок дозової кривої, включаючи контроль із додаванням тільки DMSO. Потім сполуку переносили в робочий планшет в середовище для культивування клітин, додаючи 5 мкл сполуки в DMSO до 495 мкл середовища для культивування клітин. Потім вказану вихідну робочу масу додавали до клітин за допомогою додаткових 5-кратних розбавлень, додаючи 25 мкл вихідної робочої маси до 100 мкл клітин у культуральному середовищі. Після додавання сполуки клітини інкубували при 37 °C/5 % CO₂ протягом 4 год.

Для вимірювання інгібування проліферації клітин клітини залишали врівноважуватися до кімнатної температури протягом 30 хвилин, а потім обробляли 125 мкл реагенту Cell Titer Glo. Потім планшет накривали алюмінієвою фольгою і перемішували струшуванням протягом 15 хвилин для гарантії доброго перемішування і повного лізису клітин. Потім вимірювали сигнал люмінесценції з використанням планшетного люменометра Veritas 1.9.2, використовуючи стандартну криву для ATP для підтвердження відтворюваності аналізу від проби до проби. Одержане вимірювання люмінесценції перетворювали на індекс проліферації шляхом віднімання з кожного вимірюваного значення сигналу люмінесценції ATP, вимірюної в контрольній ямці (без клітин), і ділення на сигнал люмінесценції ATP, вимірюний в ямці з контролем у вигляді 0,2 % DMSO, скоригований на сигнал в контрольній ямці. Потім активність сполуки представляли у вигляді вираженої у відсотках зміни проліферації відносно контролю з DMSO, відкладеного відносно значення log₁₀ концентрації сполуки, вираженої в моль/літр (М).

Конкретні сполуки, розкриті в цьому документі, були протестовані відповідно до описаного вище методу аналізу, і було виявлено, що вони інгібують проліферацію клітин відповідно до наступних кількісних показників значень IC₅₀, представлених нижче в Таблиці 4: (А) менше 100 нМ (інгібування >30 % від максимального для МТАР-/-; інгібування >10 % від максимального для

МТАР+/+), (В) від 100 нМ до 10 мкМ інгібування >30 % від максимального для МТАР-/-; інгібування >10 % від максимального для МТАР+/+), (С) більше 10 мкМ, і (NT) для відсутності тестування.

Таблиця 4

Сполука №	Інгібування ферменту (Приклад 275)	Інгібування SAM у клітинах через 72 год. (МТАР-/-; Приклад 276)	Відносне інгібування росту через 4 доби (МТАР-/-; Приклад 277)	Відносне інгібування росту через 4 доби (МТАР+/+; Приклад 277)
101	В	NT	NT	NT
102	С	NT	NT	NT
103	В	NT	NT	NT
104	С	NT	NT	NT
105	С	NT	NT	NT
106	С	NT	NT	NT
107	С	NT	NT	NT
108	С	NT	NT	NT
109	В	NT	NT	NT
110	В	NT	NT	NT
111	С	NT	NT	NT
112	В	NT	NT	NT
113	В	NT	NT	NT
114	В	NT	NT	NT
115	В	NT	NT	NT
116	С	NT	NT	NT
117	С	NT	NT	NT
118	С	NT	NT	NT
119	С	NT	NT	NT
120	С	NT	NT	NT
121	В	NT	NT	NT
122	В	NT	NT	NT
123	А	А	А	В
124	А	А	А	С
125	А	NT	NT	NT
126	С	NT	NT	NT
127	А	А	А	С
128	А	NT	NT	NT
129	А	В	В	С
130	А	NT	NT	NT
131	А	NT	NT	NT
132	А	А	А	С
133	А	А	А	С
134	А	NT	NT	NT
135	А	А	А	В
136	В	NT	NT	NT
137	А	В	В	С
138	В	NT	NT	NT
139	А	А	В	С
140	В	NT	NT	NT
141	А	А	А	С
142	В	NT	NT	NT
143	А	В	В	С
144	А	В	В	С
145	А	А	А	С
146	В	NT	NT	NT
147	А	В	В	С

Таблиця 4

Сполука №	Інгібування ферменту (Приклад 275)	Інгібування SAM у клітинах через 72 год. (MTAP-/-; Приклад 276)	Відносне інгібування росту через 4 доби (MTAP-/-; Приклад 277)	Відносне інгібування росту через 4 доби (MTAP+/-; Приклад 277)
148	A	A	A	B
149	A	NT	NT	NT
150	A	A	B	B
151	A	A	A	B
152	A	A	A	C
153	A	A	A	C
154	A	NT	NT	NT
155	A	B	B	B
156	A	A	A	C
157	A	A	B	C
158	A	A	A	C
159	A	A	A	B
160	A	A	A	C
161	A	A	A	C
162	A	NT	NT	NT
163	C	NT	NT	NT
164	A	NT	NT	NT
165	A	NT	NT	NT
166	A	A	A	C
167	A	B	B	C
168	A	A	A	C
169	A	A	A	C
170	A	NT	NT	NT
171	A	A	A	C
172	A	A	A	C
173	A	NT	NT	NT
174	A	NT	NT	NT
175	A	NT	NT	NT
176	B	NT	NT	NT
177	A	A	B	C
178	A	A	B	B
179	A	B	B	C
180	A	A	A	C
181	A	A	B	C
182	A	A	B	C
183	A	B	B	C
184	A	NT	NT	NT
185	C	NT	NT	NT
186	B	NT	NT	NT
187	C	NT	NT	NT
188	A	A	B	C
189	A	A	B	B
190	A	NT	NT	NT
191	A	NT	NT	NT
192	A	A	B	C
193	A	B	B	C
194	B	NT	NT	NT
195	A	A	A	C
196	A	NT	NT	NT
197	B	NT	NT	NT
198	A	B	B	C

Таблиця 4

Сполука №	Інгібування ферменту (Приклад 275)	Інгібування SAM у клітинах через 72 год. (MTAP-/-; Приклад 276)	Відносне інгібування росту через 4 доби (MTAP-/-; Приклад 277)	Відносне інгібування росту через 4 доби (MTAP+/-; Приклад 277)
199	C	NT	NT	NT
200	A	B	B	B
201	B	NT	NT	NT
202	A	B	B	C
203	A	B	C	C
204	B	NT	NT	NT
205	A	A	B	C
206	A	B	B	B
207	B	NT	NT	NT
208	A	NT	NT	NT
209	A	A	A	C
210	A	A	A	C
211	A	A	A	C
212	A	A	A	C
213	A	A	A	C
214	A	NT	NT	NT
215	A	A	A	B
216	A	A	A	B
217	A	A	B	C
218	A	A	A	B
219	A	A	A	B
220	A	A	A	B
221	A	A	B	C
222	A	A	B	C
223	A	B	B	C
224	A	B	C	C
225	B	A	B	B
226	A	A	A	B
227	A	A	A	B
228	A	A	A	B
229	A	A	A	B
230	A	A	A	B
231	A	A	B	C
232	A	A	A	C
233	A	A	A	C
234	A	A	A	C
235	A	A	A	C
236	A	A	A	C
237	A	A	A	C
238	A	NT	NT	NT
239	A	A	A	B
240	A	A	A	C
241	A	A	A	B
242	A	A	A	C
243	A	A	A	C
244	A	A	A	B
245	A	A	B	C
246	A	B	B	B
247	A	A	A	B
248	A	A	A	B
249	A	A	B	B

Таблиця 4

Сполука №	Інгібування ферменту (Приклад 275)	Інгібування SAM у клітинах через 72 год. (МТАР-/-; Приклад 276)	Відносне інгібування росту через 4 доби (МТАР-/-; Приклад 277)	Відносне інгібування росту через 4 доби (МТАР+/-; Приклад 277)
250	A	A	A	B
251	A	A	A	B
252	A	A	B	B
253	A	A	A	B
254	A	A	A	C
255	A	A	A	C
256	A	A	B	B
257	A	A	A	B
258	A	A	B	B
259	A	A	A	C
260	A	A	A	C
261	A	NT	NT	NT
262	A	A	B	C
263	A	NT	NT	NT
264	A	A	B	B
265	A	A	A	C
266	B	NT	NT	NT
267	A	NT	NT	NT
268	A	B	B	C
269	A	A	B	C
270	A	A	A	C
271	A	NT	NT	NT
272	A	A	B	C
273	A	NT	NT	NT
274	A	NT	NT	NT
101-A	A	A	A	C
102-A	A	A	A	B
103-A	A	A	A	C
104-A	A	A	B	B
105-A	A	A	A	B
106-A	A	A	B	C
107-A	A	A	A	B
108-A	A	A	A	B
109-A	A	A	A	B
110-A	A	A	A	B
111-A	A	A	A	B
112-A	A	A	A	B
113-A	A	A	A	B
114-A	A	A	A	B
115-A	A	A	A	B
116-A	A	A	A	C
117-A	A	A	A	B
118-A	A	A	A	B
119-A	A	A	A	B
120-A	A	A	A	B
121-A	A	A	B	B
122-A	A	A	A	B
123-A	A	A	A	B
124-A	A	A	B	B
125-A	A	A	A	B
126-A	A	A	A	B

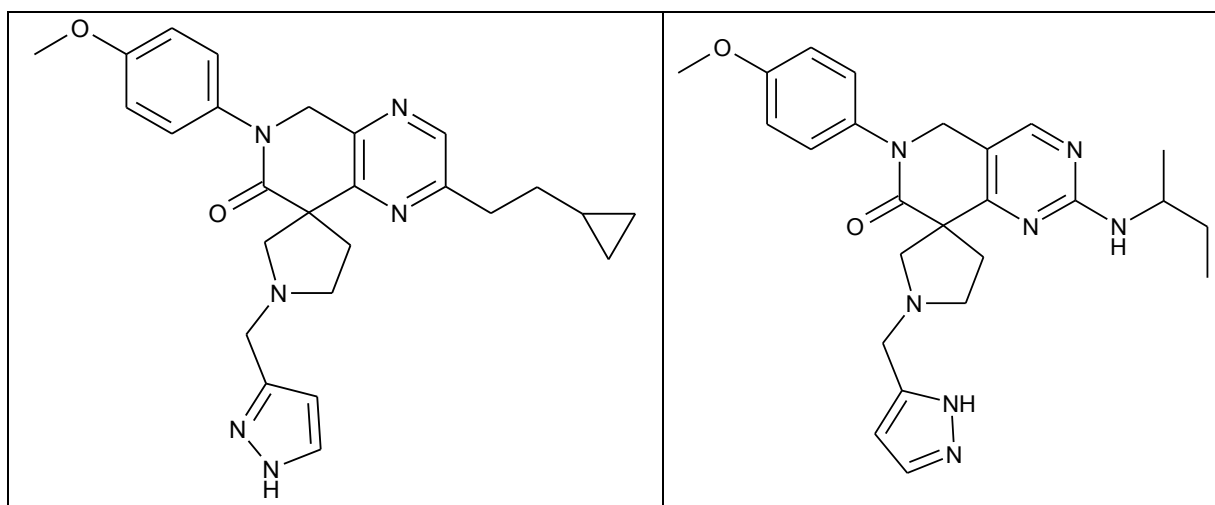
Таблиця 4

Сполука №	Інгібування ферменту (Приклад 275)	Інгібування SAM у клітинах через 72 год. (MTAP-/-; Приклад 276)	Відносне інгібування росту через 4 доби (MTAP-/-; Приклад 277)	Відносне інгібування росту через 4 доби (MTAP+/-; Приклад 277)
127-A	A	B	A	B
128-A	A	A	A	B
129-A	A	A	B	B
130-A	A	A	A	B
131-A	A	A	B	B
132-A	A	A	A	B
133-A	A	A	A	B
134-A	A	A	A	C
135-A	B	NT	NT	NT
136-A	A	NT	NT	NT
137-A	A	A	A	B
138-A	A	B	B	B
139-A	A	A	A	B
140-A	A	A	A	C
141-A	A	A	A	B
142-A	A	B	B	C
143-A	A	A	A	B
144-A	A	A	B	B
145-A	A	A	A	B
146-A	A	A	A	B
147-A	A	A	A	C
148-A	A	A	B	B
149-A	A	A	B	B
150-A	A	A	B	B

Додаткові сполуки, представлені нижче в Таблиці 5, характеризуються інгібуванням ферменту більше 10 мкМ (Приклад 275) або інгібуванням, яке становить менше 50 % при максимальній концентрації.

5

Таблиця 5



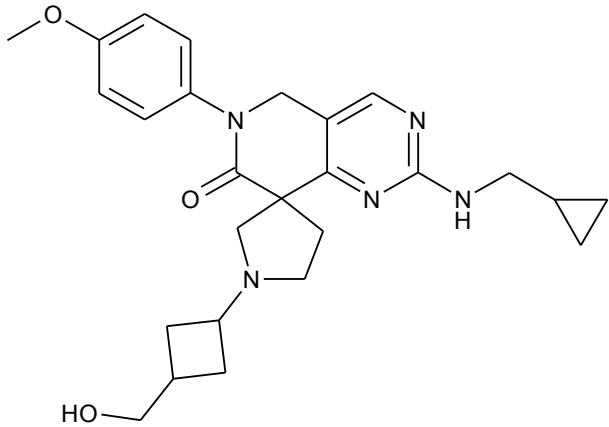
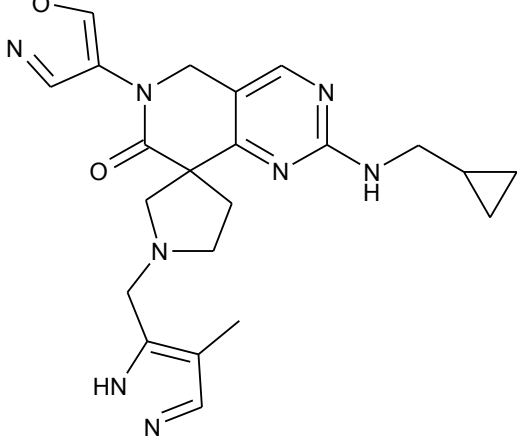
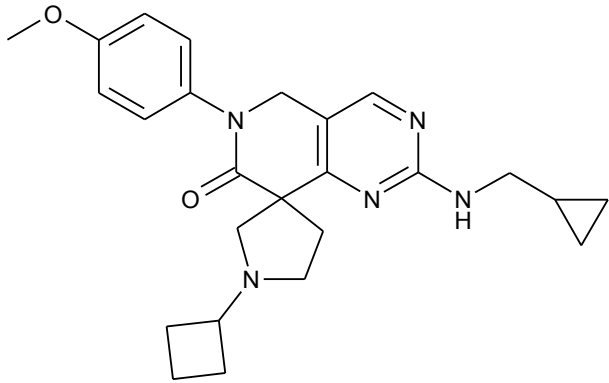
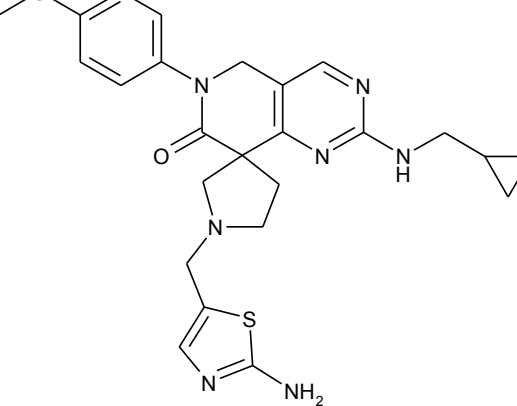
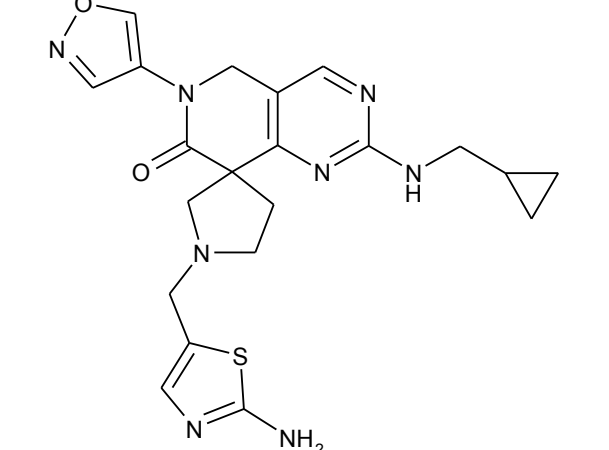
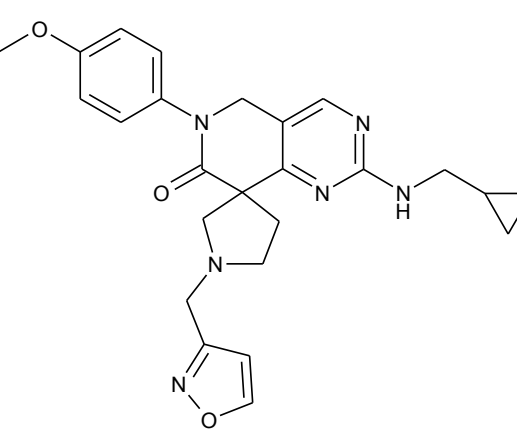
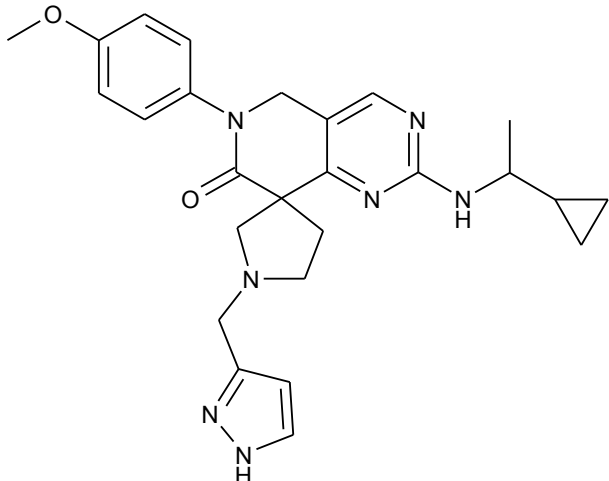
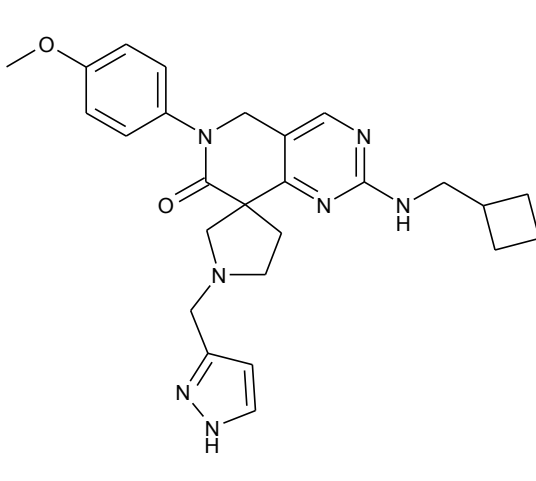
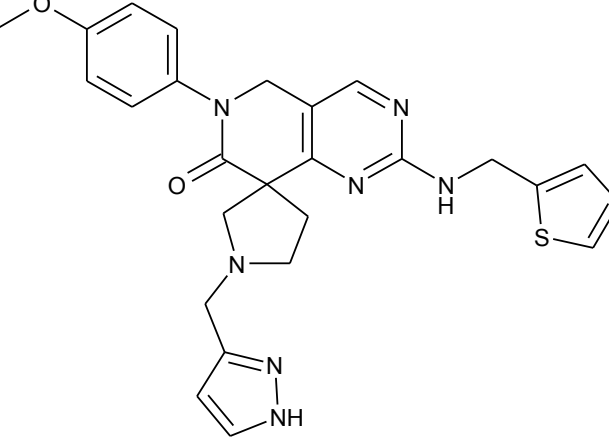
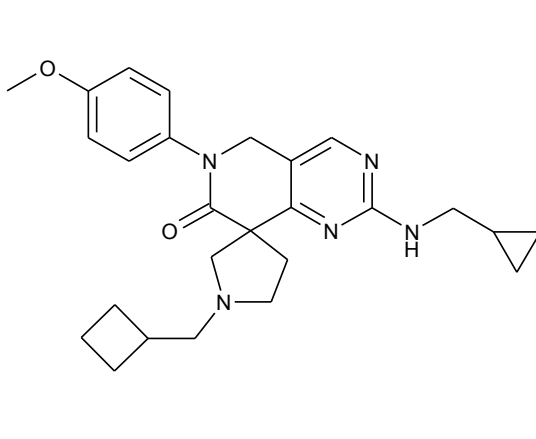
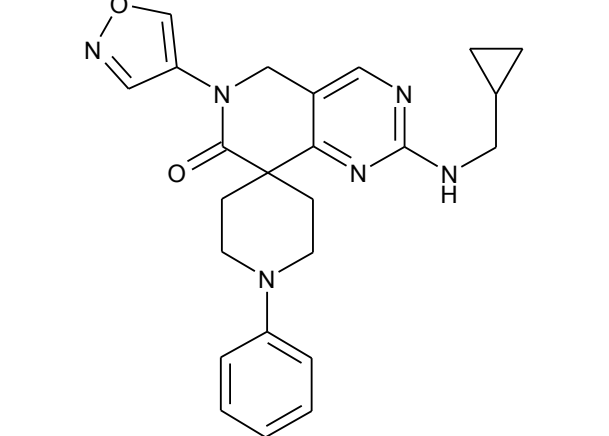
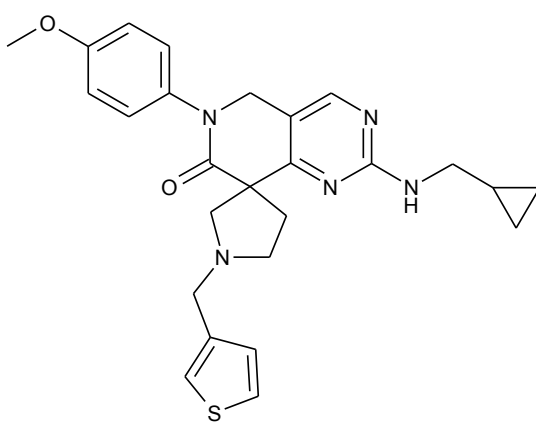
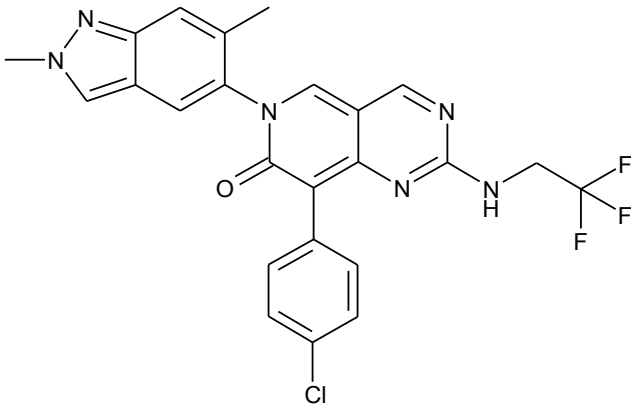
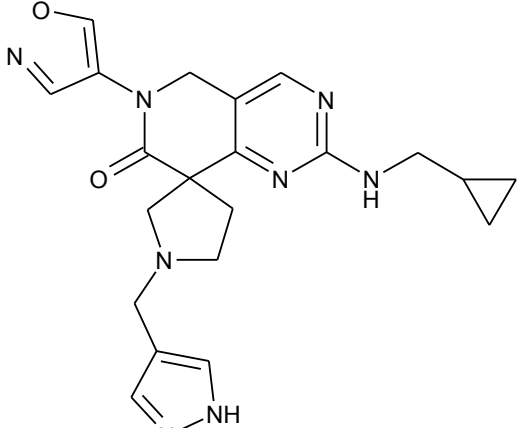
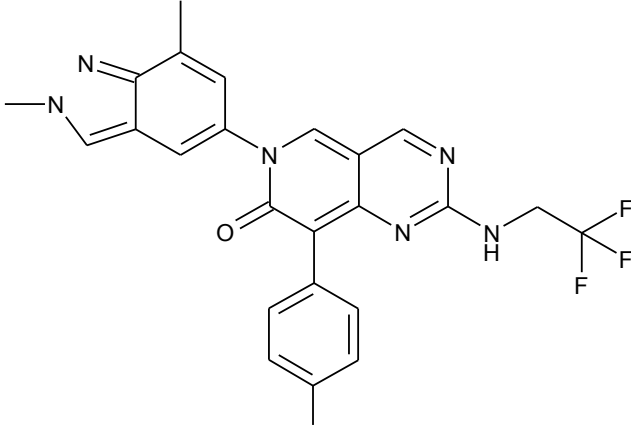
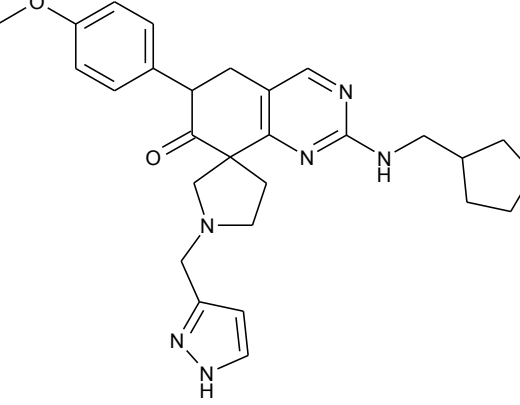
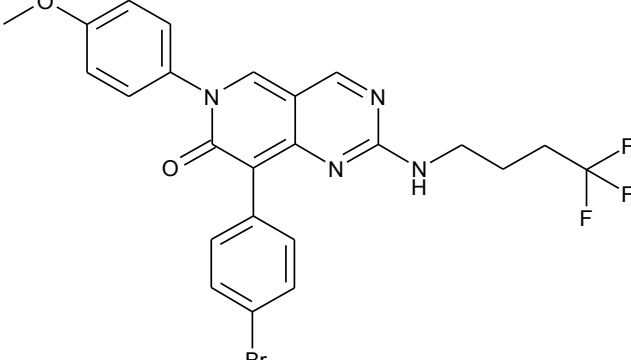
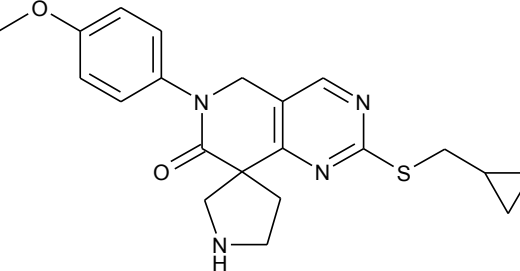
	
