

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046111

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.07

(21) Номер заявки
202191801

(22) Дата подачи заявки
2019.12.27

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ МАТ2А И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/785,519

(32) 2018.12.27

(33) US

(43) 2021.11.09

(86) PCT/US2019/068652

(87) WO 2020/139991 2020.07.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

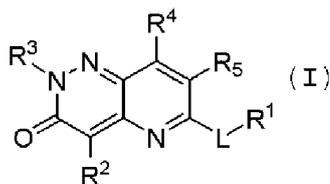
(72) Изобретатель:
Контеатис Зенон Д., Ли Минцзун,
Резник Сэмюэл К., Суй Чжихуа (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б. (RU)

(56) WO-A1-2019191470

WO-A1-2018045071

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



и их фармацевтически приемлемым солям, как описано в изобретении. Соединения являются ингибиторами изоформы 2А метионаденозилтрансферазы (МАТ2А). Также обеспечивают фармацевтические композиции и способы применения соединений для лечения рака, включая некоторые типы рака, при которых удален ген, кодирующий метилтиоаденозинфосфоорилазу (МТАР).

B1

046111

046111

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США No. 62/785519, поданной 27 декабря 2018 г., содержание которой включено с помощью ссылки в настоящее изобретение во всей своей полноте.

Уровень техники

Метионаденозилтрансфераза (MAT), которая также известна как S-аденозилметионинсинтаза, представляет собой клеточный фермент, катализирующий получение S-аденозилметионина (SAM или AdoMet) из метионина и АТФ; катализ считается лимитирующей стадией метионинового цикла. SAM представляет собой пропиламино донор в биосинтезе полиаминов, основной донор метила для метилирования ДНК, и он участвует в транскрипции генов и клеточной пролиферации, а также в синтезе вторичных метаболитов.

Два гена, обозначенные как MAT1A и MAT2A, кодируют две различные каталитические изоформы MAT, соответственно. Третий ген, MAT2B, кодирует регуляторную субъединицу MAT2A. MAT1A специфически экспрессируется в печени взрослых, тогда как MAT2A является широко распространенным. Поскольку изоформы MAT различаются по каталитической кинетике и регуляторным свойствам, клетки, экспрессирующие MAT1A, имеют значительно более высокие уровни SAM, чем клетки, экспрессирующие MAT2A. Было обнаружено, что гипометилирование промотора MAT2A и ацетилирование гистонов вызывают повышенную регуляцию экспрессии MAT2A. См. например, M. Vázquez-Chantada et al., *Gastroenterology* 138 (2010) 1943-53; M. Frau et al., *J. Hepatol.* 59 (2013) 830-41; M. Frau et al., *Hepatology* 56 (2012) 165-75; и R.M. Pascale et al., *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 3 (2018) 36.

При гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) происходит понижающая регуляция MAT1A и повышающая регуляция MAT2A, что известно как переключатель MAT1A:MAT2A. Переключение, сопровождающееся повышающей регуляцией MAT2B, приводит к более низкому содержанию SAM, что обеспечивает преимущество роста клеток гепатомы. Поскольку MAT2A играет решающую роль в облегчении роста клеток гепатомы, он представляет собой мишень для противоопухолевой терапии. Недавние исследования показали, что сайленсинг с помощью малой интерферирующей РНК существенно подавляет рост и индуцирует апоптоз в клетках гепатомы. См. например, T. Li et al., *J. Cancer* 7(10) (2016) 1317-1327.

Некоторые линии раковых клеток с дефицитом МТАР особенно чувствительны к ингибированию MAT2A. Marjon et al. (*Cell Reports* 15(3) (2016) 574-587). МТАР (метилтиоаденозинфосфориллаза) представляет собой фермент, широко экспрессирующийся в нормальных тканях, который катализирует превращение метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин утилизируется для образования аденозинмонофосфата, и 5-метилтиорибозо-1-фосфат превращается в метионин и формиат. Из-за данного пути утилизации МТА может служить альтернативным источником пурина, когда получение пурина *de novo* блокируется, например, антимаболизитами, такими как L-аланозин.

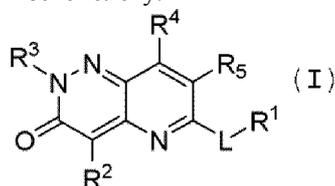
MAT2A дезрегулируется при других раковых заболеваниях, в которых отсутствует делеция МТАР, включая гепатоцеллюлярную карциному и лейкоз; J. Cai et al., *Cancer Res.* 58 (1998) 1444-1450; T.S. Jani et al., *Cell. Res.* 19 (2009) 358-369. Сайленсинг MAT2A экспрессии РНК-интерференцией приводит в результате к антипролиферативным эффектам в нескольких моделях рака; H. Chen et al., *Gastroenterology* 133 (2007) 207-218; Q. Liu et al. *Hepatology. Res.* 37 (2007) 376-388.

Многие злокачественные клетки человека и мыши лишены активности МТАР. Дефицит МТАР обнаруживается не только в клетках культуры ткани, но дефицит также присутствует при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легких (НМРЛ), раке мочевого пузыря, астроцитомах, остеосаркомах, раках головы и шеи, миксоидной хондросаркоме, раке яичников, раках эндометрия, раках груди, саркомах мягких тканей, неходжкинской лимфоме и мезотелиомах. Ген, кодирующий человеческий МТАР, картируется в области 9p21 на хромосоме 9p человека. Данная область также содержит гены-супрессоры опухолей p16INK4A (также известные как CDKN2A) и p15INK4B. Данные гены кодируют p16 и p15, которые являются ингибиторами циклин D-зависимых киназ cdk4 и cdk6, соответственно.

Транскрипт p16INK4A альтернативно может быть альтернативной рамкой считывания (ARF), сплайсированной в транскрипт, кодирующий p14ARF. p14ARF связывается с MDM2 и предотвращает деградацию p53 (Pomerantz et al. (1998) *Cell* 92: 713-723). Хромосомная область 9p21 представляет интерес, потому что она часто гомозиготно удалена при различных видах рака, включая лейкемии, NSLC, рак поджелудочной железы, глиомы, меланомы и мезотелиомы. Делеции часто инактивируют более одного гена. Например, Cairns et al. ((1995) *Nat. Gen.* 11:210-212) сообщают, что после изучения более 500 первичных опухолей почти все делеции, идентифицированные в данных опухолях, затрагивали область размером 170 т.п.н., содержащую МТАР, p14ARF и P16INK4A. Carson et al. (WO 99/67634) сообщают, что существует корреляция между стадией развития опухоли и потерей гомозиготности гена, кодирующего МТАР, и гена, кодирующего p16. Например, сообщалось, что делеция гена МТАР, но не p16INK4A, указывает на рак на ранней стадии развития, в то время как делеция генов, кодирующих p16 и МТАР, указывает на рак на более поздней стадии развития опухоли. У некоторых пациентов с остеосаркомой ген МТАР присутствовал при постановке диагноза, но был удален позднее (Garcia-Castellano et al., *Clin. Cancer Res.* 8(3) 2002 782-787).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют МАТ2А. Соединения и их фармацевтические композиции являются пригодными в способах лечения различных видов рака, включая виды рака, которые невосприимчивы к стандартным способам лечения, таким как хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия. Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру и/или изотопологу:



В формуле (I) L представляет собой O, S, NR, или связь. R представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₃-C₆-карбоциклила, -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-карбоциклила) и -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-циклоалкенила), где любой алкил в R¹ является нормальным или разветвленным. В одном варианте осуществления, R необязательно замещен 1-6 галогенами или 1-6 дейтериями.

Альтернативно, в одном варианте осуществления, когда L представляет собой NR, то R и R¹ в комбинации с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил (где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S), необязательно замещенный одним или более R^A.

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₂-C₆-алкинила, C₆-C₁₀-арила, C₃-C₆-карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильных члена независимо выбраны из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 гетероциклоалкильных члена независимо выбраны из N, O и S). R и R независимо и необязательно замещены одним или более заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, галогена, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C₁-C₆-алкил)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C₁-C₆-алкил)₃ и -CN.

R выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами, гидрокси или 3-14-членным гетероциклоалкокси (где 1-4 гетероциклоалкокси члены независимо выбраны из N, O и S)), -O(C₁-C₆-алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами), -OH, галогена, -CN, -(C₁-C₆-алкил)NR^AR^B и -NR^AR^B.

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, -CN и -NR^CR^D.

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -S(O)_{0.2}-(C₁-C₆-алкила), -S(O)_{0.2}-(C₆-C₁₀-арила), -C(O)(C₁-C₆-алкила), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоциклила), -C₃-C₁₄-карбоциклила, -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₁₄-карбоциклила), C₆-C₁₀-арил, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S).

Каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклильный, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент R^A и R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, галогена, -NR'₂ (где каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S)), и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S)), -NHC(O)(OC₁-C₆-алкила), -NO₂, -CN, оксо, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкила, -C(O)C₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-алкила, -Si(C₁-C₆-алкила)₃, -S(O)_{0.2}-(C₁-C₆-алкила), C₆-C₁₀-арила, -(C₁-C₆-алкил)(C₆-C₁₀-арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 гетероциклильные члены независимо выбраны из N, O и S) и -O(C₆-C₁₄-арила). Каждый алкильный, алкенильный, арильный и гетероциклоалкильный заместитель в R^A и R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, -OC₁-C₆-алкила, галогена, -NH₂, -(C₁-C₆-алкил)NH₂, -C(O)OH, CN и оксо.

Каждый R^C и R^D независимо выбран из H и C₁-C₆-алкила.

Настоящее изобретение относится, в другом варианте осуществления, к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога, как описано в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у страдающего от него субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества МАТ2А ингибитора, как описано в настоящем изобретении.

Еще другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога, как описано в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение, в другом варианте осуществления, относится к способу ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения или его соли, таутомера и/или изотополога, как описано в настоящем изобретении.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения рака у страдающего от него субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP), отсутствием гена MTAP, или пониженной функцией белка MTAP, по сравнению в видами рака, где MTAP ген или белок присутствует и/или является полностью функционирующим, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога, как описано в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение также относится, в другом варианте осуществления, к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру и/или изотопологу, как описано в настоящем изобретении, для ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM).

В еще следующем варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, таутомеру и/или изотопологу, как описано в настоящем изобретении, для применения в лечении рака у страдающего от него субъекта.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, в получении лекарственного средства для лечения рака.

Подробное описание

Соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой ингибиторы MAT2A. Таким образом, настоящее изобретение относится не только к данным соединениям в соответствии с формулой (I), но также к их фармацевтическим композициям, таутомерам и изотопологам. Соединения и композиции являются пригодными в лечении рака. Некоторые виды рака включают различные виды рака с удаленной MTAP, то есть те виды рака, которые характеризуются отсутствием или делецией гена/белка MTAP или сниженной функцией белка MTAP.

Определения

"Алкил" относится к гидрокарбильным группам с нормальной или разветвленной цепью, от 1 до приблизительно 20 атомов углерода. Например, алкил может содержать от 1 до 10 атомов углерода или 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают алкильные группы с нормальной цепью, такие как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, додецил и подобные, и также включает изомеры с разветвленной цепью алкильных групп с нормальной цепью, например, без ограничения, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и подобные. Таким образом, алкильные группы включают первичные алкильные группы, вторичные алкильные группы и третичные алкильные группы. Алкильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

Фраза "замещенный алкил" относится к алкилу, замещенному по одному или более положениям, например, 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 положениям, где заместители присоединены по любому доступному атому, давая стабильное соединение, с замещением, как описано в настоящем изобретении. "Необязательно замещенный алкил" относится к алкилу или замещенному алкилу.

Каждый из терминов "галоген" относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин "алкенил" относится к гидрокарбильным группам с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от 2 до приблизительно 20 атомов углерода, содержащим 1-3, 1-2, или, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

"Замещенный алкенил" относится к алкенилу, замещенному по 1 или более, например, 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 положениям, где заместители присоединены по любому доступному атому, давая стабильное соединение, с замещением, как описано в настоящем изобретении. "Необязательно замещенный алкенил" относится к алкенилу или замещенному алкенилу.

"Алкин или "алкинил" относится к ненасыщенному углеводороду с нормальной или разветвленной цепью, содержащему указанное количество атомов углерода и, по меньшей мере, одну тройную связь. Примеры алкинильной группы включают, но не ограничиваются, ацетилен, пропин, 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 и 4-октин. Алкинильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или бо-

лее заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

"Замещенный алкинил" относится к алкинилу, замещенному по 1 или более, например, 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 положениям, где заместителями присоединены по любому доступному атому, давая стабильное соединение, с замещением, как описано в настоящем изобретении. "Необязательно замещенный алкинил" относится к алкинилу или замещенному алкинилу.

Термин "алкокси" относится к -О-алкильной группе, содержащей указанное количество атомов углерода. Например, (C₁-C₆)алкокси группа включает -О-метил, -О-этил, -О-пропил, -О-изопропил, -О-бутил, -О-втор-бутил, -О-трет-бутил, -О-пентил, -О-изопентил, -О-неопентил, -О-гексил, -О-изогексил и -О-неогексил.

Термин "карбоциклил" относится к моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической, 3-14-членной кольцевой системе, которая является или насыщенной, такой как "циклоалкил," или ненасыщенной, такой как "циклоалкенил." Термин "циклоалкенил" относится конкретно к циклическому алкенилу, такому как C₃-C₆-циклоалкенил. Карбоциклил может быть присоединен через любой атом. Карбоциклил, например, также предполагает конденсированные кольца, где, например, карбоциклил конденсирован с арильным или гетероарильным кольцом, как определено в настоящем изобретении. Репрезентативные примеры карбоциклила включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, фенил, нафтил, антрацил, бензофуранил и бензотиофенил. Карбоциклильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

"Замещенный карбоциклил" относится к карбоциклилу, замещенному по 1 или более, например, 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 положениям, где заместителями присоединены по любому доступному атому, давая стабильное соединение, с замещением, как описано в настоящем изобретении. "Необязательно замещенный карбоциклил" относится к карбоциклилу или замещенному карбоциклилу.

"Арил" при применении отдельно или как часть другого термина обозначает карбоциклическую ароматическую группу, конденсированную или нет, содержащую указанное количество атомов углерода или, если количество не указано, вплоть до 14 атомов углерода, такую как C₆-C₁₄-арил. Конкретные арильные группы представляют собой фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и подобные (смотри, например Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. табл. 7-2 [1985]). Конкретный арил представляет собой фенил. "Арил" также включает ароматические кольцевые системы, которые необязательно конденсированы с карбоциклильным кольцом, как определено в настоящем изобретении. Арильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

"Замещенный арил" представляет собой арил, который независимо замещен одним или более заместителями, присоединенными по любому доступному атому, давая стабильное соединение, где заместителями представляют собой, как описано в настоящем изобретении. "Необязательно замещенный арил" относится к арилу или замещенному арилу.

Термин "гетероатом" относится к N, O и S. Соединения, которые содержат N или S атомы, могут быть необязательно окисленными до соответствующего N-оксидных, сульфоксидного или сульфоновых соединений.

"Гетероарил", отдельно или в комбинации с любым другим фрагментом, описанным в настоящем изобретении, относится к моноциклической ароматической кольцевой структуре, содержащей 5-10, такие как 5 или 6 кольцевых атома, или бициклической ароматической группе, содержащей 8-10 атомов, содержащей один или более, такие как 1-4, 1-3 или 1-2, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из O, S и N. Также предполагается, что гетероарил включает окисленные S или N, такие как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого азота. Углерод или гетероатом представляет собой место присоединения гетероарильной кольцевой структуры, так что образуется стабильное соединение. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются, пиридинил, пирозинил, пирозинил, хиноксалил, индолизинил, бензо[b]тиенил, хиназолинил, пуринил, индолил, хинолинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, изоксазолил, оксатиадиазолил, изотиазолил, тетразолил, имидазолил, триазолил, фуранил, бензофурил и индолил. Гетероарильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

"Замещенный гетероарил" представляет собой гетероарил, который является независимо замещенным, если не указано иначе, одним или более, например, 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, также 1 заместителем, присоединенным по любому доступному атому, давая стабильное соединение, где заместители представляют собой, как описано в настоящем изобретении. "Необязательно замещенный гетероарил" относится к гетероарилу или замещенному гетероарилу.

"Гетероциклоалкил" обозначает насыщенную или ненасыщенную неароматическую моноциклическую, бициклическую, трициклическую или полициклическую кольцевую систему, которая содержит 3-14, такие как 3-6, атомов, из которых 1-4 атомов углерода в кольце замещены гетероатомами O, S или N. Гетероциклоалкил необязательно конденсирован с арилом или гетероарилом из 5-6 кольцевых членов, и

включает окисленный S или N, такой как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого азота. Место присоединения гетероциклоалкильного кольца находится по углероду или гетероатому так, что сохраняется стабильное кольцо. Примеры гетероциклоалкильных групп включают без ограничения морфолино, тетрагидрофуранил, дигидропиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, дигидробензофурил и дигидроиндолил. Гетероциклоалкильная группа может быть незамещенной или необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано в настоящем изобретении ниже.

"Необязательно замещенный гетероциклоалкил" обозначает гетероциклоалкил, который замещен 1-3 заместителями, например, 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому, давая стабильное соединение, где заместителями представляют собой, как описано в настоящем изобретении.

"Гетероциклоалкоксии" относится к -O-гетероциклоалкильной группе, содержащей указанное количество атомов в моноциклической, бициклической, трициклической или полициклической кольцевой системе и где 1-4 атома углерода в кольце замещены гетероатомами O, S или N.

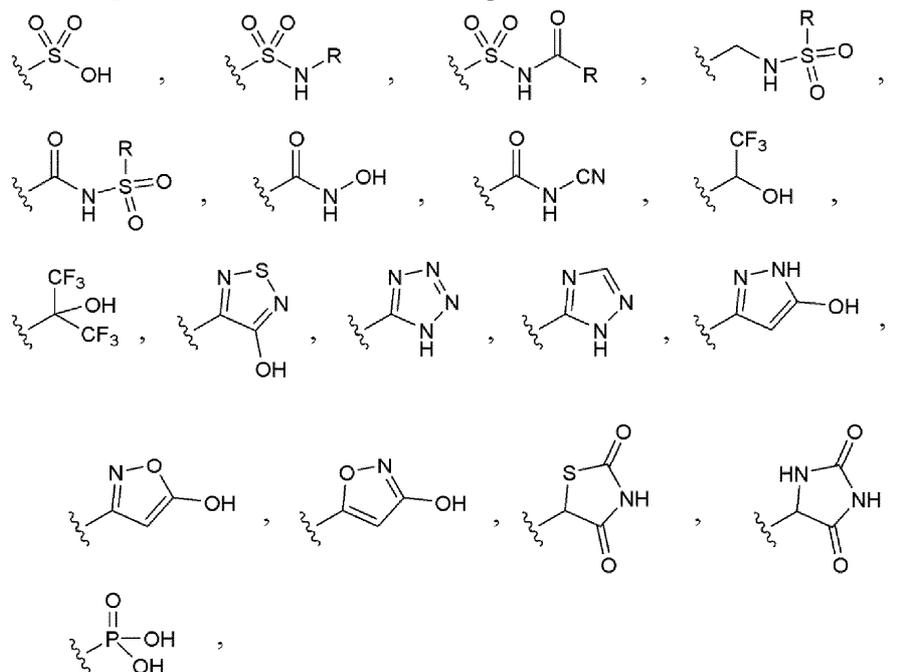
"Необязательно замещенный гетероциклоалкоксии" относится к гетероциклоалкоксии группе, которая замещена 1-3 заместителями, например, 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому, давая стабильное соединение, где заместители представляют собой, как описано в настоящем изобретении.

Термин "нитрил" или "циано" можно применять взаимозаменяемо и относится к -CN группе, которая присоединена к атому углерода гетероарильного кольца, арильного кольца и гетероциклоалкильного кольца.

Термин "оксо" относится к =O атому, присоединенному к насыщенному или ненасыщенному фрагменту. =O атом можно присоединять к атому углерода, серы или азота, который представляет собой часть циклического или ациклического фрагмента.

"Гидроксил" или "гидрокси" относится к -OH группе.

Заместитель -CO₂H можно заменять на биоизостерные заместители, такие как



и подобные, где R имеет такое же определение, как R^A, как определено в настоящем изобретении. См. например, *The Practice of Medicinal Chemistry* (Academic Press: New York, 1996), на с. 203.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в различных изомерных формах, включая конфигурационные, геометрические и конформационные изомеры, включая, например, цис- или транс-конформации. Соединения также могут существовать в одной или нескольких таутомерных формах, включая как одиночные таутомеры, так и смеси таутомеров. Термин "изомер" предназначен для включения всех изомерных форм соединения настоящего изобретения, включая таутомерные формы соединения. Соединения настоящего изобретения также могут существовать в формах с открытой цепью или в циклизованных формах. В некоторых случаях одна или несколько циклизованных форм могут быть результатом потери воды. Конкретный состав форм с открытой цепью и циклизованных форм может зависеть от того, как соединение выделяют, хранят или вводят. Например, соединение может существовать преимущественно в разомкнутой форме в кислых условиях, но циклизуется в нейтральных условиях. Все формы включены в настоящее изобретение.

Некоторые соединения, описанные в настоящем изобретении, могут содержать асимметричные центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соеди-

нение настоящего изобретения может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, настоящее изобретение включает соединения и их применение, как описано в настоящем изобретении, в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений настоящего изобретения могут быть получены известными способами, такими как асимметричный синтез, хиральная хроматография, технология имитации движущегося слоя или химическим разделением стереоизомеров с применением оптически активных разделяющих агентов.

Если не указано иначе, термин "стереоизомер" обозначает один стереоизомер соединения, который практически не содержит других стереоизомеров данного соединения. Таким образом, стереомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, по существу не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереомерно чистое соединение содержит более чем приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, например более чем приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, или более чем приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения, или более чем приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения, или более чем приблизительно 99% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем приблизительно 1% по весу других стереоизомеров соединения. Стереоизомер, как описано выше, можно рассматривать как композицию, содержащую два стереоизомера, которые присутствуют в их соответствующих весовых процентах, описанных в настоящем изобретении.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "изотополог" представляет собой изотопно обогащенное соединение. Как применяют в настоящем изобретении, и, если не указано иначе, термин "изотопно обогащенный" относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. "Изотопно обогащенный" может также относиться к соединению, содержащему, по меньшей мере, один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. В изотопологе "изотопное обогащение" относится к проценту включения определенного количества определенного изотопа указанного атома в молекулу вместо естественного изотопного состава данного атома. Например, обогащение дейтерием 1% в заданном положении означает, что 1% молекул в данном образце содержат дейтерий в заданном положении. Поскольку естественное распространение дейтерия составляет около 0,0156%, обогащение дейтерием в любой позиции в соединении, полученном, применяя небогатые исходные материалы, составляет около 0,0156%.

Таким образом, как применяют в настоящем изобретении, и если не указано иначе, термин "коэффициент изотопного обогащения" относится к отношению между изотопным составом и природным изотопным составом указанного изотопа.

Что касается соединений, относящихся к настоящему изобретению, когда конкретное положение атома обозначено как содержащее дейтерий или "D" или "H²", ясно, что распространенность дейтерия в данном положении является по существу большим чем природная распространенность дейтерия, которое составляет приблизительно 0,015%. Положение, обозначенное как содержащее дейтерий обычно имеет максимальный коэффициент изотопного обогащения, в конкретных вариантах осуществления, по меньшей мере, 1000 (15% включение дейтерия), по меньшей мере, 2000 (30% включение дейтерия), по меньшей мере, 3000 (45% включение дейтерия), по меньшей мере, 3500 (52,5% включение дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере, 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере, 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере, 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере, 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере, 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере, 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере, 6600 (99% включение дейтерия), или, по меньшей мере, 6633,3 (99,5% включение дейтерия) по каждому обозначенному атому дейтерия. Изотопное обогащение и коэффициент изотопного обогащения соединений, относящихся к настоящему изобретению, можно определить, применяя стандартные аналитические способы, известные специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

Если есть несоответствие между изображенной структурой и названием, данным данной структуре, то изображенная структура является определяющей. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должны интерпретироваться как включающие все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда присутствует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены как отдельные энантиомеры, чтобы помочь описать относительную стереохимию. Специалисты в области получения органических соединений знают, получают ли соединения в виде отдельных энантиомеров в способах, применяемых для их получения.

Как применяют в настоящем изобретении и, если не указано обратное, термин "соединение" является включающим в том смысле, что он включает соединение или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, изотополог и/или таутомер. Таким образом, например, соединение формулы (I) или

II включает фармацевтически приемлемую соль изотополога соединения.

В данном описании, "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой фармацевтически приемлемую, соль органической или неорганической кислоты или основания соединения настоящего изобретения. Репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, соли аммония, водорастворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетатную, амсонатную (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфатную), бензолсульфонатную, бензонатную, бикарбонатную, бисульфатную, битартратную, боратную, бромидную, бутиратную, кальциевую, кальцийэдетатную, камсилатную, карбонатную, хлоридную, цитратную, клавиариатную, дигидрохлоридную, эдетатную, эдисилатную, эстолатную, эзилатную, фумаратную, глюцепатную, глюконатную, глутаматную, гликолиларсанилатную, гексафторфосфатную, гексилрезорцинатную, гидрабаминовую, гидробромидную, гидрохлоридную, гидроксинафтоатную, йодидную, изотионатную, лактатную, лактобионатную, лауратную, малатную, малеатную, манделатную, мезилатную, метилбромид, метилнитратную, метилсульфатную, мукатную, напсилатную, нитратную, N-метилглюкоамин-аммониевую соль, 3-гидрокси-2-нафтоатную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоатную, эмбонатную), пантогенатную, фосфатную/дифосфатную, пикратную, полигалактуронатную, пропионатную, п-толуолсульфонатную, салицилатную, стеаратную, субацетатную, сукцинатную, сульфатную, сульфосалицилатную, сураматную, таннатную, тартратную, теоклатную, тозилатную, триэтиодид и валератную соли. Фармацевтически приемлемая соль может содержать в своей структуре более одного заряженного атома. В данном случае фармацевтически приемлемая соль может иметь несколько противоионов. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Термины "лечить", и "лечение" относятся к облегчению или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах осуществления данные термины относятся к минимизации распространения или обострения заболевания в результате введения одного или нескольких профилактических или терапевтических агентов пациенту с данным заболеванием.

"Термины "предотвращать" и "предотвращение" относятся к предотвращению возникновения, рецидива или распространения заболевания у пациента в результате введения профилактического или терапевтического агента.

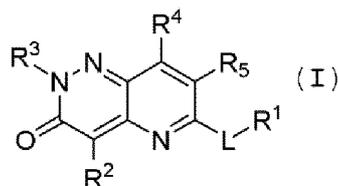
Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения настоящего изобретения или другого активного ингредиента, достаточному для обеспечения терапевтического или профилактического эффекта при лечении или профилактике заболевания или для отсрочки или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Кроме того, терапевтически эффективное количество относительно соединения настоящего изобретения обозначает такое количество терапевтического агента отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или профилактике заболевания. Термин, применяемый в связи с соединением настоящего изобретения, может включать количество, которое усиливает общую терапию, уменьшает или предотвращает симптомы или причины заболевания, или усиливает терапевтическую эффективность или действует синергетически с другим терапевтическим агентом.

"Пациент" или субъект" включает животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления животное представляет собой млекопитающее, такое как млекопитающее, отличное от примата, и примат (например, обезьяна и человек). В одном варианте осуществления, пациент представляет собой человека, такого как младенец, ребенок, подросток или взрослый.

"Ингибитор" обозначает соединение, которое предотвращает или снижает степень продуцирования SAM. В одном варианте осуществления, ингибитор связывается с MAT2A. В одном варианте осуществления, ингибитор ингибирует функцию MAT2A.

Соединения.

Как описано в общем выше, настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, таутомерам и/или изотопологам, где соединения соответствуют формуле (I):



В формуле (I) L представляет собой O, S, NR или связь. R представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₃-C₆-карбоциклила, -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-карбоциклила) и -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-циклоалкенила), где любой алкил в R¹ является нормальным или разветвленным. В одном варианте осуществления, R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами или 1-6 дейтериями.

Альтернативно, в одном варианте осуществления, когда L представляет собой NR, то R и R¹ в ком-

бинации с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил (где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S), необязательно замещенный одним или более R^A.

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₂-C₆-алкинила, C₆-C₁₀-арила, C₃-C₆-карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S), и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S). R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или более заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, галогена, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C₁-C₆-алкил)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C₁-C₆-алкил)₃ и -CN.

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами, гидроксидом или 3-14-членным гетероциклоалкокси (где 1-4 гетероциклоалкокси члены независимо выбраны из N, O и S)), -O(C₁-C₆-алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами), -OH, галогена, -CN, -(C₁-C₆-алкил)NR^AR^B и -NR^AR^B.

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, -CN и -NR^CR^D.

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -S(O)_{0.2}-(C₁-C₆-алкила), -S(O)_{0.2}-(C₆-C₁₀-арила), -C(O)(C₁-C₆-алкила), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоциклила), -C₃-C₁₄-карбоциклила, -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₁₄-карбоциклила), C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S).

Каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклильный, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент R^A и R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, гидрокси, галогена, -NR'₂ (где каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S), -NHC(O)(OC₁-C₆-алкила), -NO₂, -CN, оксо, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкила, -C(O)C₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-алкила, -Si(C₁-C₆-алкила)₃, -S(O)_{0.2}-(C₁-C₆-алкила), C₆-C₁₀-арила, -(C₁-C₆-алкил)(C₆-C₁₀-арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S) и -O(C₆-C₁₄-арила). Каждый алкильный, алкенильный, арильный и гетероциклоалкильный заместитель в R^A и R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, -OC₁-C₆-алкила, галогена, -NH₂, -(C₁-C₆-алкил)NH₂, -C(O)OH, CN и оксо.

Каждый R^C и R^D независимо выбран из H и C₁-C₆-алкила.

В некоторых вариантах осуществления, R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами, гидроксидом или 3-14-членным гетероциклоалкокси (где 1-4 гетероциклоалкокси члена независимо выбраны из N, O и S)), -O(C₁-C₆-алкила), -(C₁-C₆-алкил)NR^AR^B и -NR^AR^B (где R^A и R^B независимо выбраны из H и C₁-C₆-алкила); и R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси и -NR^CR^D.

В других вариантах осуществления, по меньшей мере, один из R⁴ и R⁵ представляет собой H. Например, R⁴ представляет собой H, или R⁵ представляет собой H. Альтернативно, каждый из R⁴ и R⁵ представляет собой H.

Необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем изобретении, различные варианты осуществления обеспечивают соединение формулы (I), где R² представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀-арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил. В одном варианте осуществления, R² представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀-арил, такой как необязательно замещенный фенил. В другом варианте осуществления, R² представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, и где 1 кольцевой член представляет собой N. Например, R² представляет собой необязательно замещенный 5-или 6-членный гетероарил, или необязательно замещенный 6-членный гетероарил, примером которого является необязательно замещенный пиридил.