	
	

Таблица 5

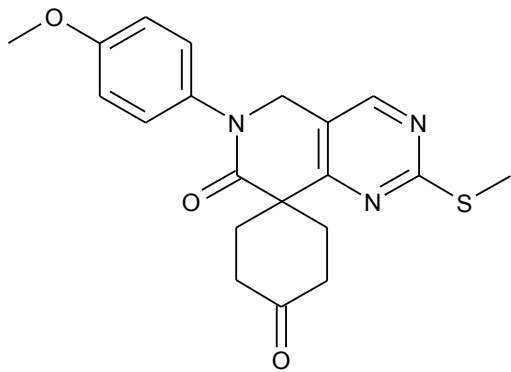
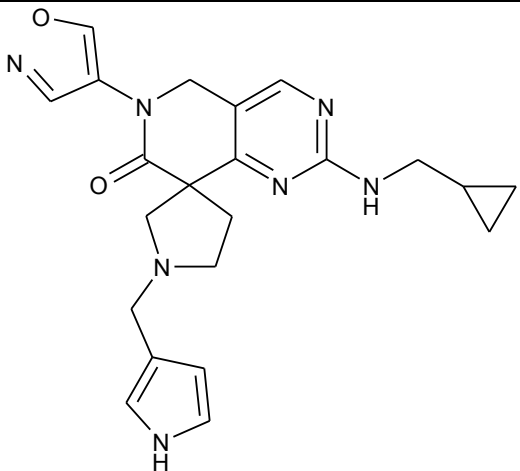
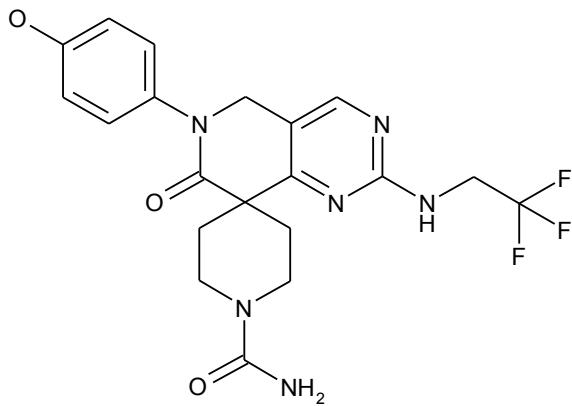
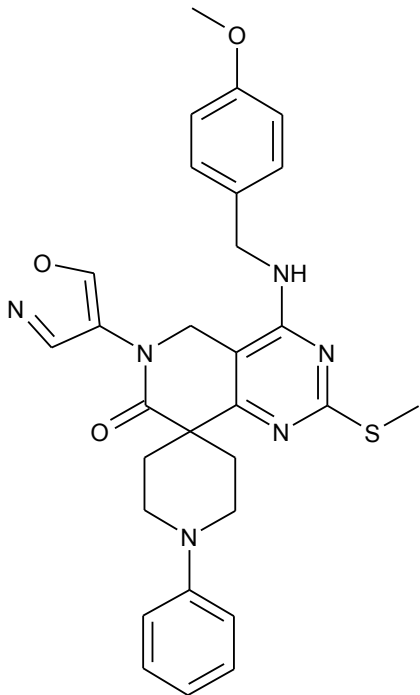
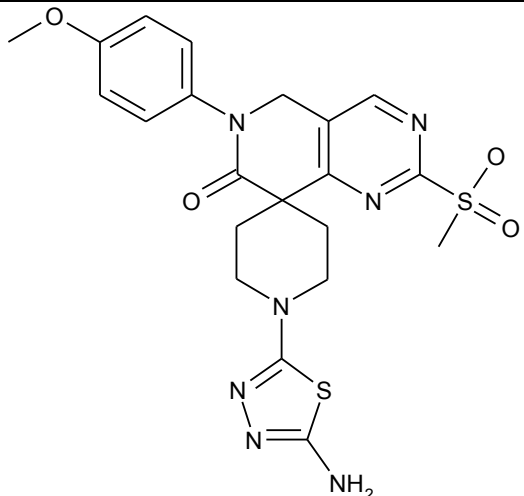
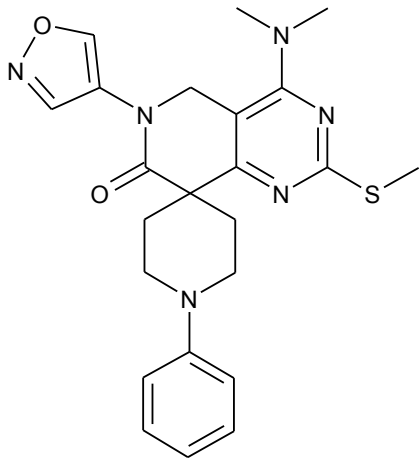
	
	
	

Таблица 5

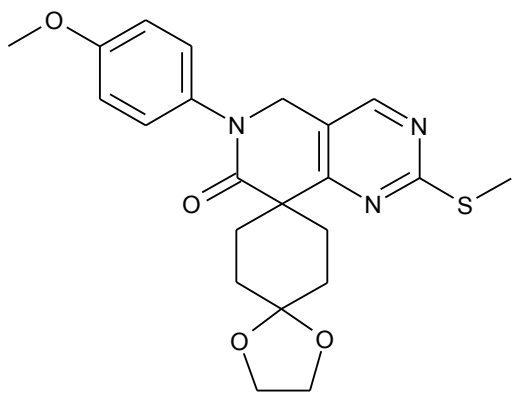
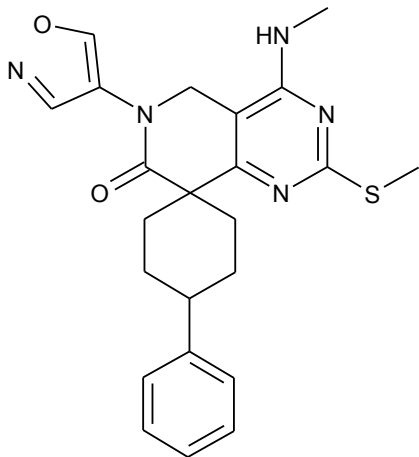
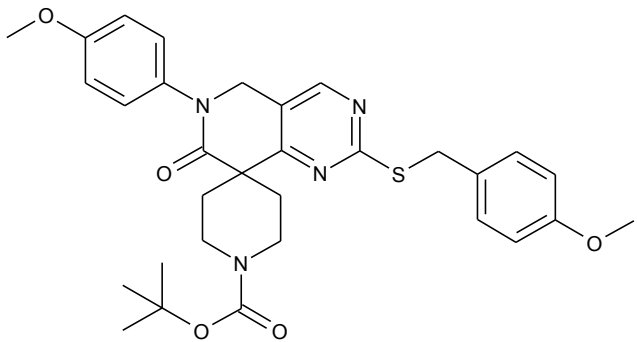
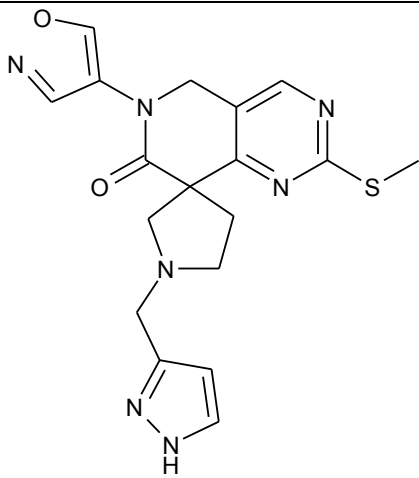
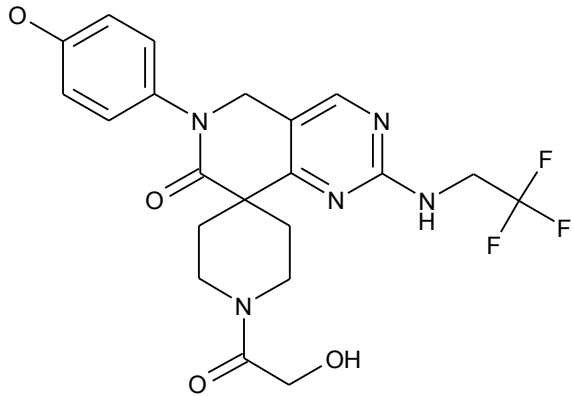
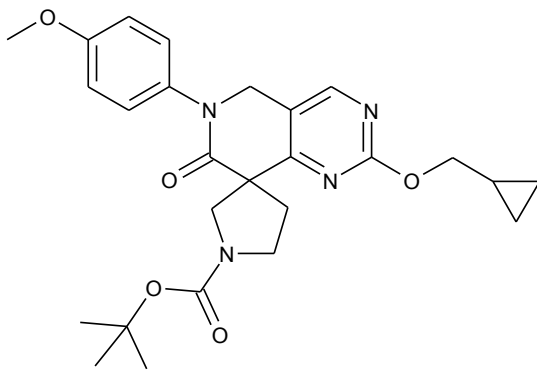
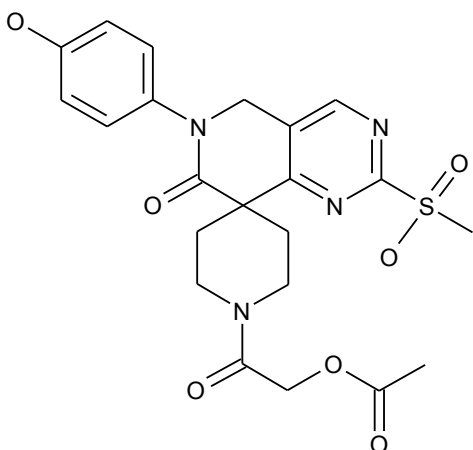
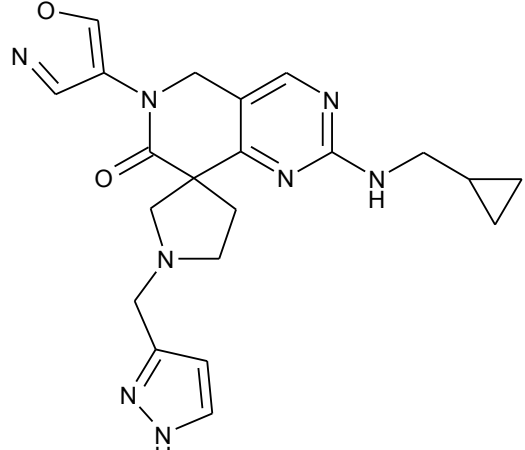
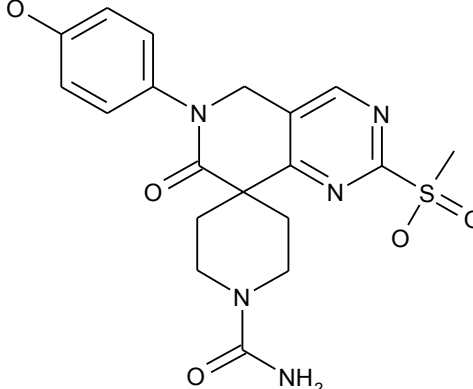
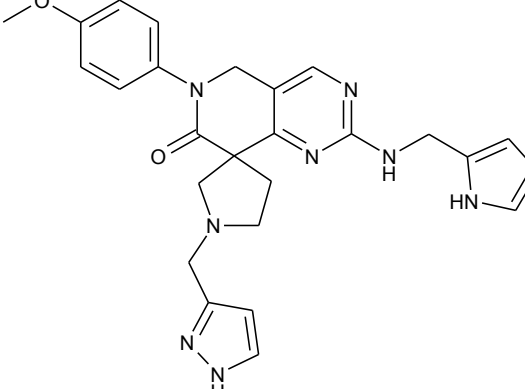
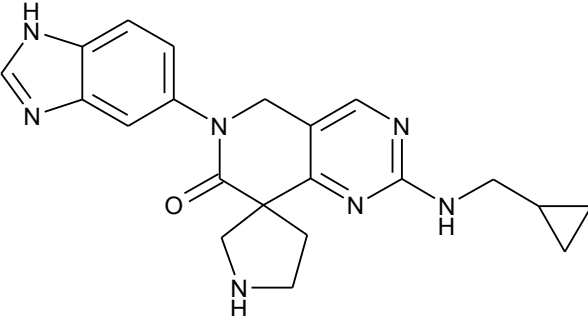
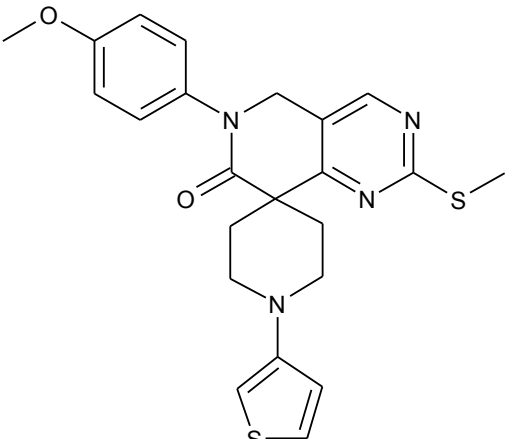
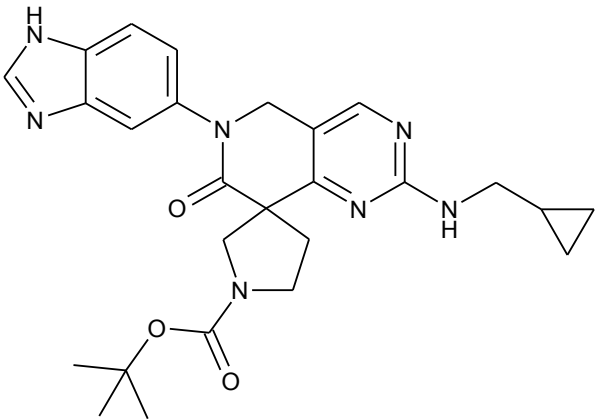
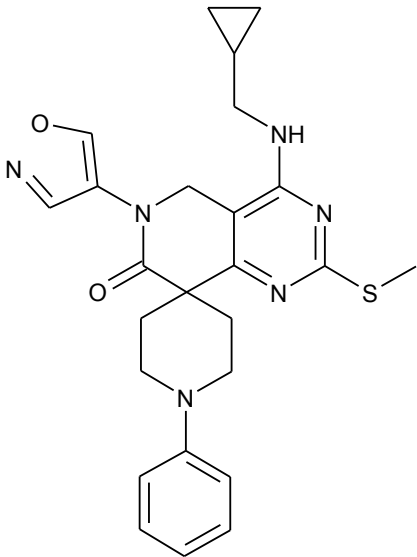
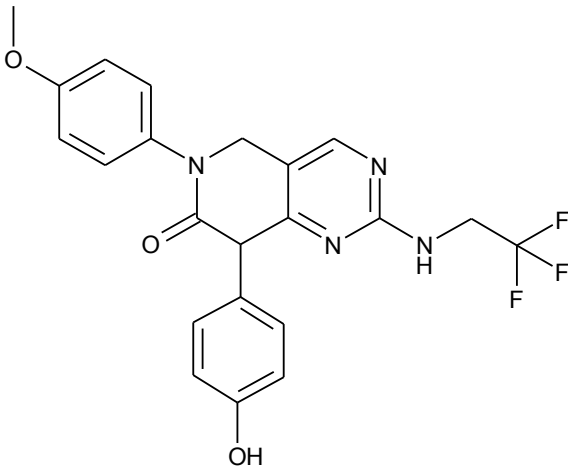
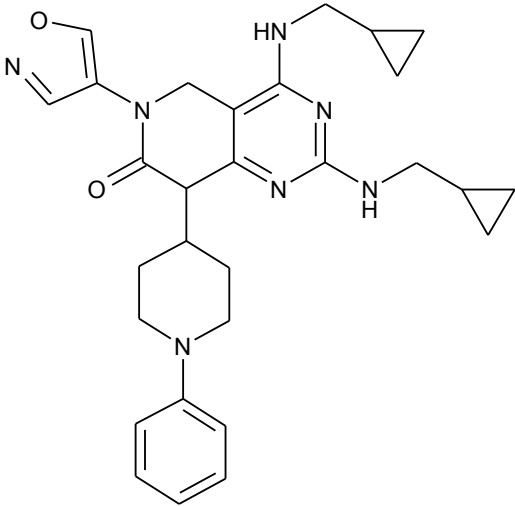
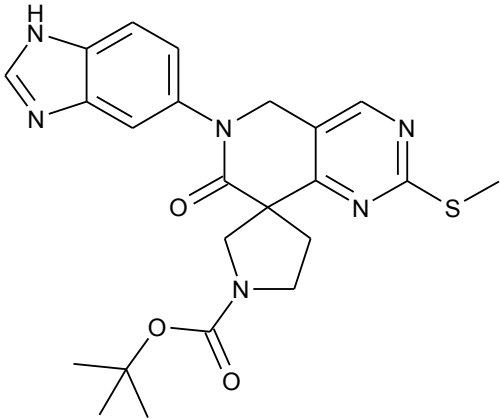
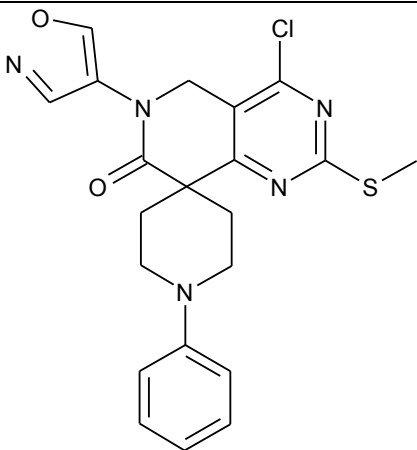
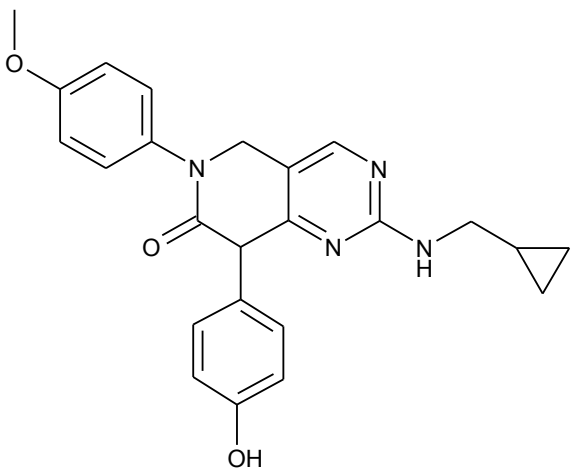
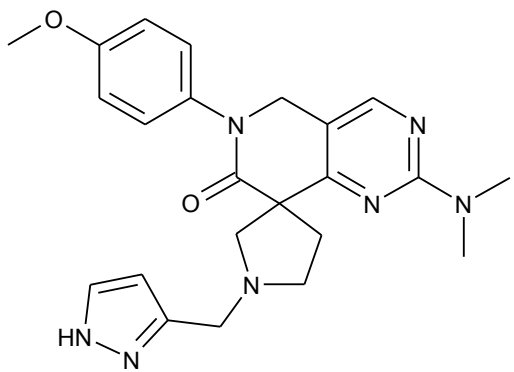
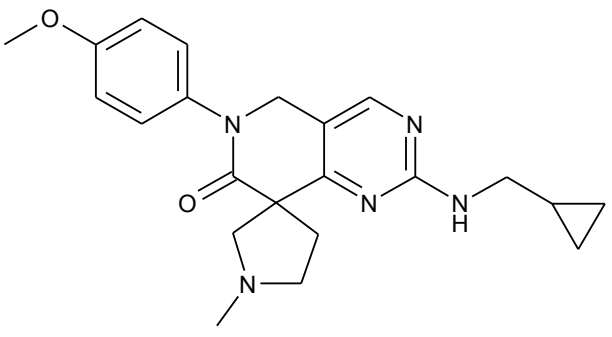
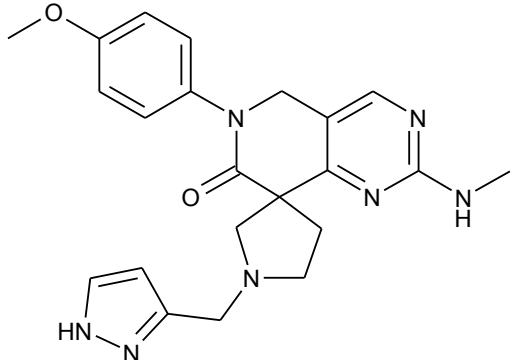
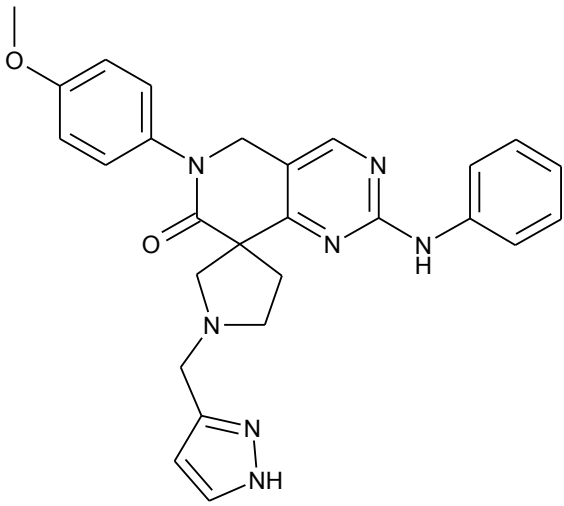
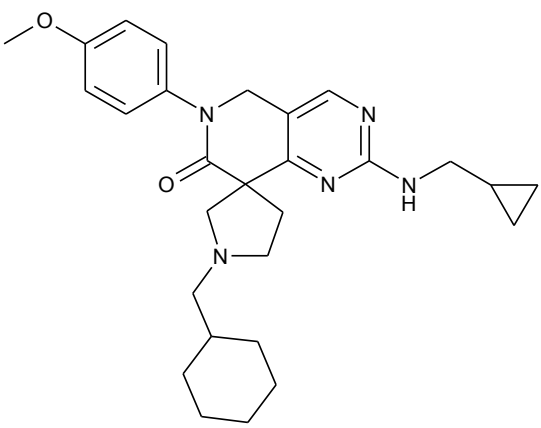
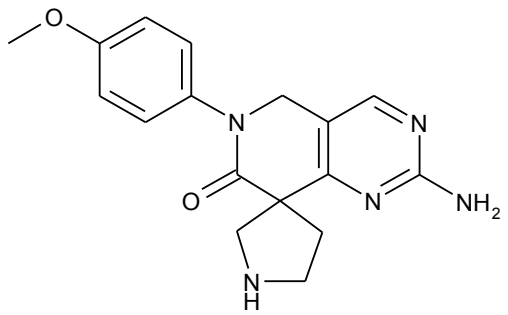
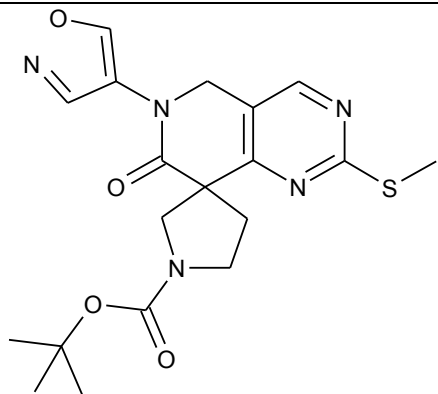
	