В некоторых вариантах осуществления, необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем изобретении, R³ представляет собой необязательно замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил. Неограничивающие примеры R³ выбраны из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридионила, пиазанила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиначолинила, имидазопиридинила, пиазолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиазолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксила и тетрагидробензодиоксила, каждый из которых может быть необязательно заменен.

В других вариантах осуществления, R³ представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀-арил. Примером является необязательно замещенный фенил.

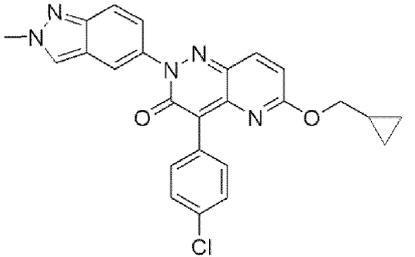
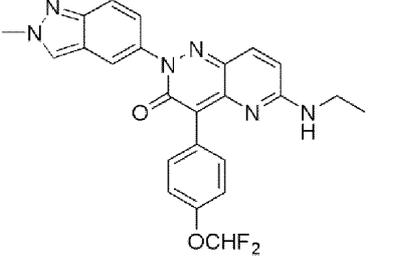
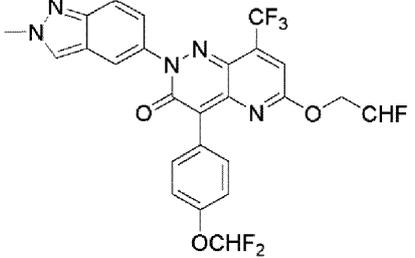
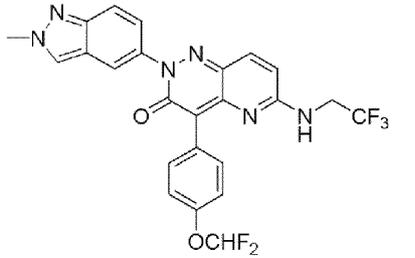
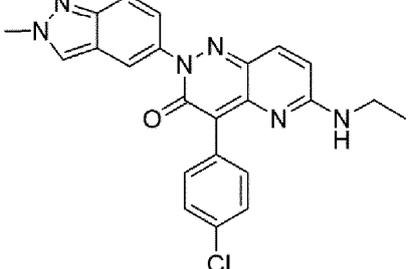
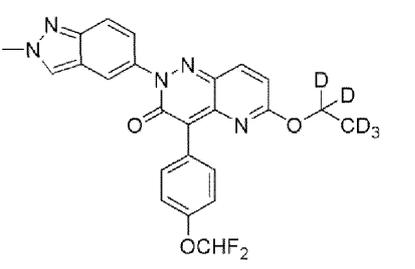
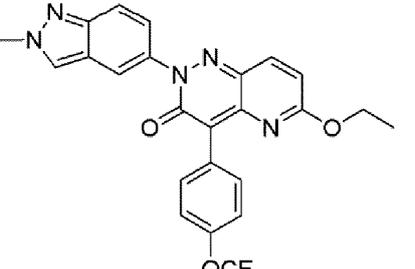
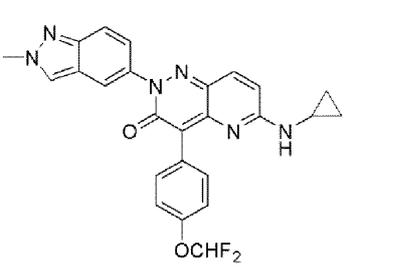
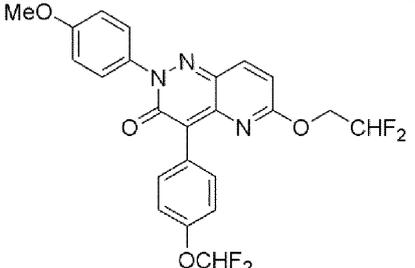
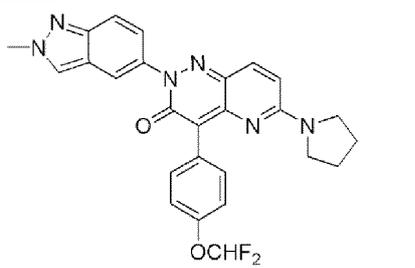
Настоящее изобретение относится к некоторым соединениям формулы (I), где R² представляет со-

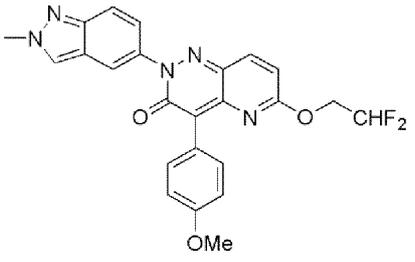
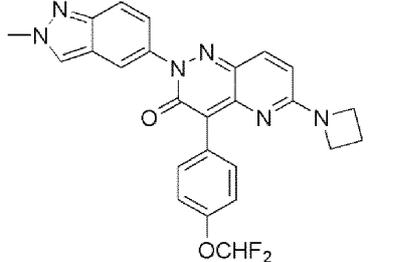
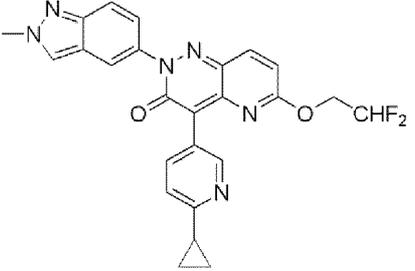
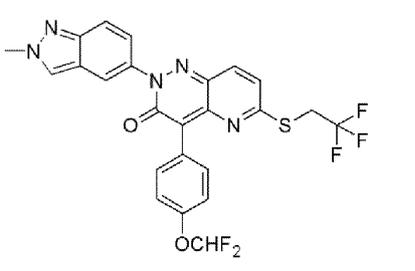
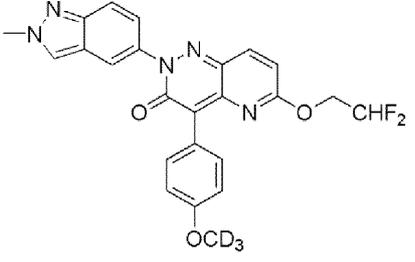
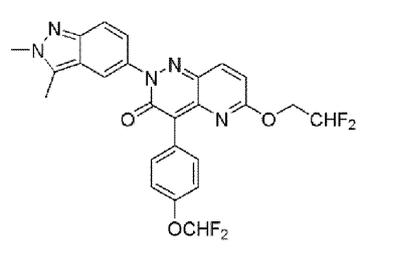
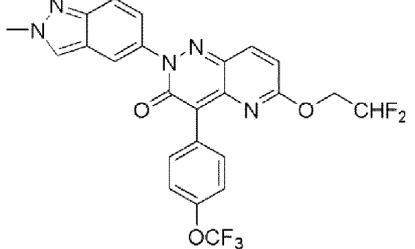
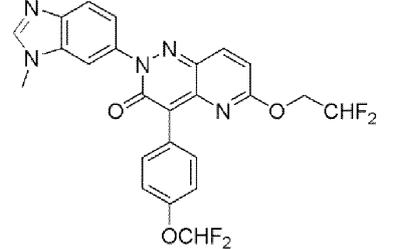
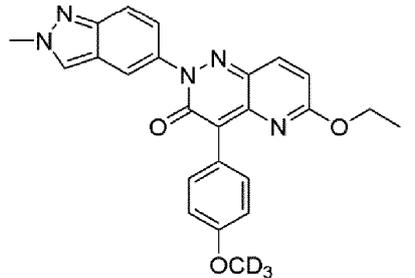
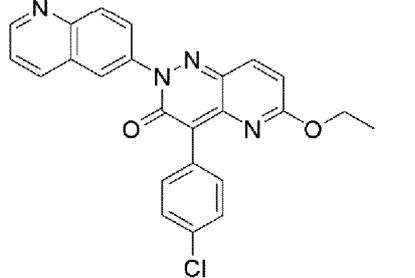
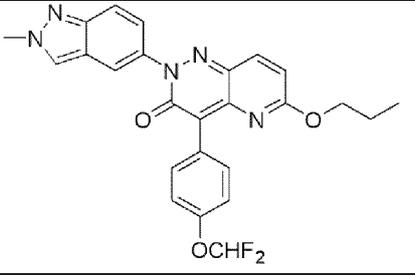
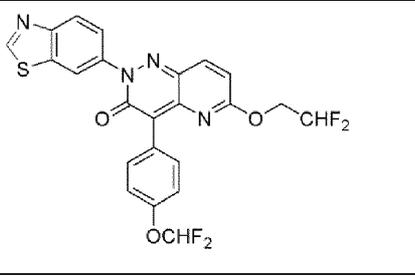
бой необязательно замещенный фенил, и R^3 представляет собой необязательно замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

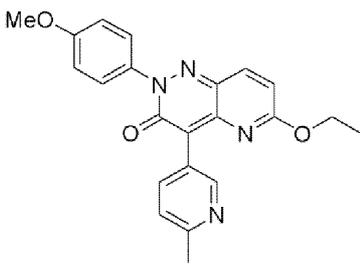
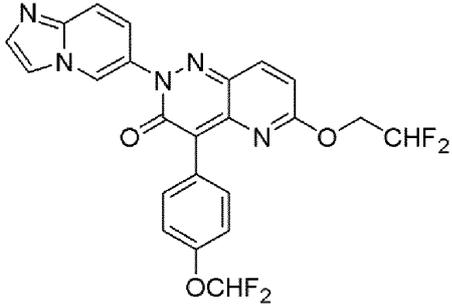
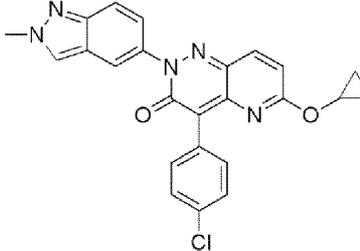
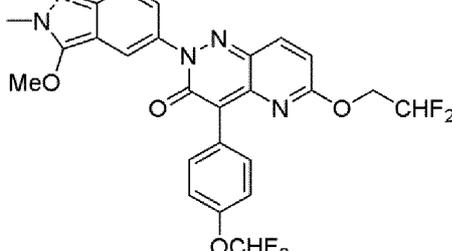
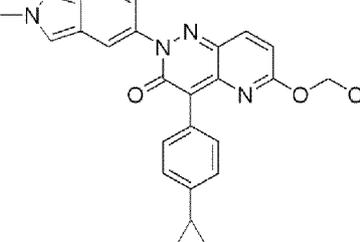
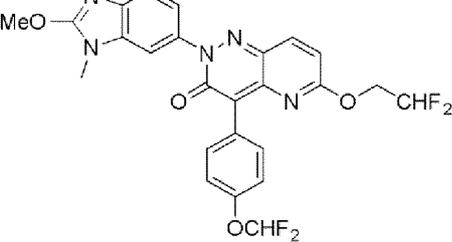
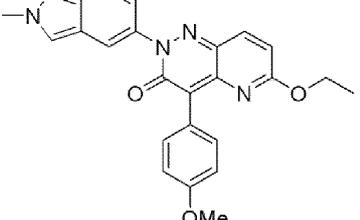
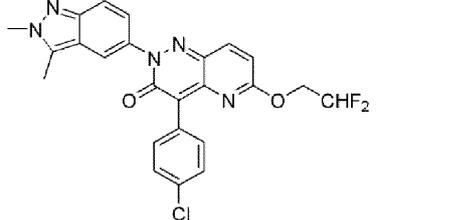
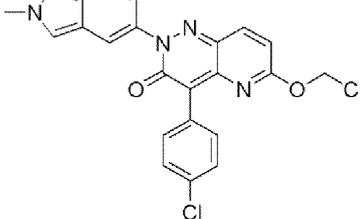
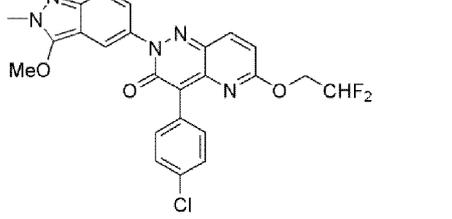
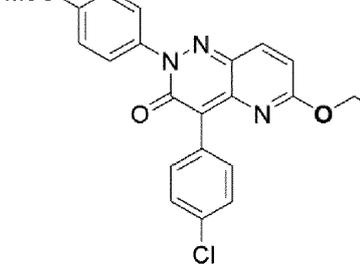
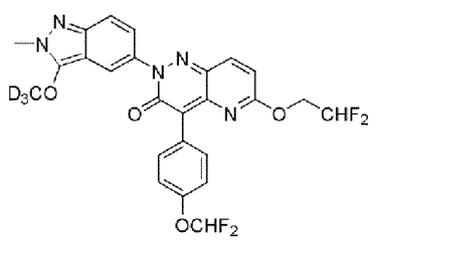
В различных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где L представляет собой O или NR. Кроме того, согласно дополнительным вариантам осуществления, R^1 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или необязательно замещенный C_3 - C_6 -карбоцикл. Пример R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F.

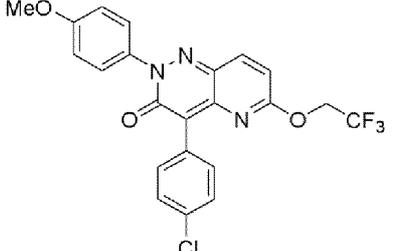
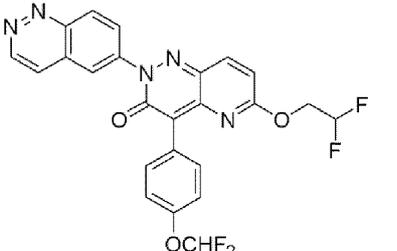
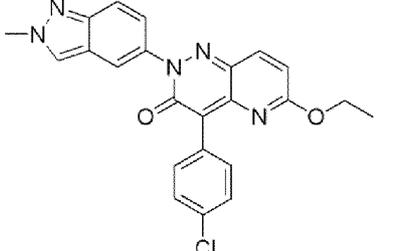
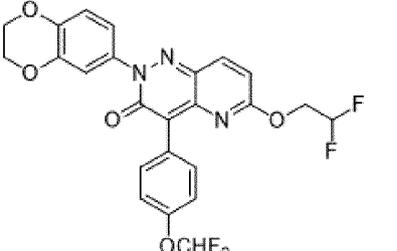
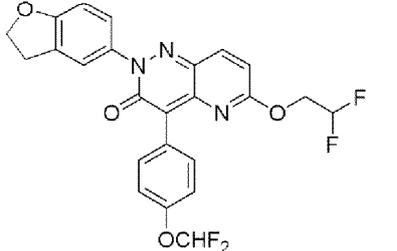
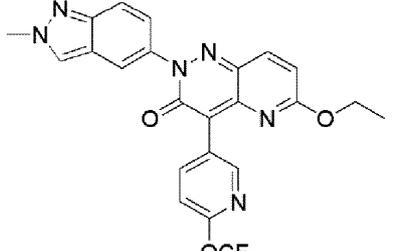
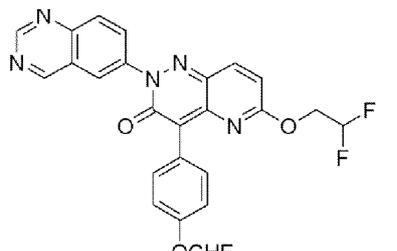
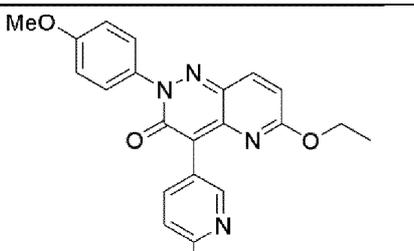
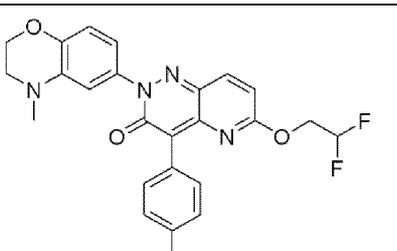
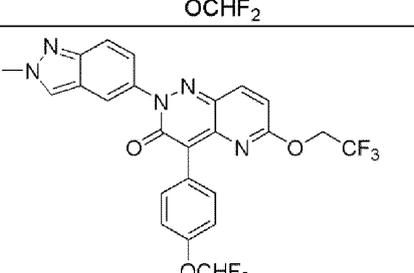
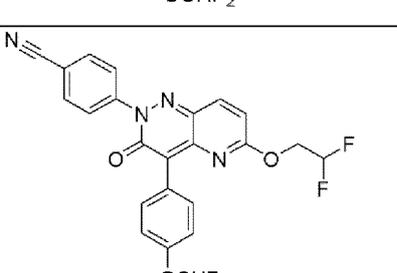
Поднабор соединений формулы (I), согласно одному варианту осуществления, представляет собой соединения, в которых L представляет собой O или NR и R представляет собой H; R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F; R^2 представляет собой необязательно замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил (где 1 гетероциклоалкильный или гетероарильный член представляет собой N) или необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил; R^3 представляет собой необязательно замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, где 1-3 гетероциклоалкильных или гетероарильных члена независимо выбраны из N, O и S; и каждый из R^4 и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой NR.

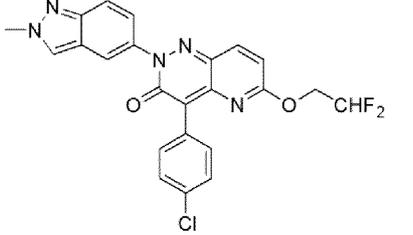
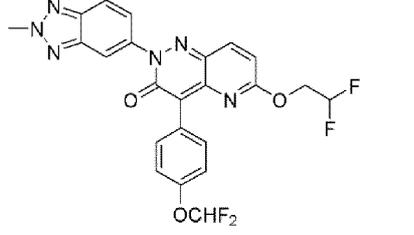
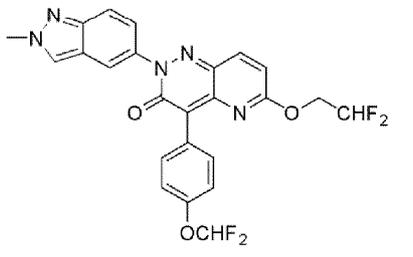
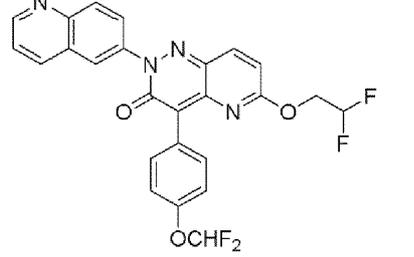
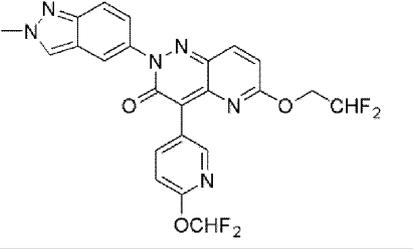
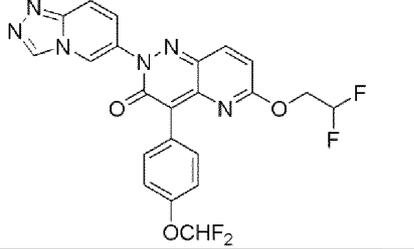
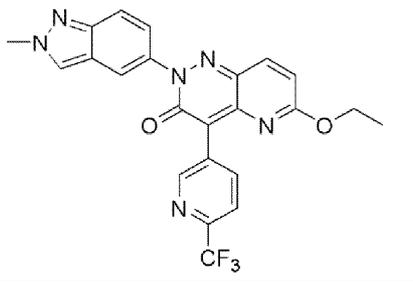
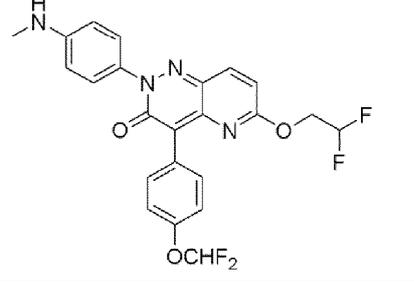
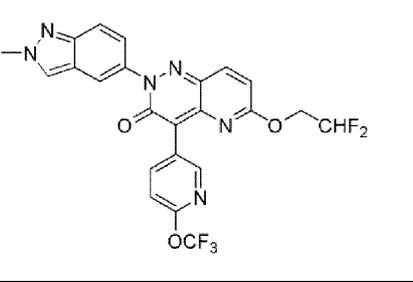
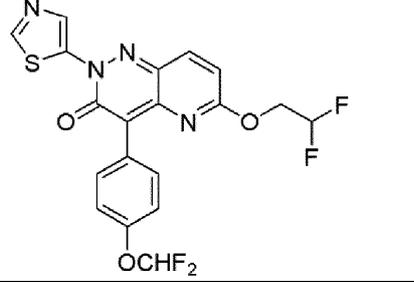
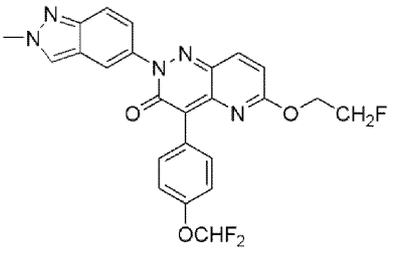
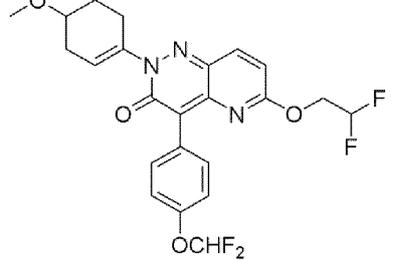
В различных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к конкретным примерам соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, таутомерам и/или изотопологам, приведенным в табл. 1 ниже.

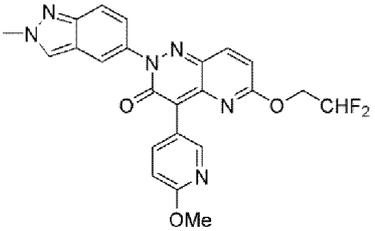
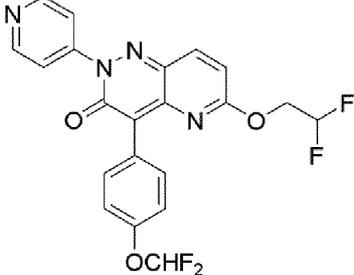
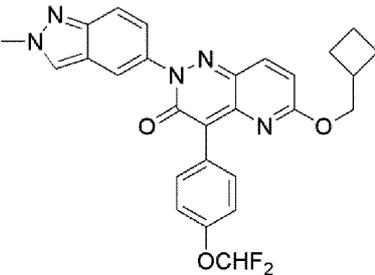
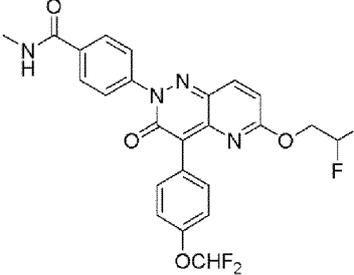
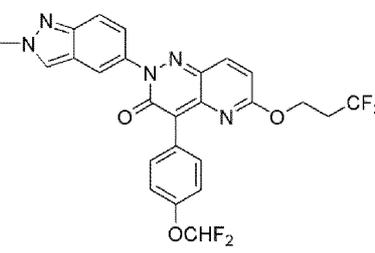
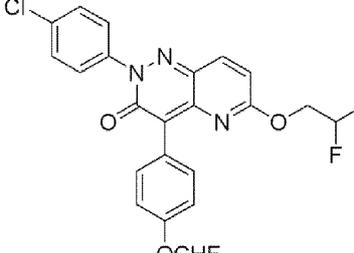
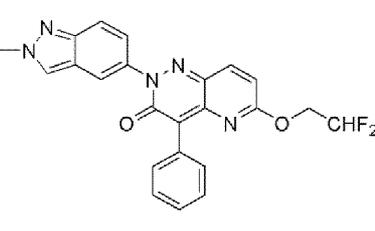
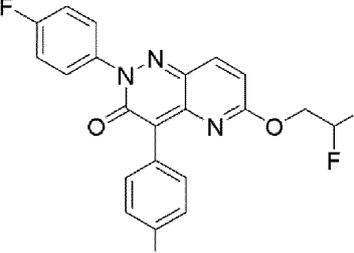
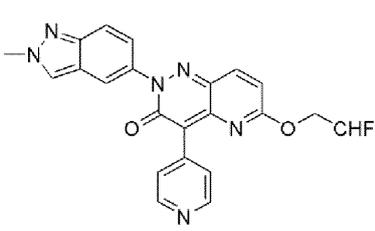
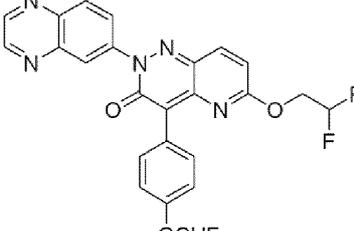
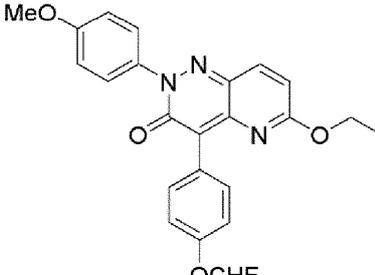
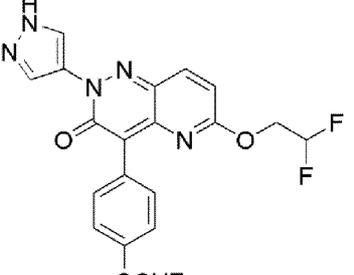
101		159	
102		160	
103		161	
104		162	
105		163	

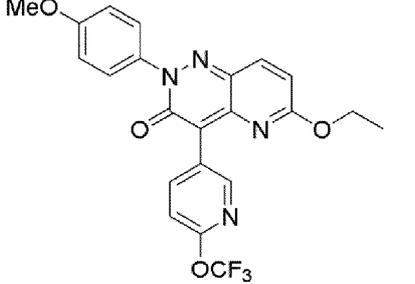
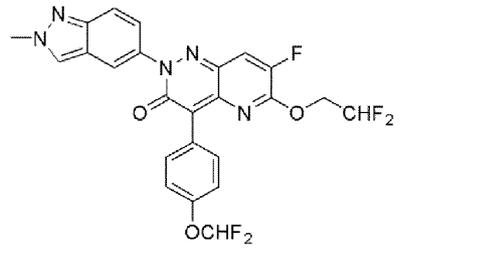
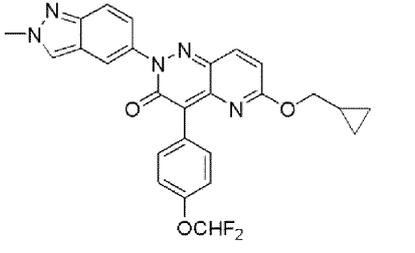
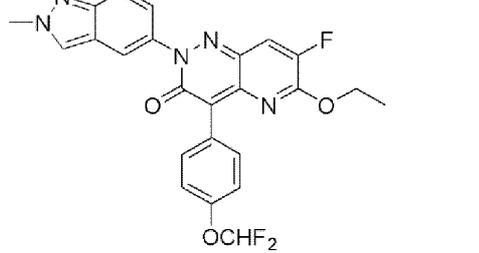
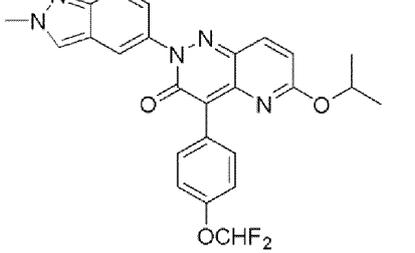
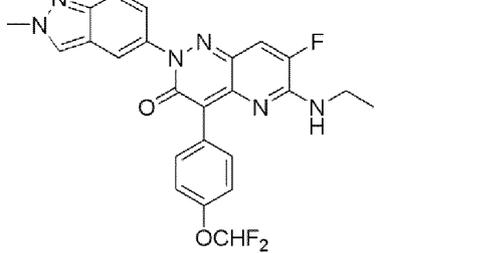
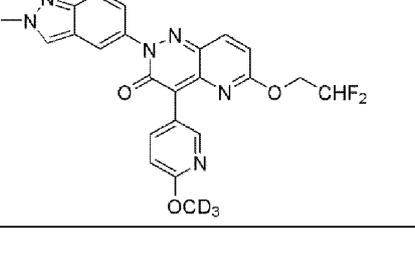
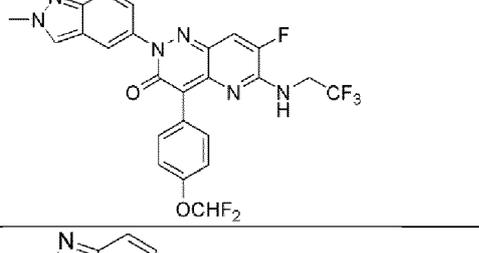
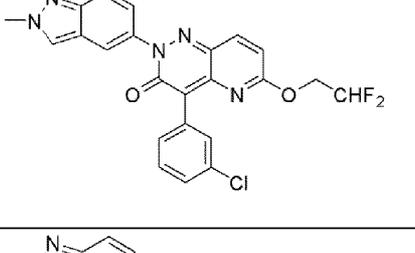
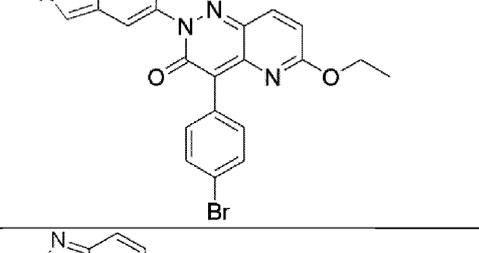
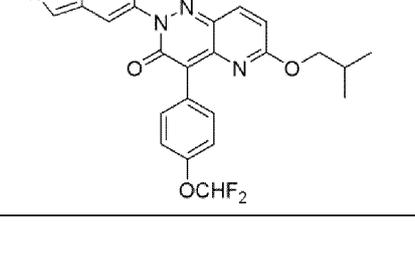
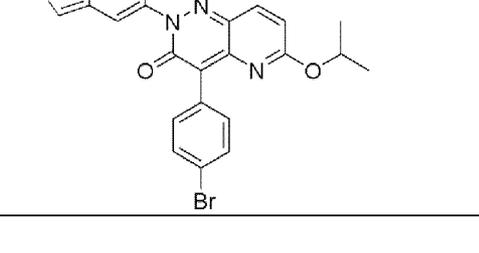
106		164	
107		165	
108		166	
109		167	
110		168	
111		169	

112		170	
113		171	
114		172	
115		173	
116		174	
117		175	

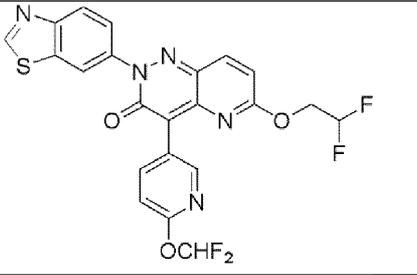
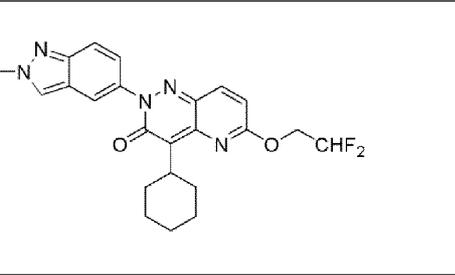
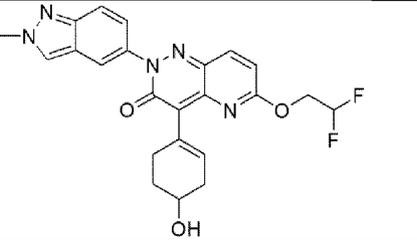
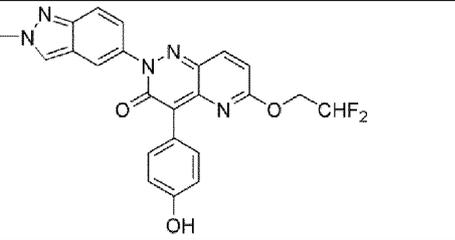
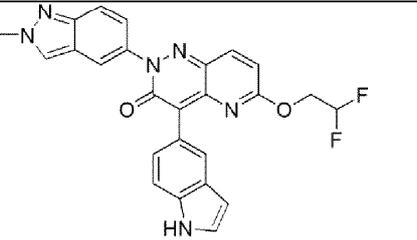
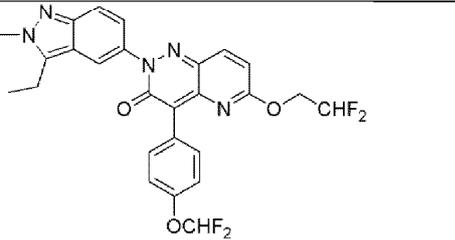
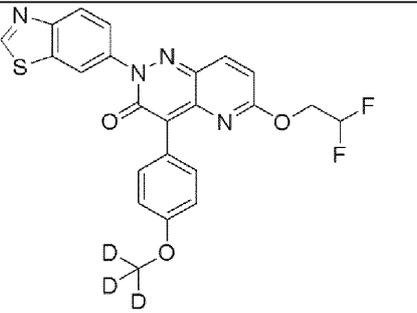
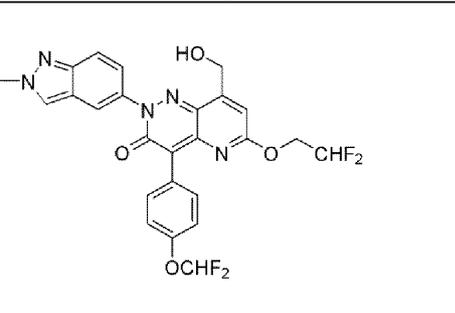
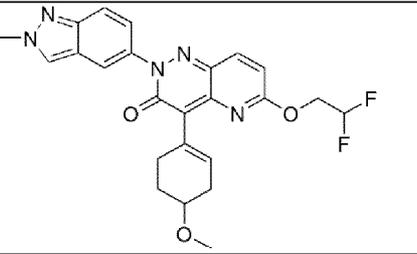
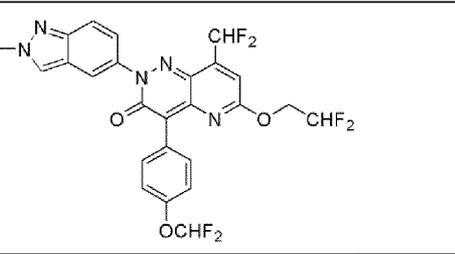
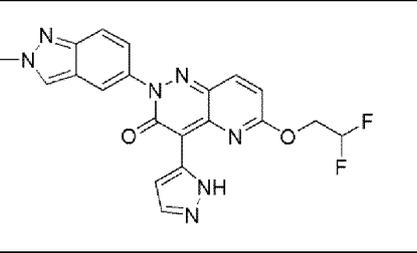
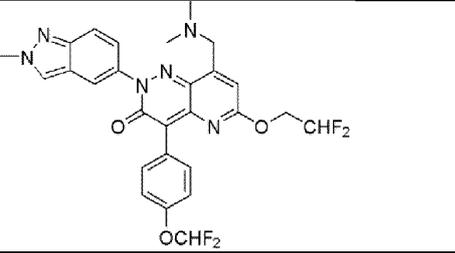
118		176	
119		177	
120		178	
121		179	
122		180	
123		181	

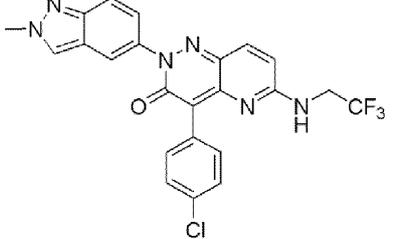
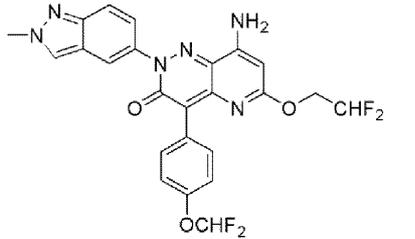
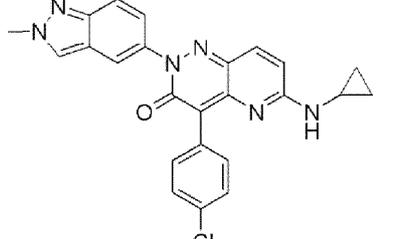
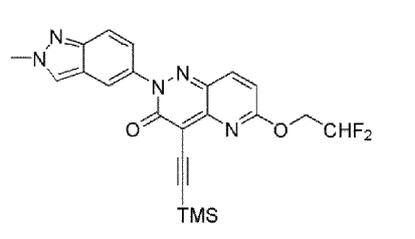
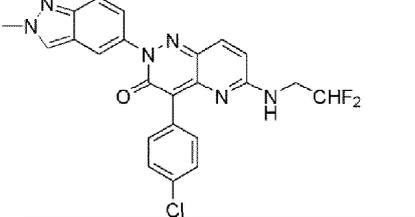
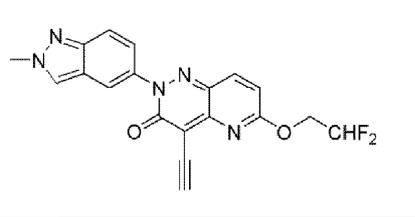
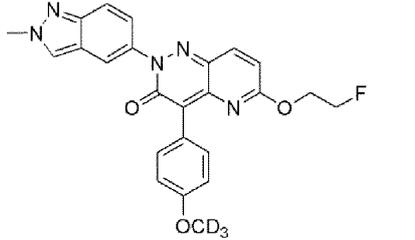
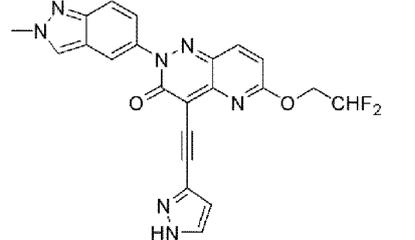
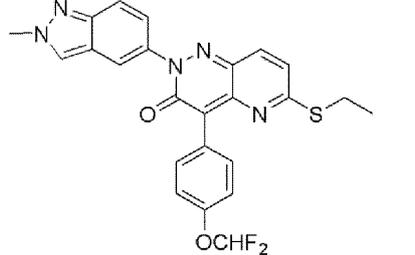
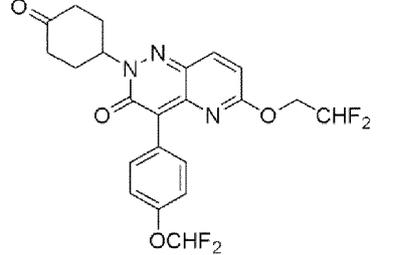
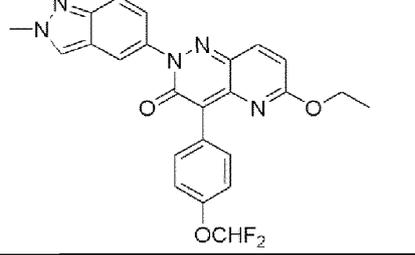
124		182	
125		183	
126		184	
127		185	
128		186	
129		187	

130		188	
131		189	
132		190	
133		191	
134		192	
135		193	

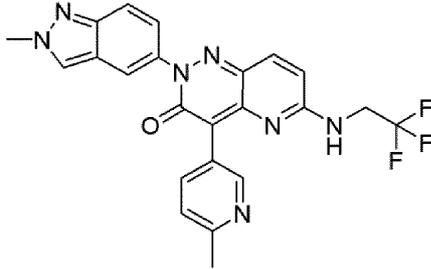
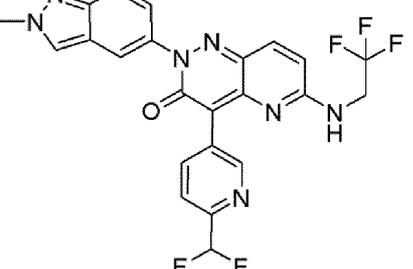
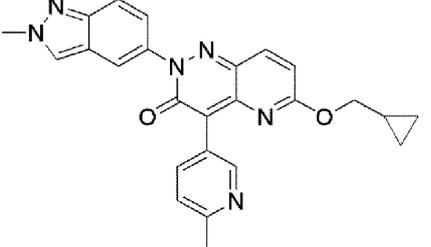
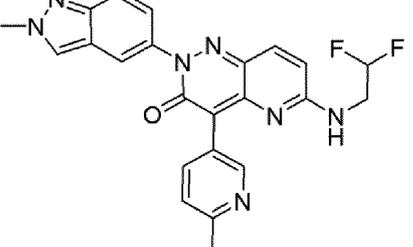
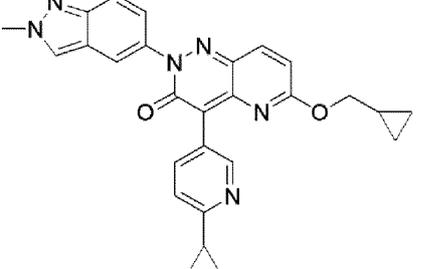
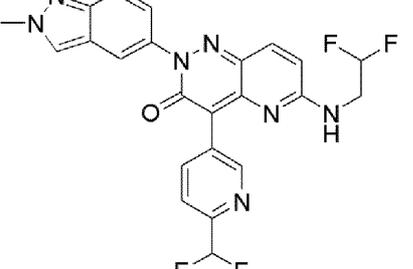
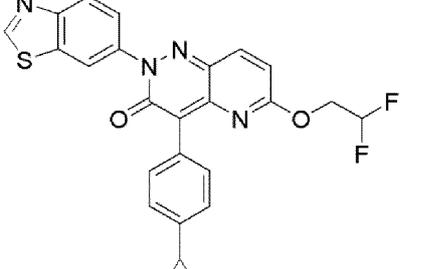
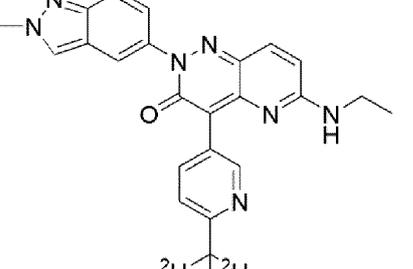
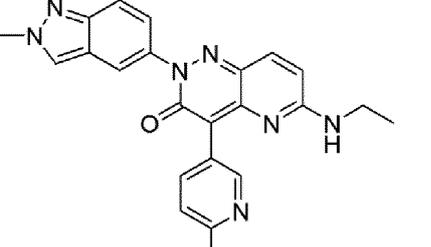
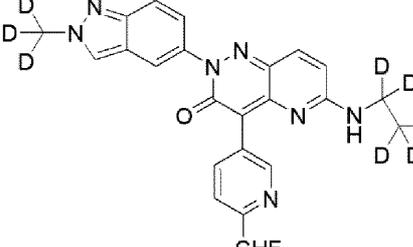
136		194	
137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	

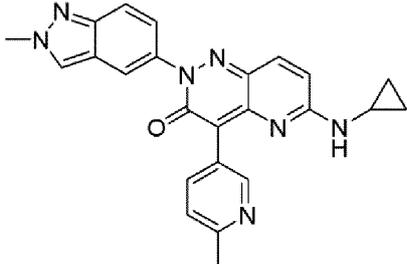
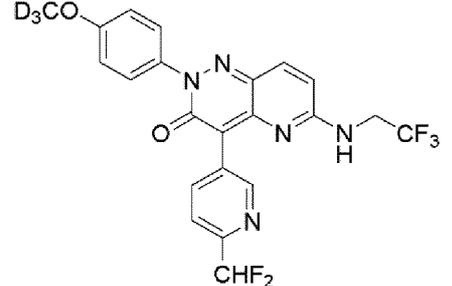
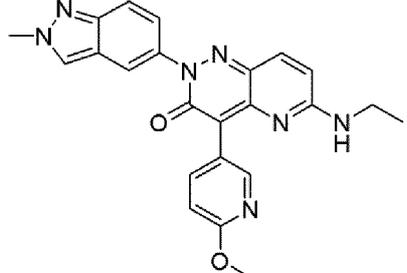
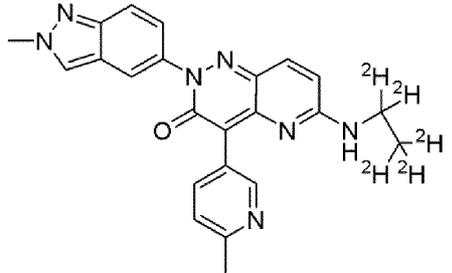
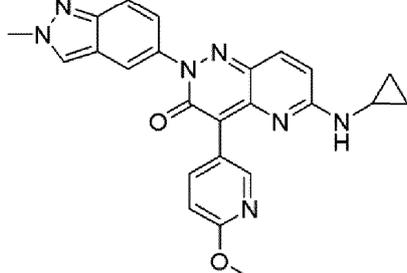
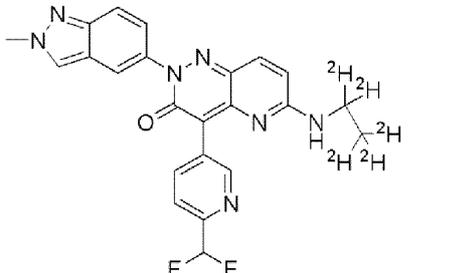
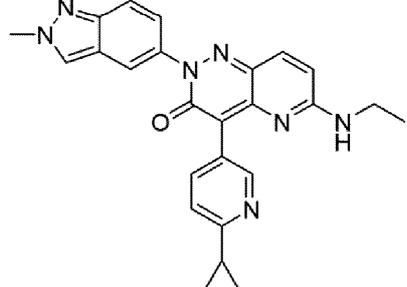
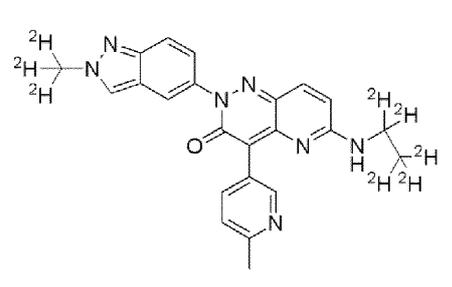
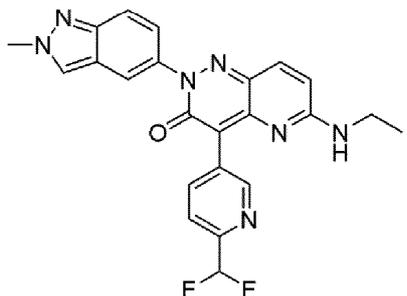
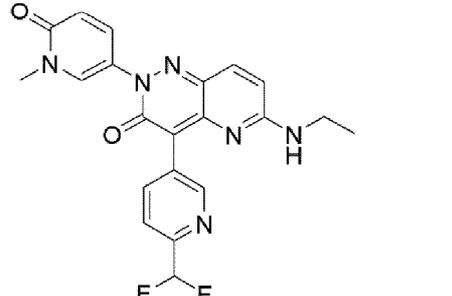
142		200	
143		201	
144		202	
145		203	
146		204	
147		205	

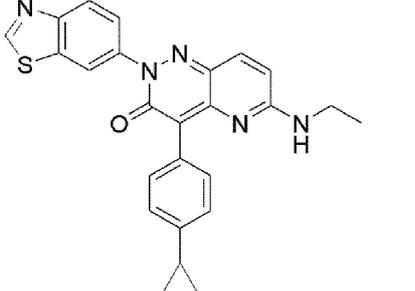
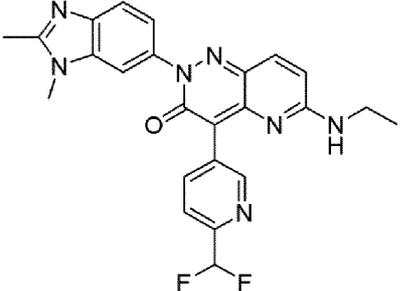
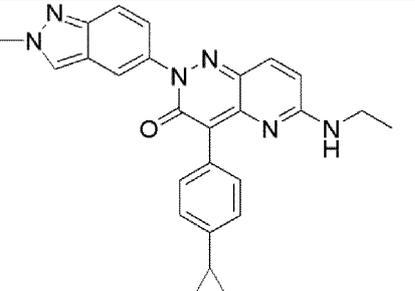
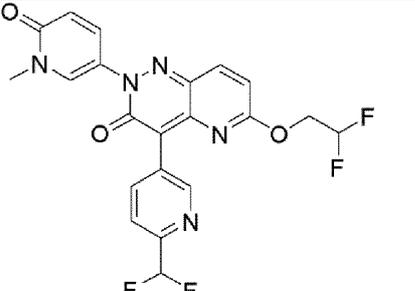
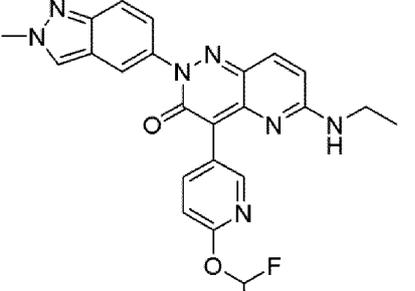
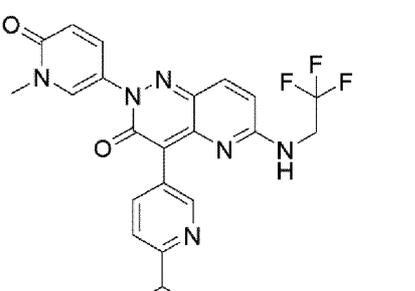
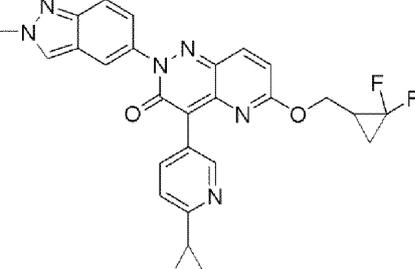
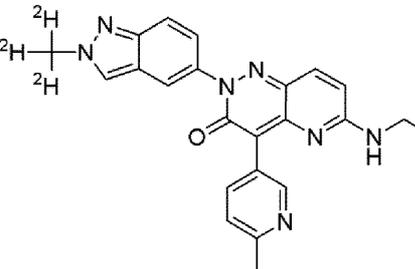
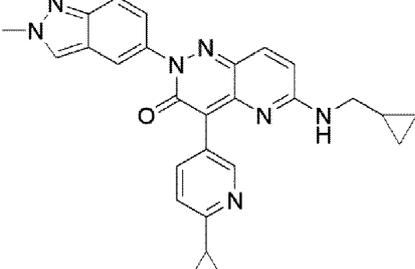
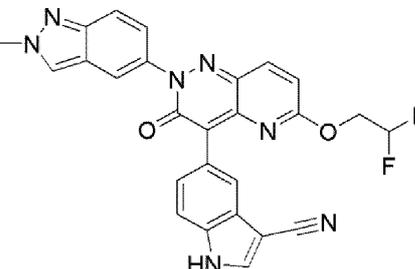
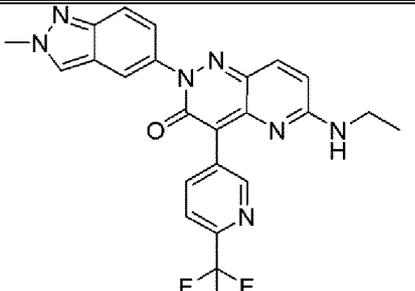
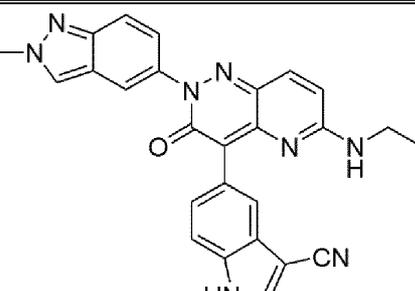
148		206	
149		207	
150		208	
151		209	
152		210	
153		211	

154		212	
155		213	
156		214	
157		215	
158		216	
		217	

В других различных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к дополнительным конкретным примерам соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, таутомерам и/или изотопологам, приведенным в табл. 2 ниже.

301		317	
302		318	
303		319	
304		320	
305		321	

306		322	
307		323	
308		324	
309		325	
310		326	

311		327	
312		328	
313		329	
314		330	
315		331	
316		332	

Фармацевтическая композиция.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, таутомер, и/или изотополог, в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит, в соответствии с принятой фармацевтической практикой получения фармацевтических препаратов, один или несколько дополнительных терапевтических агентов, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей, адъювантов, стабилизаторов, эмульгаторов, консервантов, красителей, буферов, ароматических веществ.

В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из соединений, показанных в табл. 1, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога, и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическую композицию настоящего изобретения формулируют, дозируют и вводят в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, которые следует учитывать в данном контексте, включают конкретное заболевание, которое лечат, конкретного субъекта, которого лечат, клиническое состояние субъекта, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

"Терапевтически эффективное количество" соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога), которое вводят, регулируется такими соображениями, и представляет собой минимальное количество, необходимое для оказания цитотоксического действия на рак, или для ингибирования активности МАР2А, или обоих. Данное количество может быть меньшим количества, токсичного для нормальных клеток или субъекта в целом. Обычно, первоначальное терапевтически эффективное количество соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) настоящего изобретения, которое вводят, находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 200 мг/кг или от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг/кг веса тела пациента в день, причем стандартный первоначальный диапазон составляет от приблизительно 0,3 до приблизительно 15 мг/кг/день. Пероральные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) настоящего изобретения. В другом варианте осуществления, данная лекарственная форма содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) настоящего изобретения. В еще другом варианте осуществления, данные лекарственные формы содержат от приблизительно 25 мг до приблизительно 200 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) настоящего изобретения. В еще другом варианте осуществления, данные лекарственные формы содержат от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) настоящего изобретения. В следующем варианте осуществления данные лекарственные формы содержат от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг соединения (или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера) настоящего изобретения.

Композиции можно вводить перорально, местно, парентерально, ингаляцией или распылением или ректально в виде лекарственных форм. Термин парентерально, как применяется в настоящем изобретении, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутривидеоинъекции или способы инфузии.

Подходящие пероральные композиции согласно настоящему изобретению включают без ограничения таблетки, троше, пастилки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры.

Включенными в объем настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, подходящие для единичных доз, которые содержат соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемый стереоизомер, соль или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции, подходящие для перорального применения, можно получить согласно любому способу, известному в области получения фармацевтических композиций. Например, жидкие составы соединений содержат один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически приемлемых препаратов ингибитора МАР2А.

Для композиции таблеток, соединение настоящего изобретения в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами применяют в получении таблеток.

Примеры данных вспомогательных веществ включают без ограничения инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например, крахмал, желатин или камедь, и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия, или их можно покрывать известными способами нанесения покрытия для замедления распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким обра-

зом, для обеспечения длительного терапевтического действия в течение требуемого периода времени. Например, можно применять материал для замедления времени высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Для водных суспензий соединение настоящего изобретения смешивают с подходящими вспомогательными веществами, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры данных вспомогательных веществ включают без ограничения карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь.

Пероральные суспензии могут также содержать диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или n-пропил п-гидроксibenzoат, один или несколько красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии можно формулировать суспендированием соединения настоящего изобретения в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт.

Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы можно добавлять для получения приятных на вкус пероральных препаратов. Данные композиции можно консервировать добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии добавлением воды, обеспечивают соединение настоящего изобретения в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов уже упомянуты выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также быть в виде эмульсий масла в воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким парафином или их смесями. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой камеди природного происхождения, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидридов, например, моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

Сиропы и эликсиры можно формулировать с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитолом или сахарозой. Данные составы могут также содержать смягчающее средство, консервант, ароматизатор и краситель. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной инъекции, водной суспензии или масляной суспензии. Данную суспензию можно формулировать в соответствии с известным уровнем техники, применяя те подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно применять, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно применять любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении инъекционных препаратов.

Соединения общей формулы (I) можно также вводить в виде суппозиторий для ректального введения препарата. Данные композиции можно получить смешением лекарственного средства с подходящим раздражающим вспомогательным веществом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от применяемого носителя и концентрации лекарственного средства в составе, парентеральный состав может быть либо суспензией, либо раствором, содержащим растворенное лекарственное средство. К парентеральным композициям также могут быть добавлены адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты.

Способы применения.

Фермент MAT2A катализирует синтез S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ в клетках. Соответственно, в другом варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ ингибирования в клетке синтеза SAM, включающий введение в клетку эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, таутомера и/или изотополога. В одном варианте осуществления, клетка находится в субъекте. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) применяют для идентификации других соединений, которые являются ингибиторами MAT2A, например, в конкурентном анализе на связывание с MAT2A или на ингибирование синтеза SAM. Связывание с MAT2A или ингибирование синтеза SAM тестируемым соединением, имеющим детектируемую метку, можно измерить с и без присутствия немеченого соединения настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака у страдающего от него субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества MAT2A ингибитора, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, MAT2A ингибитор представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления, необязательно в комбинации с любым другим вариантом осуществления, субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек.

В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак с удаленной МТАР. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака кишечника, такого как рак прямой кишки, рака толстой кишки, семейного аденоматозного полипозного рака и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнных желез, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почек, карциномы паренхимы почек, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, карциномы хориона, карциномы поджелудочной железы, карциномы простаты, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, рака головного мозга, рака головы и шеи, лимфомы, острого лимфолейкоза (ALL), хронического лимфолейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточного рака легкого (SCLC), немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), множественной миеломы (MM), базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

В других вариантах осуществления, рак выбран из рака легких, немелкоклеточного рака легких, рака бронхолаволяриальных клеток, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака толстой кишки, рака груди, рака матки, рака маточных труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, рака вульвы, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака простаты, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточной карциномы, карциномы почечной лоханки, мезотелиомы, гепатоцеллюлярного рака, рака желчных путей, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), опухолей оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, мультиформной глиобластомы, астроцитом, шванном, эпендимом медуллобластомы, менингиомы, плоскоклеточных карцином, аденом гипофиза, включая резистентные и/или рефрактерные версии любого из вышеупомянутых видов рака, а также комбинацию одного или нескольких из указанных выше видов рака.

В некоторых вариантах осуществления, рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легких, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака груди.

В других вариантах осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легких.

В других вариантах осуществления рак груди представляет собой тройной отрицательный рак груди (TNBC).

В других вариантах осуществления, рак мозга представляет собой рак головного мозга, выбранный из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

В еще других вариантах осуществления, рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых (ATLL). Как применяют в настоящем изобретении, выражение Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослого относится к редкой и часто агрессивной Т-клеточной лимфоме, которая может быть обнаружена в крови (лейкоз), лимфатических узлах (лимфома), коже или во многих областях тела.

Как описано в общем выше, метилтиоаденозинфосфорилаза (МТАР) представляет собой фермент, обнаруживаемый во всех нормальных тканях, которые катализируют превращение метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин утилизируется, давая аденозинмонофосфат, и 5-метилтиорибозо-1-фосфат превращается в метионин и формиат. Из-за этого пути утилизации МТА может служить альтернативным источником пуринов, когда получение пурина *de novo* заблокировано, например, антиметаболитами, такими как L-аланозин. Многие злокачественные клетки человека и мыши лишены активности МТАР. Дефицит МТАР обнаруживается не только в клетках культуры ткани, но также при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легких (NSCLC), раке мочевого пузыря, астроцитоме, остеосаркоме, раке головы и шеи, миксоидной хондросаркоме, раке яичников, раке эндометрия, раке груди, саркомах мягких тканей, неходжкинской лимфоме и мезотелиоме. Например, пролиферация раковых клеток, которые являются нулевыми по МТАР, т.е. с удаленной МТАР, ингибируется подавлением экспрессии MAT2A с помощью shRNA, что было подтверждено, применяя низкомолекулярный ингибитор MAT2A. K. Marjon et al., Cell Reports 15 (2016) 574-587, включенная в настоящее изобретение с помощью ссылки. Рак с нулевым МТАР или рак с удаленной МТАР представляет собой рак, при котором ген МТАР был удален, потерян или иначе деактивирован, или рак, при котором белок МТАР имеет пониженную или нарушенную функцию, или пониженное присутствие.

Соответственно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивают способ лечения рака у субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР или отсутствием гена МТАР или пониженной функцией белка МТАР по сравнению с видами рака, где присутствует и полностью функционирует ген и/или белок МТАР и, или по сравнению с видами рака, с геном МТАР дикого типа. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога.

В другом варианте осуществления, обеспечивают способ лечения рака с удаленной МТАР у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, рак с удаленной МТАР выбран из лейкемии, глиомы, меланомы, рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), рака мочевого пузыря, астроцитомы, остеосаркомы, рака головы и шеи, миксоидной хондросаркомы, рака яичников, рака эндометрия, рака груди, саркомы мягких тканей, лимфомы и мезотелиомы.

В одном варианте осуществления, рак с удаленной МТАР представляет собой рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления, рак с удаленной МТАР выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака мозга, рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака печени, рака пищевода, рака желудка, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака почки, рака толстой кишки, диффузной крупноклеточной В-лимфомы (DLBCL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), лимфомы клеток мантии (MCL), мультиформной глиобластомы (GBM) и немелкоклеточного рака легких (NSCLC).

Геномный анализ линий клеток с нулевым МТАР показал, что линии клеток, содержащие мутацию KRAS или мутацию p53, были чувствительны к ингибированию MAT2A. Соответственно, вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения рака у субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР или отсутствием гена МТАР или сниженной функцией белка МТАР, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), где указанный рак дополнительно характеризуется наличием мутантного KRAS или мутантного p53. В одном варианте осуществления обеспечивают способ лечения рака с нулевым МТАР, имеющего мутантный KRAS или мутантный p53, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера и/или изотополога. Например, рак является нулевым по МТАР и с мутантным KRAS, нулевым по МТАР и с мутантным p53, или с каждым из нулевого по МТАР, мутантного KRAS и мутантного p53.