	
	

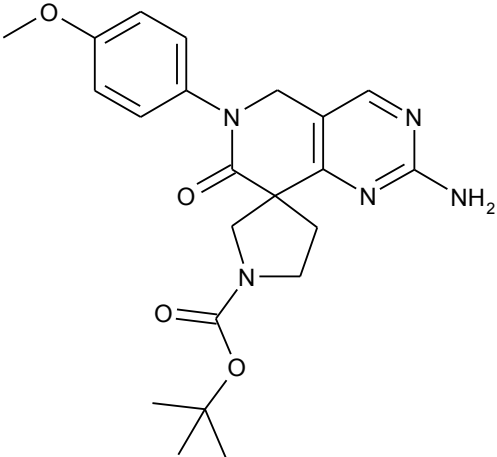
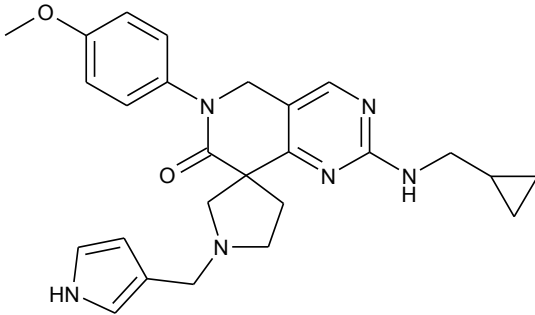
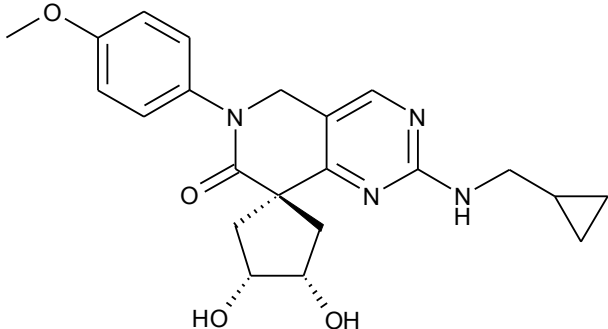
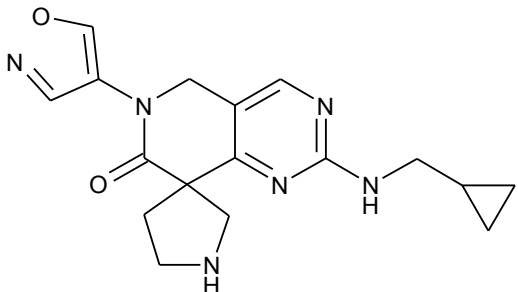
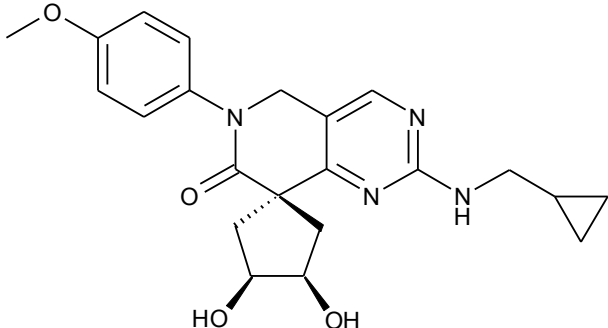
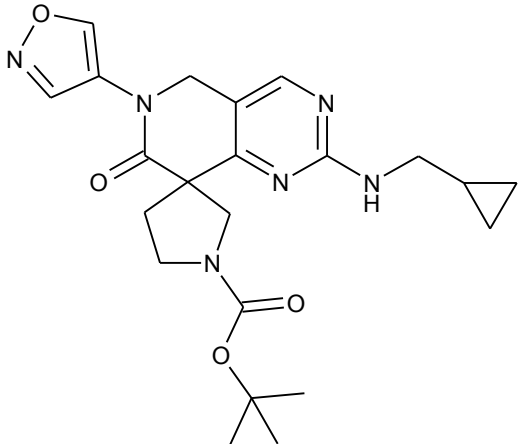
Таблица 5

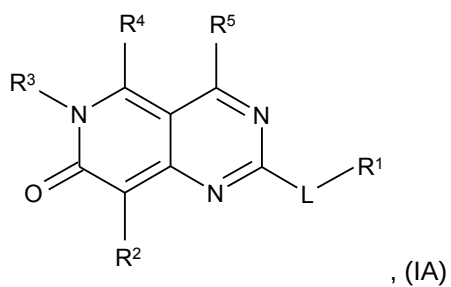
	
	
	
	

Таблиця 5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука характеризується структурою відповідно до формули (IA):



де

L являє собою O, S, NR або зв'язок;

R являє собою H або C₁-C₆-алкіл;

R¹ вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₃-C₆-карбоциклілу, -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-карбоцикліл) і -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₆-циклоалкеніл), де

5 будь-який алкіл у R¹ є нерозгалуженим або розгалуженим, і

R¹ необов'язково заміщений 1-6 галогенами;

або, якщо L являє собою NR, то R і R¹ у поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), необов'язково заміщений одним або декількома R^A;

10 R² і R³ незалежно вибрані з групи, яка складається з C₆-C₁₀-арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S),

де R² і R³ незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з групи, яка складається з R^A, OR^A, галогену, -N=N-R^A, NR^AR^B, (C₁-C₆-алкіл)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A і CN;

15 R^{2a} відсутній або присутній і за наявності формує разом із R² і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми карбоциклілу або гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і кожний зв'язок $\equiv$ (а) являє собою одинарний зв'язок, і кожний зв'язок $\equiv$ (b) являє собою подвійний зв'язок;

20 де спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений одним або декількома R^A;

і, якщо R^{2a} відсутній, то кожний зв'язок $\equiv$ (а) являє собою подвійний зв'язок, і кожний зв'язок $\equiv$ (b) являє собою одинарний зв'язок;

25 R⁴ і R⁵ незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A, OR^A, галогену, NR^AR^B, (C₁-C₆-алкіл)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B і -OC(O)R^A;

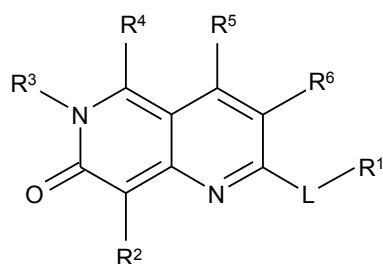
R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, -CN, -гідрокси, оксо, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкіл), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₀-арил), C(O)(C₁-C₆-алкіл), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоцикліл), -C₃-C₁₄-карбоциклілу, -(C₁-C₆-алкіл)(C₃-C₁₄-карбоцикліл), C₆-C₁₀-арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S);

30 де кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, -

35 NR'₂ (де кожний R' незалежно вибраний із групи, яка складається з C₁-C₆-алкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₆-C₁₀-арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S), -NHC(O)(OC₁-C₆-алкіл), -NO₂, -CN, оксо, C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкіл), -C₁-C₆-алкіл(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкілу, -C(O)C₁-C₆-алкілу, -OC₁-C₆-алкілу, Si(C₁-C₆-алкіл)₃, S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкіл), C₆-C₁₀-арилу, (C₁-C₆-алкіл)(C₆-C₁₀-арил), 3-14-членного гетероциклоалкілу і -(C₁-C₆-алкіл)-(3-14-членний гетероцикл) (де 1-4 атоми гетероциклу незалежно вибрані з N, O і S), і -O(C₆-C₁₄-арил),

40 де кожний алкіл, алкеніл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, -OC₁-C₆-алкілу, галогену, -NH₂, -(C₁-C₆-алкіл)NH₂, C(O)OH, CN і оксо.

45 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука характеризується структурою відповідно до формули (IB):



, (IB)

50 де

L являє собою O, S, NR або зв'язок;

R являє собою H або C₁-C₆-алкіл;

R^1 вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_3 - C_6 -карбоциклілу, $-(C_1$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_6 -карбоцикліл) і $-(C_1$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_6 -циклоалкеніл), де будь-який алкіл у R^1 є нерозгалуженим або розгалуженим, і R^1 необов'язково заміщений 1-6 галогенами;

5 або, якщо L являє собою NR, то R і R^1 у поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), необов'язково заміщений одним або декількома R^A ;

R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка складається з C_6 - C_{10} -арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), де R^2 і R^3 незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, $-N=N-R^A$, NR^{AR^B} , $(C_1-C_6$ -алкіл) NR^{AR^B} , $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^{AR^B}$, $-OC(O)R^A$ і CN;

15 R^{2a} відсутній або присутній і за наявності формує разом із R^2 і атомом вуглецю, до якого вони приєднані, спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми карбоциклілу або гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і кожний зв'язок $==$ (а) являє собою одинарний зв'язок, і кожний зв'язок $==$ (b) являє собою подвійний зв'язок; де спіроконденсований 5-6-членний карбоцикліл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщений одним або декількома R^A ;

20 і, якщо R^{2a} відсутній, то кожний зв'язок $==$ (а) являє собою подвійний зв'язок, і кожний зв'язок $==$ (b) являє собою одинарний зв'язок;

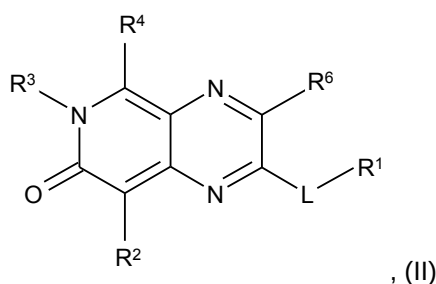
R^4 , R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, NR^{AR^B} , $(C_1-C_6$ -алкіл) NR^{AR^B} , $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^{AR^B}$ і $-OC(O)R^A$;

25 R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, $-CN$, $-$ гідрокси, оксо, C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, NH_2 , $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6$ -алкіл), $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}$ -арил), $C(O)(C_1-C_6$ -алкіл), $-C(O)(C_3-C_{14}$ -карбоцикліл), $-C_3-C_{14}$ -карбоциклілу, $-(C_1-C_6$ -алкіл)(C_3-C_{14} -карбоцикліл), C_6-C_{10} -арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6$ -алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S);

30 де кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, $-NR'_2$ (де кожний R' незалежно вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_6-C_{10} -арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6$ -алкіл)-(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S), $-NHC(O)(OC_1-C_6$ -алкіл), $-NO_2$, $-CN$, оксо, $C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6$ -алкіл), $-C_1-C_6$ -алкіл(C_1-C_6 -алкокси), $-C(O)NH_2$, C_1-C_6 -алкілу, $-C(O)C_1-C_6$ -алкілу, $-OC_1-C_6$ -алкілу, $Si(C_1-C_6$ -алкіл) $_3$, $S(O)_{0-2}(C_1-C_6$ -алкіл), C_6-C_{10} -арилу, $(C_1-C_6$ -алкіл)(C_6-C_{10} -арил), 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6$ -алкіл)-(3-14-членний гетероцикл) (де 1-4 атоми гетероциклу незалежно вибрані з N, O і S), і $-O(C_6-C_{14}$ -арил),

40 де кожний алкіл, алкеніл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, $-OC_1-C_6$ -алкілу, галогену, $-NH_2$, $-(C_1-C_6$ -алкіл) NH_2 , $C(O)OH$, CN і оксо.

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до формули (II):



де

L являє собою O, S, NR або зв'язок;

50 R являє собою H або C_1 - C_6 -алкіл;

R^1 вибраний із групи, яка складається з C_1 - C_6 -алкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_3 - C_6 -карбоциклілу, $-(C_1$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_6 -карбоцикліл) і $-(C_1$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_6 -циклоалкеніл), де

- будь-який алкіл у R^1 є нерозгалуженим або розгалуженим, і R^1 необов'язково заміщений 1-6 галогенами;
 або, якщо L являє собою NR, то R і R^1 у поєднанні з L являють собою 3-6-членний гетероциклоалкіл (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), необов'язково заміщений
- 5 одним або декількома R^A ;
 R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, яка складається з C_6 - C_{10} -арилу, 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S) і 3-14-членного гетероциклоалкілу (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S),
 де R^2 і R^3 незалежно і необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, які вибрані з
- 10 групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, $-N=N-R^A$, NR^{AR^B} , $(C_1-C_6\text{-алкіл})NR^{AR^B}$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^{AR^B}$, $-OC(O)R^A$ і CN;
 R^4 і R^6 незалежно вибрані з групи, яка складається з R^A , OR^A , галогену, NR^{AR^B} , $(C_1-C_6\text{-алкіл})NR^{AR^B}$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^{AR^B}$ і $-OC(O)R^A$;
 R^A і R^B незалежно вибрані з групи, яка складається з H, $-CN$, $-$ гідрокси, оксо, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, NH_2 , $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{10}\text{-арил})$, $C(O)(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C(O)(C_3-C_{14}\text{-карбоцикліл})$, $-C_3-C_{14}\text{-карбоциклілу}$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_3-C_{14}\text{-карбоцикліл})$, $C_6-C_{10}\text{-арилу}$, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})$ -(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми гетероциклоалкілу незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S);
- 15 де кожний алкільний, алкоксильний, алкенільний, алкінільний, арильний, карбоциклільний, гетероциклоалкільний і гетероарильний фрагмент у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, галогену, $-NR'_2$ (де кожний R' незалежно вибраний із групи, яка складається з C_1-C_6 -алкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_6-C_{10} -арилу, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})$ -(3-14-членний гетероциклоалкіл) (де 1-4 атоми кільця незалежно вибрані з N, O і S), і 5-10-членного гетероарилу (де 1-4 атоми гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S), $-NHC(O)(OC_1-C_6\text{-алкіл})$, $-NO_2$, $-CN$, оксо, $C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-C_1-C_6\text{-алкіл}(C_1-C_6\text{-алкокси})$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-C(O)C_1-C_6\text{-алкілу}$, $-OC_1-C_6\text{-алкілу}$, $Si(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$, $S(O)_{0-2}(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $C_6-C_{10}\text{-арилу}$, $(C_1-C_6\text{-алкіл})(C_6-C_{10}\text{-арил})$, 3-14-членного гетероциклоалкілу і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})$ -(3-14-членний гетероцикл) (де 1-4 атоми гетероциклу незалежно вибрані з N, O і S), і $-O(C_6-C_{14}\text{-арил})$,
 де кожний алкіл, алкеніл, арил і гетероциклоалкіл у складі R^A і R^B необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з гідрокси, $-OC_1-C_6\text{-алкілу}$, галогену, $-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-алкіл})NH_2$, $C(O)OH$, CN і оксо.
- 20 4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-3, де кожний із R^4 , R^5 і R^6 (за наявності) незалежно вибраний із групи, яка складається з H, C_1-C_6 -алкілу і C_1-C_6 -алкокси.
 5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де щонайменше один із R^4 , R^5 і R^6 (за наявності) являє собою H.
 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де кожний із R^4 , R^5 і R^6 (за наявності) являє собою H.
- 25 7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де R^2 являє собою C_6-C_{10} -арил або 5-10-членний гетероарил.
 8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R^2 являє собою C_6-C_{10} -арил.
 9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де R^2 являє собою феніл.
 10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R^2 являє собою 5-10-членний гетероарил, і де 1 атом кільця являє собою N.
- 30 11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 10, де R^2 являє собою піридил.
 12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-11, де R^3 являє собою 3-14-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил.
 13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 12, де R^3 вибраний із групи, яка складається з бензотіазолілу, бензоізотіазолілу, бензоксазолілу, піридинілу, піридинонілу, бензимидазолілу, бензотриазолілу, індазолілу, хіноксалінілу, хінолінілу, хіназолінілу, імідазопіридинілу, піразолопіридинілу, цинолінілу, ізоксазолілу, піразолілу, бензофуранілу, дигідробензофуранілу і тетрагідробензодіоксинілу.
- 35 14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-11, де R^3 являє собою C_6-C_{10} -арил.
 15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-14, де L являє собою O або NR.
 16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 15, де R^1 являє собою C_1-C_6 -алкіл або C_3-C_6 -карбоцикліл.
 17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 15 або 16, де R^1 являє собою C_1-C_3 -алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 F.
- 40 40
 45
 50
 55
 60

18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-3, де

L являє собою O або NR, і R являє собою H;

R¹ являє собою C₁-C₃-алкіл, який необов'язково заміщений 1-3 F;

5 R² являє собою 3-14-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил (де 1 атом гетероциклоалкілу або гетероарилу являє собою N), або C₆-C₁₀-арил;

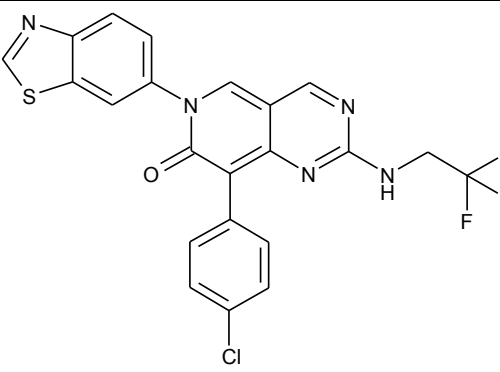
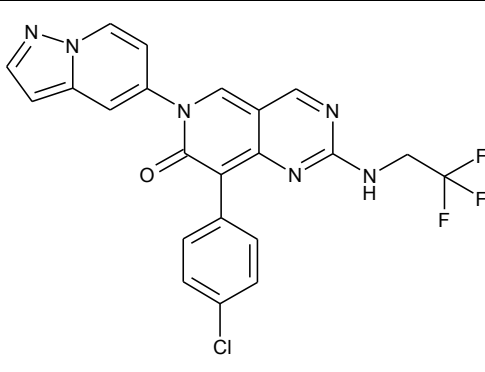
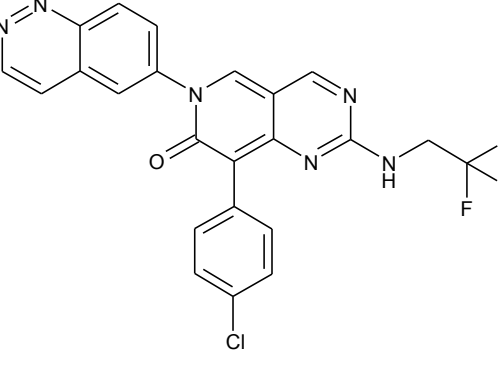
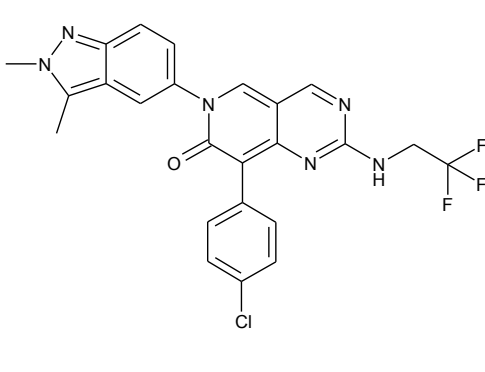
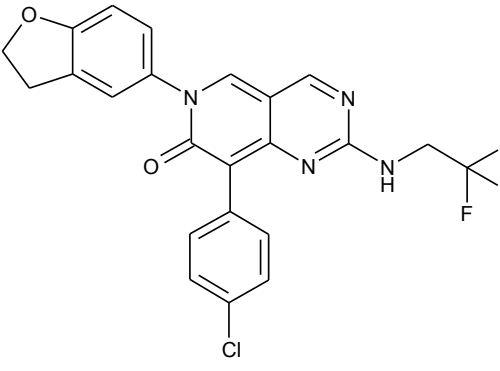
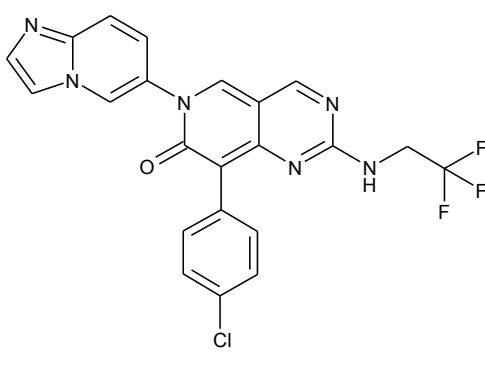
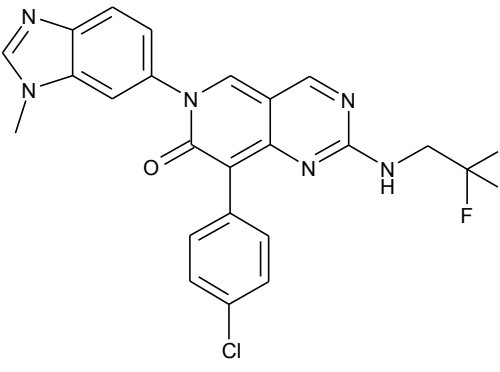
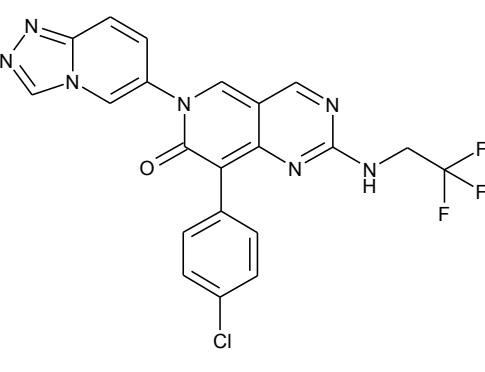
R³ являє собою 3-14-членний гетероциклоалкіл або 5-10-членний гетероарил, де 1-3 атоми гетероциклоалкілу або гетероарилу незалежно вибрані з N, O і S; і

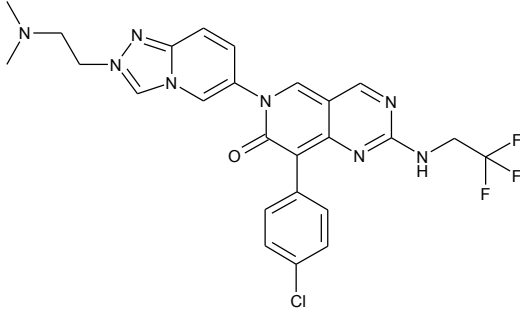
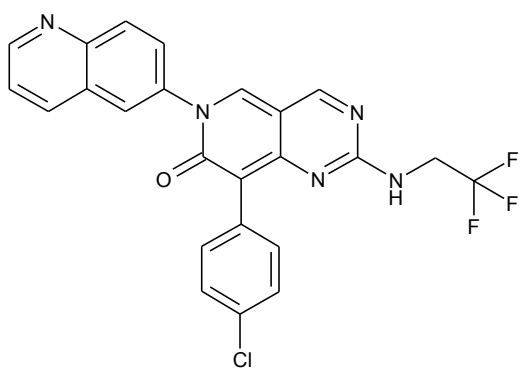
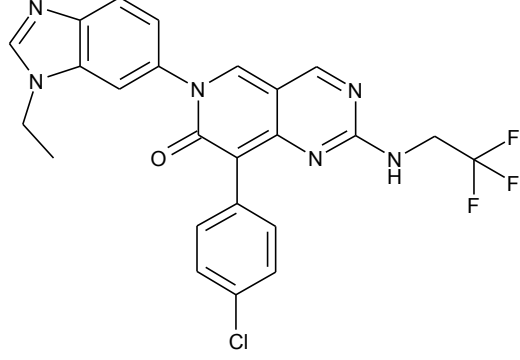
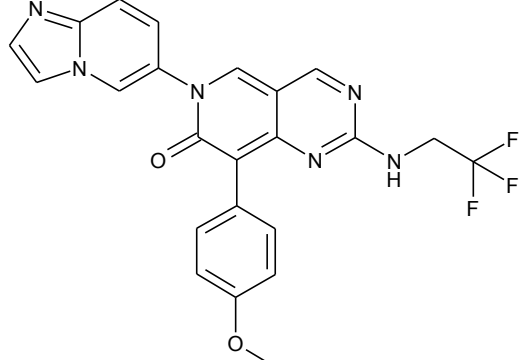
кожний із R⁴, R⁵ і R⁶ (за наявності) являє собою H.

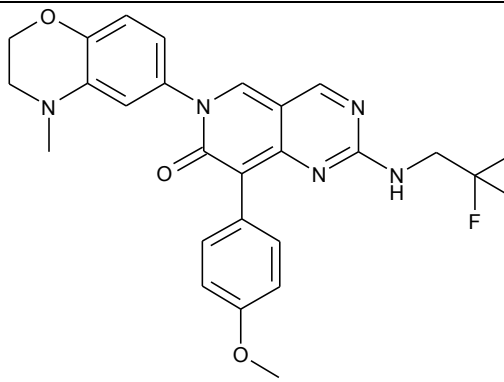
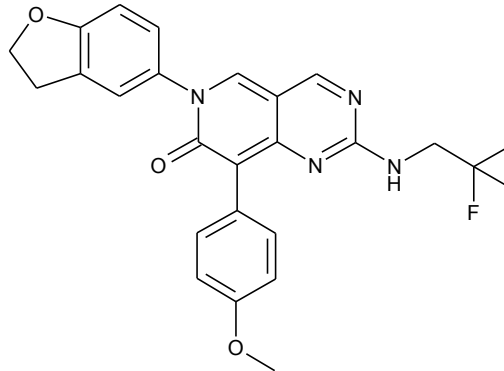
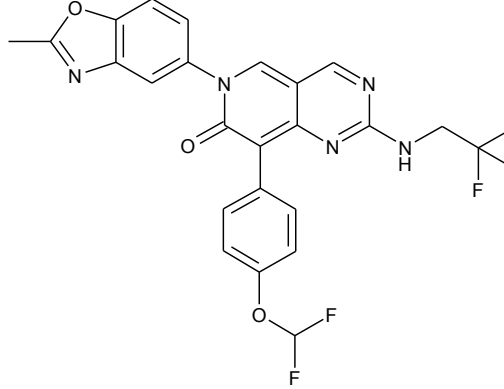
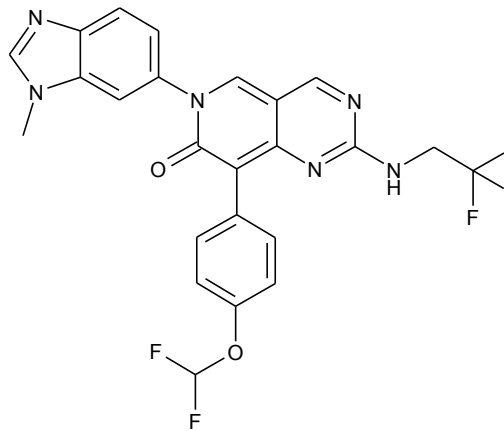
19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 18, де L являє собою NR.

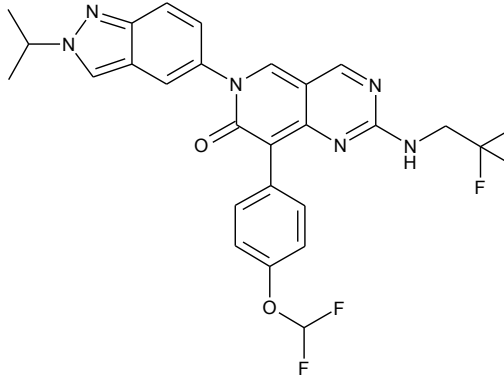
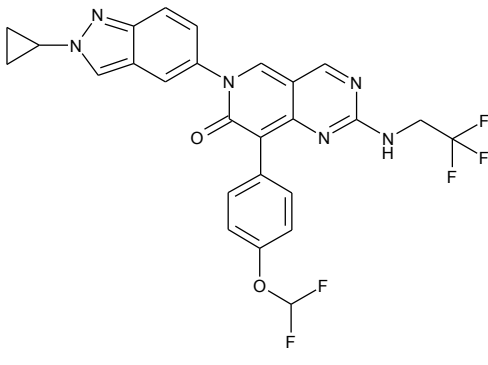
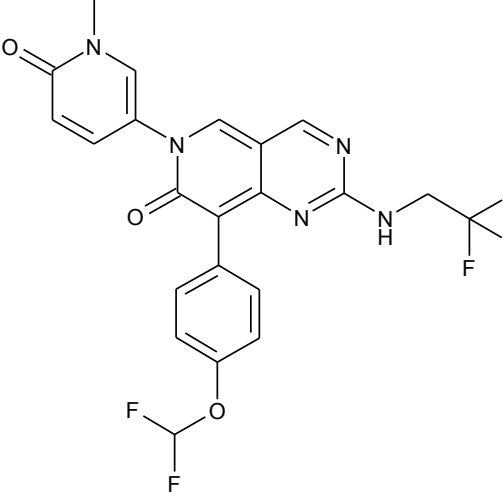
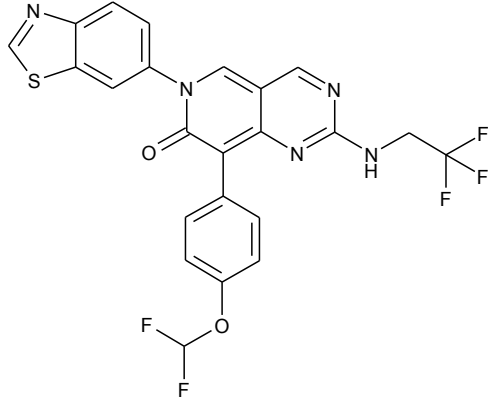
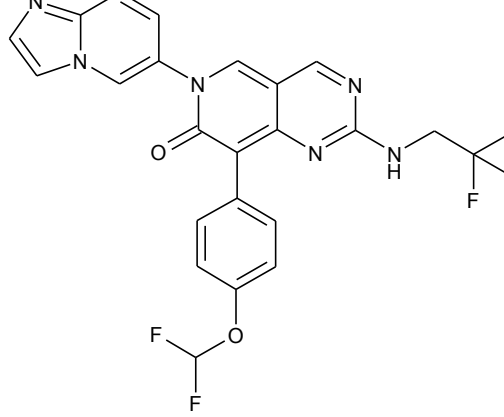
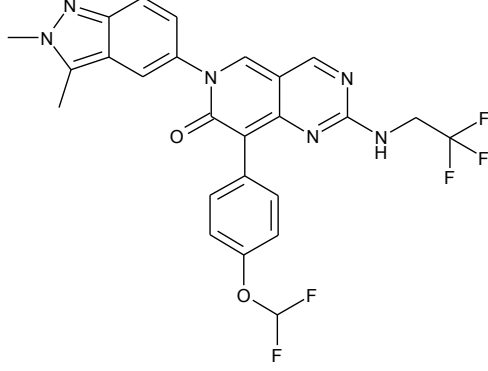
10 20. Сполука за п. 1, вибрана з такої таблиці:

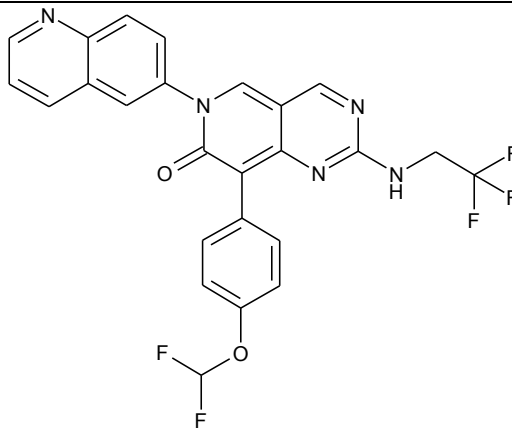
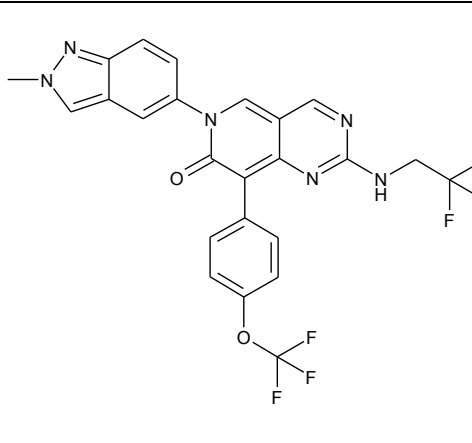
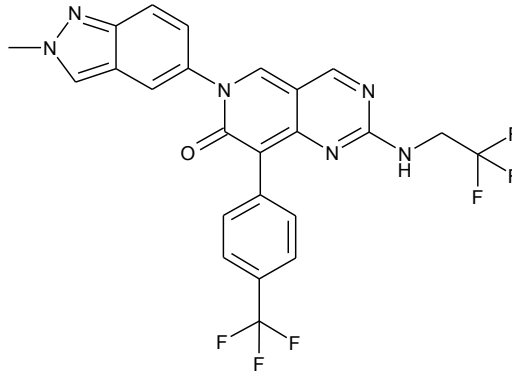
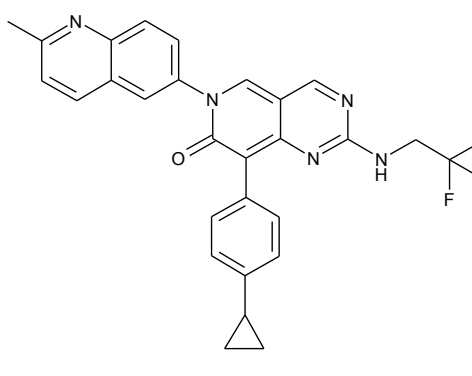
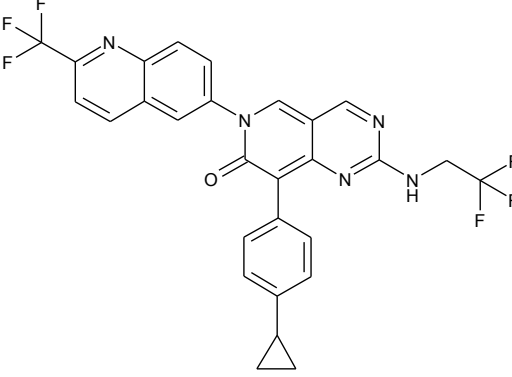
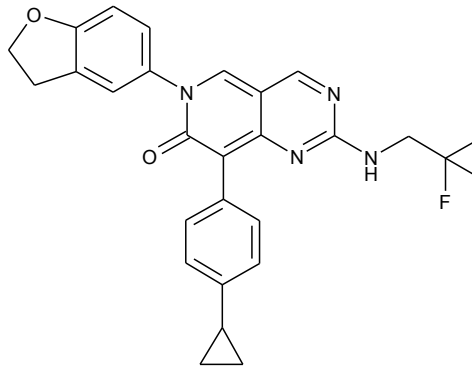
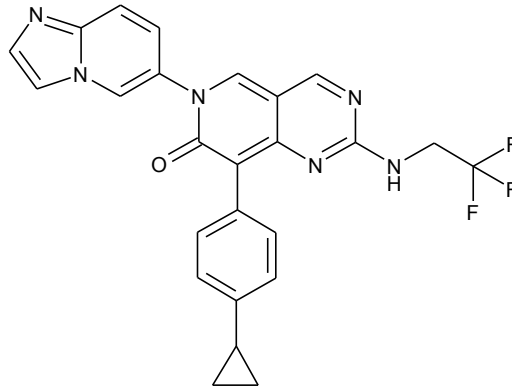
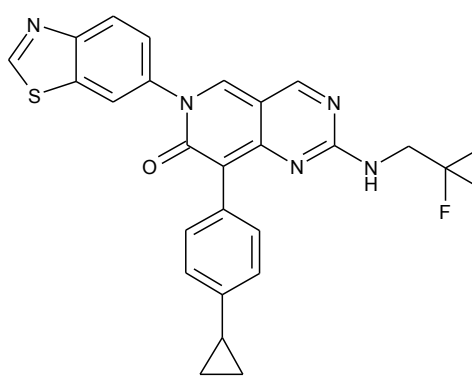
123		124	
125		126	
127		128	

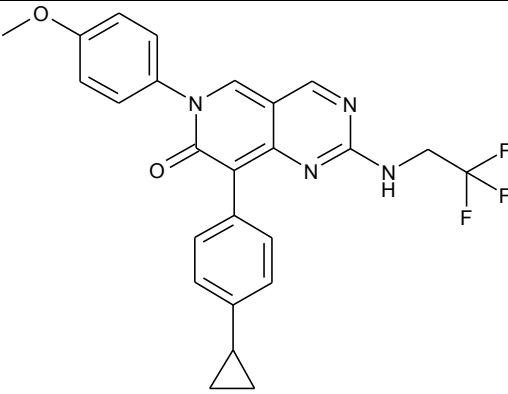
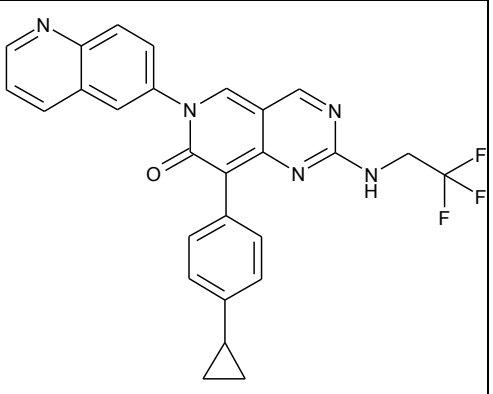
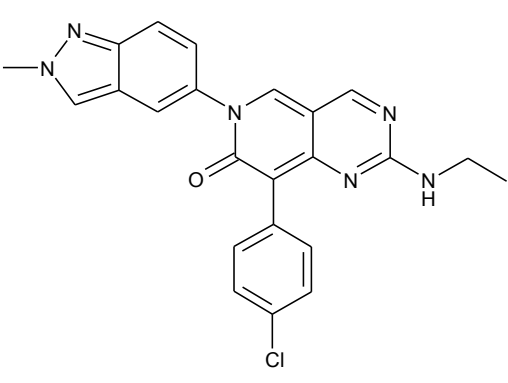
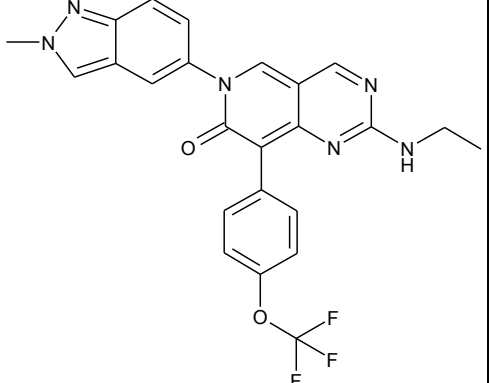
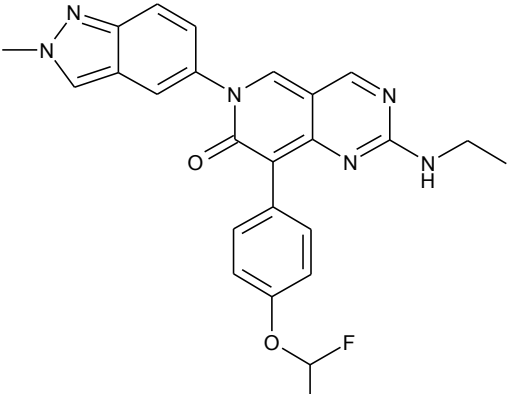
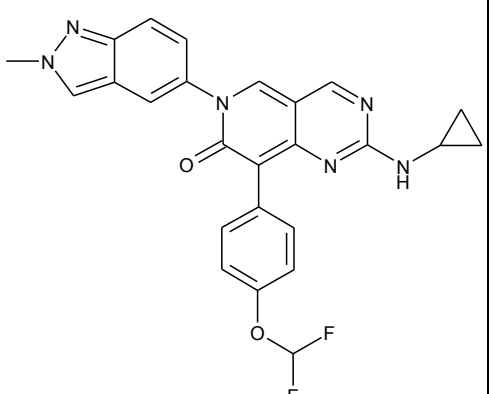
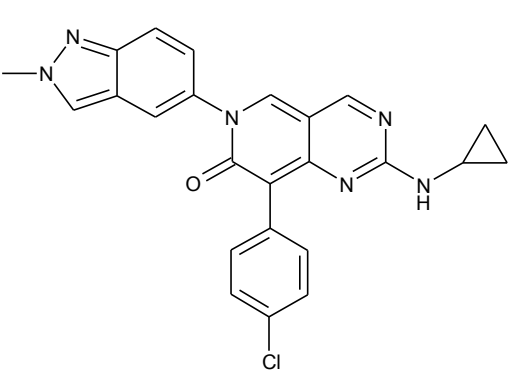
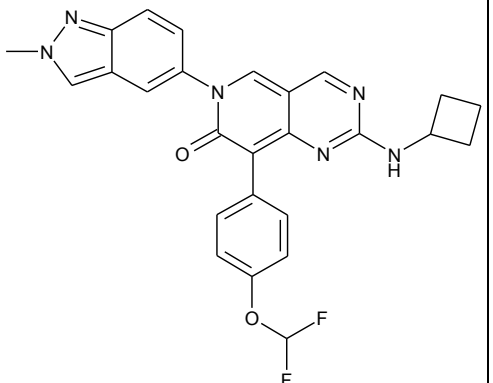
129	 130	 131
131	 132	 133
133	 134	 135
135	 136	 137