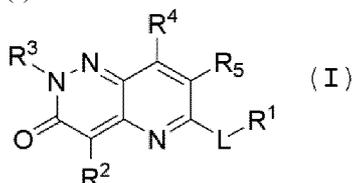
Термин "мутантный KRAS" или "KRAS мутация" относится к белку KRAS, включающему активирующую мутацию, которая изменяет его нормальную функцию, и к гену, кодирующему данный белок. Например, мутантный белок KRAS может содержать одну аминокислотную замену в положении 12 или 13. В конкретном варианте осуществления мутант KRAS включает замену G12X или G13X, где X представляет собой любую аминокислотную замену в указанном положении. В конкретном варианте осуществления замена представляет собой G12V, G12R, G12C или G13D. В другом варианте осуществления замена представляет собой G13D. Под "мутантным p53" или "p53 мутацией" подразумевают белок p53 (или ген, кодирующий указанный белок), включающий мутацию, которая ингибирует или устраняет его функцию супрессора опухоли. В одном варианте осуществления указанная мутация p53 представляет собой Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T,

D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V или R280K. В одном варианте осуществления вышеупомянутый рак представляет собой немелкоклеточного рака легких (NSCLC), рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак желудка, рак груди, рак толстой кишки или рак яичников.

В другом варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем изобретении, являются пригодными в качестве лигандов для деградации белков, связанных с заболеванием. Примером такого подхода является PROTAC (PROteolysis TARgeting Chimeras). PROTAC представляют собой бифункциональные молекулы, которые содержат как лигандный фрагмент, выбранный из одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, который способен связывать целевой белок, так и фрагмент, нацеленный на лигазу, такой как пептидная часть (называемая дегроном), которая распознается и полиубиквитинируется лигазой E3. Таким образом, PROTAC нековалентно связывается с целевым белком и рекрутирует E3 лигазу через дегрон, что приводит к полиубиквитинированию и деградации связанной мишени. В ряде публикаций описывается доклиническое применение PROTAC в различных терапевтических областях, включая онкологию. Смотри, например, Lu et al., Chemistry & Biology 22 (2015) 755-763.

Аспекты.

Аспект 1. Соединение формулы (I)



где L представляет собой O, S, NR или связь;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₃-C₆-карбоциклила, -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-карбоциклила) и -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-циклоалкенила), где любой алкил в R¹ является нормальным или разветвленным, и R¹ необязательно замещен 1-6 галогенами;

или когда L представляет собой NR, то R и R¹ в комбинации с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил (где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S), необязательно замещенный одним или более R^A;

R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, C₃-C₆-карбоциклила, 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S) и 3-14-членного гетероциклоалкила (где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S), где R² и R³ независимо и необязательно замещены одним или более заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, галогена, -N=N- R^A, NR^AR^B, -(C₁-C₆-алкил)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A и -CN;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного одним или более галогенами), -O(C₁-C₆-алкила) (необязательно замещенного одним или более галогенами), -OH, галогена, -CN, -(C₁-C₆-алкила)NR^AR^B и -NR^AR^B;

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, галогена, -CN и -NR^CR^D;

R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, -CN, -гидрокси, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, -NH₂, -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкила), -S(O)_{0,2}-(C₆-C₁₀-арила), -C(O)(C₁-C₆-алкила), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоциклила), -C₃-C₁₄-карбоциклила, -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₁₄-карбоциклила), C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S);

где каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклильный, гетероциклоалкильный и гетероарильный фрагмент R и R¹ необязательно замещен одним или более заместителями, а выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галоген, -NR'₂ (где каждый R' независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, C₆-C₁₀-арила, 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S) и 5-10-членного гетероарила (где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S), -NHC(O)(OC₁-C₆-алкила), -NO₂, -CN, оксо, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкила -C(O)C₁-C₆-алкила -OC₁-C₆-алкила, -Si(C₁-C₆-алкила)₃, -S(O)_{0,2}-(C₁-C₆-алкила), C₆-C₁₀-арила, -(C₁-C₆-алкил)(C₆-C₁₀-арила), 3-14-членного гетероциклоалкила и -(C₁-C₆-алкил)-(3-14-членного гетероциклоалкила) (где 1-4 гетероциклильные члены независимо выбраны из N, O и S) и -O(C₆-C₁₄-арила), где каждый алкил, алкенил, арил и гетероциклоалкил в R^A и R^B необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, -OC₁-C₆-алкила, галогена, -NH₂, -(C₁-C₆-алкил)NH₂, -C(O)OH, CN и оксо;

каждый R^C и R^D независимо выбран из H и C₁-C₆-алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Аспект 2. Соединение согласно аспекту 1, где

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного одним или более галогенами, $-O(C_1$ - C_6 -алкила), $-(C_1$ - C_6 -алкил) $NR^A R^B$ и $-NR^A R^B$ (где R^A и R^B независимо выбраны из H и C_1 - C_6 -алкила); и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и $-NR^C R^D$.

Аспект 3. Соединение согласно аспекту 1 или 2, где, по меньшей мере, один из R^4 и R^5 представляет собой H.

Аспект 4. Соединение согласно любому из аспектов 1-3, где R^4 представляет собой H.

Аспект 5. Соединение согласно любому из аспектов 1-4, где R^5 представляет собой H.

Аспект 6. Соединение согласно любому из аспектов 1-5, где каждый из R^4 и R^5 представляет собой H.

Аспект 7. Соединение согласно любому из аспектов 1-6, где R^2 представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил.

Аспект 8. Соединение согласно аспекту 7, где R^2 представляет собой C_6 - C_{10} -арил.

Аспект 9. Соединение согласно аспекту 8, где R_2 представляет собой фенил.

Аспект 10. Соединение согласно аспекту 7, где R_2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, и где 1 кольцевой член представляет собой N.

Аспект 11. Соединение согласно аспекту 10, где R^2 представляет собой 5-или 6-членный гетероарил.

Аспект 12. Соединение согласно аспекту 10 или 11, где R^2 представляет собой 6-членный гетероарил.

Аспект 13. Соединение согласно любому из аспектов 10-12, где R^2 представляет собой пиридил.

Аспект 14. Соединение согласно любому из аспектов 1-12, где R^3 представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Аспект 15. Соединение согласно аспекту 14, где R^3 выбран из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридионила, пиридазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пирозолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиразолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксини и тетрагидробензодиоксинила.

Аспект 16. Соединение согласно любому из аспектов 1-12, где R^3 представляет собой C_6 - C_{10} -арил.

Аспект 17. Соединение согласно аспекту 16, где R^3 представляет собой фенил.

Аспект 18. Соединение согласно любому из аспектов 1-6, где R^2 представляет собой фенил, и R^3 представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

Аспект 19. Соединение согласно любому из аспектов 1-18, где L представляет собой O или NR.

Аспект 20. Соединение согласно аспекту 19, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -карбоцикл.

Аспект 21. Соединение согласно аспекту 19 или 20, где R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F.

Аспект 22. Соединение согласно аспекту 1, где

L представляет собой O или NR, и R представляет собой H;

R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который необязательно замещен 1-3 F;

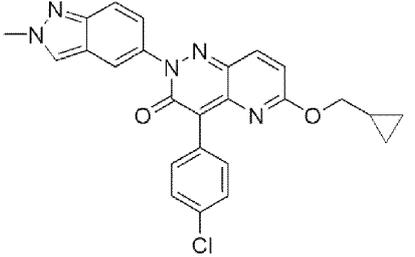
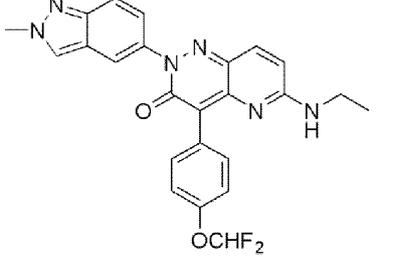
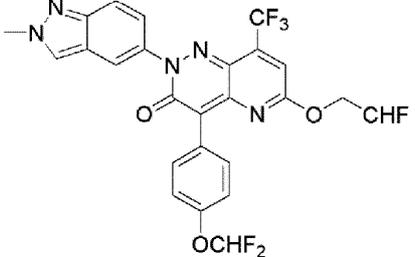
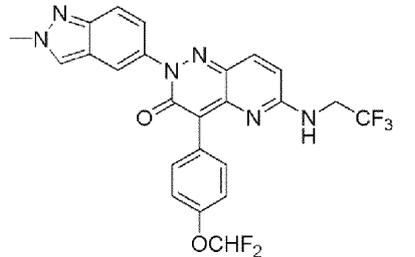
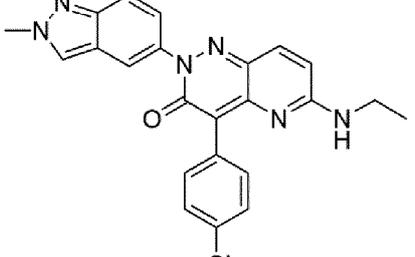
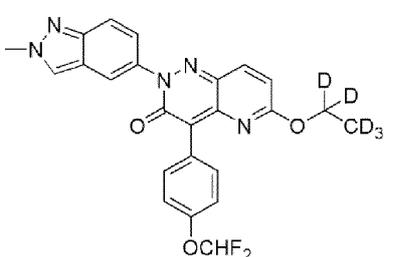
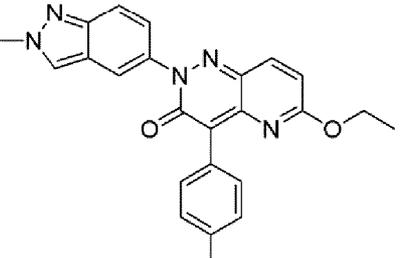
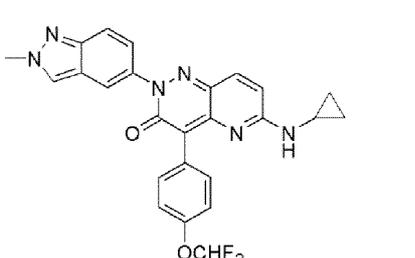
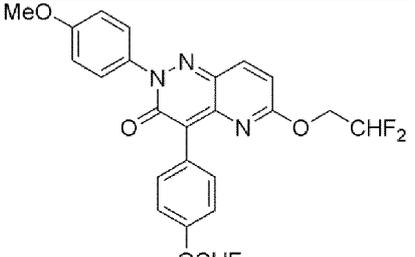
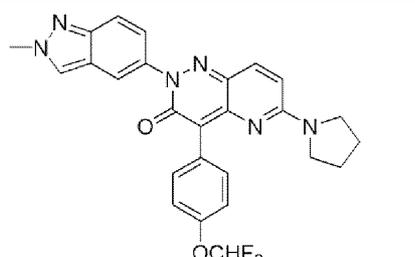
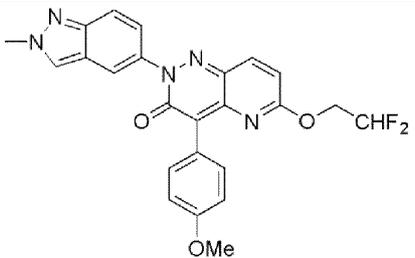
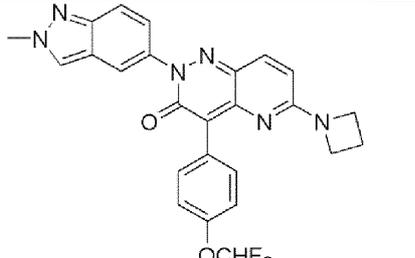
R^2 представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил (где 1 гетероциклоалкильный или гетероарильный член представляет собой N) или C_6 - C_{10} -арил;

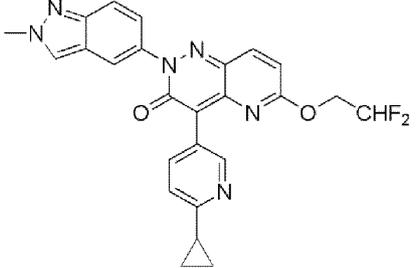
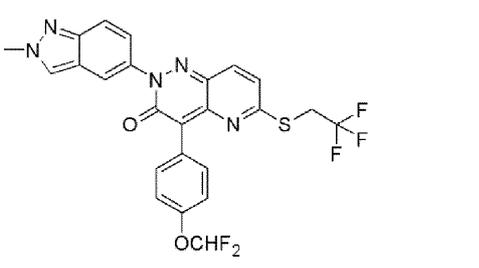
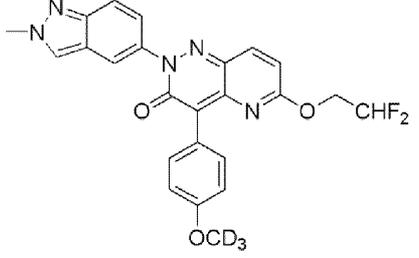
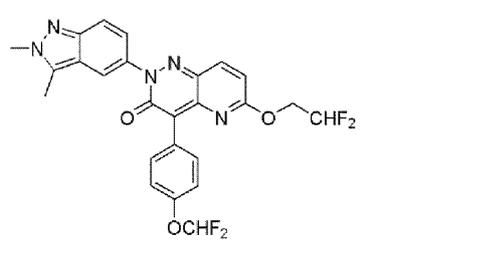
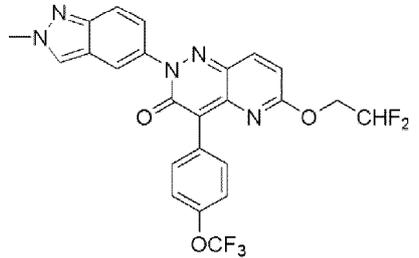
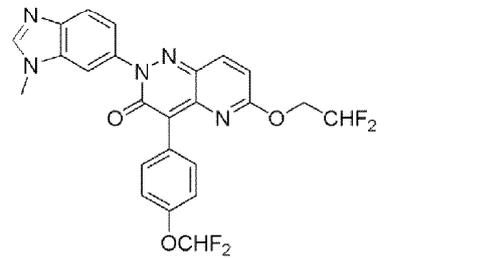
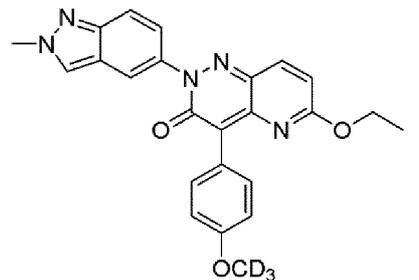
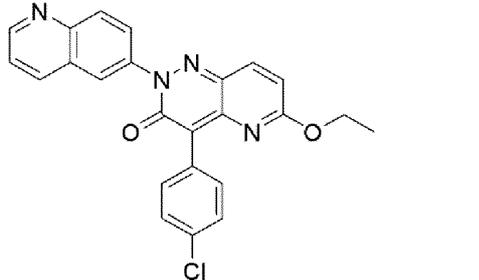
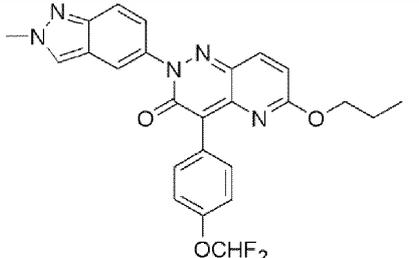
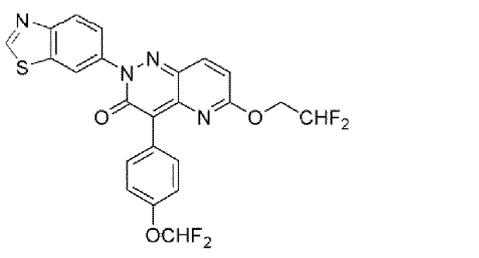
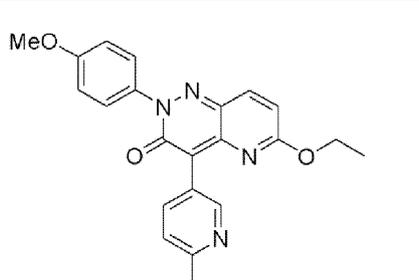
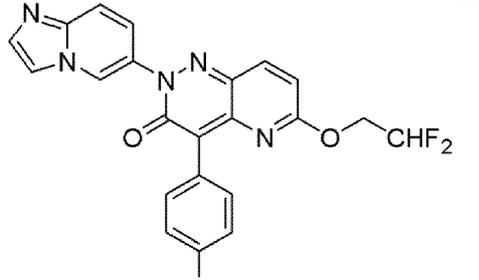
R^3 представляет собой 3-14-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, где 1-3 гетероциклоалкильных или гетероарильных члена независимо выбраны из N, O и S; и

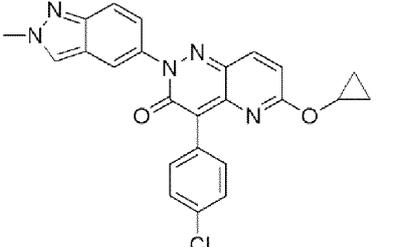
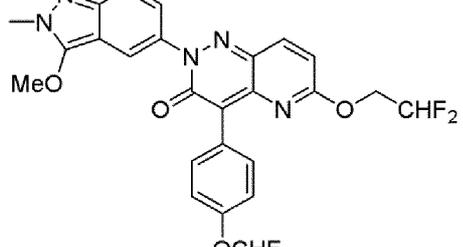
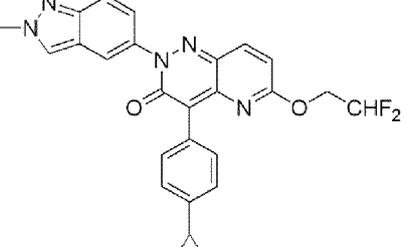
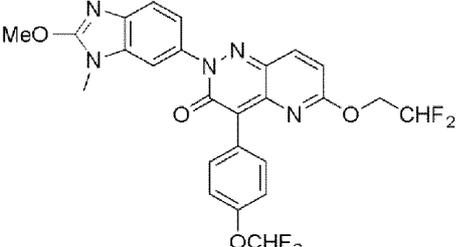
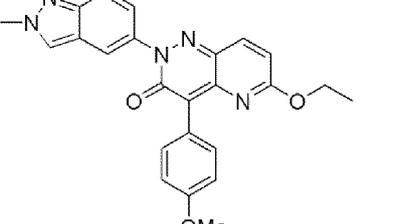
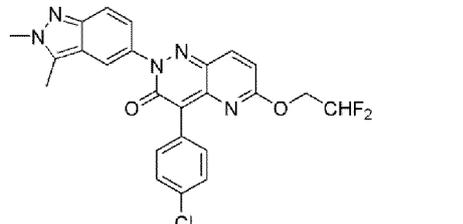
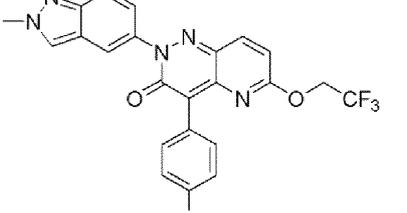
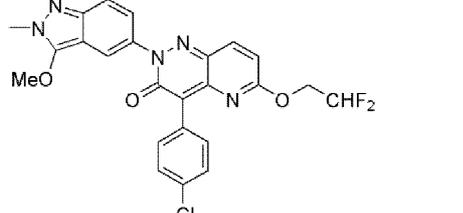
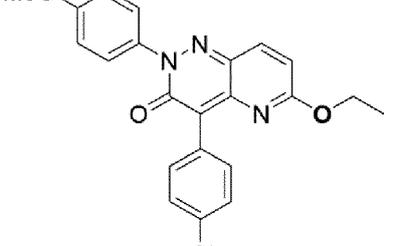
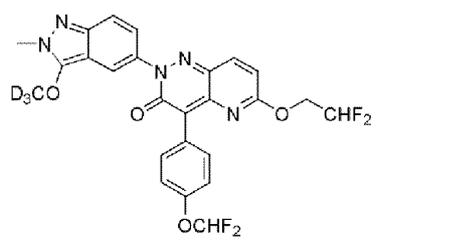
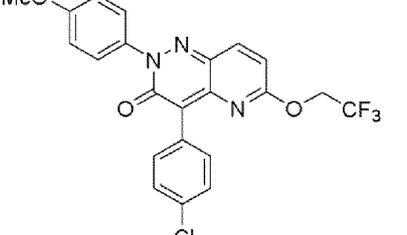
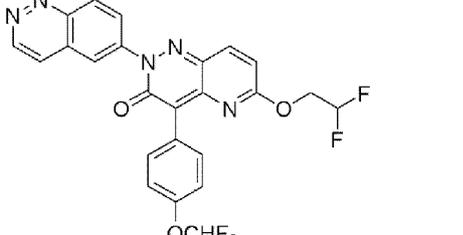
каждый из R и R представляет собой H.

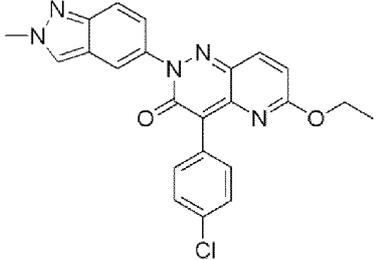
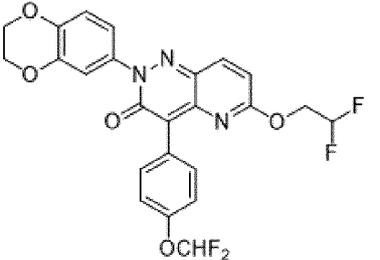
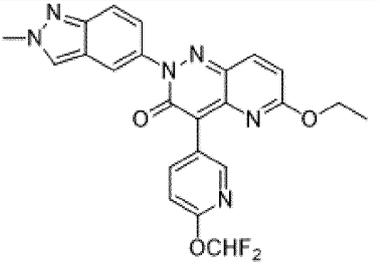
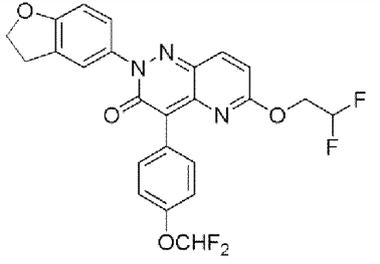
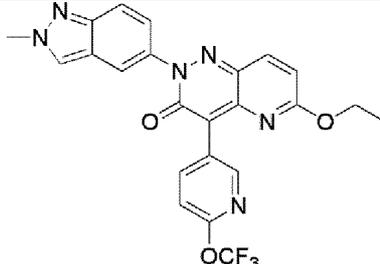
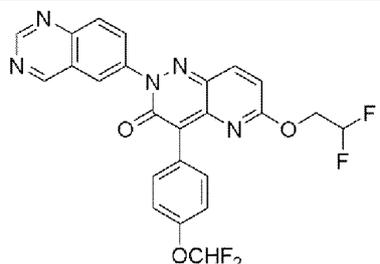
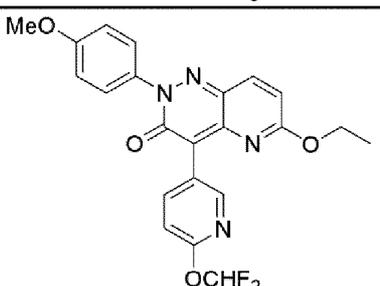
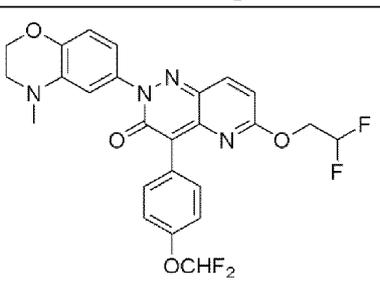
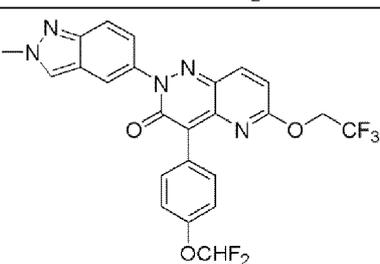
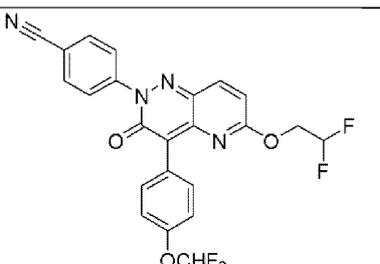
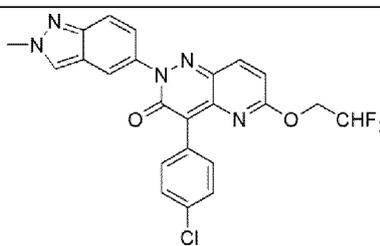
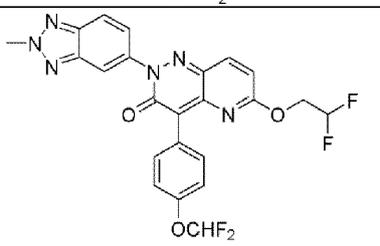
Аспект 23. Соединение согласно аспекту 22, где L представляет собой NR.

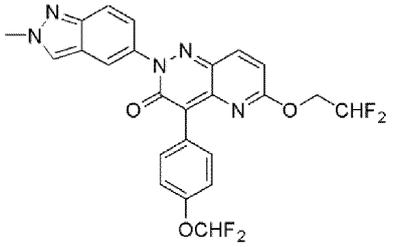
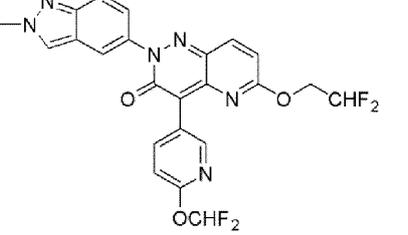
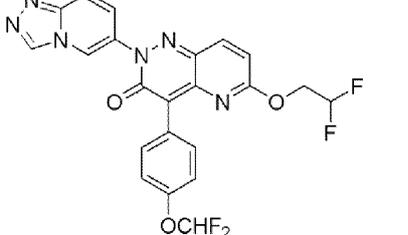
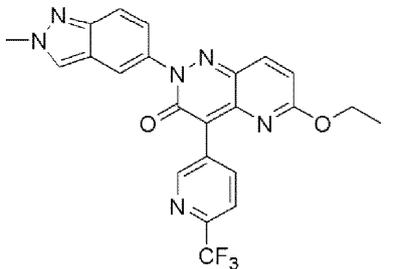
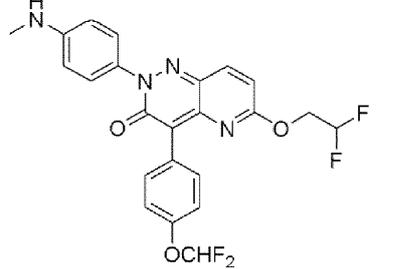
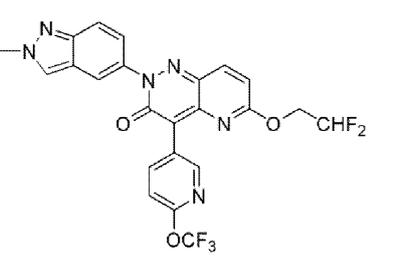
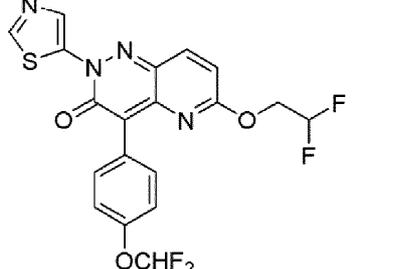
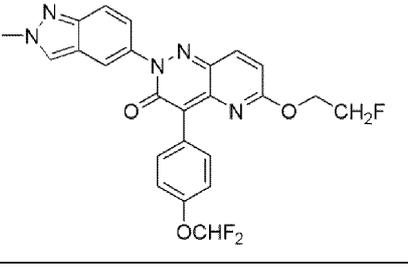
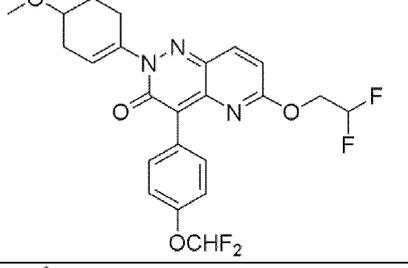
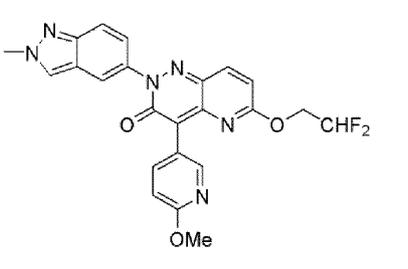
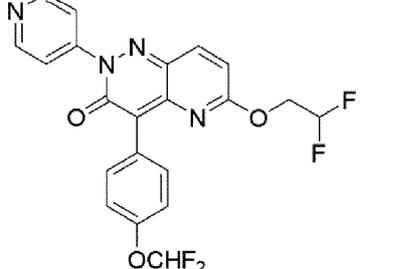
Аспект 24. Соединение согласно аспекту 1, где соединение выбрано из следующей таблицы.