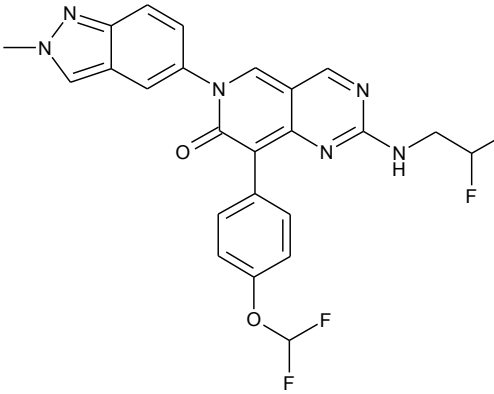
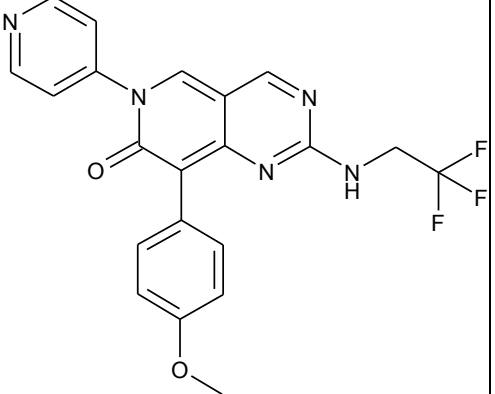
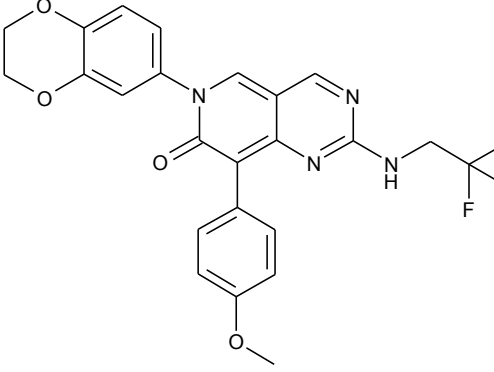
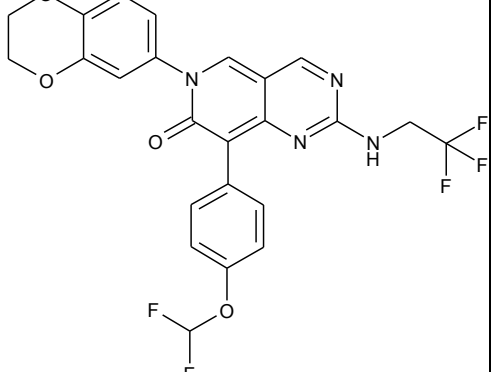
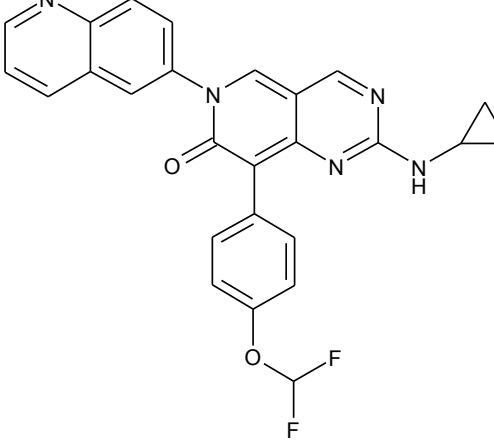
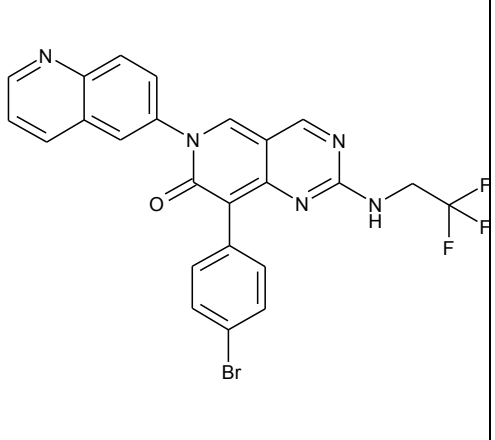
137		138
139		140
141		142
143		144

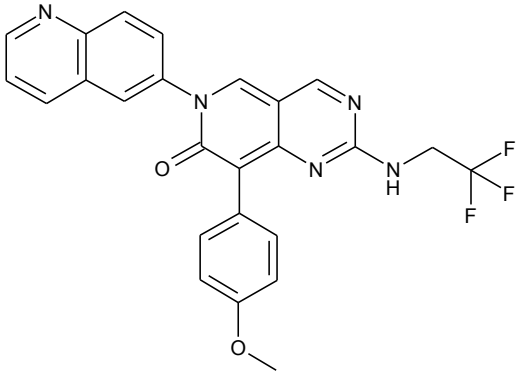
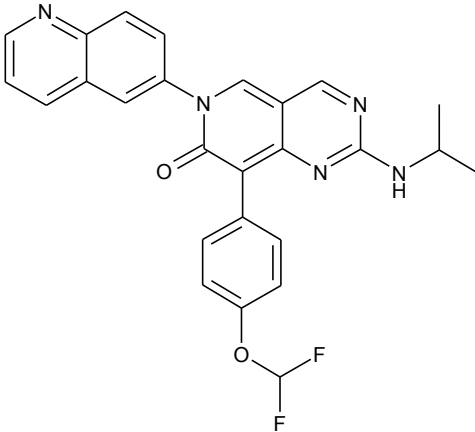
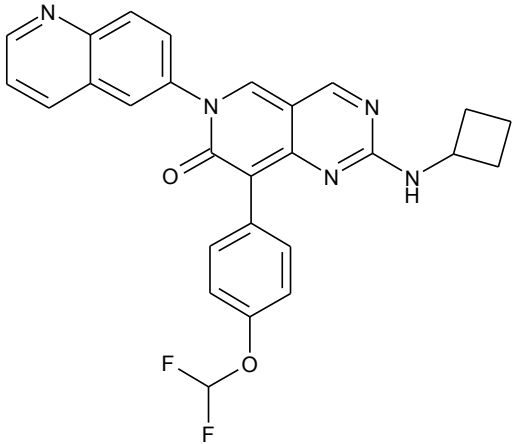
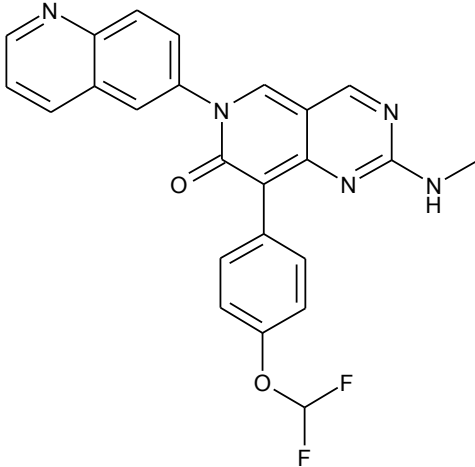
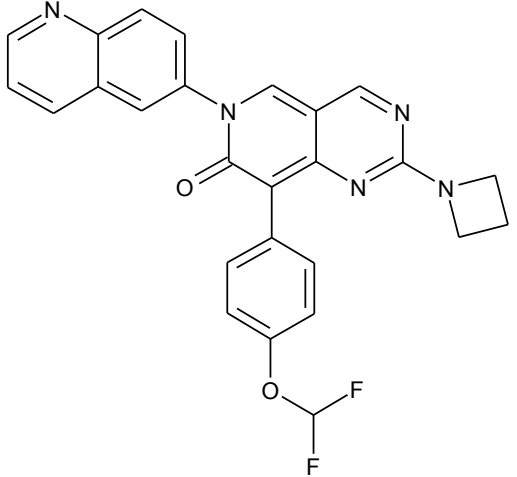
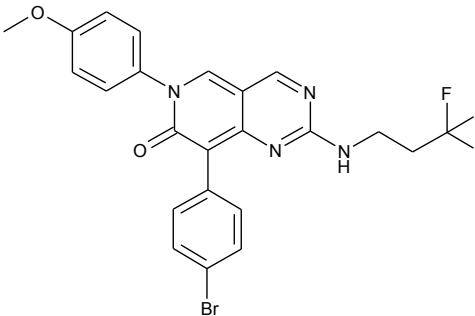
145		146
147		148
149		150
151		152

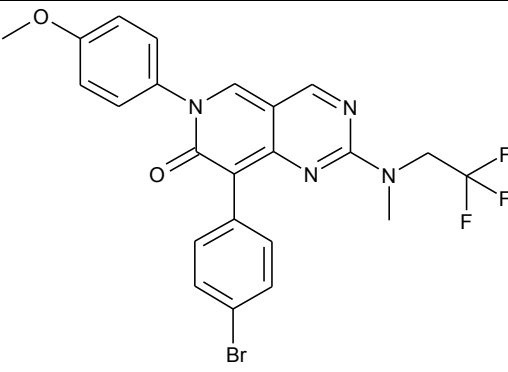
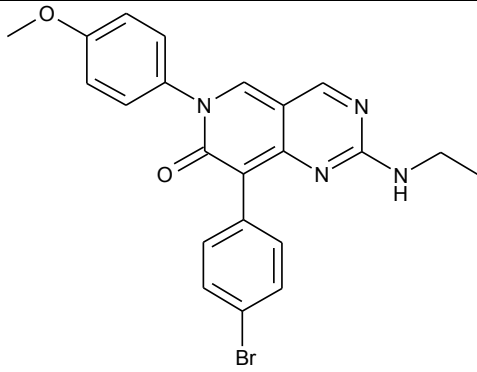
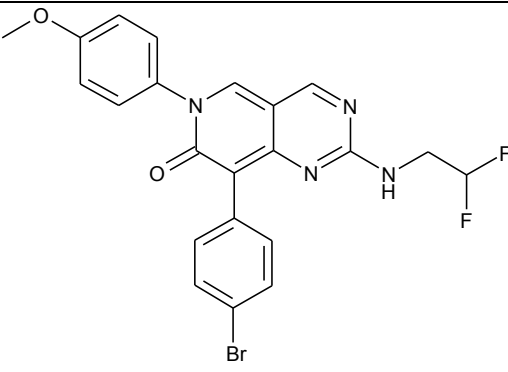
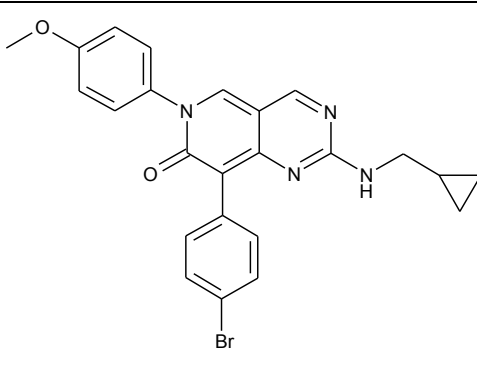
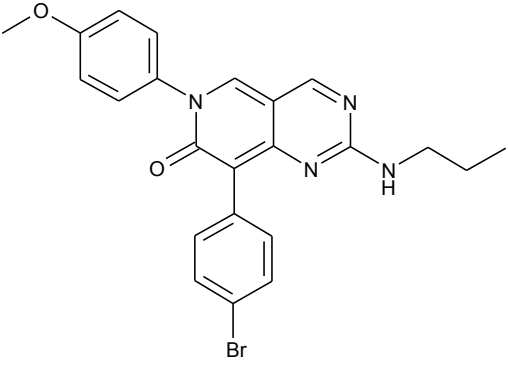
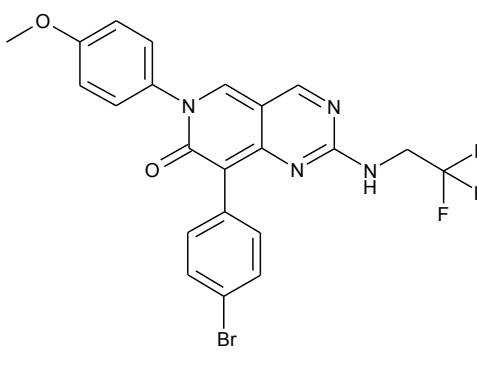
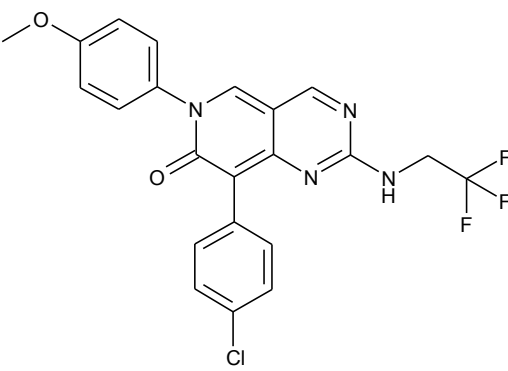
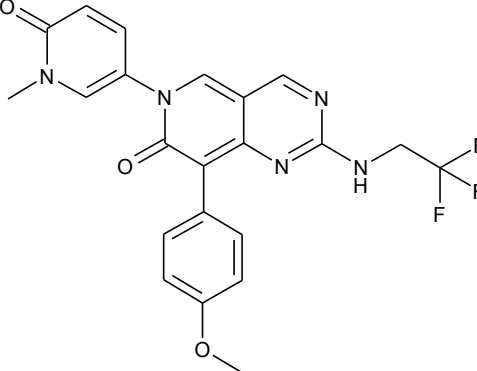
153		154	
155		156	
157		158	

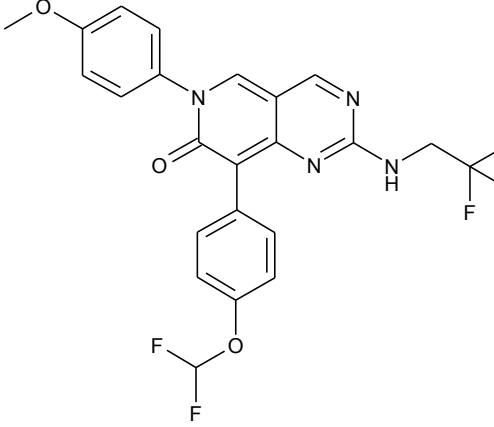
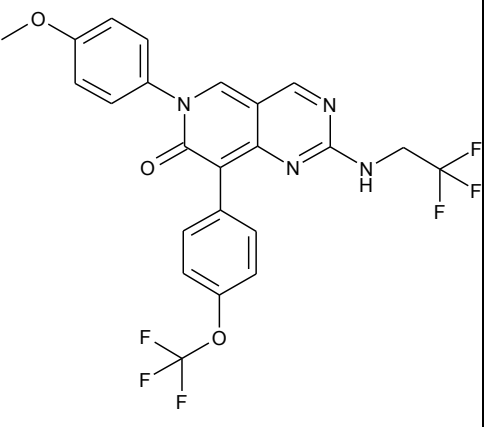
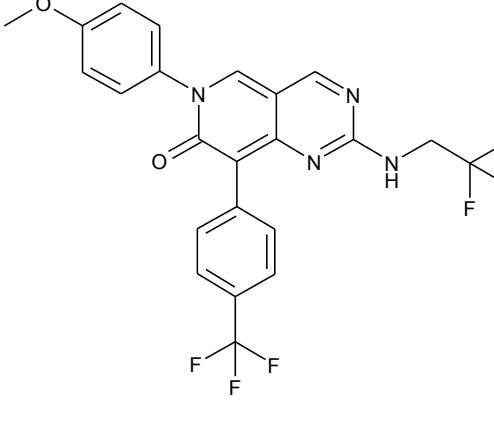
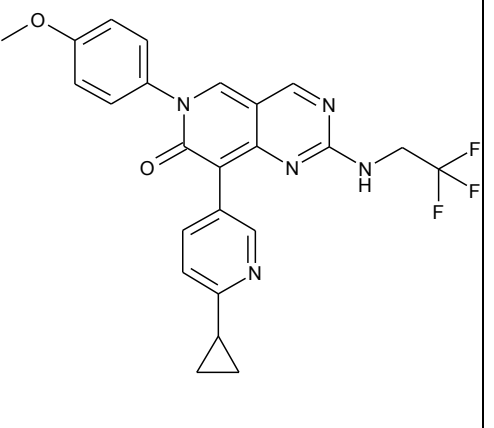
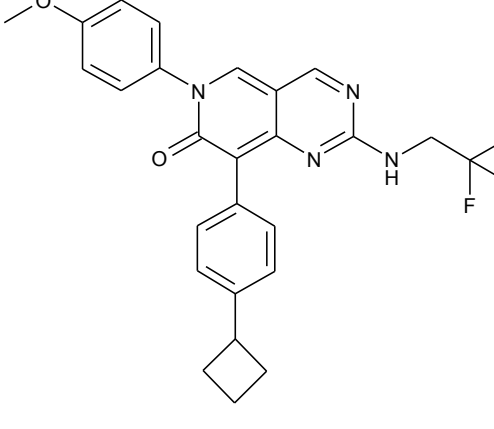
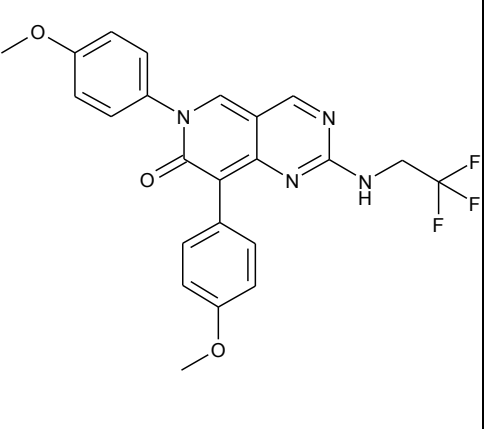
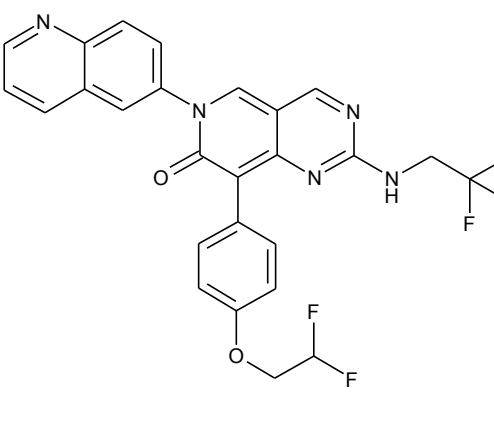
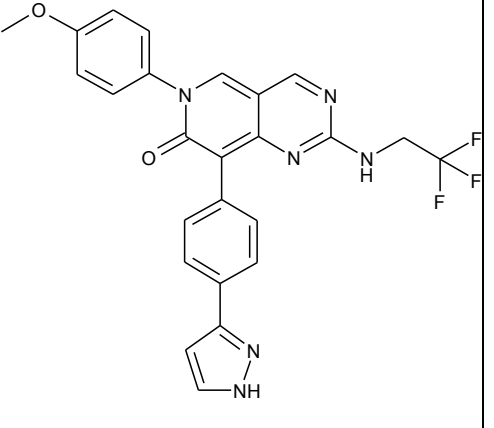
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

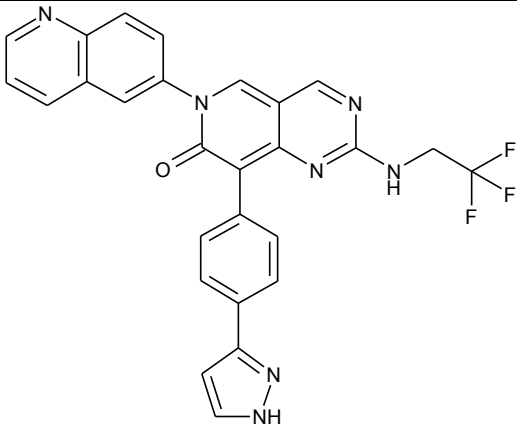
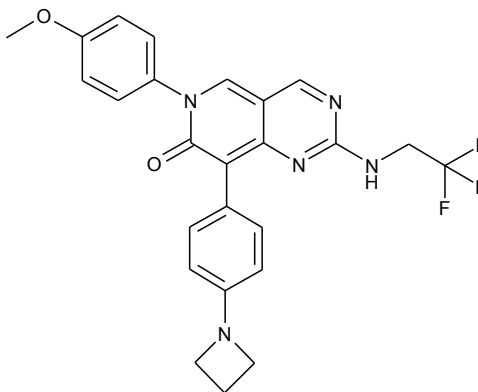
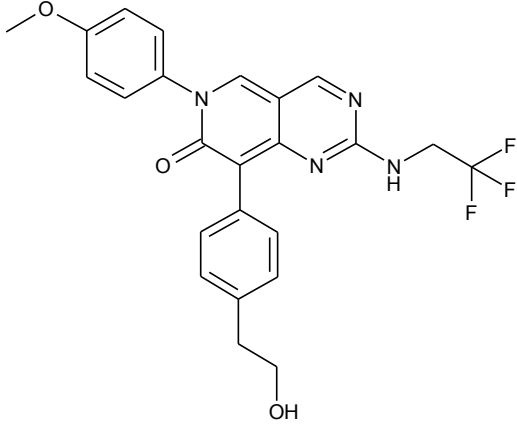
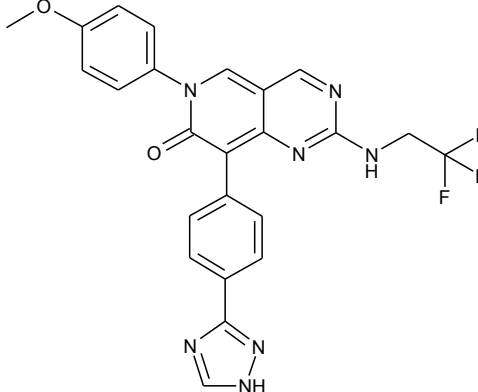
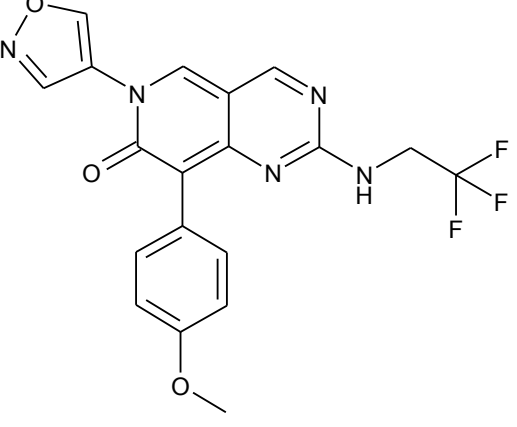
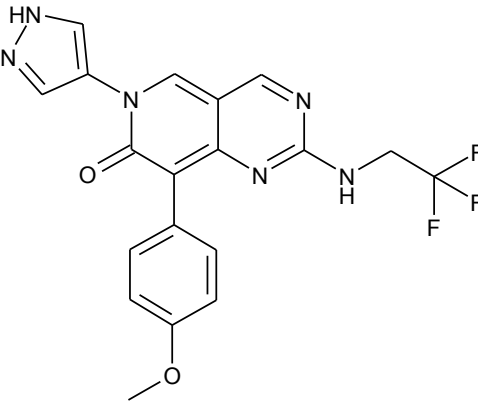
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