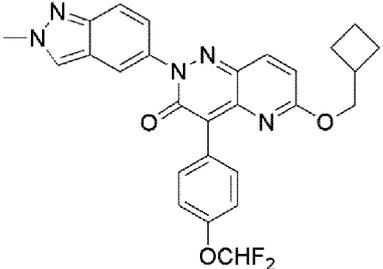
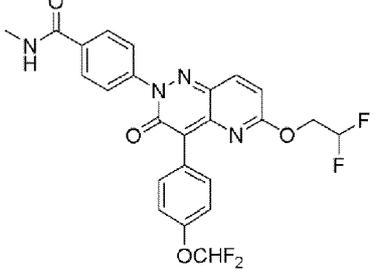
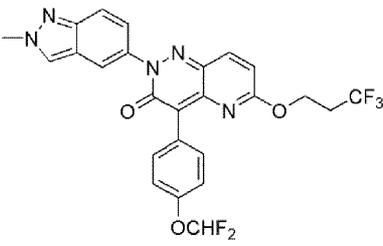
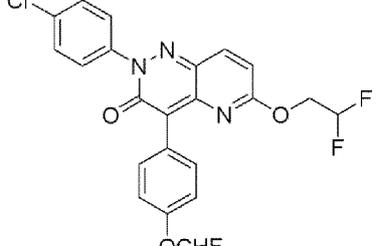
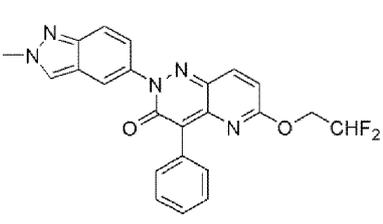
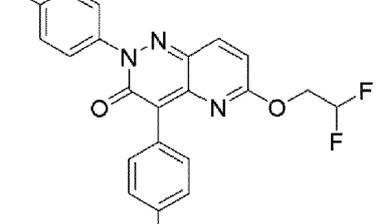
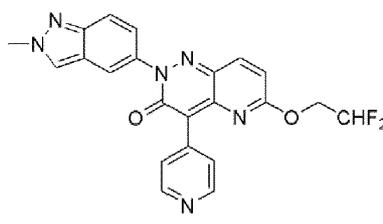
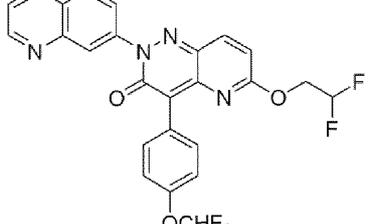
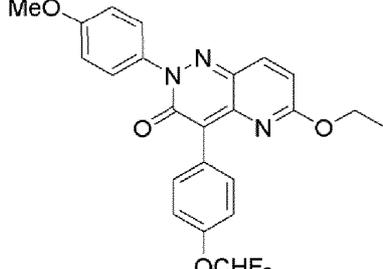
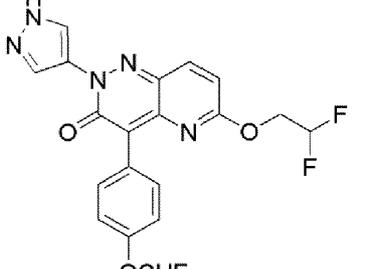
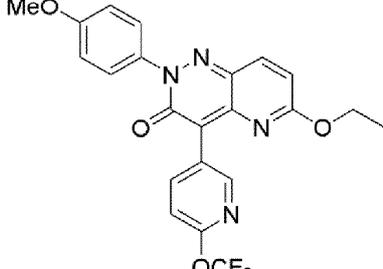
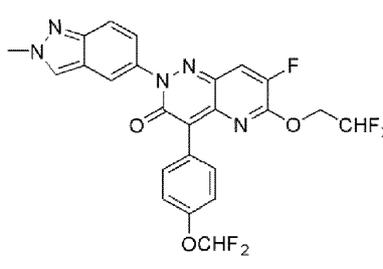
101		159	
102		160	
103		161	
104		162	
105		163	
106		164	

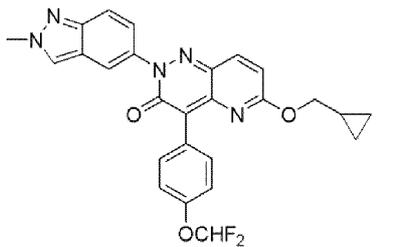
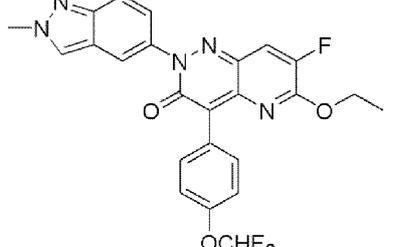
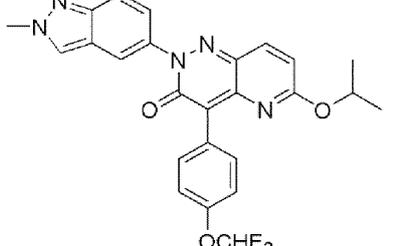
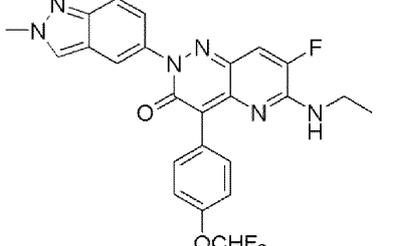
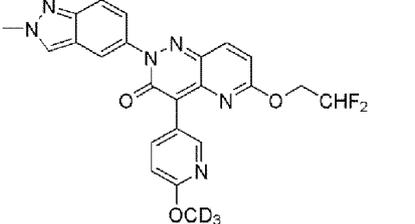
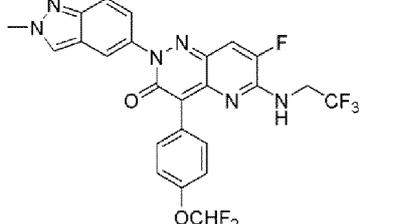
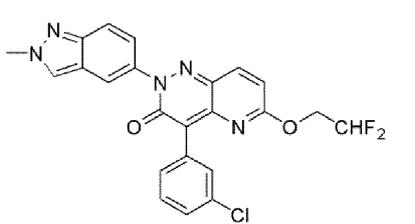
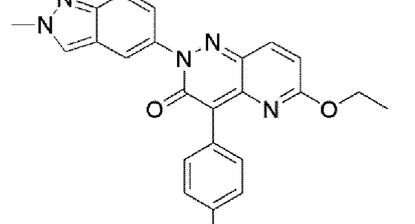
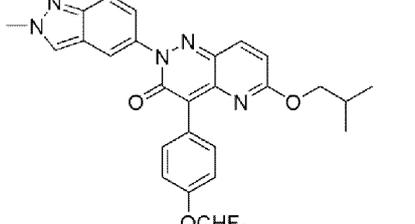
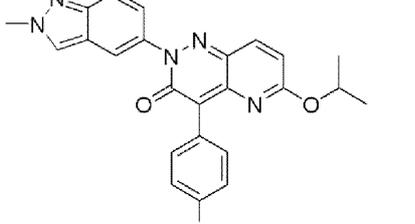
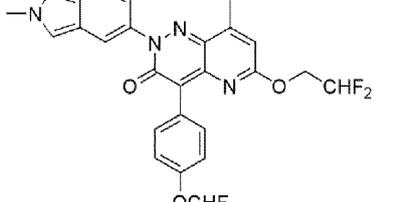
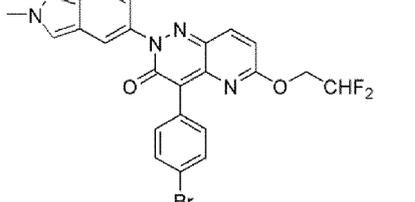
107		165	
108		166	
109		167	
110		168	
111		169	
112		170	

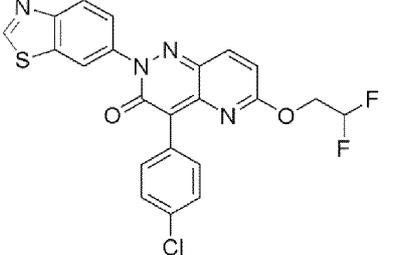
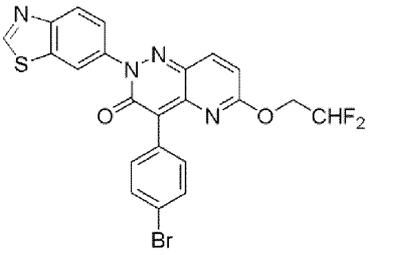
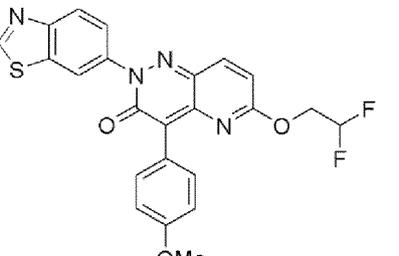
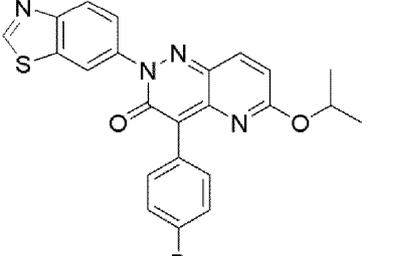
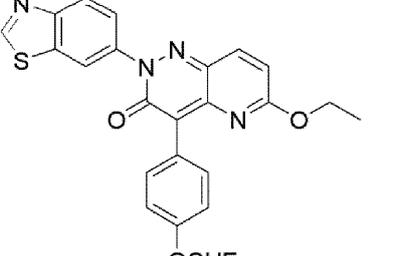
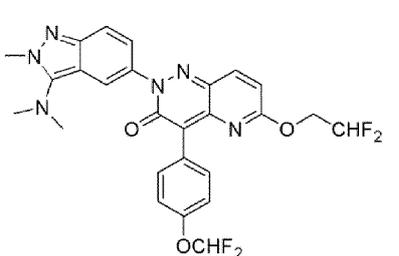
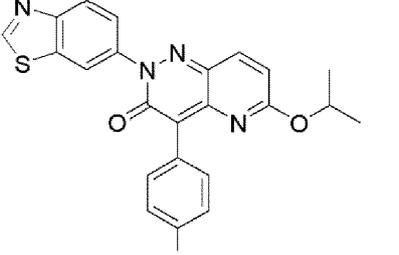
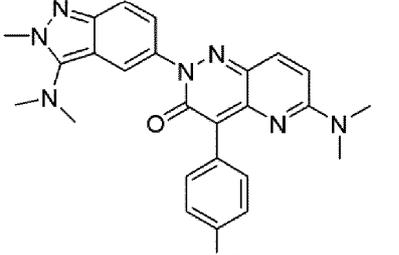
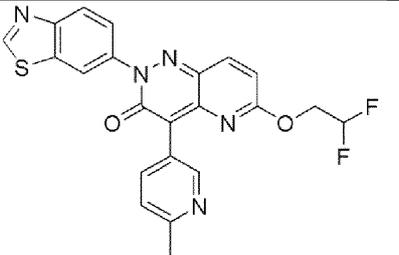
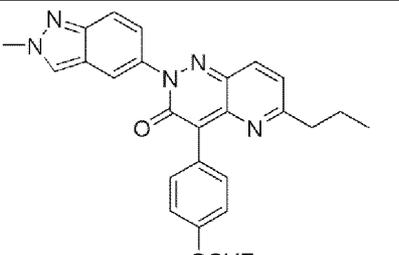
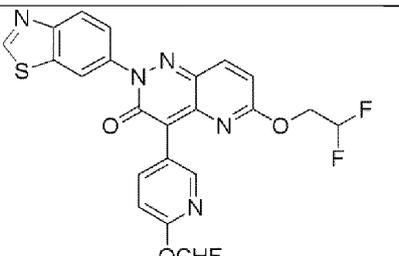
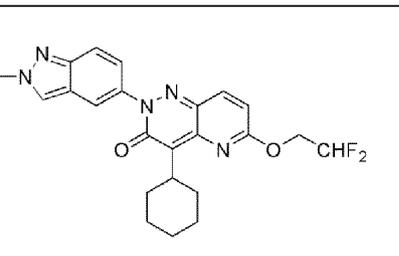
113		171	
114		172	
115		173	
116		174	
117		175	
118		176	

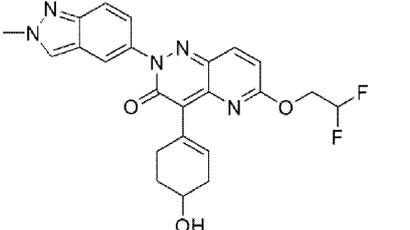
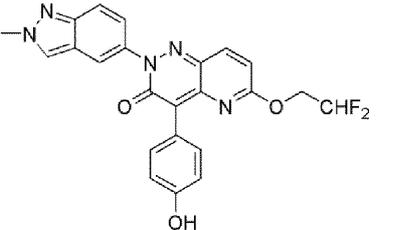
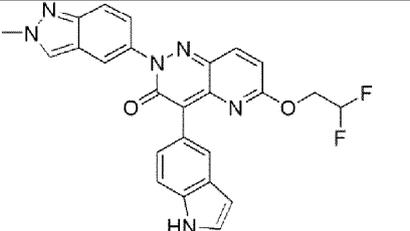
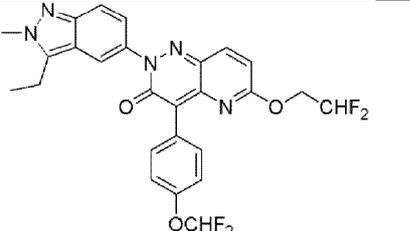
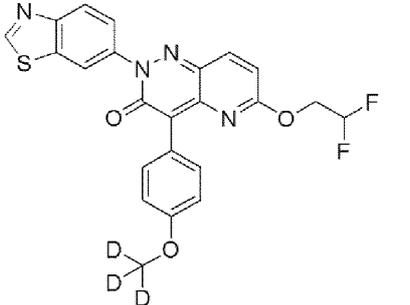
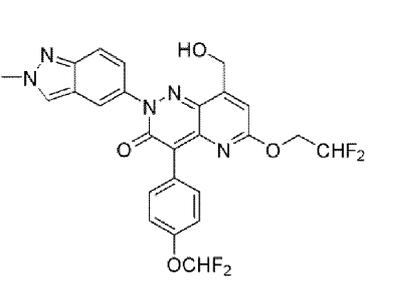
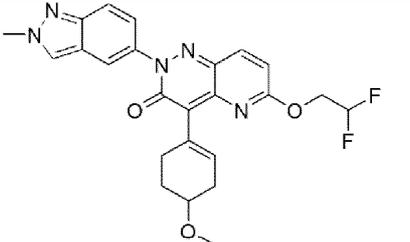
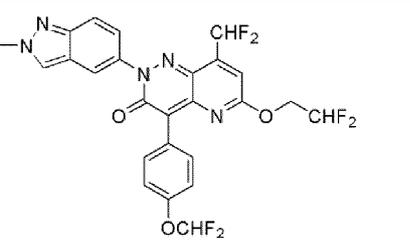
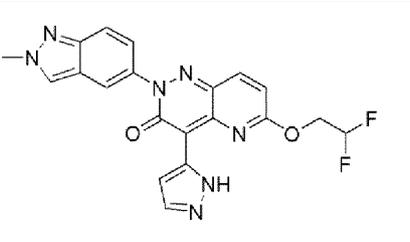
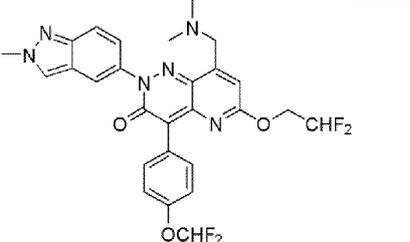
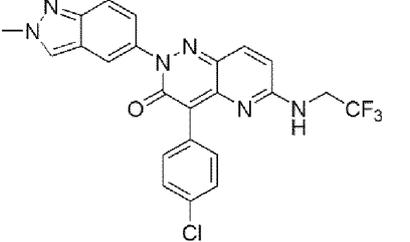
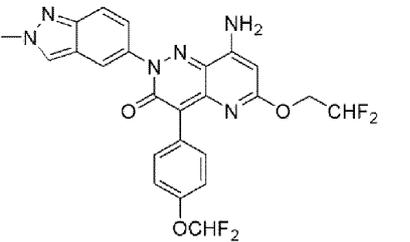
119		177	
120		178	
121		179	
122		180	
123		181	
124		182	

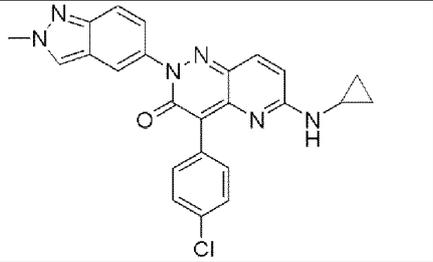
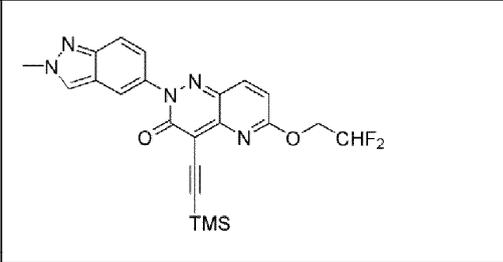
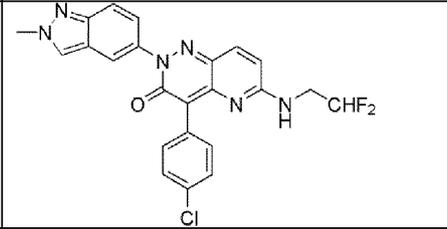
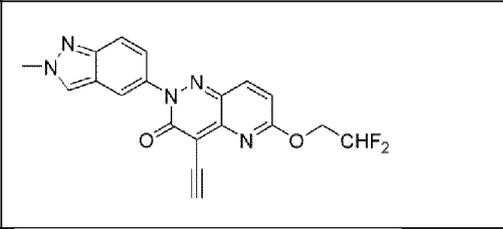
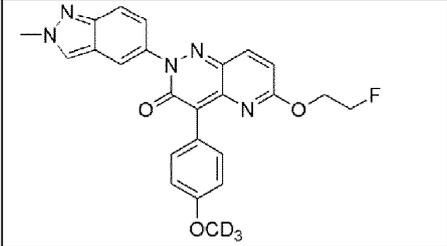
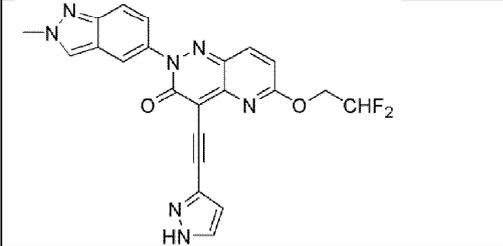
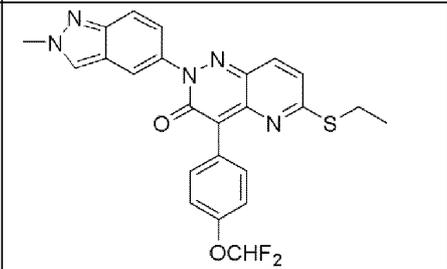
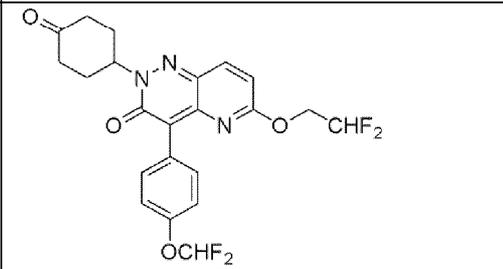
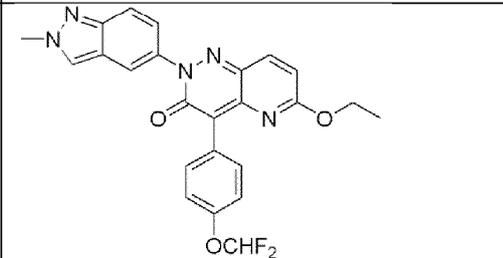
125		183	
126		184	
127		185	
128		186	
129		187	
130		188	

131		189	
132		190	
133		191	
134		192	
135		193	
136		194	

137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	
142		200	

143		201	
144		202	
145		203	
146		204	
147		205	
148		206	

149		207	
150		208	
151		209	
152		210	
153		211	
154		212	

155		213	
156		214	
157		215	
158		216	
		217	

Аспект 25. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из аспектов 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Аспект 26. Способ лечения рака у страдающего от него субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества МТ2А ингибитора с согласно любому из аспектов 1-24.

Аспект 27. Способ согласно аспекту 26, где рак представляет собой рак с удаленной МТАР.

Аспект 28. Способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) в клетке, включающий введение в клетку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из аспектов 1-24.

Аспект 29. Способ согласно аспекту 28, где клетка находится в субъекте.

Аспект 30. Способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения или его соли согласно любому из аспектов 1-24.

Аспект 31. Способ лечения рака у страдающего от него субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из аспектов 1-24.

Аспект 32. Способ согласно аспекту 31, где рак представляет собой рак с удаленной МТАР.

Аспект 33. Способ согласно любому из аспектов 26, 27, 31 и 32, где рак выбран из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнных

желез, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почек, карциномы паренхимы почек, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, карциномы хориона, карциномы поджелудочной железы, карциномы простаты, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфатического лейкоза (ALL), хронического лимфатического лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

Аспект 34. Способ согласно аспекту 31 или 32, где рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легких, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака груди.

Аспект 35. Способ согласно аспекту 34, где рак представляет собой рак легких, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легких.

Аспект 36. Способ согласно аспекту 34, где рак представляет собой рак головного мозга, выбранный из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

Аспект 37. Способ согласно аспекту 34, где рак представляет собой тройной отрицательный рак груди (TNBC).

Аспект 38. Способ согласно аспекту 34, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

Аспект 39. Способ лечения рака у страдающего от него субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтгидроадеозинфосфориллазы (MTAP), отсутствием гена MTAP или пониженным функционированием белка MTAP по сравнению с видами рака, где присутствует и/или полностью функционирует ген или белок MTAP, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из аспектов 1-24.

Аспект 40. Соединение согласно любому из аспектов 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль для ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM).

Аспект 41. Соединение согласно любому из аспектов 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака у страдающего от него субъекта.

Аспект 42. Соединение согласно аспекту 41, где рак представляет собой рак с удаленной MTAP.

Аспект 43. Соединение согласно аспекту 41 или 42, где рак выбран из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнных желез, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почек, карциномы паренхимы почек, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, карциномы хориона, карциномы поджелудочной железы, карциномы простаты, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфатического лейкоза (ALL), хронического лимфатического лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

Аспект 44. Соединение согласно аспекту 41 или 42, где рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легких, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака груди.

Аспект 45. Соединение согласно аспекту 44, где рак представляет собой рак легких, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легких.

Аспект 46. Соединение согласно аспекту 44, где рак представляет собой тройной отрицательный рак груди (TNBC).

Аспект 47. Соединение согласно аспекту 44, где рак представляет собой рак головного мозга, вы-

бранный из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

Аспект 48. Соединение согласно любому из аспектов 41-43, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

Примеры

Настоящее изобретение будет более полно понятно со ссылкой на следующие примеры. Примеры не следует, однако, интерпретировать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Список единиц и терминов:

безводн. - безводный,

водн. - водный,

мин - минута (минут),

мл - миллилитр,

ммоль - миллимоль (миллимоли),

моль - моль (моли),

MS - масс-спектрометрия,

ЯМР - ядерный магнитный резонанс,

ТСХ - тонкослойная хроматография,

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография,

RT(г.т) - комнатная температура,

ЯМР - спектры,

Гц - Герц,

δ - химический сдвиг,

J - константа связывания,

s - синглет,

d - дуплет,

t - триплет,

кв - квартет,

m - мультиплет,

уш - уширенный,

квд - квартет дуплетов,

дквин - дуплет квинтетов,

дд - дуплет дуплетов,

дт - дуплет триплетов.

Растворители и реагенты:

CHCl₃ - хлороформ,

DCM - дихлорметан,

DMF - диметилформамид,

Et₂O - диэтиловый эфир,

EtOH - этиловый спирт,

EtOAc - этилацетат,

EA - этилацетат,

MeOH - метиловый спирт,

MeCN - ацетонитрил,

PE - петролейный эфир,

THF - тетрагидрофуран,

AcOH - уксусная кислота,

HCl - хлористоводородная кислота,

H₂SO₄ - серная кислота,

NH₄Cl - хлорид аммония,

KOH - гидроксид калия,

NaOH - гидроксид натрия,

K₂CO₃ - карбонат калия,

Na₂CO₃ - карбонат натрия,

TFA - трифторуксусная кислота,

Na₂SO₄ - сульфат натрия,

NaBH₄ - боргидрид натрия,

NaHCO₃ - бикарбонат натрия,

LiHMDS - гексаметилдисилиамид лития,

NaHMDS - гексаметилдисилиамид натрия,

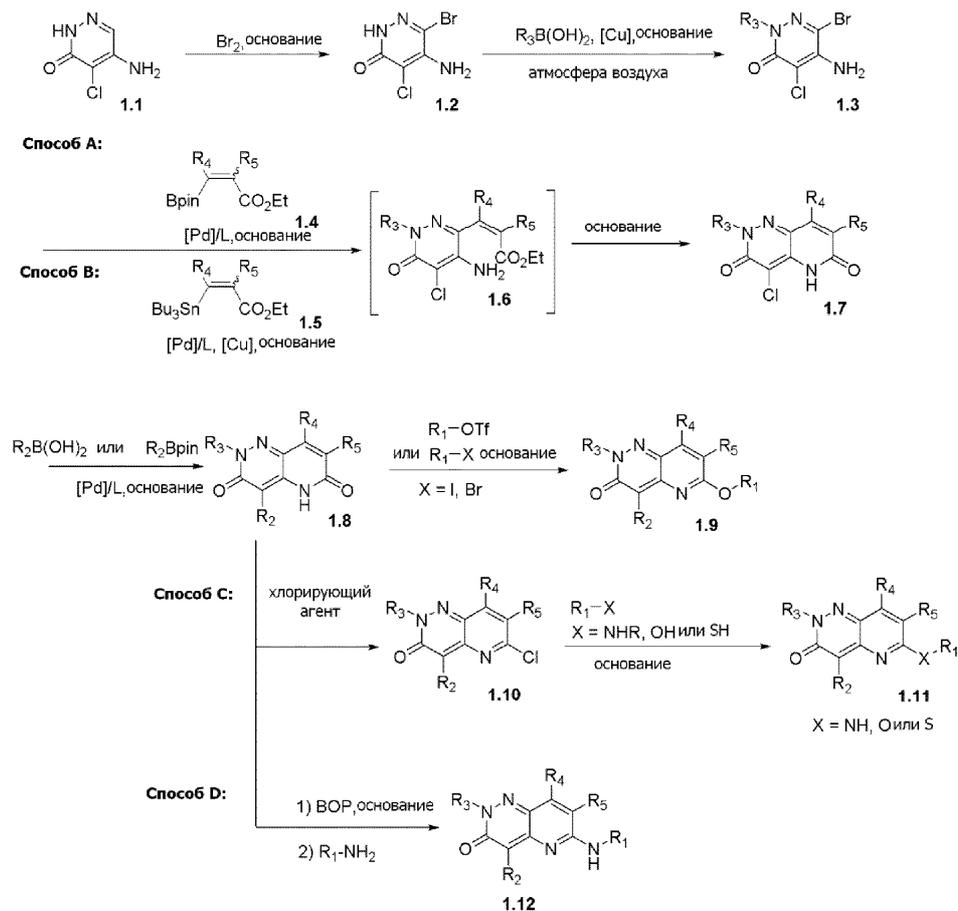
LAH - алюмогидрид лития,

NaBH₄ - боргидрид натрия,
 LDA - диизопропиламид лития,
 Et₃N - триэтиламин,
 DMAP - 4-(диметиламино)пиридин,
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,
 NH₄OH - гидроксид аммония,
 EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид,
 HOBT - 1-гидроксибензотриазол,
 HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетра-метилуруния,
 Xphos - 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил,
 BINAP - 2,2'-бис-(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил.

Общая экспериментальная часть

В следующих примерах реагенты и растворители получали из коммерческих источников (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и применяли без дополнительной очистки, если не указано иное. Флэш-хроматографию выполняли на Ez Purifier III, применяя колонку с частицами силикагеля размером 200-300 меш. Пластины для аналитической и препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ) - HSGF 254 (толщина 0,15-0,2 мм, Shanghai Anbang Company, Китай). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на приборе Bruker AMX-400 ЯМР (Bruker, Швейцария). Химические сдвиги указаны в миллионных долях (ppm, δ) относительно тетраметилсилана. Масс-спектры получали с ионизацией электрораспылением (ESI) на масс-спектрометре Waters LCT TOF (Waters, США). Хроматограммы ВЭЖХ получали жидкостной хроматографией на Agilent 1200 (Agilent, США, колонка: Ultimate 4,6 мм×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил). Микроволновые реакции проводили на микроволновом синтезаторе Initiator 2.5 (Biotage, Швеция).

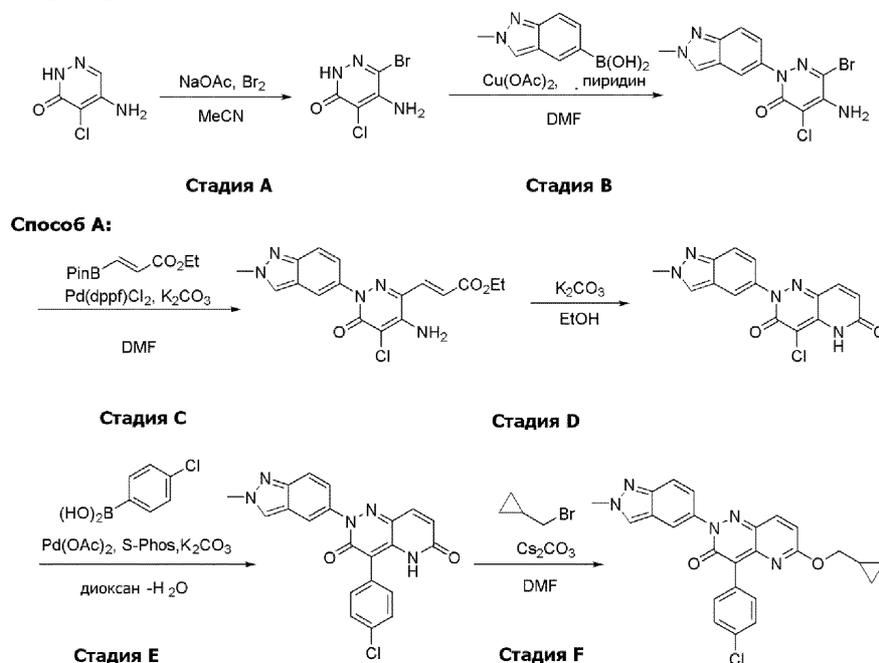
Общий способ I:



Соединения структуры 1.9, 1.11 и 1.12 получали по схеме, показанной как общий способ I. Исходя из пиразинона 1.1, применяли электрофильное бромирование, получая гетероциклический бромид 1.2. Требуемую R₃ группу вводили, применяя конденсацию Чана-Лама, получая соединение 1.3. На данной стадии, требуемые R₄ и R₅ группы вводили, применяя или реакцию перекрестного сочетания Сузуки с реагентом 1.4 (способ А), или кросс сочетание по Стилле с реагентом 1,5 (способ В). Полученное в результате промежуточное соединение 1,6 циклизовали до требуемого бициклического остова 1.7 в основ-

ных условиях. Требуемую R₂ группу вводили, применяя реакцию перекрестного сочетания Сузуки, получая соединение 1.8. Затем соединение 1.8 алкилировали, вводя требуемую R₁ группу и получая конечные соединения структуры 1.9. Альтернативно, соединение 1.8 хлорировали, получая арилхлорид 1.10, и требуемую R₁ вводили нуклеофильным ароматическим замещением, получая конечные соединения структуры 1.11 (способ С). Альтернативно, соединение 1.8 активировали, применяя BOP, и требуемую N-соединенную R₁ вводили нуклеофильным ароматическим замещением, получая конечные соединения структуры 1.12 (способ D).

Получение примера 101 общим способом I (способ А):



Стадия А: 5-амино-6-бром-4-хлорпирозин-3(2H)-он.

К суспензии 5-амино-4-хлорпирозин-3(2H)-она (1,2 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) и NaOAc (0,74 г, 9,1 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (40 мл) добавляли Br₂ (1,45 г, 9,1 ммоль, 1,1 экв.) при 80°C в течение 5 мин шприцом. Полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение дополнительного 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, разбавляли ледяной H₂O (20 мл), полученный в результате белый осадок фильтровали, и остаток на фильтре собирали и сушили при пониженном давлении, получая 5-амино-6-бром-4-хлорпирозин-3(2H)-он (1,48 г, 80% выход) в виде белого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 224, 226 [M+H]⁺.

Стадия В: 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пирозин-3(2H)-он.

К суспензии 5-амино-6-бром-4-хлорпирозин-3(2H)-она (590 мг, 2,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли (2-метил-2H-индазол-5-ил)бороновую кислоту (555 мг, 3,15 ммоль, 1,2 экв.), Cu(OAc)₂ (478 мг, 2,63 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин (422 мкл, 5,26 ммоль, 2,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 50 °C (атмосфера воздуха) в течение 8 ч, и реакцию контролировали ТСХ. После завершения, реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл), полученную в результате суспензию перемешивали дополнительные 30 мин, осадок собирали и промывали ледяной H₂O (30 мл×3) и сушили при пониженном давлении, получая 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пирозин-3(2H)-он (770 мг, 82% выход) в виде серо-белого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 354, 356 [M+H]⁺.

Стадия С: этил (E)-3-(4-амино-5-хлор-1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропирозин-3-ил)акрилат.

К раствору 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пирозин-3(2H)-она (500 мг, 1,41 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли этил (E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилат (350 мг, 1,55 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (103 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (389 мг, 2,82 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая этил (E)-3-(4-амино-5-хлор-1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропирозин-3-ил)акрилат (316 мг, 60% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 374 [M+H]⁺.

Стадия D: 4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиродо[3,2-с]пирозин-3,6(2H,5H)дион.

К раствору этил (E)-3-(4-амино-5-хлор-1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропирозин-3-ил)акрилата (400 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли K₂CO₃ (295 мг, 2,14 ммоль, 2,0 экв.)

при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Затем, добавляли ледяную воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион (319 мг, 85% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 328 [M+H]⁺.

Стадия Е: 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион.

Раствор 4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона (1 г, 3,05 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлорфенил)бороновой кислоты (954 мг, 6,1 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (68 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.), S-Phos (251 мг, 0,61 ммоль, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (1,26 г, 9,15 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/H₂O (110 мл, 10/1, об/об) перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Добавляли ледяную воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион (700 мг, 57% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS: m/z 404 [M+H]⁺.

Стадия F: 4-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он.

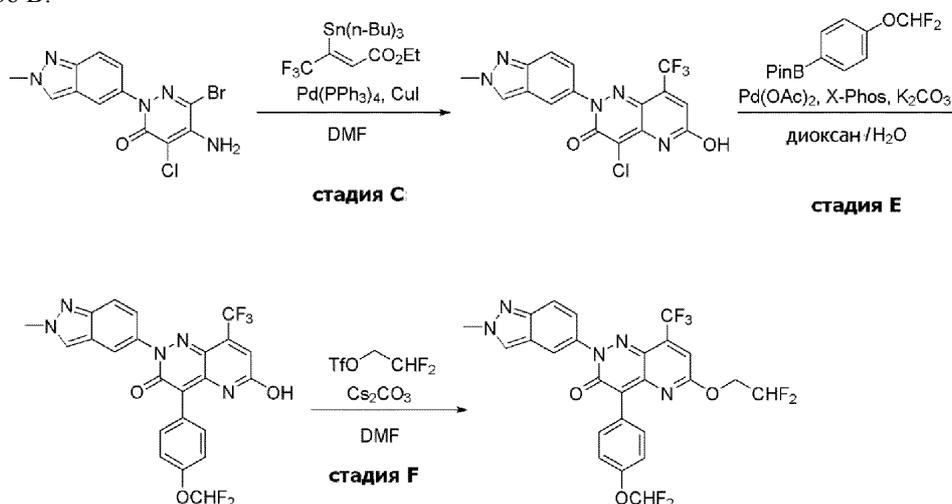
Раствор 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона (200 мг, 0,495 ммоль, 1,0 экв.), (бромметил)циклопропана (0,2 мл, 2,0 ммоль, 4,0 экв.), Cs₂CO₃ (484 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали преп-ВЭЖХ, получая 4-(4-хлорфенил)-6-(циклопропилметокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (пример 101).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,55 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 4,21 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,36-1,19 (м, 1H), 0,64-0,57 (м, 2H), 0,37-0,33 (м, 2H).

LC-MS (ESI): m/z 458 [M+H]⁺.

Получение примера 102 общим способом I (способ B).

Способ B:



Стадия С: 4-хлор-6-гидрокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(трифторметил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он.

Раствор 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридазин-3(2Н)-она (1 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), этил (Z)-4,4,4-трифтор-3-(трибутилстаннил)бут-2-еноата (ссылка: Synlett, 2012, 23, 755-759) (2,6 г, 5,6 ммоль, 2,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (655 мг, 0,567 ммоль, 0,2 экв.) и CuI (216 мг, 1,13 ммоль, 0,4 экв.) в DMF (10 мл) в атмосфере N₂ перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили CsF (насыщ. водн.) (30 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 мин, полученную в результате суспензию фильтровали, осадок собирали и растирали с EtOAc (20 мл), получая 4-хлор-6-гидрокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(трифторметил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (800 мг, 71% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 396 [M+H]⁺.

6-(2,2-Дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(трифторметил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (пример 102) получали из 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната общим способом I (стадия Е, F).

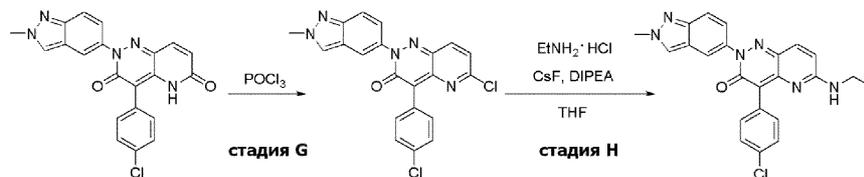
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,56 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,50 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (т, J_{HF}=73,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,43 (тд,

$J_{\text{HF}}=54,0$ Гц, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,63 (тд, $J_{\text{HF}}=14,8$ Гц, $J=2,8$ Гц, 2H), 4,25 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 568 $[M+H]^+$.

Получение примера 103 общим способом I (способ C).

Способ C:



Стадия G: 6-хлор-4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он.

Раствор 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3,6(2H,5H)диона (100 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в POCl_3 (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Избыток POCl_3 удаляли при пониженном давлении, и остаток выливали аккуратно в охлажденный на льду NaHCO_3 (насыщ. водн.) (10 мл), полученную в результате смесь экстрагировали DCM (10 мл×3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-хлор-4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (60 мг, 57% выход) в виде красного твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 422 $[M+H]^+$.

Стадия H: 4-(4-хлорфенил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он.

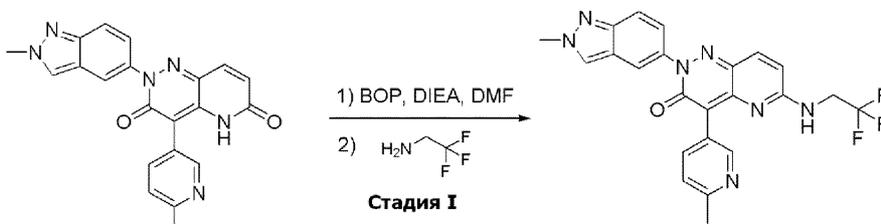
Раствор 6-хлор-4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (60 мг, 0,142 ммоль, 1,0 экв.), гидрохлорида этиламина (58 мг, 0,71 ммоль, 5,0 экв.), CsF (108 мг, 0,71 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (92 мг, 0,71 ммоль, 5,0 экв.) в THF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали преп-ВЭЖХ, получая 4-(4-хлорфенил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (пример 103).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,46 (с, 1H), 8,34 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 3H), 6,79 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,37-3,30 (м, 2H), 1,15 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$.

Получение примера 301 общим способом I (способ D).

Способ D:



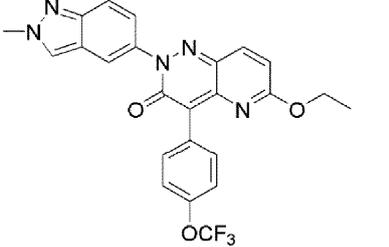
Стадия I: 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (пример 301).

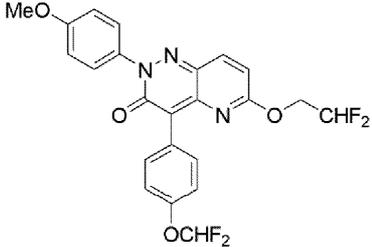
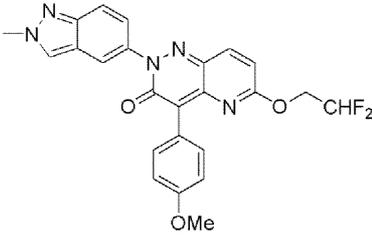
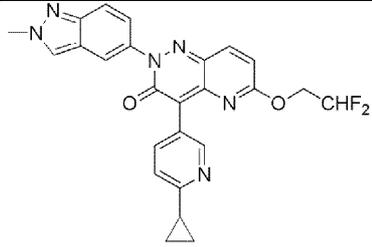
К раствору 6-гидрокси-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), BOP (173 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIEA (0,13 мл, 0,78 ммоль, 3,0 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (0,06 мл, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. После завершения, реакцию гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (пример 301).

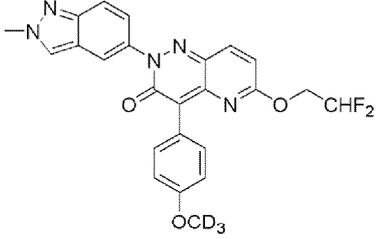
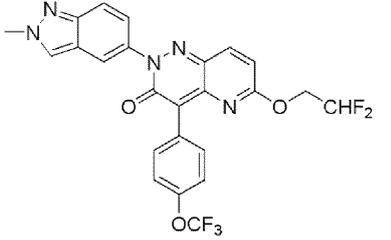
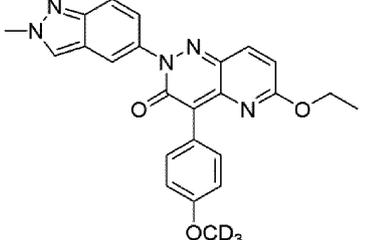
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,86 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,02 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,30-4,22 (м, 2H), 4,21 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

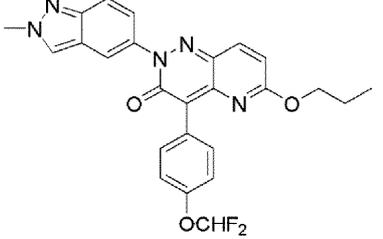
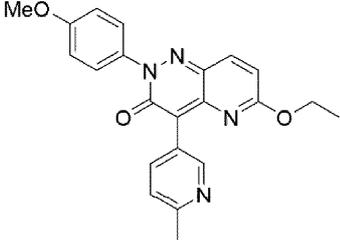
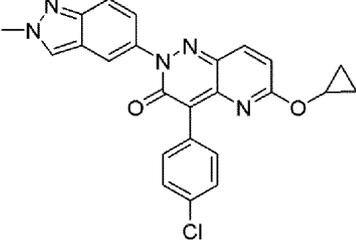
LC-MS (ESI): m/z 466 $[M+H]^+$.

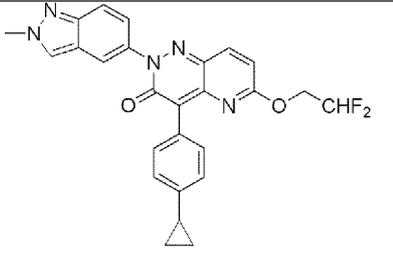
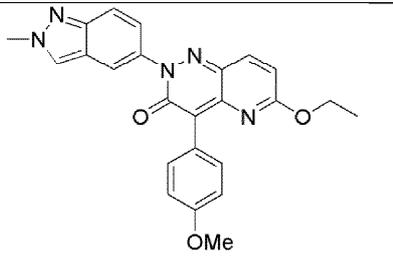
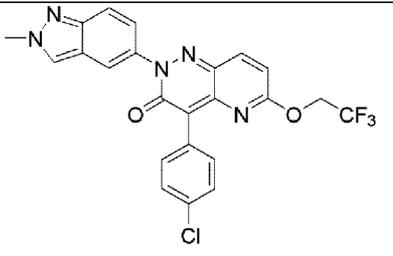
Способ, приведенный выше для общего способа I (способ A) применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

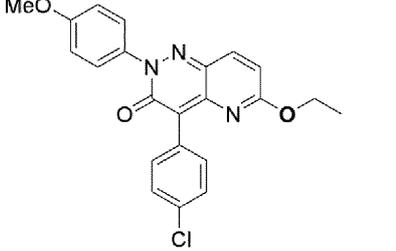
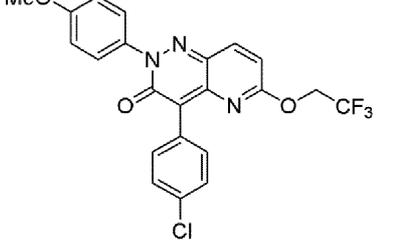
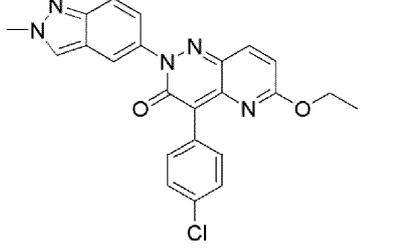
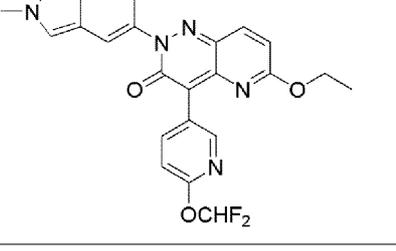
Соединение №.	Структура	Характеристики
Пример 104	 <p data-bbox="491 555 890 672">6-этоксипиридо[3,4-б]пиридин-3(2H)-он-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(4-(трифторметокси)фенил)</p>	<p data-bbox="914 286 1294 315">LC-MS (ESI): m/z 482,1 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="914 331 1294 672">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

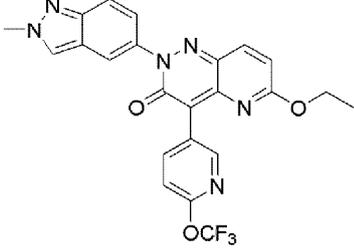
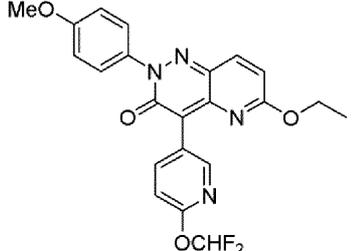
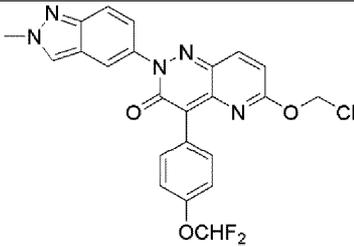
	2-с]пиразин-3(2H)-он	
Пример 105	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-метоксифенил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 476,1 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (т, J_{HF}=73,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,36 (т, J_{HF}=54,4 Гц, 1H), 4,55 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=2,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H).</p>
Пример 106	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 464,2 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,05 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (т, J_{HF}=54,4 Гц, 1H), 4,60 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, J=2,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).</p>
Пример 107	 <p>4-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 475,2 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,42 (тт, J_{HF}=54,5 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,62 (тд, J_{HF}=15,2, J=3,2 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,04-0,98 (м, 4H).</p>

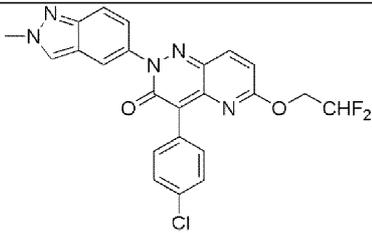
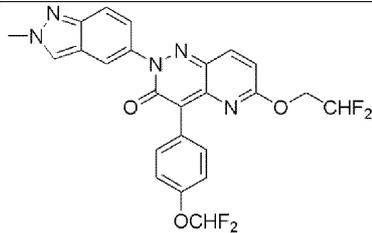
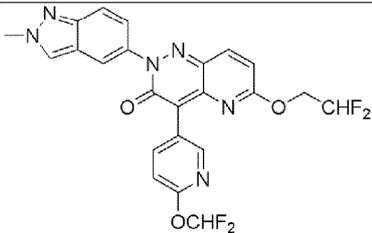
<p>Пример 108</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(метокси-d₃)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,60 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>
<p>Пример 109</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(4-(трифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 518,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,51 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,39 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,58 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
<p>Пример 110</p>	 <p>6-этокси-4-(4-(метокси-d₃)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 431,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,35 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,33 (т, J=6,8 Гц, 3H).</p>

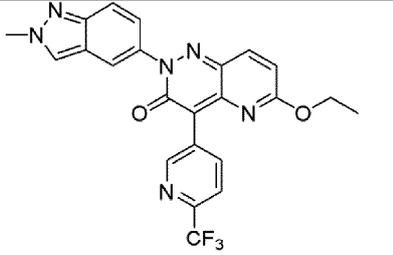
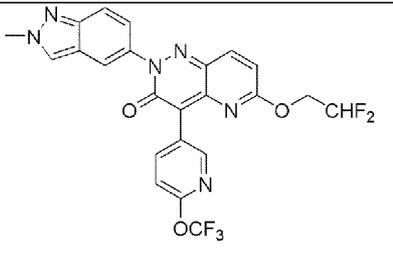
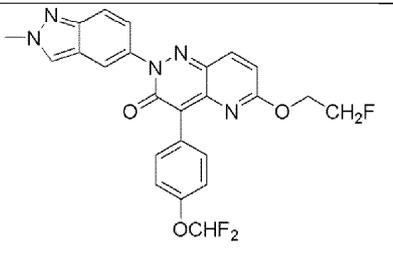
<p>Пример 111</p>	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-прогорупиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,25 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,72 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 0,92 (т, J=7,6 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 112</p>	 <p>6-этоксид-2-(4-метоксифенил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 389,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=7,2 Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 113</p>	 <p>4-(4-хлорфенил)-6-циклоргору-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 444,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,51 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=6,8 Гц, 1,6 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=8,8 Гц, 1,6Hz, 1H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 4,29 (с, 3H), 0,91-0,83 (м, 4H).</p>

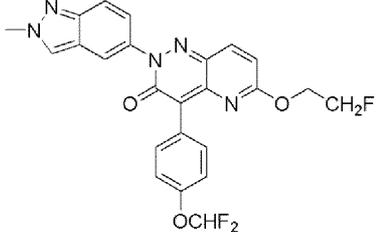
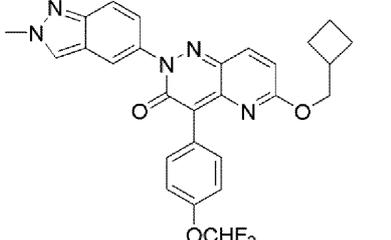
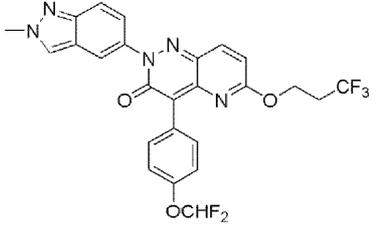
<p>Пример 114</p>	 <p>4-(4-циклопропилфенил)-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиродо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 474,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 3H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,58 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,77-0,70 (м, 2H).</p>
<p>Пример 115</p>	 <p>6-этоксид-4-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиродо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,35 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 116</p>	 <p>4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксид)пиродо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,11 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,99 (кв, J_{HF}=8,9 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>

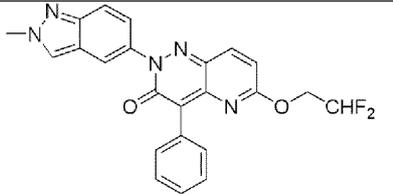
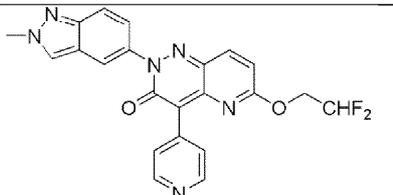
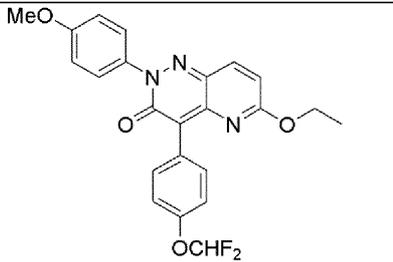
Пример 117	 <p>4-(4-хлорфенил)-6-этокси-2-(4-метоксифенил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 408,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,95 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,93 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H).</p>
Пример 118	 <p>4-(4-хлорфенил)-2-(4-метоксифенил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 462,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,09 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,14-7,07 (м, 3H), 4,98 (кв, J_{HF}=8,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H).</p>
Пример 119	 <p>4-(4-хлорфенил)-6-этокси-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 432,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,7 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=9,1 Гц, 1,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,34 (кв, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3H).</p>
Пример 120	 <p>4-(4-(дифлуорметил)пирidin-2-ил)-6-этокси-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 465,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,70 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (дд, J=8,5 Гц, 2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,7 Гц, 2H), 7,82 (т, J_{HF}=72,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,1 Гц,</p>

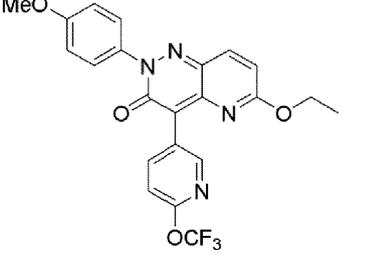
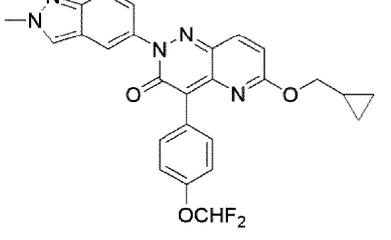
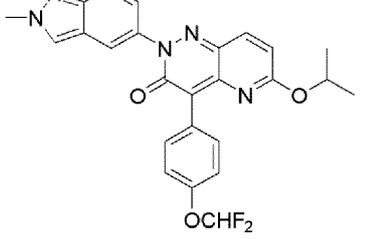
	4-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-этокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он	1H), 7,49 (дд, J=9,0 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,38 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).
Пример 121	 <p>6-этокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 483,1 [M+H]+. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,49-8,42 (м, 1H), 8,04 (д, J=9,3 Гц, 2H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H).
Пример 122	 <p>4-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-этокси-2-(4-метоксифенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 441,1 [M+H]+. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,6 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,80 (т, J _{HF} =72 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,97 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,35 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).
Пример 123	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридо[3,2-</p>	LC-MS (ESI): m/z 518,1 [M+H]+. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J _{HF} =72,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J _{HF} =8,8 Гц, 2H), 7,11 (д, J=9,4 Гц, 1H), 5,00 (кв, J=9,0 Гц, 2H),

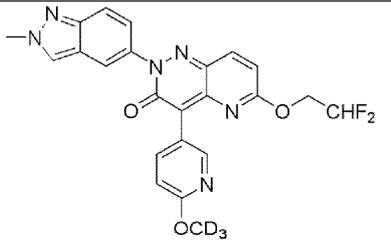
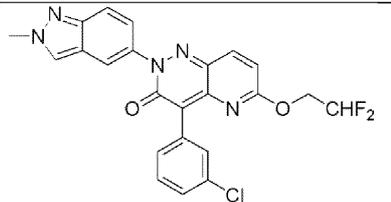
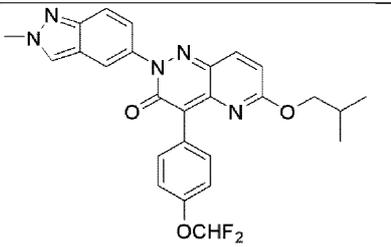
	с]пиразин-3(2Н)-он	4,22 (с, 3Н).
Пример 124	 <p>4-(4-хлорфенил)-6-(2,2-дифторэтоксн)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 468,0 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1Н), 8,07 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 6,38 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,23 (с, 3Н).</p>
Пример 125	 <p>6-(2,2-дифторэтоксн)-4-(4-(дифформетоксн)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 500,0 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1Н), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,46 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,06 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,22 (с, 3Н).</p>
Пример 126	 <p>6-(2,2-дифторэтоксн)-4-(6-(дифформетоксн)пиридин-3-ил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 501,0 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,34 (дд, J=8,4 Гц, 2,4 Гц, 1Н), 8,09 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,80 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 7,20 (д, 1Н), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,41 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,61 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,22 (с, 3Н).</p>

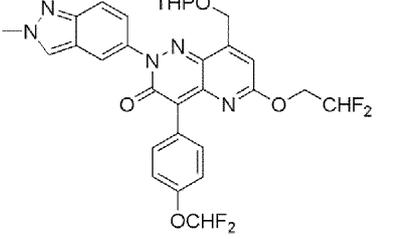
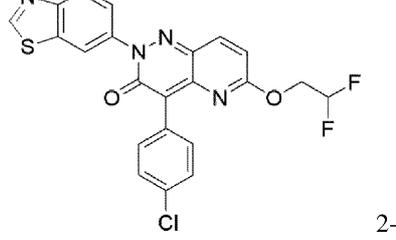
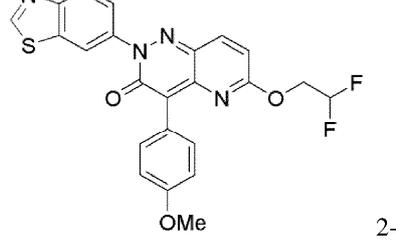
<p>Пример 127</p>	 <p>6-этокси-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H]+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,15 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,49 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,06-8,02 (м, 3H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,35 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 128</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-(трифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 519,0 [M+H]+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,43 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,60 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>
<p>Пример 129</p>	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(2-фторэтокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 482,0 [M+H]+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,03-8,01 (м, 2H), 7,86 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,70-4,69 (м, 1H), 4,58-4,56 (м, 1H), 4,51-4,49 (м, 1H), 4,22 (с, 3H).</p>

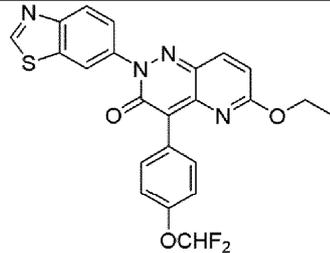
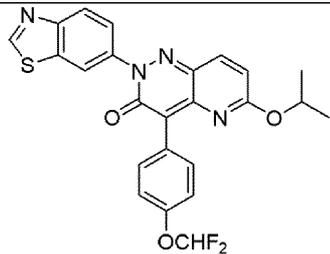
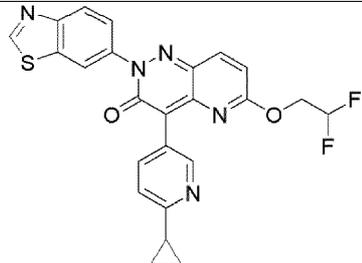
<p>Пример 130</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 465,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,64 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,42 (т, J_{HF}=54,4 Гц, 1H), 4,62 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, J= 2,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,93 (с, 3H).</p>
<p>Пример 131</p>	 <p>6-(циклобутилметокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 504,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=13,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,30 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,8-2,63 (м, 1H), 2,11-1,97 (м, 2H), 1,92-1,70 (м, 4H).</p>
<p>Пример 132</p>	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропоху)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 532,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,51 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=72,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,53 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,87-2,75 (м, 2H).</p>

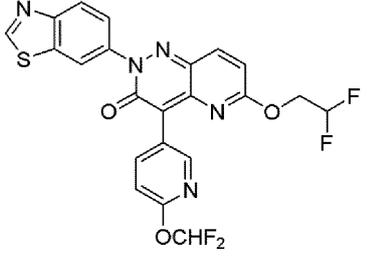
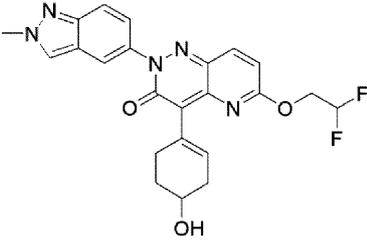
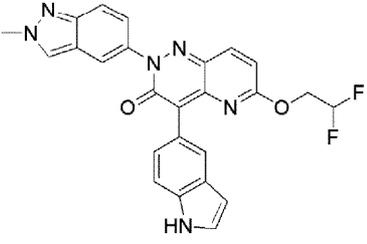
<p>Пример 133</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-фенилпиридо[3,2-с]пирозин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 434,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 4H), 7,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,39 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,56 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,6 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>
<p>Пример 134</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-(пиридин-4-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 435,0 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,67 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,0 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>
<p>Пример 135</p>	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этокси-2-(4-метоксифенил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 440,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,15 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,39 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

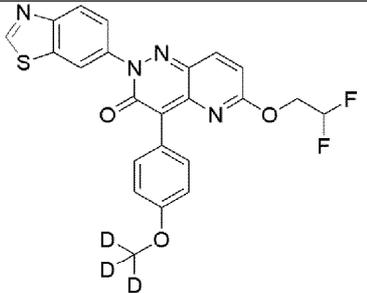
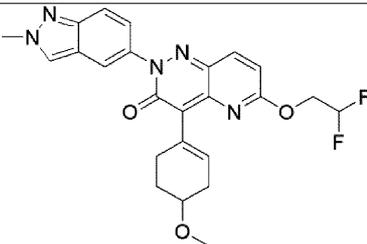
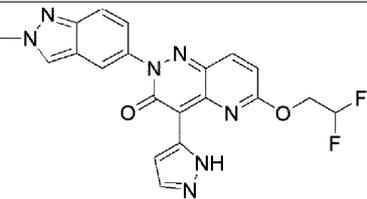
<p>Пример 136</p>	 <p>6-этоксн-2-(4-метокснфеннл)-4-(6-(трнфторметоксн)пнрнदन-3-нл)пнрндо[3,2-с]пнрнзн-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 459,1 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,40 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 4,34 (кв, J=7,2 Гц, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3Н).</p>
<p>Пример 137</p>	 <p>6-(цнклопропнлметоксн)-4-(4-(днфторметоксн)феннл)-2-(2-метнл-2Н-нндзол-5-нл)пнрндо[3,2-с]пнрнзн-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 490,2 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1Н), 8,00 (дд, J=2,0 Гц, 0,8 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 4,15 (д, J=7,2 Гц, 2Н), 1,28-1,08 (м, 1Н), 0,62-0,42 (м, 2Н), 0,32-0,13 (м, 2Н).</p>
<p>Пример 138</p>	 <p>4-(4-(днфторметоксн)феннл)-6-нзопропоксн-2-(2-метнл-2Н-нндзол-5-нл)пнрндо[3,2-с]пнрнзн-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1Н), 8,00 (дд, J=2,0 Гц, 0,8 Гц, 1Н), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,90 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 5,23-5,08 (м, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 1,30 (д, J=6,0 Гц, 6Н).</p>

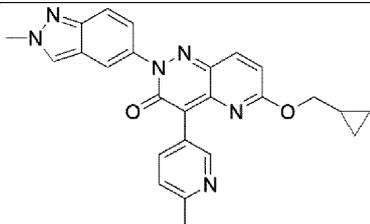
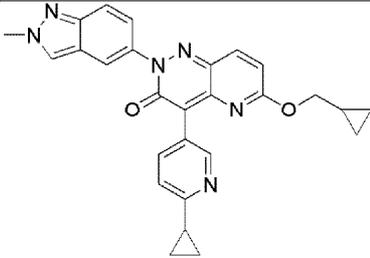
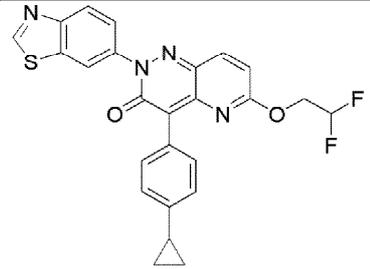
<p>Пример 139</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокс)-4-(6-(метокси-d₃)пиридин-3-ил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 468,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,64 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,62 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>
<p>Пример 140</p>	 <p>4-(3-хлорфенил)-6-(2,2-дифторэтокс)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48-7,46 (м, 3H), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,40 (т, J_{HF}=54,4 Гц, 1H), 4,58 (т, J_{HF}=14,0 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>
<p>Пример 141</p>	 <p>4-(4-(диформетокси)фенил)-6-изобутокс-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 492,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,09 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,10-1,98 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,7 Гц, 6H).</p>