175		176	
177		178	
179		180	

181		182	
183		184	
185		186	

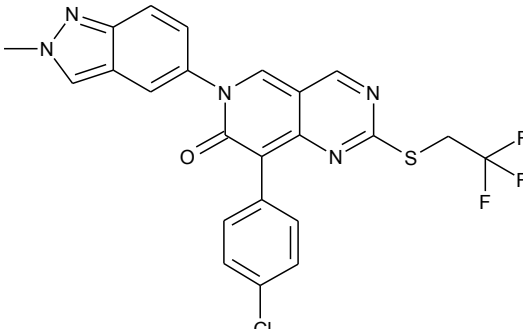
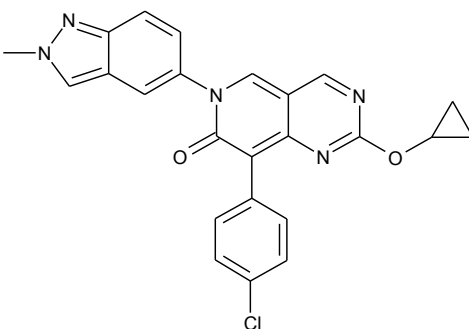
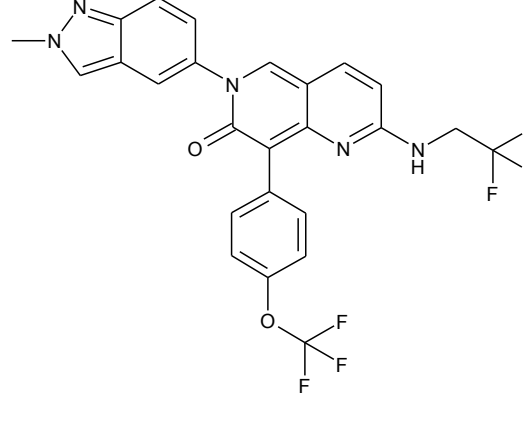
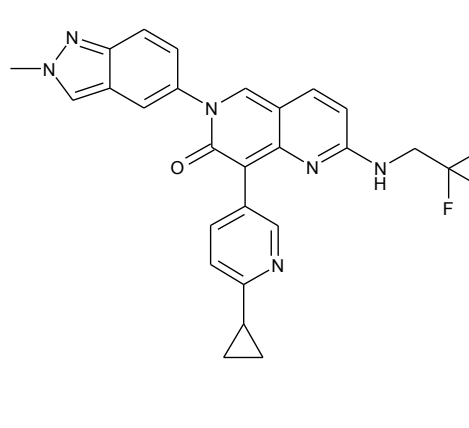
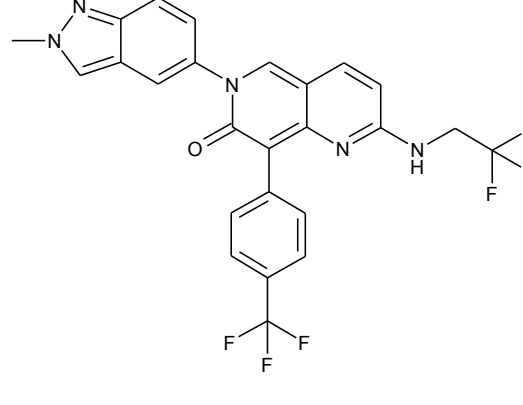
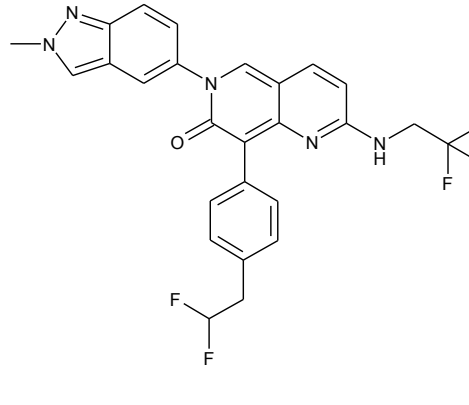
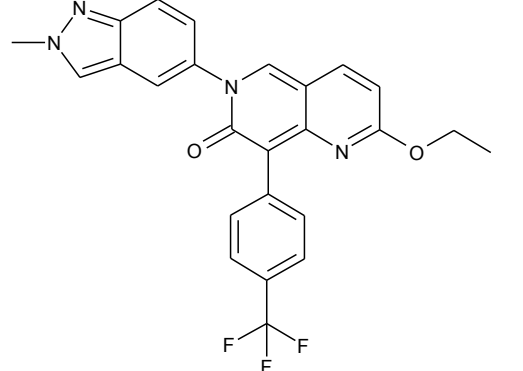
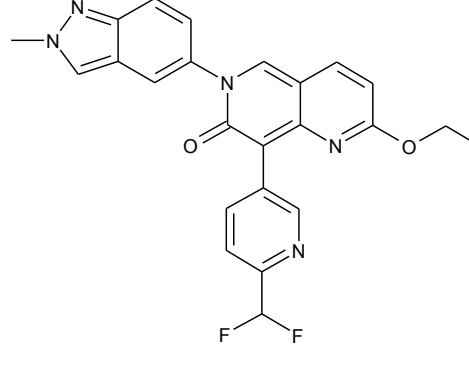
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

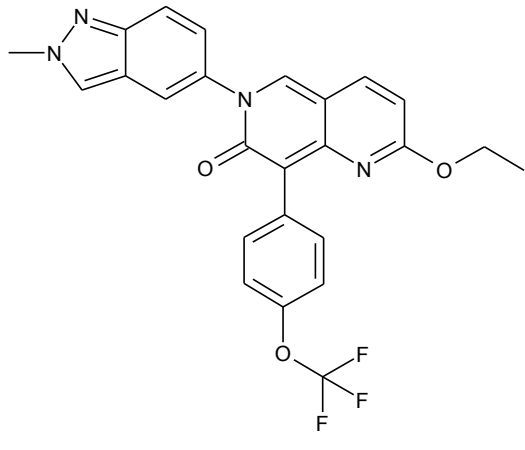
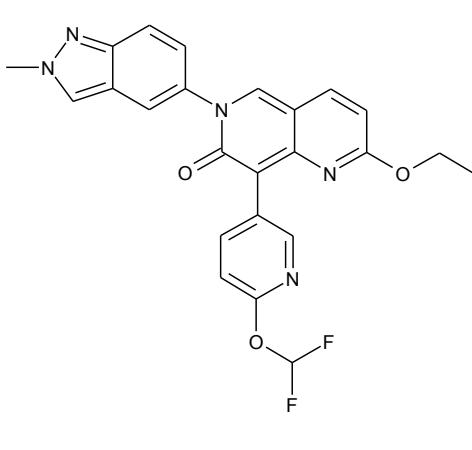
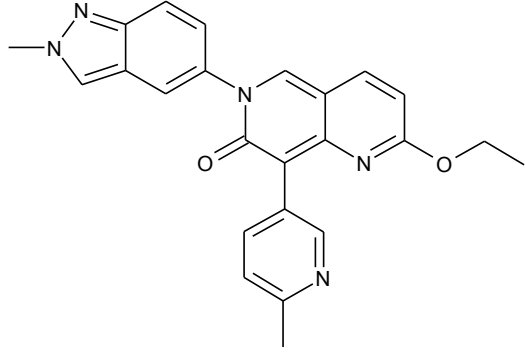
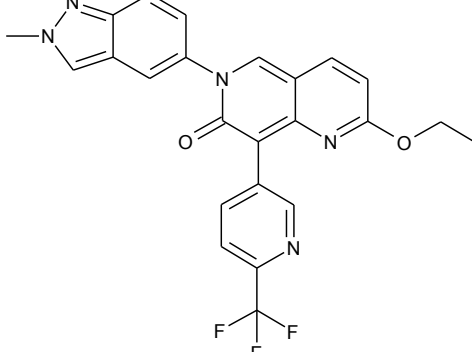
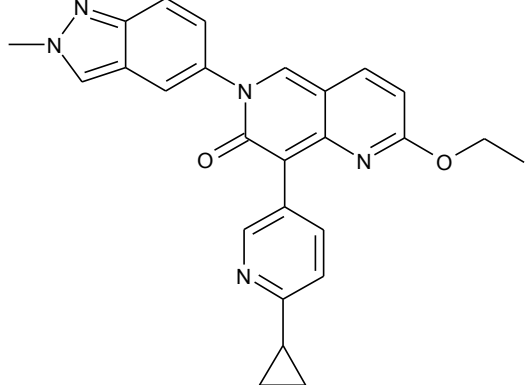
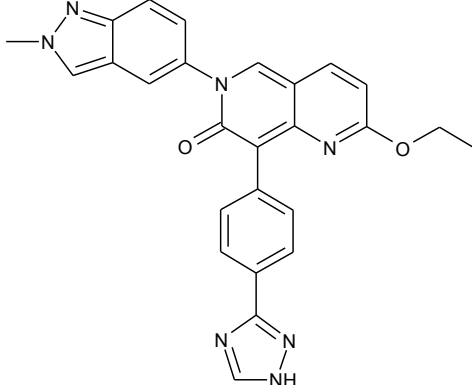
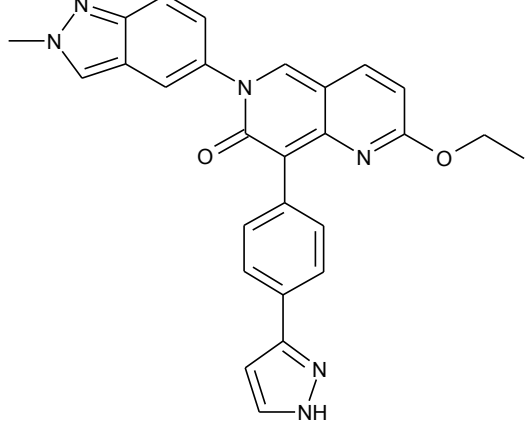
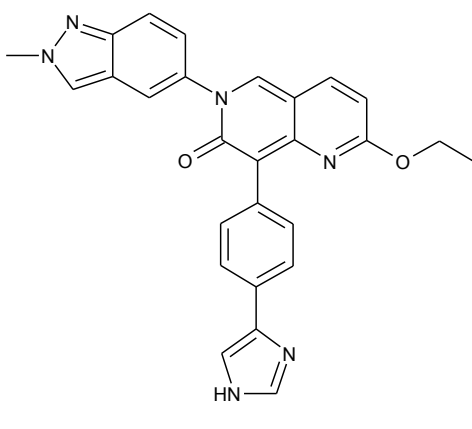
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

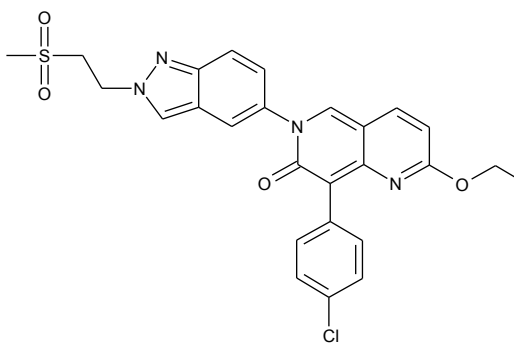
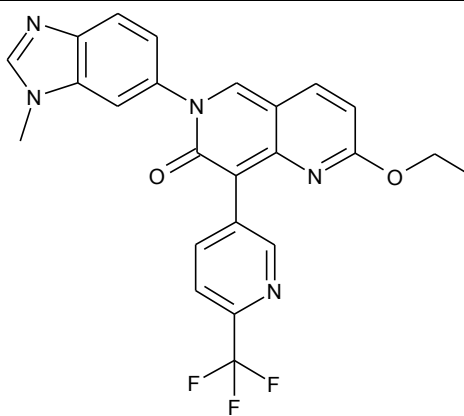
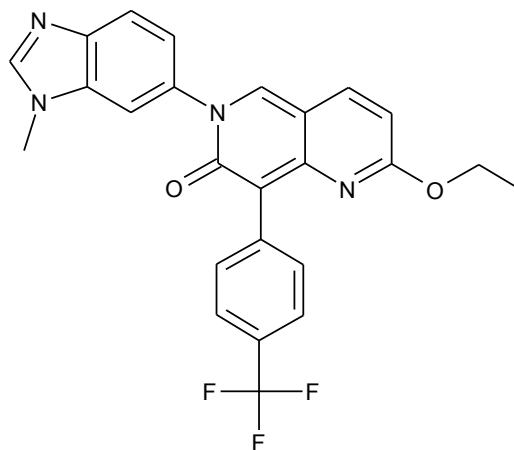
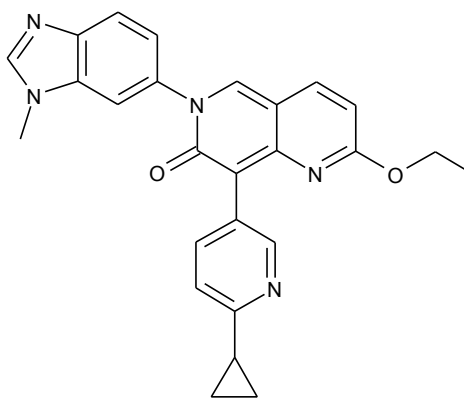
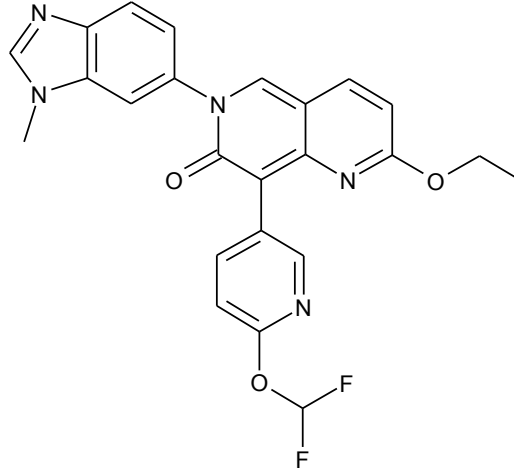
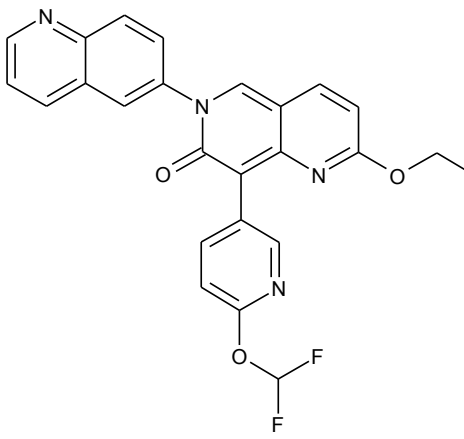
203		204	
205		206	
207		208	

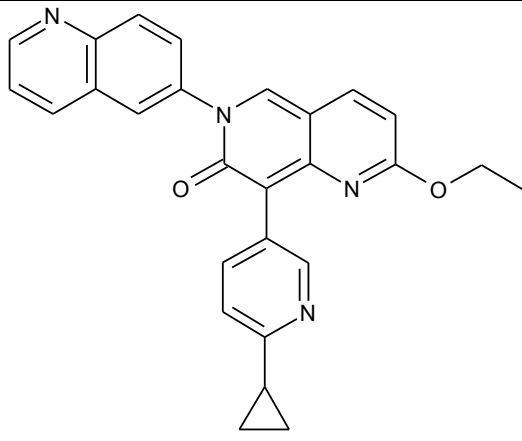
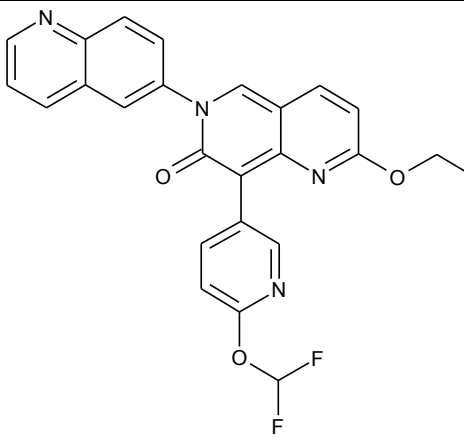
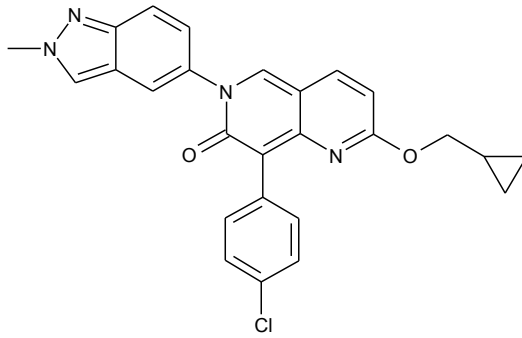
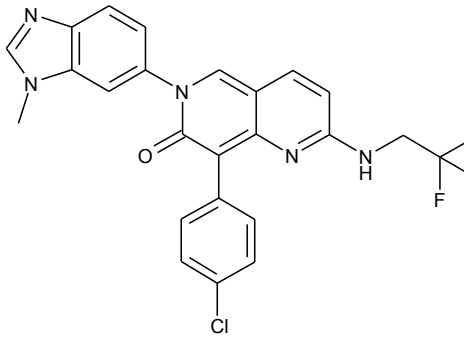
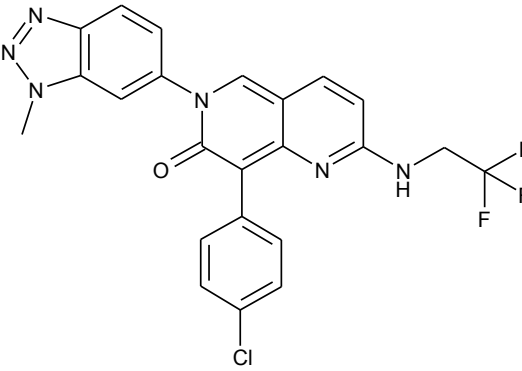
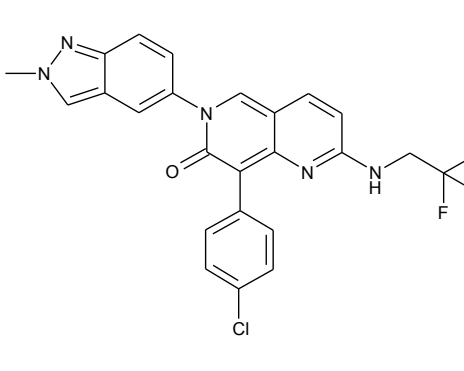
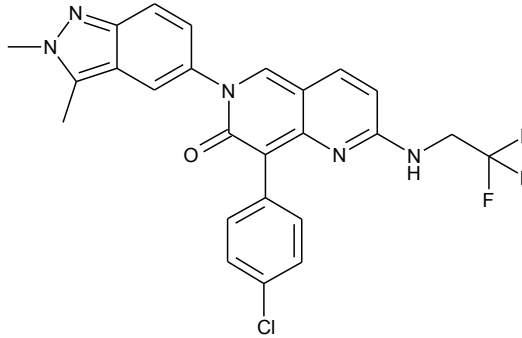
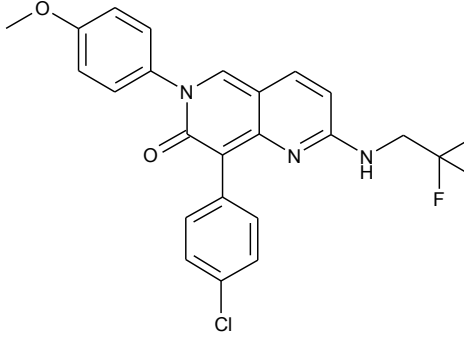
або її фармацевтично прийнятна сіль.

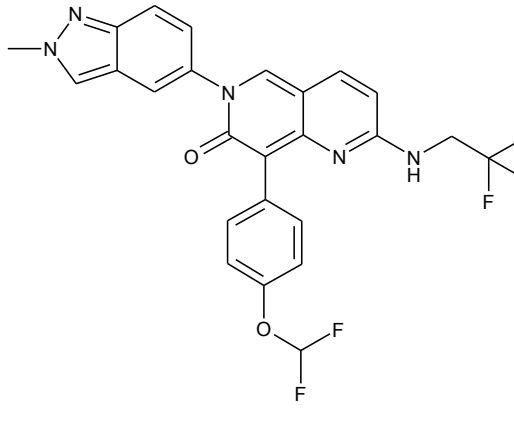
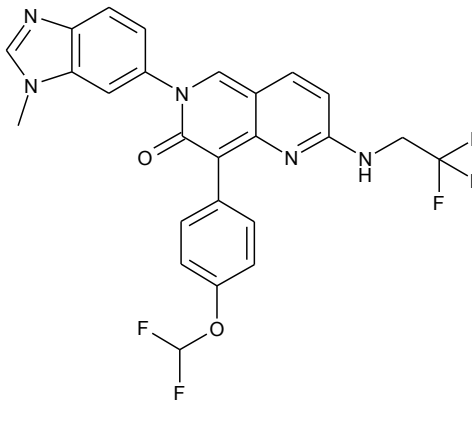
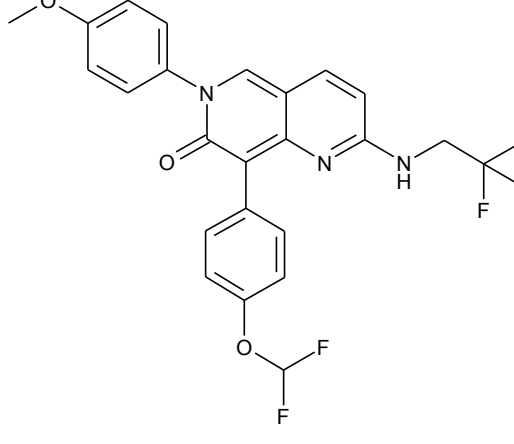
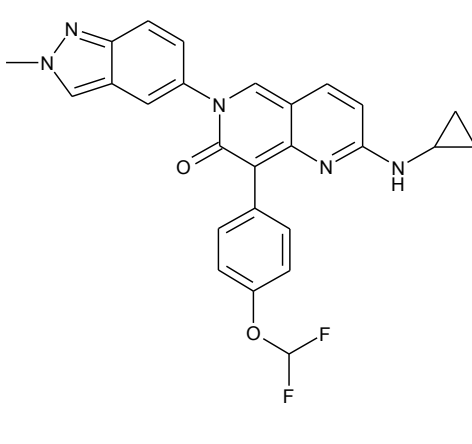
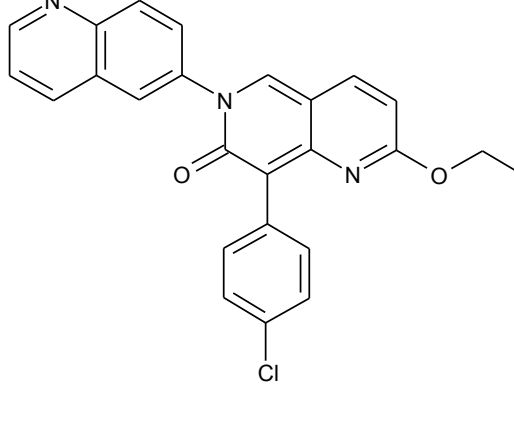
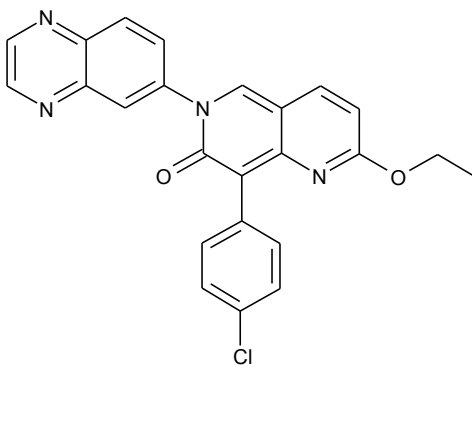
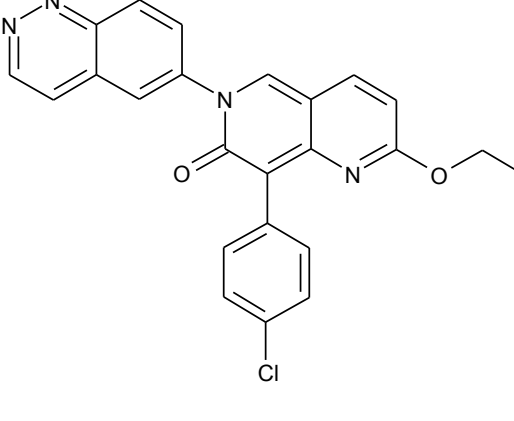
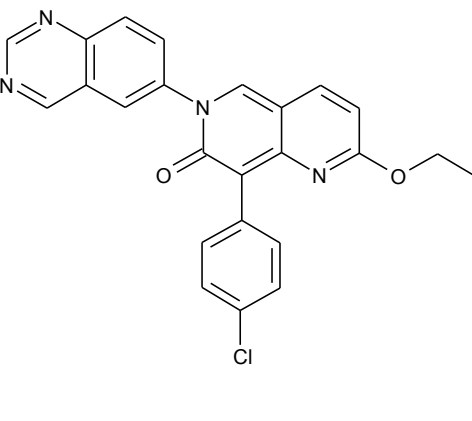
21. Сполука за п. 1 або 2, вибрана з такої таблиці:

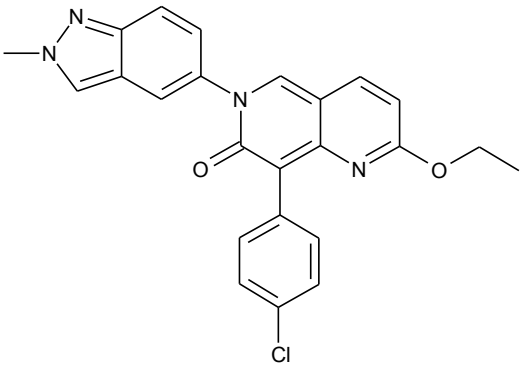
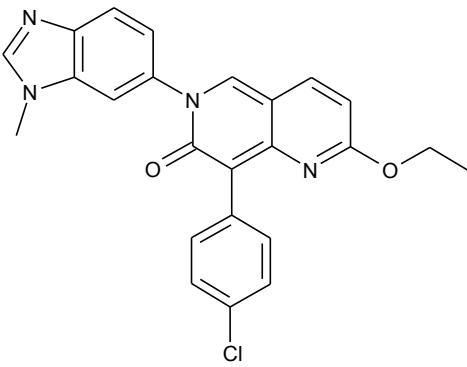
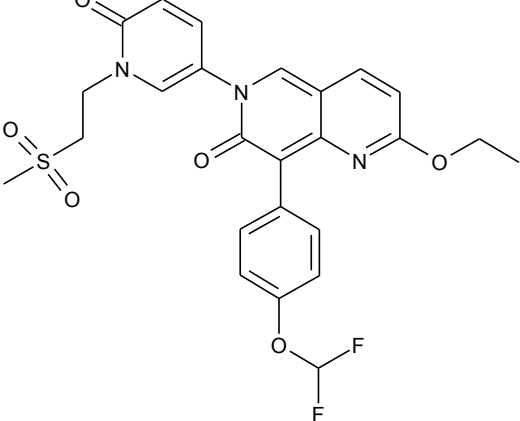
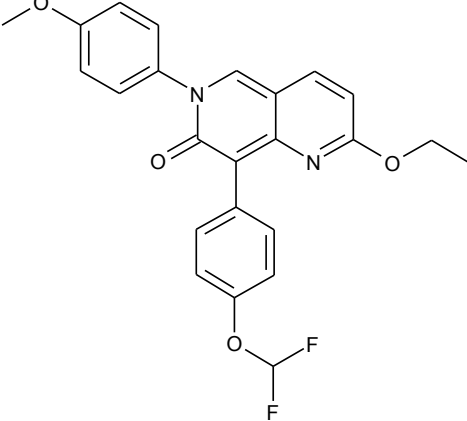
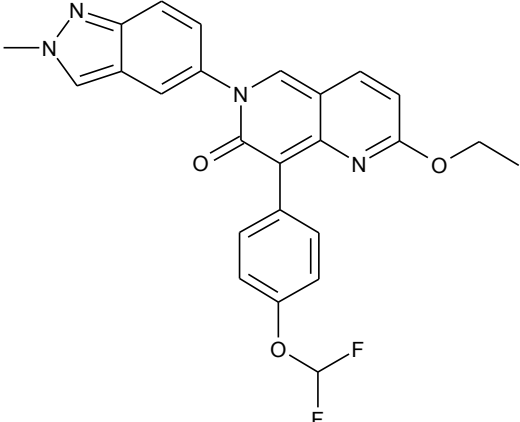
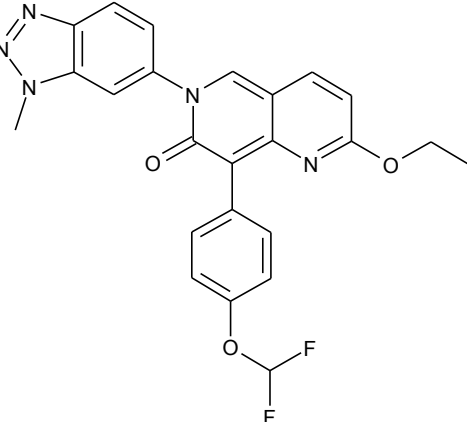
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

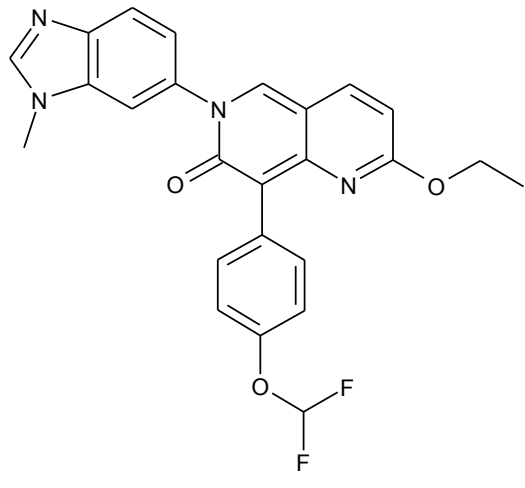
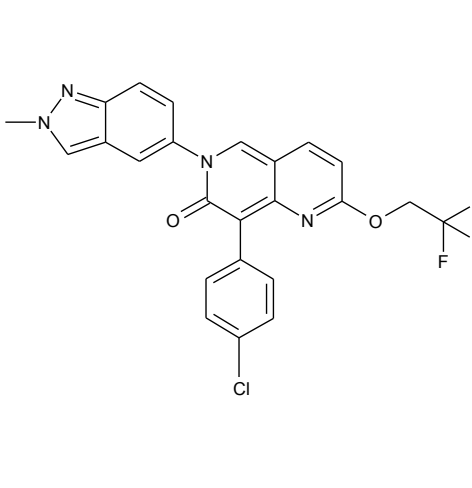
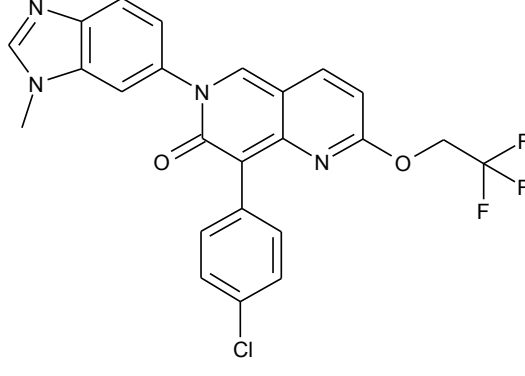
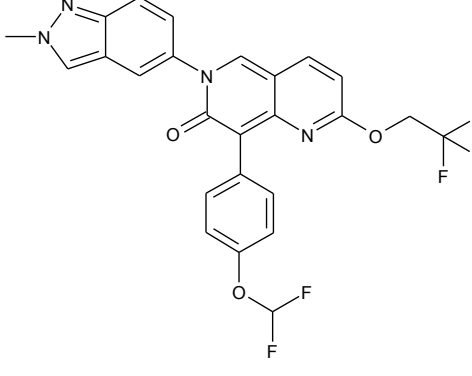
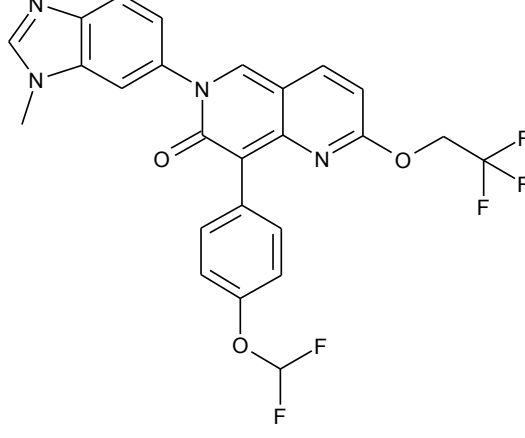
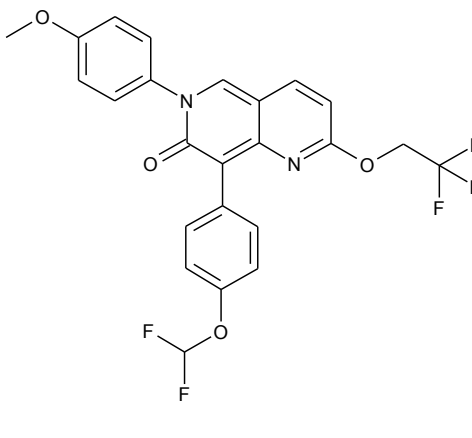
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

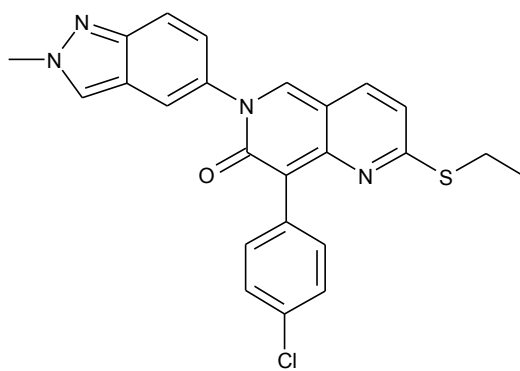
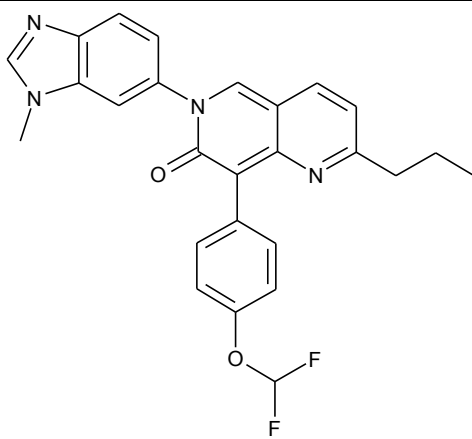
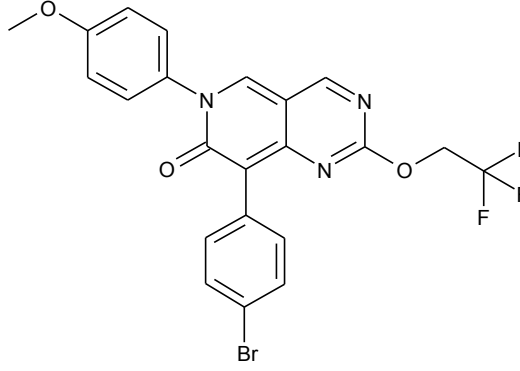
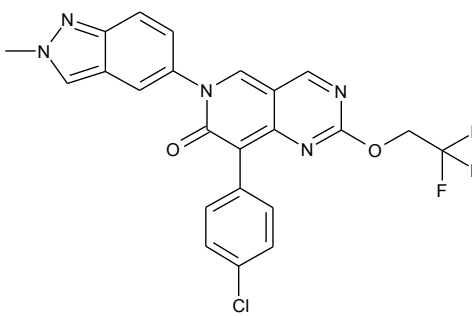
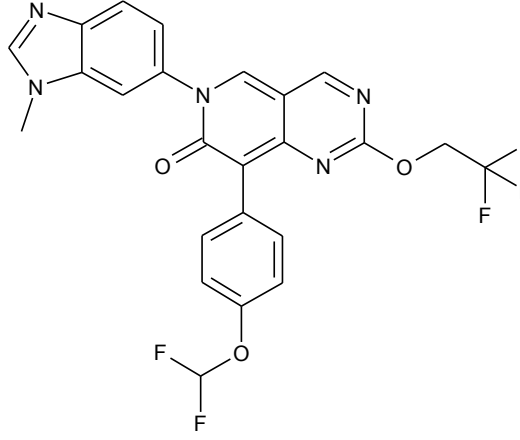
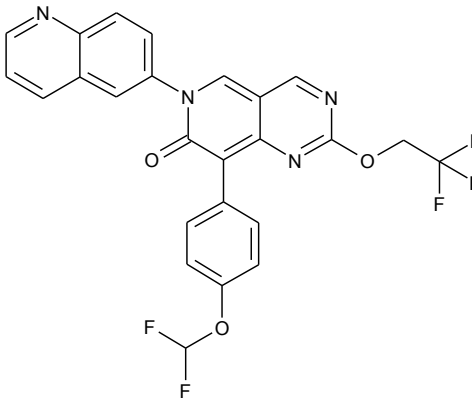
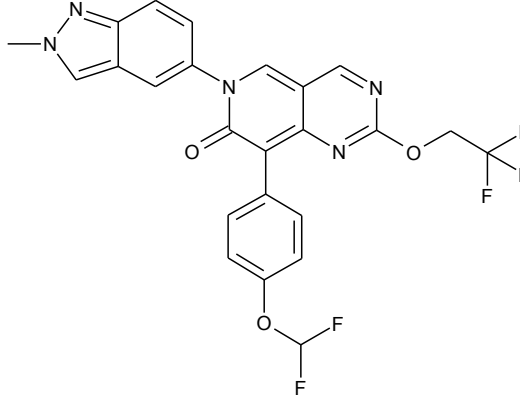
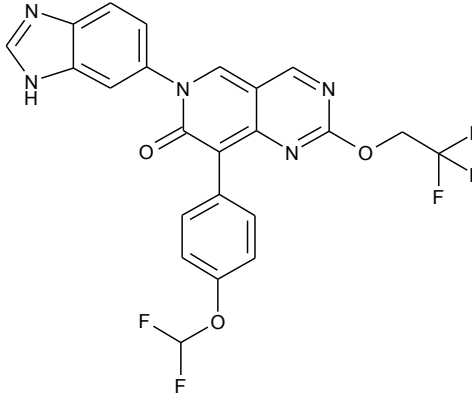
225		226	
227		228	
229		230	

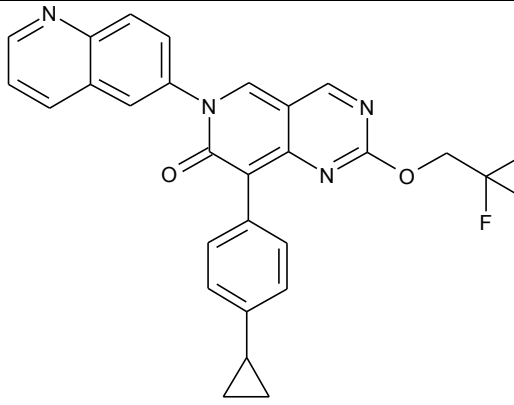
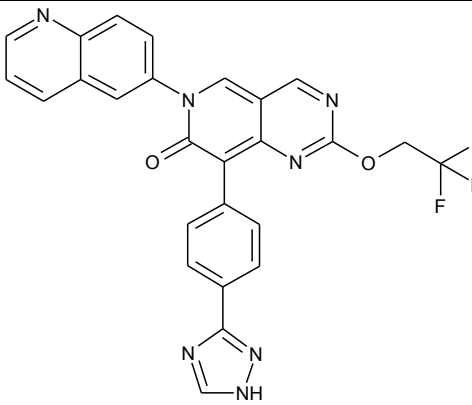
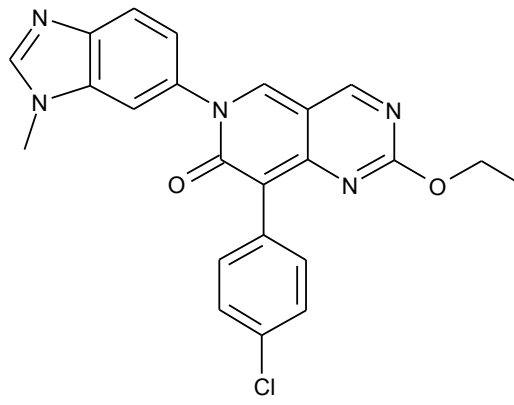
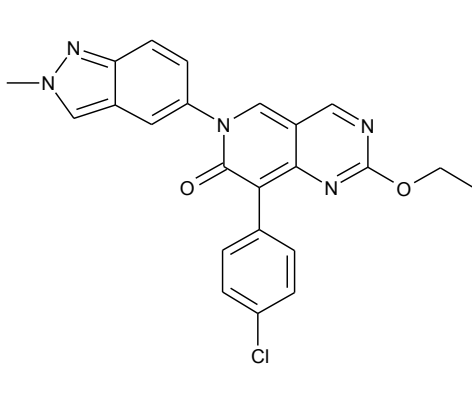
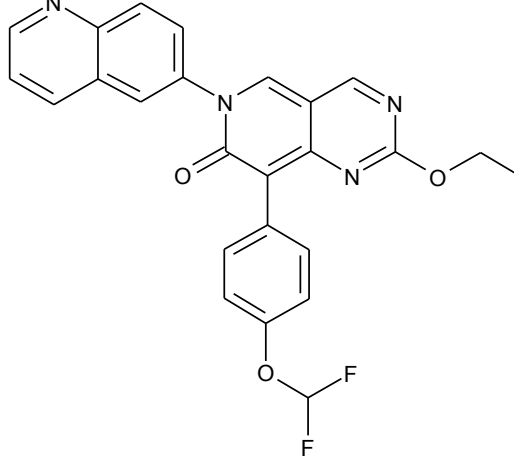
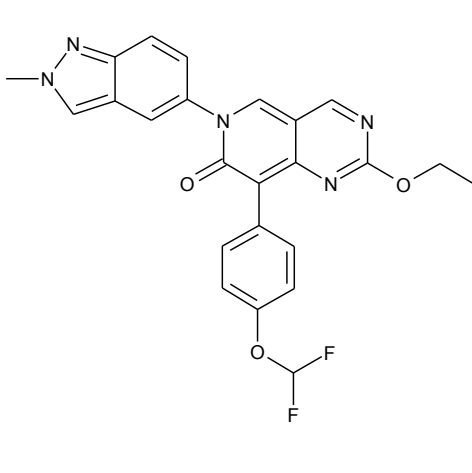
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