<p>Пример 142 (полученный, применя (Е)- метил 4- (тетрагидро- 2Н-пиран-2- илокси)-3- (4,4,5,5- тетрамethyl- 1,3,2- диоксаборола н-2-ил)бут-2- еноат (ссылка: Tetrahedron 2012, 68, 3444- 3449)</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4- (дифторметокси)фенил)-2-(2- метил-2Н-индазол-5-ил)-8- (((тетрагидро-2Н-пиран-2- ил)окси)метил)пиридо[3,2- с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 614,0 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,51 (с, 1Н), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,48 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 6,95 (с, 1Н), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,98 (д, J=16,4 Гц, 1Н), 4,83 (д, J=16,4 Гц, 2Н), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,23 (с, 3Н), 3,79-3,74 (м, 1Н), 3,49-3,40 (м, 1Н), 1,83-1,45 (м, 6Н).</p>
<p>Пример 143</p>	 <p>(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4- хлорфенил)-6-(2,2- дифторэтокси)пиридо[3,2- с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,55 (с, 1Н), 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,26 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 7,92-7,79 (м, 3Н), 2- 7,60-7,47 (м, 2Н), 7,11 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 6,42 (тт, J=54,3, 3,3 Гц, 1Н), 4,61 (тд, J=15,2, 3,3 Гц, 2Н).</p>
<p>Пример 144</p>	 <p>(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(2,2- дифторэтокси)-4-(4- метоксифенил)пиридо[3,2-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,54 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,03 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 7,94-7,70 (м, 3Н), 7,12-6,96 2- (м, 3Н), 6,42 (т, J=54,3 Гц, 1Н), 4,61 (тд, J=15,2, 3,3 Гц, 2Н), 3,83 (с, 3Н).</p>

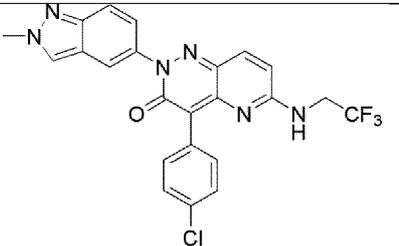
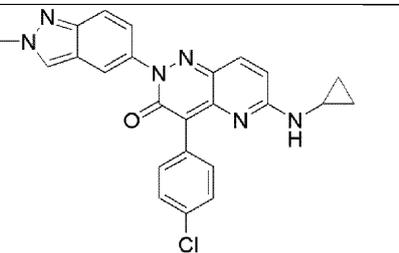
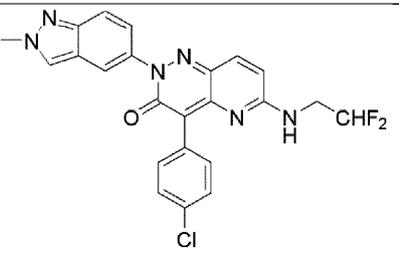
	с]пиразин-3(2H)-он	
Пример 145	 <p>2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этоксипиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,53 (с, 1H), 8,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,91-7,80 (м, 3H), 7,35 (т, J=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).</p>
Пример 146	 <p>2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-изопропоксипиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 481 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,53 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,83 (м, 3H), 7,35 (т, J=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=9,4 Гц, 1H), 5,16 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,2 Гц, 6H).</p>
Пример 147	 <p>2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-(2,2-дифторэтоксипиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 478 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,59 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,18-8,02 (м, 2H), 7,90 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,46 (тт, J=54,3, 3,4 Гц, 1H), 4,66 (тд, J=15,1, 3,4 Гц, 2H), 2,23 (тт, J=7,7, 5,0 Гц, 1H), 1,10-0,98 (м, 4H).</p>

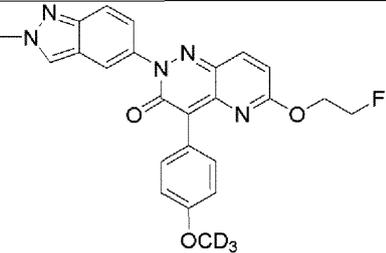
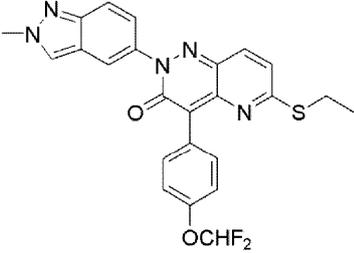
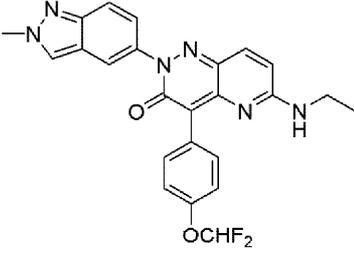
Пример 148	 <p>2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,54 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,80 (т, J=72,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,41 (тт, J=54,2, 3,3 Гц, 1H), 4,62 (тд, J=15,1, 3,4 Гц, 3H).</p>
Пример 149	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 454,2 (M+H)⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,47 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,46 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 5,86-5,80 (м, 1H), 4,74 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,71 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,19 (с, 3H), 3,92-3,79 (м, 1H), 2,51-2,41 (м, 3H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H).</p>
Пример 150	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(1H-индол-5-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 473,1 (M+H)⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,18 (уш с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 3H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,49-6,46 (м, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,8 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,56 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).</p>

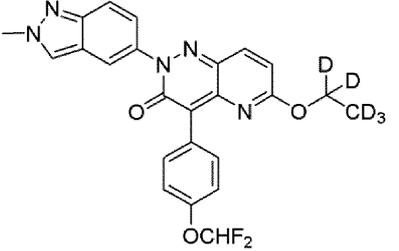
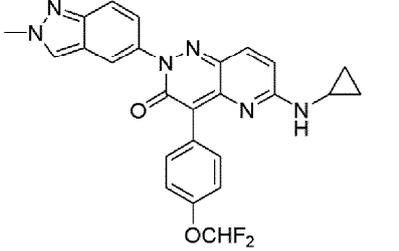
<p>Пример 151</p>	 <p>(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-метокси-d₃-фенил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 470,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,52 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,87-7,76 (м, 3H), 7,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,60 (тд, J=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 152</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 468,2 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,47 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,46 (тт, J_{HF}=56,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 5,88-5,82 (м, 1H), 4,71 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,61-2,41 (м, 3H), 2,21-2,09 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,72-1,58 (м, 1H).</p>
<p>Пример 153</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(1H-пирозол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (полученный из 4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)-дион и трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-</p>	<p>LC-MS: m/z 424,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,31 (уш с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,47 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,55 (тт, J_{HF}=54,0 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,92 (тд, J=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).</p>

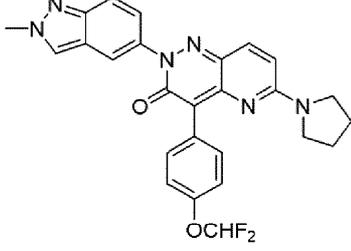
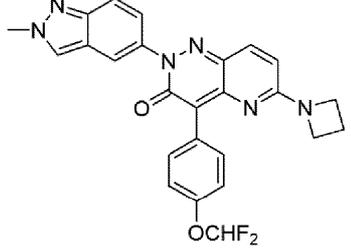
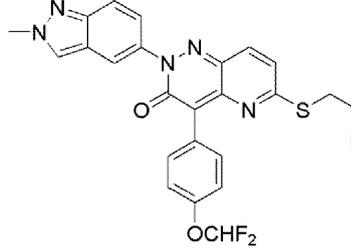
	1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилатную, затем удаление Вос TFA-DCM)	
Пример 302	 <p>6-(циклопропилметокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 439 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,07 (дд, J=8,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=2,0 Гц, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,16 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,27-1,17 (м, 1H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,33-0,25 (м, 2H).</p>
Пример 303	 <p>6-(циклопропилметокси)-4-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 465 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,03 (дд, J=8,1 Гц, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 4,16 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,25-1,21 (м, 1H), 1,05-0,93 (м, 4H), 0,59-0,47 (м, 2H), 0,33-0,22 (м, 2H).</p>
Пример 304	 <p>2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-циклопропилфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 477 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,53 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,7 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д,</p>
	2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-циклопропилфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он	<p>J=9,4 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,3 Гц, 1H), 4,59 (тд, J_{HF}=15,1 Гц, J=3,3 Гц, 2H), 2,07-1,90 (м, 1H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,84-0,64 (м, 2H).</p>

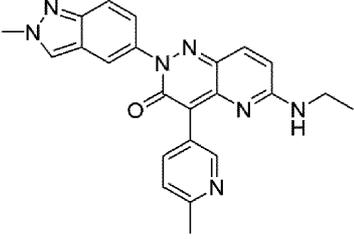
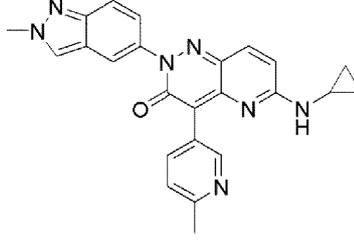
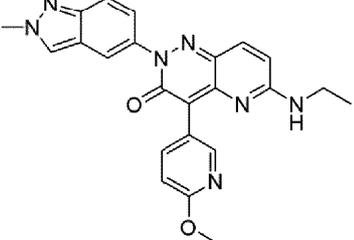
Способ, приведенный выше для общего способа I (способ C) применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

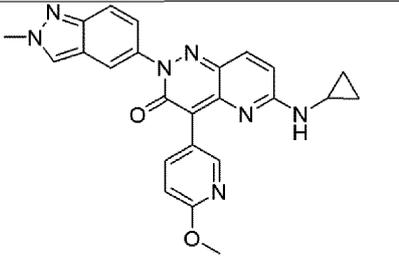
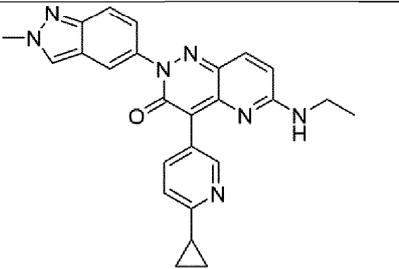
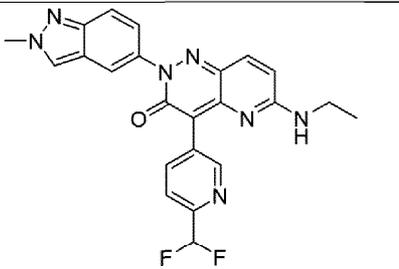
Соединение No.	Структура	Характеристики
Пример 154	 <p data-bbox="491 607 890 779">4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="922 338 1289 371">LC-MS (ESI): m/z 485,0 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="922 383 1289 685">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,83 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78-7,76 (м, 3H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 3H), 6,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 4,21 (с, 3H).</p>
Пример 155	 <p data-bbox="491 1055 890 1227">4-(4-хлорфенил)-6-(циклопропиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="922 779 1289 813">LC-MS (ESI): m/z 443,0 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="922 824 1289 1171">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 3H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 3H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,88-2,86 (м, 1H), 0,76-0,74 (м, 2H), 0,59-0,54 (м, 2H).</p>
Пример 156	 <p data-bbox="491 1503 890 1496">4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(дифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="922 1227 1289 1261">LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="922 1272 1289 1496">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,67 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H),</p>

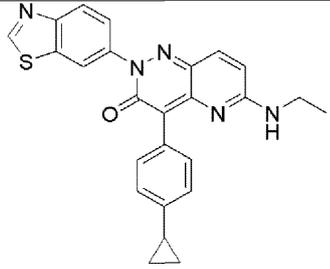
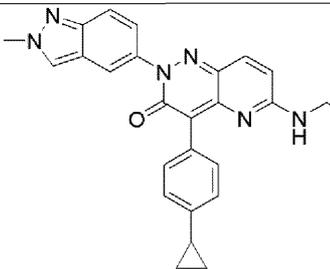
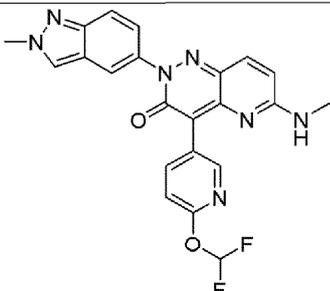
	4-(4-хлорфенил)-6-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он	7,45-7,41 (м, 3H), 6,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,17 (тт, J _{HF} =56,0 Гц, J=3,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,79-3,69 (м, 2H).
Пример 157	 <p>6-(2-фторэтокси)-4-(4-(метокси-d₃)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 449,0 [M+H] ⁺ . 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,00-7,98 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01-6,99 (м, 3H), 4,83 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,71 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,59 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,51 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H).
Пример 158	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(этилтио)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 480,2 [M+H] ⁺ . 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 3H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (т, J _{HF} =74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,08 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H).
Пример 159	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	LC-MS (ESI): m/z 463,0 [M+H] ⁺ . 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,32 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J _{HF} =74,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,45-3,21 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H).

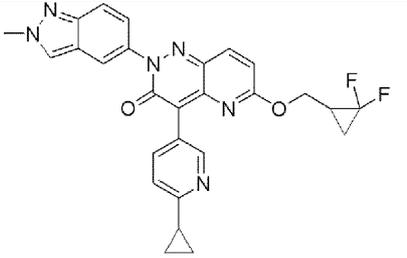
Пример 160	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 517,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,80 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,77 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 4,21 (с, 3H).</p>
Пример 161	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(этоксид-5)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 469,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H).</p>
Пример 162	 <p>6-(циклопропиламино)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 475,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,47 (с, 1H), 8,42 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,95 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,89-2,86 (м, 1H) 0,77-0,73 (м, 2H), 0,58-0,54 (м, 2H).</p>

<p>Пример 163</p>	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J=74,3 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 7,06 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,64 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,99 (п, J=6,2 Гц, 2H), 1,89 (п, J=6,4 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 164</p>	 <p>6-(азетидин-1-ил)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 1H), 7,94 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 7,70 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,42 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (т, J=74,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 4,21 (с, 3H), 4,14-4,04 (м, 2H), 2,34 (h, J=7,3 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 165</p>	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)тио)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 534,1 (M+H)⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,51 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,19 (кв, J=10,4 Гц, 2H).</p>

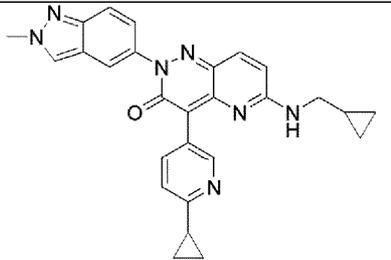
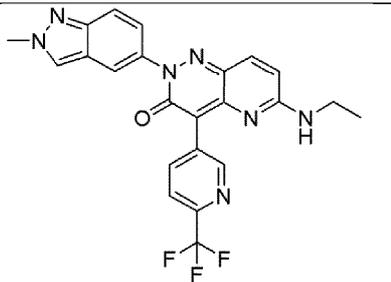
Пример 305	 <p>6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 412 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,36 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,21 (уш, 2H), 2,5 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
Пример 306	 <p>6-(циклопропиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 424 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,95 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,19 (дд, J=8,1 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 0,76-0,72 (м, 2H), 0,59-0,54 (м, 2H).</p>
Пример 307	 <p>6-(этиламино)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 428 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

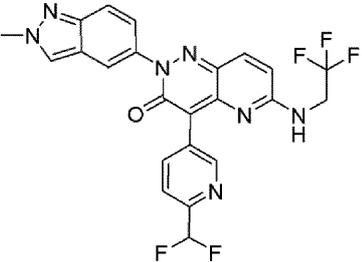
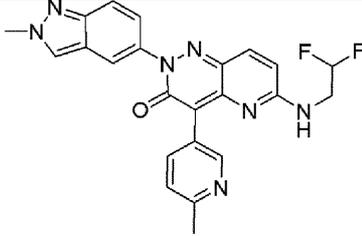
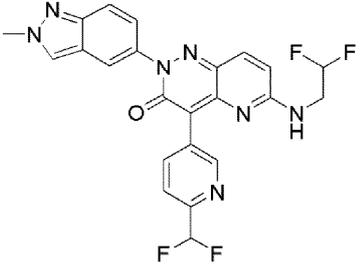
<p>Пример 308</p>	 <p>6-(циклопропиламино)-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 440 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,67 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 1,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 2,89-2,82 (м, 1H), 0,76-0,72 (м, 2H), 0,59-0,54 (м, 2H).</p>
<p>Пример 309</p>	 <p>4-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 438 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,1 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,24 (уш, 2H), 2,14-2,11 (м, 1H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,97-0,94 (м, 4H).</p>
<p>Пример 310</p>	 <p>4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 448 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06 (с, 1H), 8,52-8,43 (м, 2H), 8,38 (дд, J=8,1 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (т, J_{HF}=55,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,34 (уш, 2H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

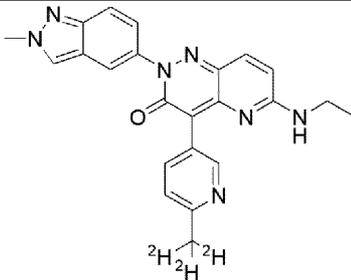
Пример 311	 <p>2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-циклопропилфенил)-6-(этиламино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 440 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,49 (с, 1H), 8,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,59 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,41 (уш, 2H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,02-0,91 (м, 2H), 0,76-0,62 (м, 2H).</p>
Пример 312	 <p>4-(4-циклопропилфенил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 437 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,45 (с, 1H), 8,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (т, J=9,3 Гц, 3H), 7,58 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,76 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,30 (уш, 2H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,02-0,90 (м, 2H), 0,77-0,64 (м, 2H).</p>
Пример 313	 <p>4-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 464 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,30 (дд, J=8,6 Гц, 2,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 1,12 (т, J_{HF}=73,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,34 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

Пример 314	 <p>4-(6-циклопропилпиадин-3-ил)-6-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 501 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 3H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,57-4,46 (м, 1H), 4,35-4,14 (м, 4H), 2,26-2,11 (м, 2H), 1,71-1,98 (м, 1H), 1,50-1,45 (м, 1H), 1,02-0,83 (м, 4H).</p>
------------	--	---

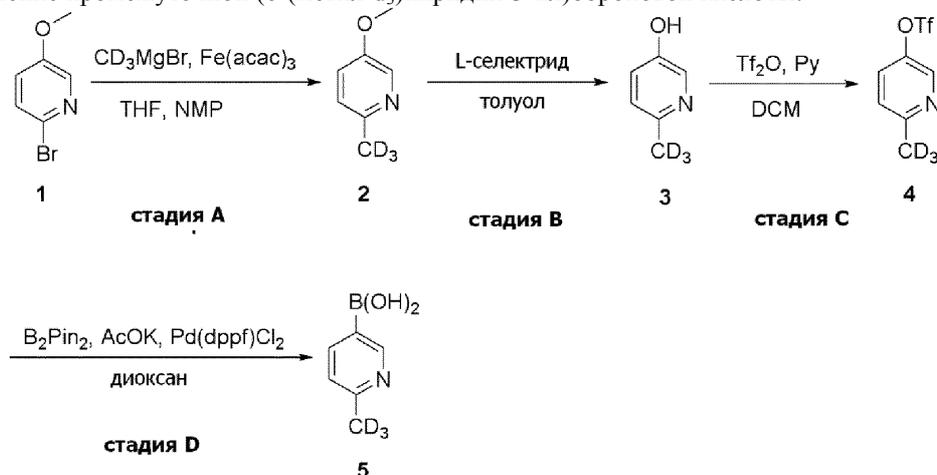
Способ, приведенный выше для общего способа I (способ D) применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

Соединение №.	Структура	Характеристики
Пример 315	 <p>6-((циклопропилметил)амино)-4-(6-циклопропилпиадин-3-ил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 464 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,48 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,00 (дд, J=8,1 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,2 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,20 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,12-0,86 (м, 5H), 0,50-0,36 (м, 2H), 0,22-0,09 (м, 2H).</p>
Пример 316	 <p>6-((циклопропилметил)амино)-4-(6-циклопропилпиадин-3-ил)-2-(2,2,2-трифтор-5-метилпиадин-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 466 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,15 (с, 1H), 8,53 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,2 Гц, 2H), 8,01-7,88 (м, 2H), 7,66 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (дд, J=9,2 Гц, 1,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,31</p>

	6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он	(уш, 2H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).
Пример 317	 <p>4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 502 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,33 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=9,1 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,92 (т, J_{HF}=55,2 Гц, 1H), 4,21 (с, 5H).</p>
Пример 318	 <p>6-((2,2-дифторэтил)амино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 448 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,73 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,15 (тт, J_{HF}=56,0 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,75 (т, J_{HF}=15,8 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H).</p>
Пример 319	 <p>6-(этиламино)-2-(2-метил-2H-</p>	<p>LC-MS: m/z 484 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,02 (с, 1H), 8,81 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,36 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,43</p>

	индазол-5-ил)-4-(6-(метил-d ₃)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он	(дд, J=9,1 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,00 (т, J _{HF} =55,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,16 (тт, J _{HF} =56,4 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,75 (т, J _{HF} =15,8 Гц, 2H).
Пример 320	 <p>6-(этиламино)-2-(2-(метил-d₃)индазол-5-ил)-4-(6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p> <p>Полученный, применяя промежуточную (6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)бороновую кислоту, как описано.</p>	LC-MS: m/z 415 (M+H) ⁺ . 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,85 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,07 (дд, J=8,1 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H, перекрывается с пиком H ₂ O), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Получение промежуточной (6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)бороновой кислоты:



Стадия А: 5-метокси-2-(метил-d₃)пиридин.

К раствору 2-бром-5-метокси-3-(метил-d₃)пиридина (7 г, 37,2 ммоль, 1,0 экв.) и Fe(acac)₃ (1,31 г, 3,71 ммоль, 0,1 экв.) в безводном THF (70 мл) добавляли CD₃MgI (1M в THF) (93 мл, 93 ммоль, 2,5 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере N₂, полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. После завершения, реакцию гасили добавлением NH₄Cl (насыщ. водн.) (200 мл), затем экстрагировали EtOAc (70 мл×3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 5-метокси-2-(метил-d₃)пиридин (4 г, 85%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI):m/z 127 [M+H]⁺.

Стадия В: 6-(метил-d₃)пиридин-3-ол.

К раствору 5-метокси-2-(метил-d₃)пиридина (1,6 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (20 мл) добавляли L-селектрид (1M в THF) (37,8 мл, 37,8 ммоль, 3,0 экв.) через капельную воронку при 0°C по каплям, после добавления, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешали в предварительно нагретую масляную баню (110°C), перемешивали в течение дополнительных 3 ч. После завершения, реакцию снова охлаждали до 0°C, гасили добавлением MeOH (10 мл) аккуратно, полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной

флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(метил-d₃)пиридин-3-ол (1,2 г, 84,3%) в виде бледно-желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 113 [M+H]⁺.

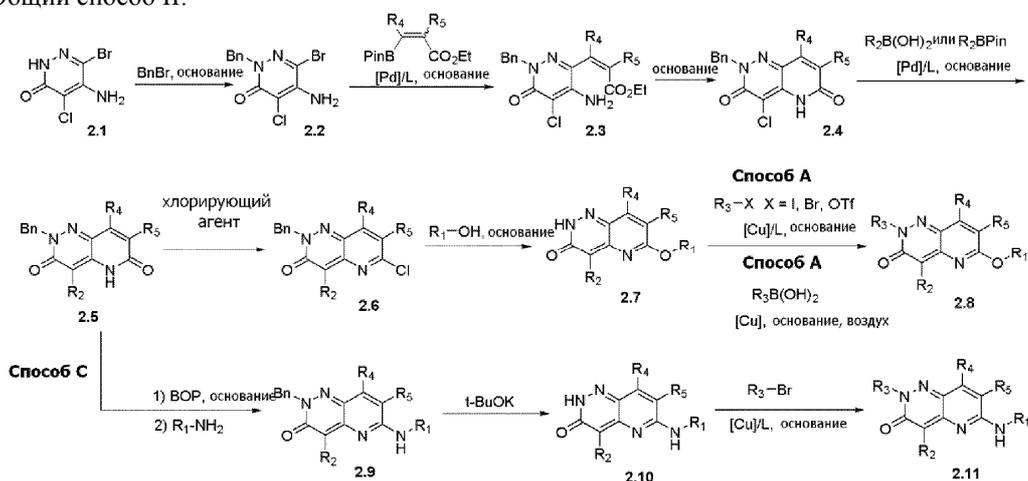
Стадия С: 6-(метил-d₃)пиридин-3-ил трифторметансульфонат.

К раствору 6-(метил-d₃)пиридин-3-ола (500 мг, 4,46 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (0,54 мл, 6,69 ммоль, 1,5 экв.) в сухом DCM (10 мл), добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,13 мл, 6,69 ммоль, 1,5 экв.) через шприц при 0°C по каплям. Полученную в результате смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. После завершения, реакцию гасили добавлением H₂O (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл×3), объединенные органические слои промывали разбавленной HCl (0,5 N, водн.) (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(метил-d₃)пиридин-3-ил трифторметансульфонат (1,0 г, 91%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): m/z 245 [M+H]⁺.

Стадия D: (6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)бороновая кислота.

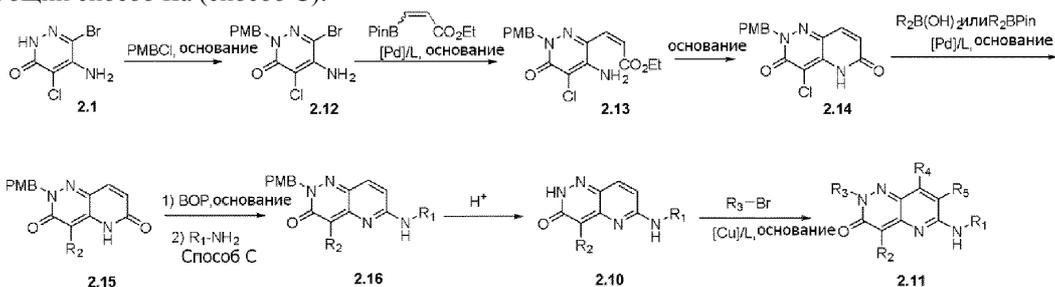
К раствору 6-(метил-d₃)пиридин-3-ил трифторметансульфоната (1,0 г, 4,09 ммоль, 1,0 экв.) в сухом 1,4-диоксане (10 мл), добавляли бис-(пинаколато)дибор (2,08 г, 8,2 ммоль, 2,0 экв.), KOAc (1,6 г, 16,4 ммоль, 4,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (300 мг, 0,41 ммоль, 0,1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. После завершения, неочищенную смесь фильтровали через короткий слой Celite®, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая (6-(метил-d₃)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (460 мг, 80%). LC-MS (ESI): m/z 141 [M+H]⁺.

Общий способ II:



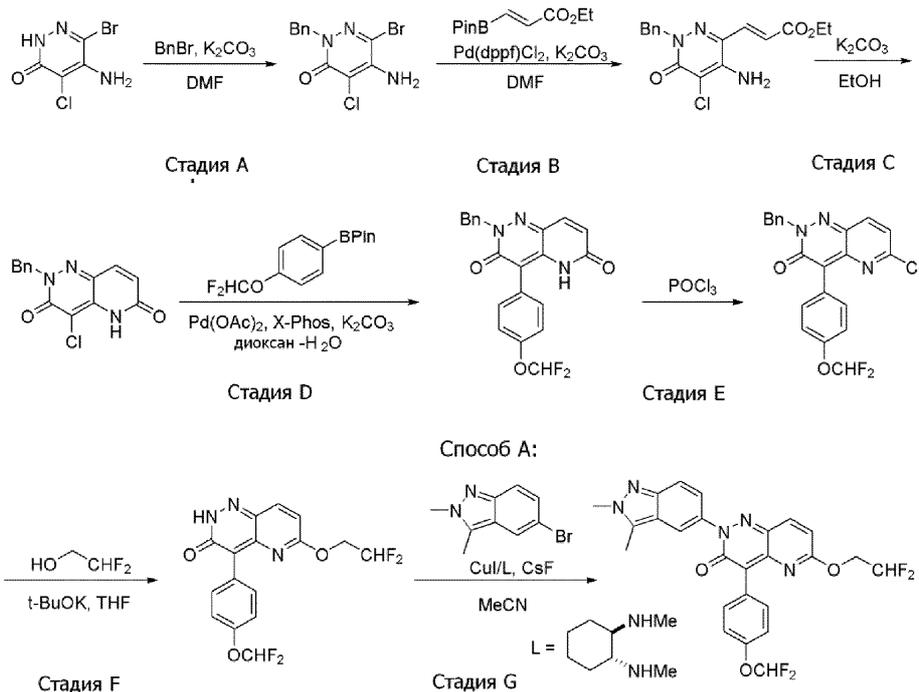
Соединения структуры 2.8 и 2.11 получали по схеме, показанной как общий способ II. Исходя из пиразинона 2,1, гетероцикл бензилировали, получая соединение 2.2. Требуемые R₄ и R₅ группы вводили, применяя реакцию перекрестного сочетания Сузуки, получая соединения структуры 2.3. Затем соединение 2.3 циклизовали в основных условиях, получая бициклическое соединение 2.4. Требуемую R₂ группу вводили, применяя реакцию сочетания Сузуки, получая соединение 2.5. Затем, соединение 2.5 хлорировали, получая арилхлорид 2.6. Требуемую R₁ группу вводили нуклеофильным ароматическим замещением, который одновременно дебензилировал гетероциклическое ядро, давая соединение 2.7. Наконец, требуемую R₃ группу вводили, применяя конденсацию Ульмана (способ А) или конденсацию Чана-Лама (способ В), получая соединения структуры 2.8. Альтернативно, соединение 2.5 можно активировать VOP и подвергать реакции с требуемым R₁-амином, получая гетероцикл 2.9 (способ С). Бензильную группу удаляли, применяя трет-БуОК, получая гетероцикл 2.10, и требуемую R₃ группу вводили, применяя конденсацию Ульмана, получая соединения структуры 2.11.

Общий способ III (способ С):



Общий способ III (способ С) позже разрабатывали, применяя РМВ в качестве альтернативной защитной группы для Вп защитной группы, показанной в общем способе II (способ С). Деблокирование

гетероцикла 2.16 в кислых условиях приводило к конвергентному получению структур соединений 2.11.
Получение примера 166 общим способом II (способ А):



Стадия А: 5-амино-2-бензил-6-бром-4-хлорпиридин-3(2H)-он.

К раствору 5-амино-6-бром-4-хлорпиридин-3(2H)-она (3 г, 13,4 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (3,7 г, 26,8 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (50 мл) добавляли BnBr (2,5 г, 14,7 ммоль, 1,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 5-амино-2-бензил-6-бром-4-хлорпиридин-3(2H)-он в виде белого твердого остатка (2,46 г, 59% выход). LC-MS (ESI) m/z 314, 316 $[M+H]^+$.

Стадия В: этил (Е)-3-(4-амино-1-бензил-5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)акрилат.