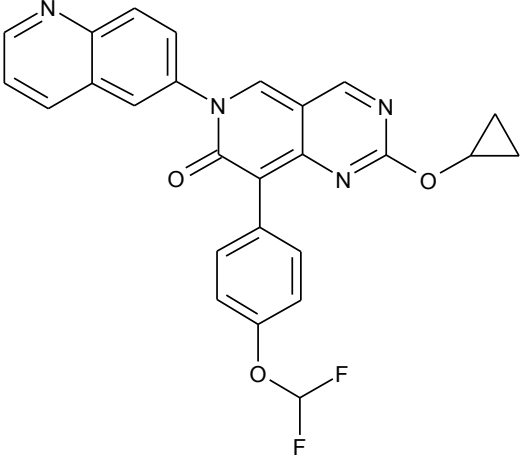
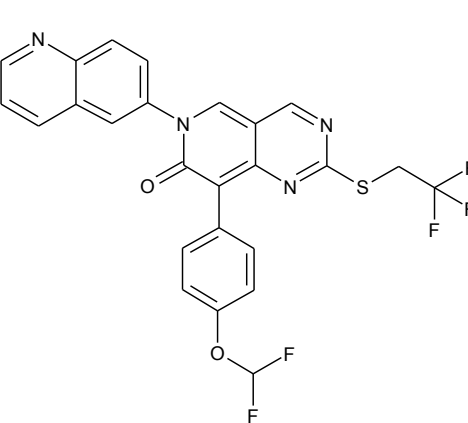
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

247		248	
249		250	
251		252	

253		254	
255		256	
257		258	

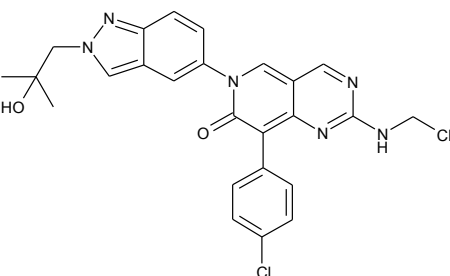
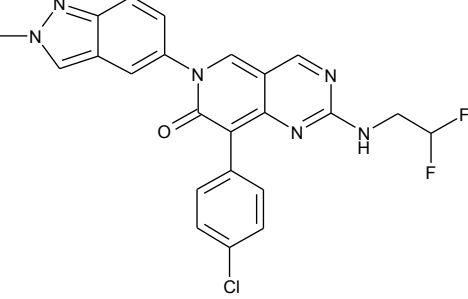
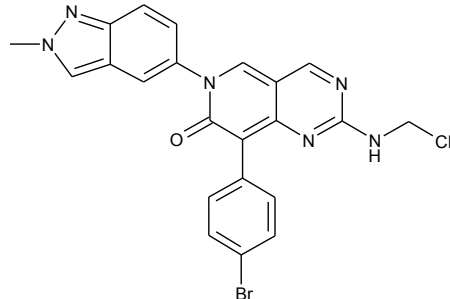
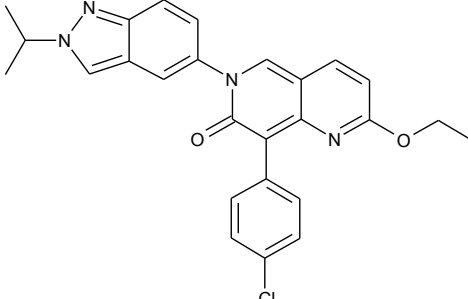
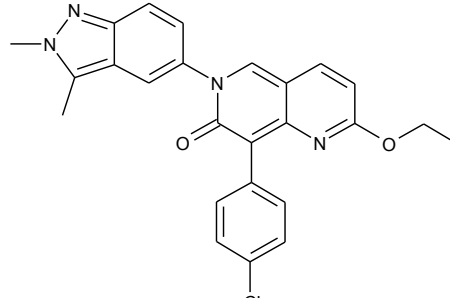
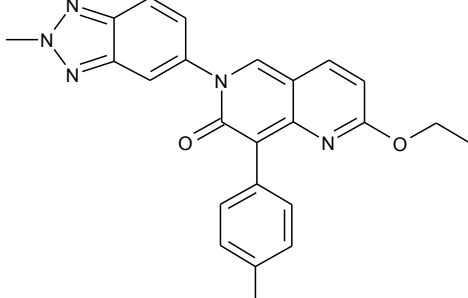
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	

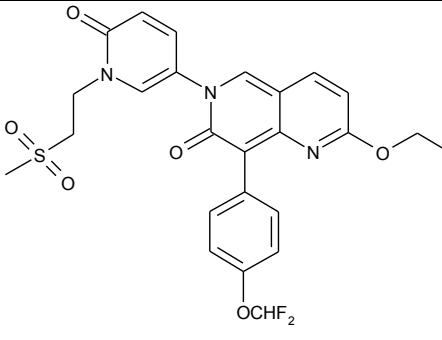
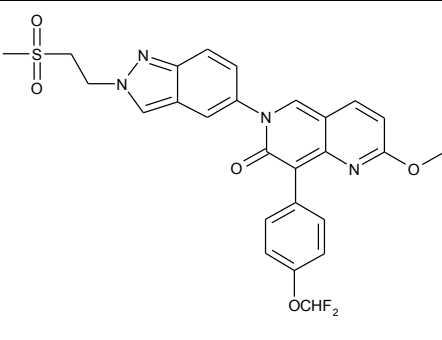
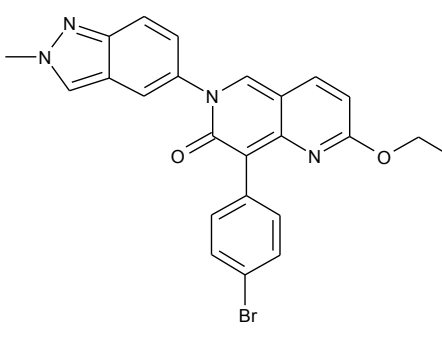
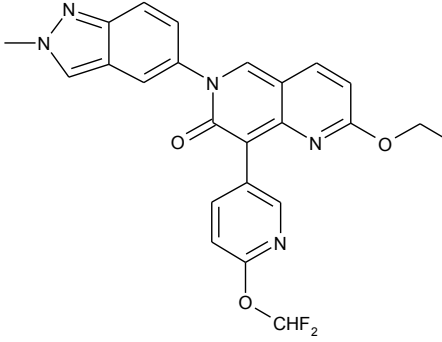
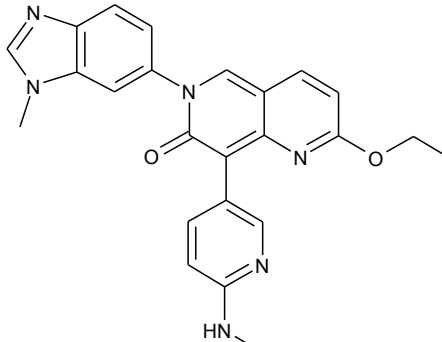
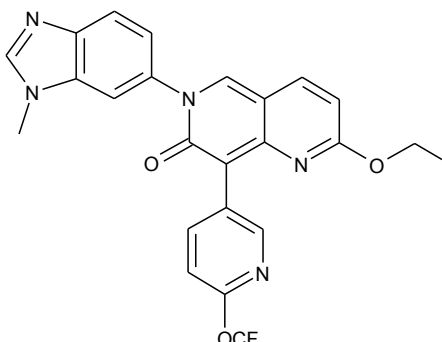
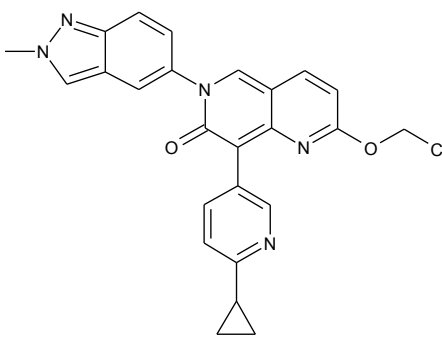
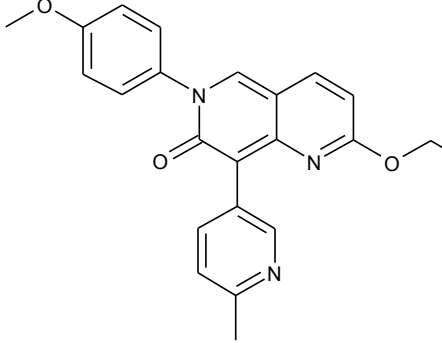
267		268	
269		270	
271		272	

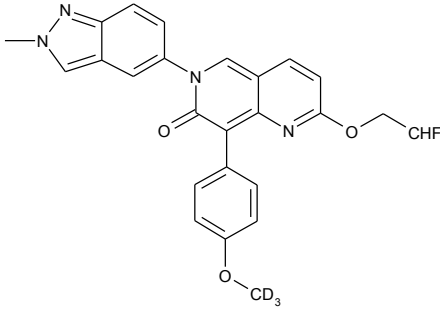
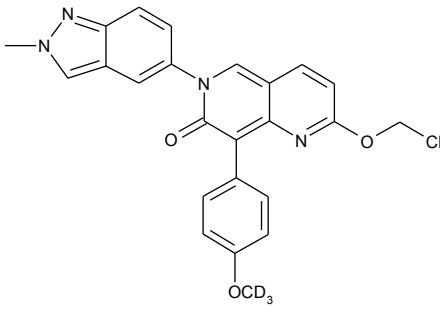
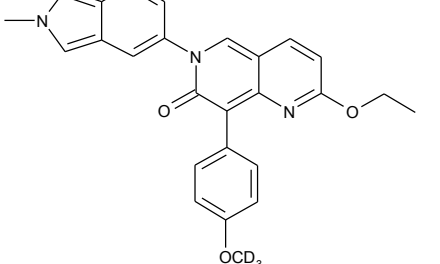
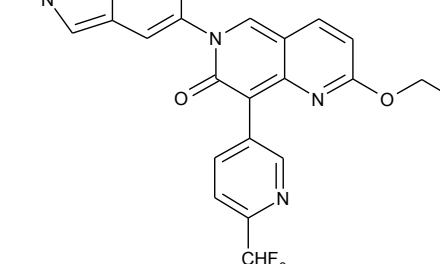
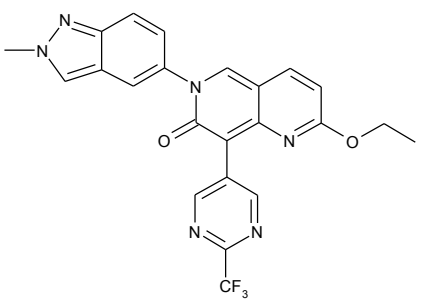
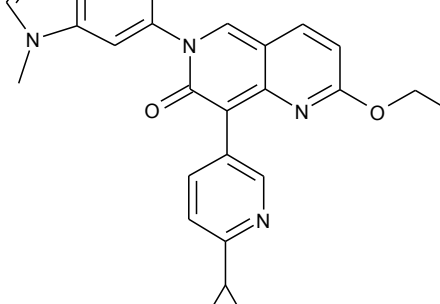
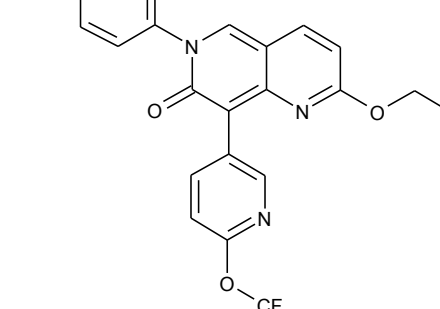
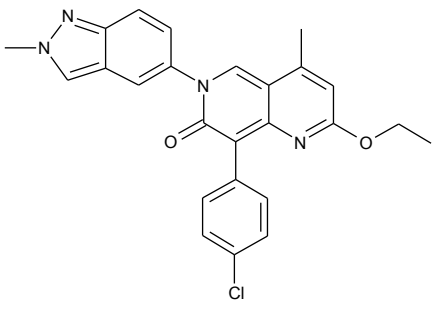
273		274	
-----	---	-----	--

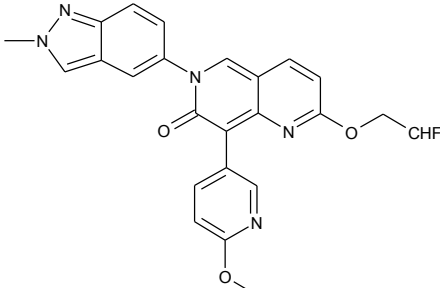
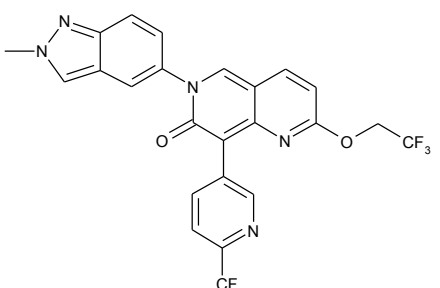
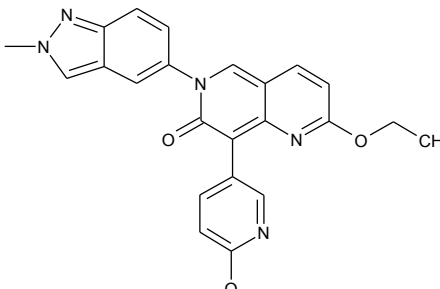
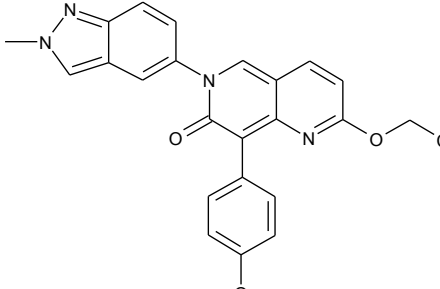
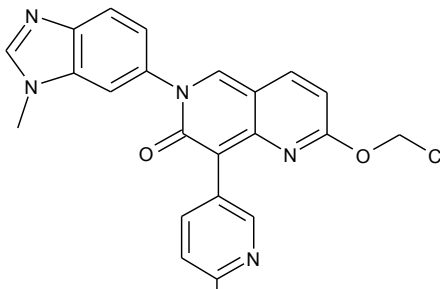
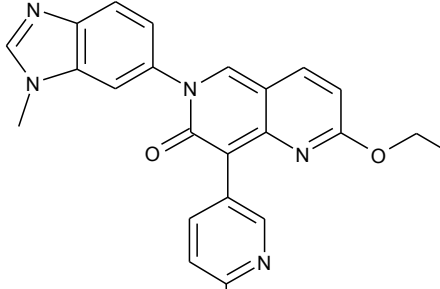
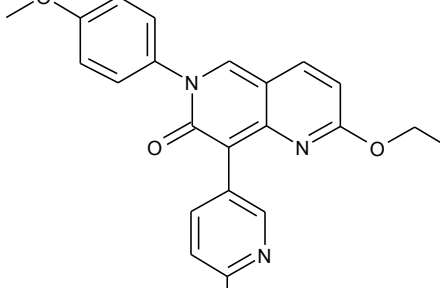
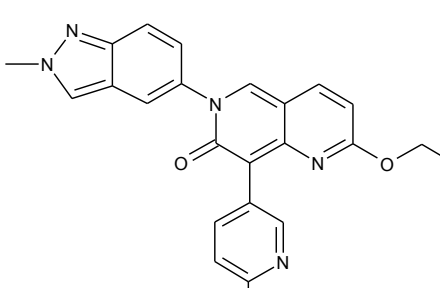
або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 1 або 2, вибрана з такої таблиці:

101-A		102-A	
103-A		104-A	
105-A		106-A	

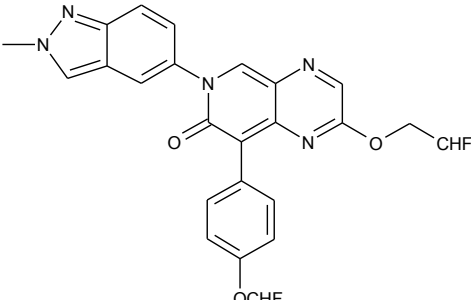
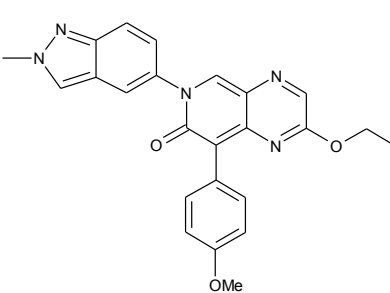
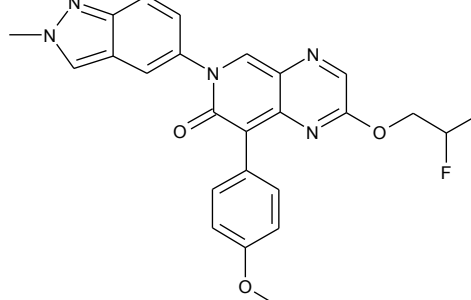
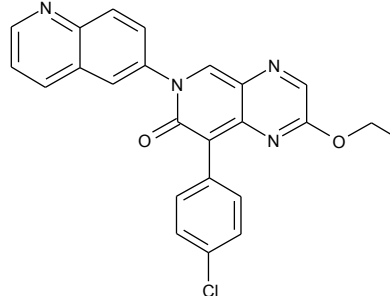
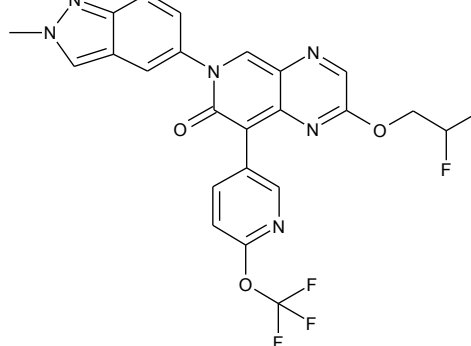
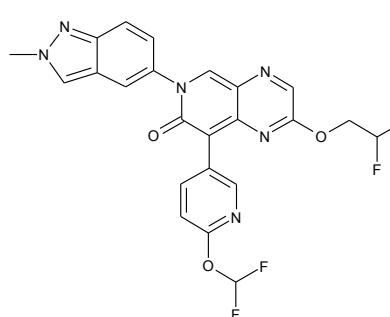
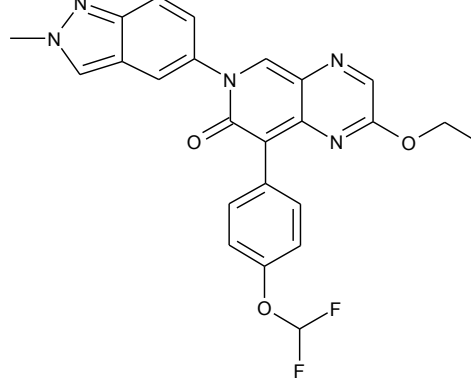
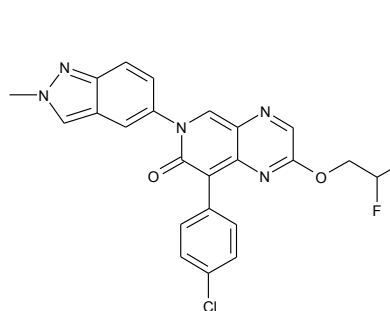
107-A		108-A	
109-A		110-A	
111-A		112-A	
113-A		114-A	

115-A		116-A	
117-A		118-A	
119-A		120-A	
121-A		122-A	

123-A		124-A	
125-A		126-A	
127-A		128-A	
129-A		130-A	

131-A		132-A	
133-A		134-A	
135-A		136-A	
137-A		138-A	

або її фармацевтично прийнятна сіль.
23. Сполука за п. 3, вибрана з такої таблиці:

139-A		140-A	
141-A		142-A	
143-A		144-A	
145-A		146-A	

147-A		148-A	
149-A		150-A	

або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

5 25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при інгібуванні синтезу S-аденозилметіоніну (SAM).

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні злоякісної пухлини у суб'єкта, який страждає на пухлину.

27. Сполука за п. 26, де злоякісна пухлина являє собою злоякісну пухлину з делецією МТАР.

10 28. Сполука за п. 26 або 27, де злоякісна пухлина вибрана з групи, яка складається з мезотеліоми, нейробластоми, карциноми прямої кишки, карциноми товстої кишки, сімейної аденоматозної поліпозної карциноми і спадкового неполіпозного колоректального раку, карциноми стравоходу, карциноми губи, карциноми гортані, карциноми гіпофаринксу, карциноми язика, карциноми слинної залози, карциноми шлунка, аденокарциноми, медулярної карциноми щитовидної залози, папілярної карциноми щитовидної залози, ниркової карциноми, карциноми паренхіми нирки, карциноми яєчника, карциноми шийки матки, карциноми тіла матки, карциноми ендометрія, хоріокарциноми, карциноми підшлункової залози, карциноми передміхурової залози, карциноми сечового міхура, карциноми яєчка, карциноми молочної залози, карциноми сечових шляхів, меланоми, пухлин головного мозку, лімфоми, злоякісної пухлини голови і шиї, гострого лімфолейкозу (ALL), хронічного лімфолейкозу (CLL), гострого мієлолейкозу (AML), хронічного мієлолейкозу (CML), гепатоклітинної карциноми, карциноми жовчного міхура, бронхіальної карциноми, дрібноклітинної карциноми легені, недрібноклітинної карциноми легені, множинної мієломи, базаліоми, тератоми, ретинобластоми, меланоми судинної оболонки, семіноми, рабдоміосаркоми, остеосаркоми, хондросаркоми, міосаркоми, ліпосаркоми, фібросаркоми, саркоми Юїнга і плазмоцитоми.

25 29. Сполука за п. 26 або 27, де злоякісна пухлина вибрана з групи, яка складається з гострого В-лімфоцитарного лейкозу (B-ALL), мезотеліоми, лімфоми, карциноми підшлункової залози, злоякісної пухлини легені, злоякісної пухлини шлунка, злоякісної пухлини стравоходу, карциноми сечового міхура, злоякісної пухлини головного мозку, злоякісної пухлини голови і шиї, меланоми і злоякісної пухлини молочної залози.

30 30. Сполука за п. 29, де злоякісна пухлина легені вибрана з групи, яка складається з недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені, аденокарциноми легені і плоскоклітинної карциноми легені.

31. Сполука за п. 29, де злоякісна пухлина молочної залози являє собою злоякісну пухлину

молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC).

32. Сполука за п. 29, де злоякісна пухлина головного мозку являє собою злоякісну пухлину головного мозку, вибрану з групи, яка складається з гліоми, гліобластоми, астроцитоми, менингіоми, медулобластоми, периферичних нейроектодермальних пухлин і краніофарингіоми.
- 5 33. Сполука за п. 26 або 27, де злоякісна пухлина являє собою лімфому, вибрану з групи, яка складається з мантийноклітинної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, лімфоми Беркітта, дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL) і Т-клітинного лейкозу/лімфоми дорослих.