К раствору 5-амино-2-бензил-6-бром-4-хлорпиридин-3(2H)-она (2,46 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (2,2 г, 15,6 ммоль, 2,0 экв.), этил (Е)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (1,94 г, 8,6 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (40 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,57 г, 0,8 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 , реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая этил (Е)-3-(4-амино-1-бензил-5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)акрилат в виде коричневого твердого остатка (1,89 г, 71% выход). LC-MS (ESI): m/z 334 $[M+H]^+$.

Стадия С: 2-бензил-4-хлорпиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)дион.

К перемешиваемому раствору этил (Е)-3-(4-амино-1-бензил-5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)акрилата (1,89 г, 5,66 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,34 г, 16,98 ммоль, 3,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-бензил-4-хлорпиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)дион в виде коричневого твердого остатка (1,5 г), который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): m/z 288 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-бензил-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)дион.

К перемешиваемому раствору 2-бензил-4-хлорпиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)диона (1,5 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.), 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2 г, 7,2 ммоль, 1,4 экв.), K_2CO_3 (1,54 г, 11,1 ммоль, 2,1 экв.), X-Phos (0,52 г, 1,1 ммоль, 0,2 экв.) в смеси дioxан/ H_2O (88 мл, 10/1, об/об) добавляли Pd(OAc)₂ (0,12 г, 0,55 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая 2-бензил-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)дион (1,4 г, 68% выход) в виде белого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 396 $[M+H]^+$.

Стадия Е: 2-бензил-6-хлор-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он.

2-бензил-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3,6(2Н,5Н)дион (400 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в POCl_3 (4 мл), полученную в результате смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Избыток POCl_3 удаляли при пониженном давлении, и остаток выливали в охлажденный на льду NaHCO_3 (насыщ. водн.) (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл \times 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 2-бензил-6-хлор-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он в виде желтого твердого остатка (400 мг, 95% выход). LC-MS (ESI): m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он.

К раствору 2-бензил-6-хлор-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (400 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.), 2,2-дифторэтан-1-ола (396 мг, 4,8 ммоль, 5,0 экв.) в безводном THF (8 мл) добавляли трет-BuOK (541 мг, 4,8 ммоль, 5,0 экв.) несколькими порциями при 0°C , после добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он в виде желтого твердого остатка (150 мг, 42% выход). LC-MS (ESI): m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия G: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (способ А).

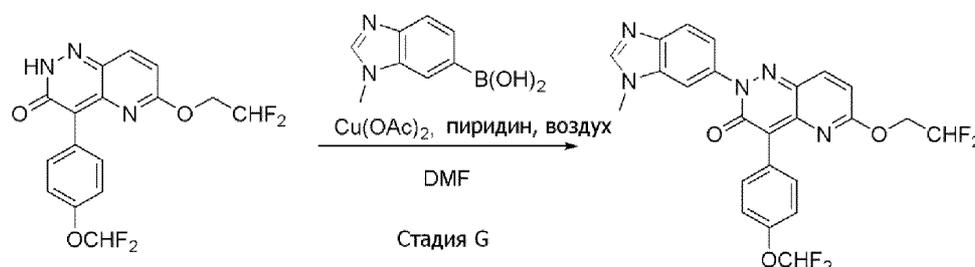
К перемешиваемой суспензии 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (70 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли 5-бром-2,3-диметил-2Н-индазол (64,0 мг, 0,28 ммоль, 1,5 экв.), CuI (36,2 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.), N,N-диметилциклогексан-1,2-диамин (26,9 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и CsF (57,6 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.). Реакцию перемешивали в герметичной пробирке при 85°C в течение ночи в атмосфере N_2 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали преп-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 166).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,07 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 7,98 (д, $J=1,4$ Гц, 1Н), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,42 (дд, $J=9,1$ Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,35 (т, $J_{\text{HF}}=72,0$ Гц, 1Н), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,06 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 6,41 (тг, $J_{\text{HF}}=54,4$ Гц, $J=3,3$ Гц, 1Н), 4,59 (тд, $J_{\text{HF}}=15,1$ Гц, $J=3,3$ Гц, 2Н), 4,10 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н).

LC-MS (ESI): m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение примера 167 общим способом II (способ В).

Способ В:



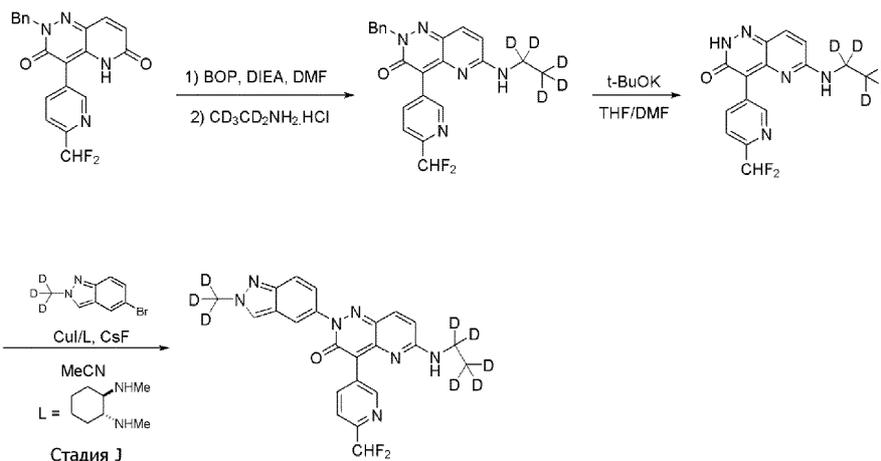
Стадия G: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (способ В).

К суспензии 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (70 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли 1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-илбороновую кислоту (33,4 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (34,5 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин (30,0 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.). После того как смесь перемешивали при 50°C в течение ночи в атмосфере воздуха, реакционную смесь гасили добавлением H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали преп-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 167).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,34 (с, 1Н), 8,06 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 7,92 (д, $J=1,8$ Гц, 1Н), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,79 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,47 (дд, $J=8,6$ Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,35 (т, $J_{\text{HF}}=72,0$ Гц, 1Н), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,07 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 6,41 (тг, $J_{\text{HF}}=54,4$ Гц, 3,3 Гц, 1Н), 4,60 (тд, $J_{\text{HF}}=15,1$ Гц, 3,3 Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н).

LC-MS (ESI): m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение примера 321 общим способом II (способ С):



Стадия H: 2-бензил-4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он.

К раствору 2-бензил-4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3,6(2H,5H)диона (250 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли BOP (436 мг, 0,99 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (584 мкл, 3,29 ммоль, 5,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли этиламин-d₅ гидрохлорид (86 мг, 0,99 ммоль, 1,5 экв.), полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 0,5 ч. После завершения, реакцию гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (234 мг, 86%) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 413 [M+H]⁺.

Стадия I: 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-⁵D)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он.

К раствору 2-бензил-4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (185 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в THF/DMF (2 мл, 1/1) добавляли трет-БуОК (251 мг, 2,25 ммоль, 5,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. После завершения, pH доводили до ~7 добавлением 1 N HCl (водн.), затем смесь экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш хроматографией, получая 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (50 мг) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 323 [M+H]⁺.

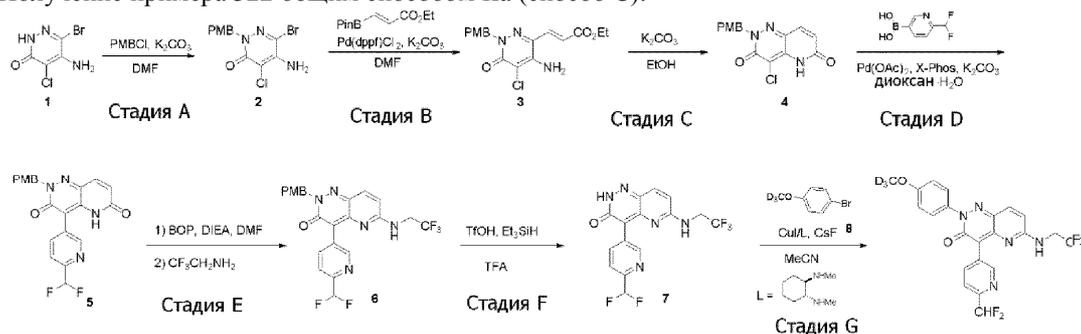
Стадия J: 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)-2-(2-(метил-d₃)-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он.

К раствору 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-2-(метил-d₃)-2H-индазола (50 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) в ACN (1 мл) добавляли CuI (30 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), CsF (47 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.), N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (22 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), полученную в результате смесь перемешивали при 85°C в течение 14 часов. После завершения, реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)-2-(2-(метил-d₃)-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 321).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 9,06 (с, 1H), 8,46 (д, J=2,6 Гц, 2H), 8,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=11,5, 9,4 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=9,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (т, J=55,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=9,6 Гц, 1H).

LC-MS (ESI): m/z 456 [M+H]⁺.

Получение примера 322 общим способом Па (способ С):



Стадия А: 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)пирозин-3(2Н)-он.

К раствору 5-амино-6-бром-4-хлорпирозин-3(2Н)-она (2,0 г, 8,91 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (2,5 г, 17,8 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли PMBCl (1,3 мл, 9,8 ммоль, 1,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. После завершения, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)пирозин-3(2Н)-он (2,0 г, 45%) в виде белого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 344 $[M+H]^+$.

Стадия В: этил (Е)-3-(4-амино-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропирозин-3-ил)акрилат.

К раствору 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(4-метоксибензил)пирозин-3(2Н)-она (2,0 г, 5,8 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (2,0 г, 14,5 ммоль, 2,5 экв.) и этил (Е)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (1,44 г, 6,4 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,43 г, 0,6 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая этил (Е)-3-(4-амино-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропирозин-3-ил)акрилат в виде коричневого твердого остатка (1,4 г, 53%). LC-MS (ESI): m/z 364 $[M+H]^+$.

Стадия С: 4-хлор-2-(4-метоксибензил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион.

К перемешиваемому раствору этил (Е)-3-(4-амино-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропирозин-3-ил)акрилата (1,4 г, 3,85 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,6 г, 11,54 ммоль, 3,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 4-хлор-2-(4-метоксибензил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион (0,6 г, неочищенный) в виде коричневого твердого остатка, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$.

Стадия D: 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-метоксибензил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион.

К раствору 4-хлор-2-(4-метоксибензил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона (0,2 г, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (152 мг, 0,88 ммоль, 1,4 экв.), K_2CO_3 (217 мг, 1,57 ммоль, 2,5 экв.) и X-Phos (33 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) в смеси 1,4-диоксан/ H_2O (8 мл, 10/1, об/об) добавляли Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-метоксибензил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион (120 мг, 46%) в виде белого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 411 $[M+H]^+$.

Стадия E: 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-метоксибензил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2Н)-он.

К раствору 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-метоксибензил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли BOP (180 мг, 0,36 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (157 мг, 1,22 ммоль, 5,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (36 мг, 0,36 ммоль, 1,5 экв.), полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 0,5 ч. После завершения, реакцию гасили добавлением ледяной воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-метоксибензил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2Н)-он (80 мг, 67%) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 492 $[M+H]^+$.

Стадия F: 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он.

К раствору 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-метоксибензил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (2 мл) добавляли TГОН (142 мкл, 1,6 ммоль, 10,0 экв.) и Et₃SiH (128 мкл, 0,8 ммоль, 5,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, реакцию гасили 10 мл NaHCO₃ (насыщ. водн.), экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали флэш хроматографией на силикагеле, получая 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (40 мг, 66%) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 372 [M+H]⁺.

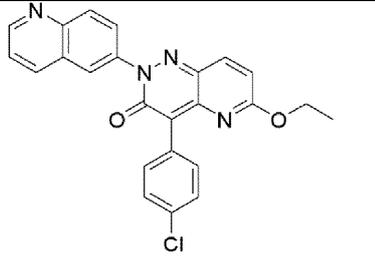
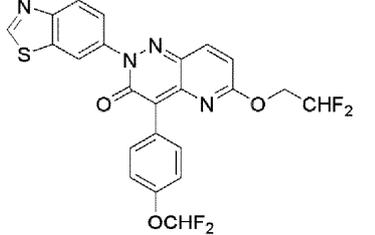
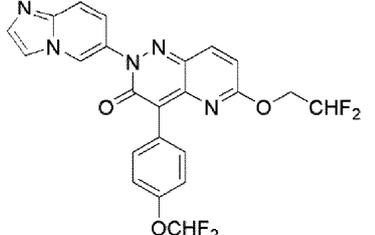
Стадия G: 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-(метокси-d₃)фенил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 322).

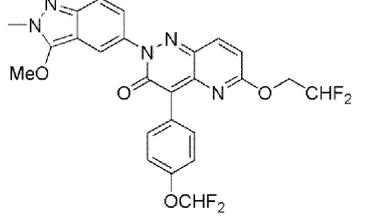
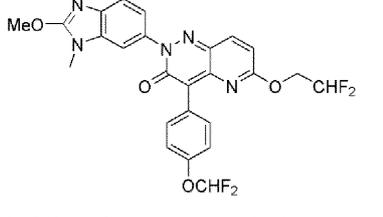
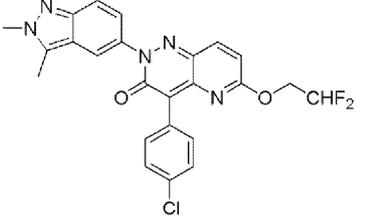
4-(6-(Дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(4-(метокси-d₃)фенил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 322) получали из 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она и 1-бром-4-(метокси-d₃)бензола общим способом II (способ C, стадия J).

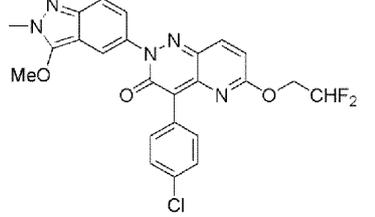
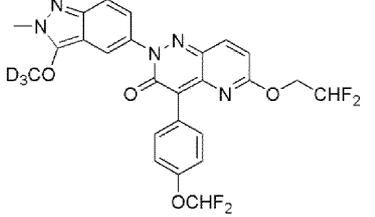
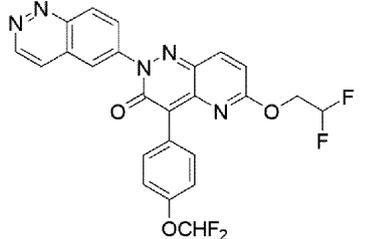
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,98 (с, 1H), 8,93 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,09-7,04 (м, 2H), 7,00 (т, J_{HF}=56,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H).

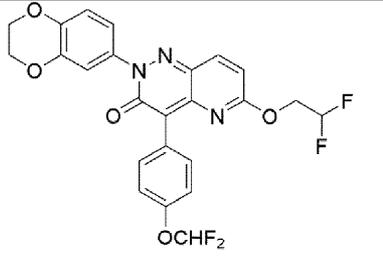
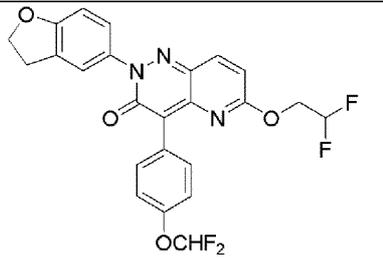
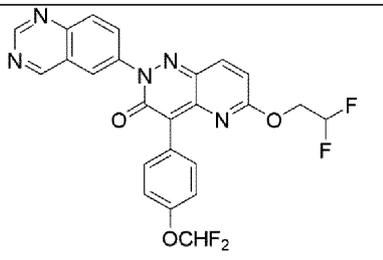
LC-MS (ESI): nVz481 [M+H]⁺.

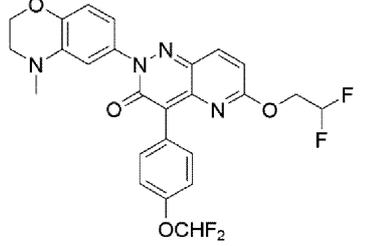
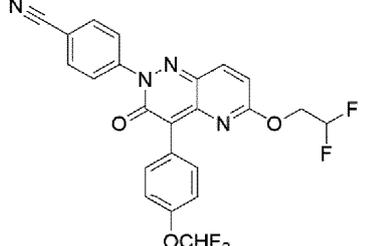
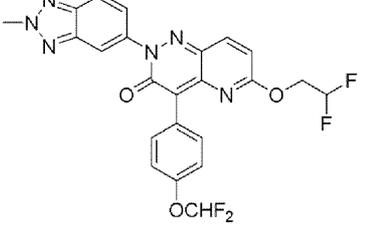
Способ, приведенный выше для общего способа II (способ А), применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

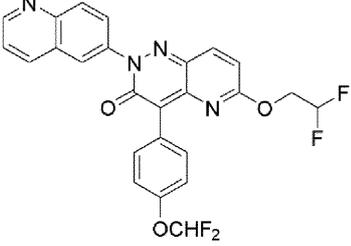
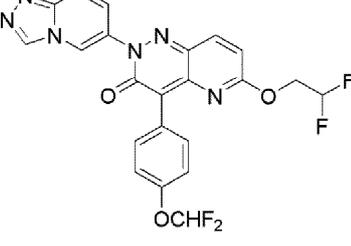
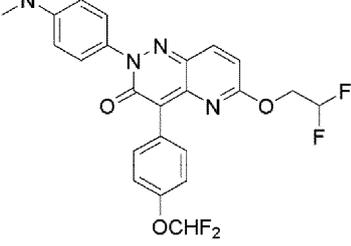
Соединение No.	Структура	Характеристики
Пример 168	 <p data-bbox="491 629 866 745">4-(4-хлорфенил)-6-этокси-2-(хинолин-6-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="890 342 1297 376">LC-MS (ESI): m/z 429,1 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="890 387 1297 824">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,00 (дд, J=4,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (дд, J=8,4 Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,0 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
Пример 169	 <p data-bbox="491 1104 866 1261">2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(2,2-дифторэтоксид)-4-(4-(дифторметоксид)фенил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="890 840 1297 873">LC-MS (ESI): m/z 503,0 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="890 884 1297 1272">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,53 (с, 1H), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,85 (дд, J=8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,60 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H).</p>
Пример 170	 <p data-bbox="491 1552 866 1753">6-(2,2-дифторэтоксид)-4-(4-(дифторметоксид)фенил)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p data-bbox="890 1288 1297 1321">LC-MS (ESI): m/z 486,0 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="890 1332 1297 1765">1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,13 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (дд, J=9,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,37 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1H), 4,60 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2H).</p>

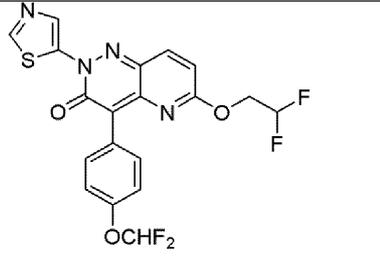
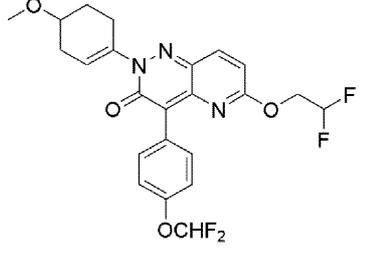
<p>Пример 171 (получали, применяя 5- бром-3- метокси-2- метил-2Н- индазол (ссылка: Organic Letters, 2011, 13, 3138-3141)</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(3-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 530,0 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,12 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,49 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,06 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,29 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н).</p>
<p>Пример 172 (получали, применяя 6- бром-2- метокси-1- метил-1Н- бензо[d]имида золе (ссылка: Heterocycles, 2008, 75, 1907- 1911)</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метокси-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 530,0 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,05 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,34 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,06 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,36 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,60 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,15 (с, 3Н), 3,57 (с, 3Н).</p>
<p>Пример 173</p>	 <p>4-(4-хлорфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 482,1 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,07 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,41 (тт, J_{HF}=54,2 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,10 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н).</p>

<p>Пример 174 (получали, применяя 5- бром-3- метокси-2- метил-2Н- индазол (ссылка: Organic Letters, 2011, 13, 3138-3141)</p>	 <p>4-(4-хлорфенил)-6-(2,2- дифторэтоксид)-2-(3-метокси-2- метил-2Н-индазол-5- ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)- он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 498,1 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,48 (с, 1Н), 7,36 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,58 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 4,29 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н).</p>
<p>Пример 175 (получали, применяя 5- бром-3- (метокси-d₃)- 2-метил-2Н- индазол (ссылка: Organic Letters, 2011, 13, 3138-3141)</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтоксид)-4-(4- (дифторметокси)фенил)-2-(3- (метокси-d₃)-2-метил-2Н- индазол-5-ил)пиридо[3,2- с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 533,2 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 1Н), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,37 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1Н), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,40 (тт, J_{HF}=54,2 Гц, J=3,2 Гц, 1Н), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=3,2 Гц, 2Н), 3,91 (с, 3Н).</p>
<p>Пример 176</p>	 <p>2-(циннолин-6-ил)-6-(2,2- дифторэтоксид)-4-(4- (дифторметокси)фенил)пиридо[3, 2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 8,63 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 8,51 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,38 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,30 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 7,94- 7,86 (м, 2Н), 7,36 (т, J=73,9 Гц, 1Н), 7,32-7,22 (м, 2Н), 7,12 (д, J=9,4 Гц, 1Н), 6,41 (тт, J=54,3, 3,3 Гц, 1Н), 4,61 (тд, J=15,1, 3,3 Гц, 2Н).</p>

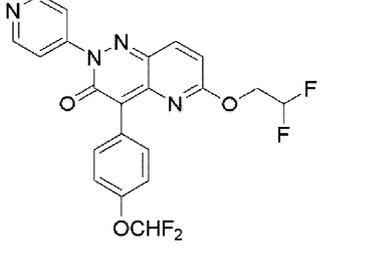
<p>Пример 177</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J=74,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,39 (тт, J=54,1, 3,3 Гц, 1H), 4,57 (тд, J=15,1, 3,4 Гц, 2H), 4,31 (с, 4H).</p>
<p>Пример 178</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 488 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,35 (т, J=74,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (тт, J=54,4, 3,3 Гц, 1H), 4,67-4,51 (м, 4H), 3,26 (т, J=8,8 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 179</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(хиназолин-6-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,35 (т, J=73,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,41 (т, J=54,4 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=15,1, 3,3 Гц, 2H).</p>

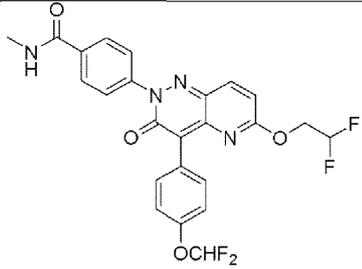
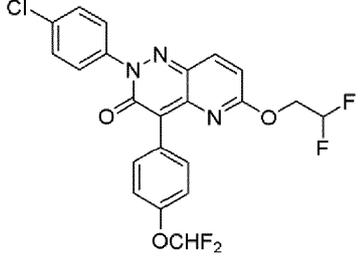
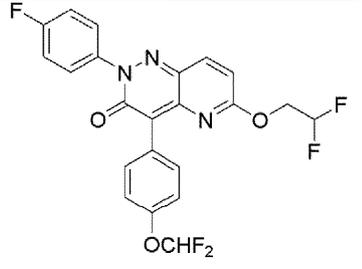
<p>Пример 180</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 517 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,32 (т, J=74,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,79 (уш с, 2H), 6,38 (тт, J=54,4, 3,4 Гц, 1H), 4,57 (тд, J=15,1, 3,4 Гц, 2H), 4,29 (дд, J=5,3, 3,5 Гц, 2H), 3,29 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H).</p>
<p>Пример 181</p>	 <p>4-(6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-3-оксопиридо[3,2-с]пирозин-2(3H)-ил)бензонитрил</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10-8,01 (м, 3H), 7,95 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (т, J=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,10 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,40 (тт, J=54,3, 3,4 Гц, 1H), 4,59 (тд, J=15,1, 3,4 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 182</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 501,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,27 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,70 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,56 (с, 3H).</p>

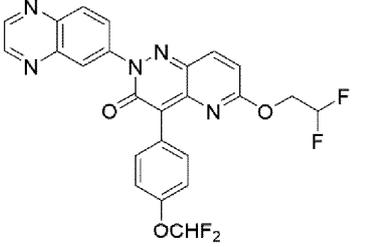
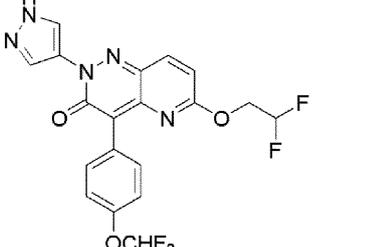
<p>Пример 183</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(хинолин-6-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 497,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,01 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,12-8,02 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,60 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 184</p>	 <p>2-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 487,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,41 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,75 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,12 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,60 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 185</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(метиламино)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 475,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,39 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 6,06 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 4,56 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 2,73 (д, J=4,8 Гц, 3H).</p>

<p>Пример 186</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(тиазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 466,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,05 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,58 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, 3,2 Гц, 2H).</p>
<p>Пример 187 (получали, применяя 4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил трифторметан сульфонат (ссылка: Journal of the American Chemical Society, 2018, 140, 2446-2449))</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 480,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,37 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 5,94-5,89 (м, 1H), 4,55 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,61-2,41 (м, 3H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 1H).</p>

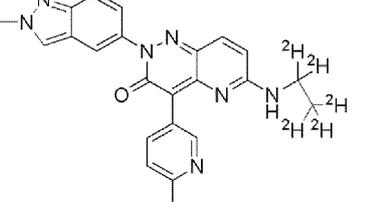
Способ, приведенный выше для общего способа II (способ В), применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

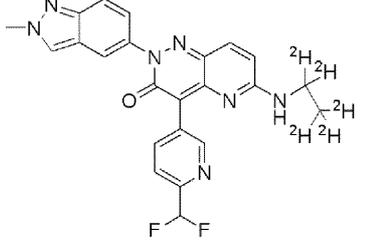
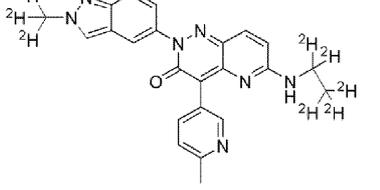
Соединение No.	Структура	Характеристики
<p>Пример 188</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 447 [M+H]+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82-8,76 (м, 2H), 8,05 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,89-7,78 (м, 4H), 7,35 (т, J=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,40 (тт, J=54,3, 3,3 Гц, 1H), 4,59 (тд, J=15,1,</p>

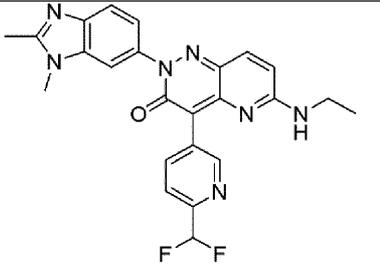
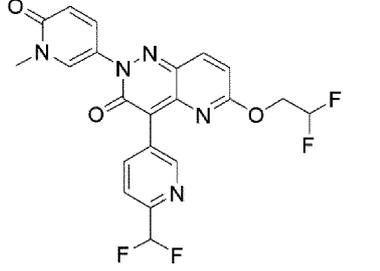
	(дифторметокси)фенил)-2-(пиридин-4-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он	3,3 Гц, 2H).
Пример 189	 <p>4-(6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-3-оксопиридо[3,2-с]пиазин-2(3H)-ил)-N-метилбензамид</p>	<p>LC-MS: m/z 503,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,59 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,39 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 2,82 (д, J=4,8 Гц, 3H).</p>
Пример 190	 <p>2-(4-хлорфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 480,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,39 (тт, J_{HF}=54,0 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=15,2 Гц, 3,2 Гц, 2H).</p>
Пример 191	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-фторфенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 464,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,40 (тт, J_{HF}=54,0 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=15,2 Гц, 3,6 Гц, 2H).</p>

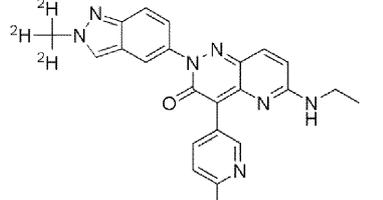
Пример 192	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(хиноксалин-6-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 498,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06-9,04 (м, 2H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,11 (д, J=9,2Hz, 1H), 6,41 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H).</p>
Пример 193	 <p>6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 436,1 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13,23 (уш с, 1H), 8,60-8,51 (м, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 8,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,38 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,56 (тд, J=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H).</p>

Способ, приведенный выше для общего способа II (способ С), применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

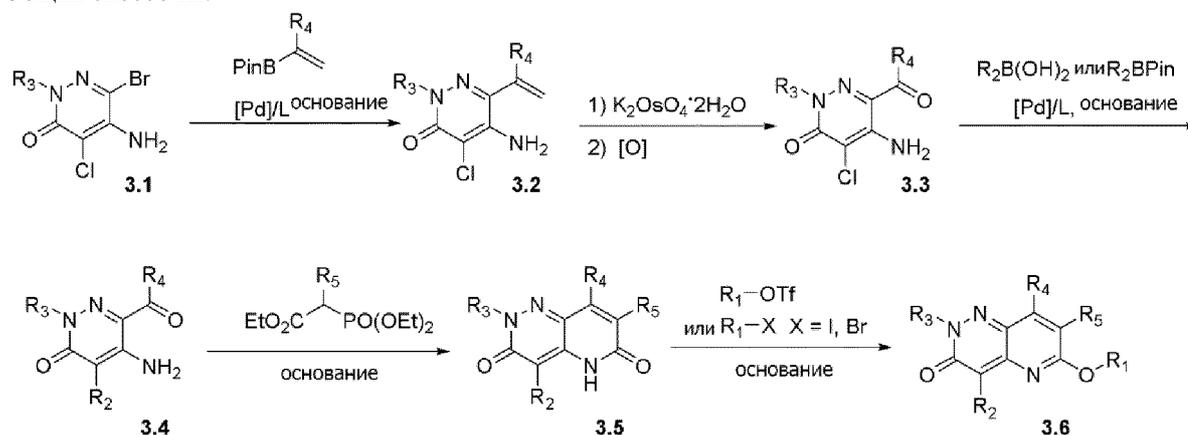
Соединение №.	Структура	Характеристики
Пример 323	 <p>6-((этил-d₅)амино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 417 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (дд, J=8,2 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).</p>

<p>Пример 324</p>	 <p>4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-((этил-d₅)амино)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 453 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,38 (дд, J=8,1 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (т, J=9,6 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (т, J_{HF}=55,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H).</p>
<p>Пример 325</p>	 <p>6-((этил-d₅)амино)-2-(2-(метил-d₃)-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 420 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,84 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,07 (дд, J=8,1 Гц, 2,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H).</p>
<p>Пример 326</p>	 <p>4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-6-(этиламино)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 425 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,03 (с, 1H), 8,54 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=9,7 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,63 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J_{HF}=55,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,47 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

<p>Пример 327</p>	 <p>4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(1,2-диметил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-6-(этиламино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 462 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,06 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (т, J_{HF}=55,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>
<p>Пример 328</p>	 <p>6-(2,2-дифторэтоксид)-4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 462 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,03 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,12 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,04 (т, J_{HF}=54,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J=9,7 Гц, 1H), 6,39 (т, J_{HF}=54,4 Гц, 1H), 4,59 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, J=2,8 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H).</p>

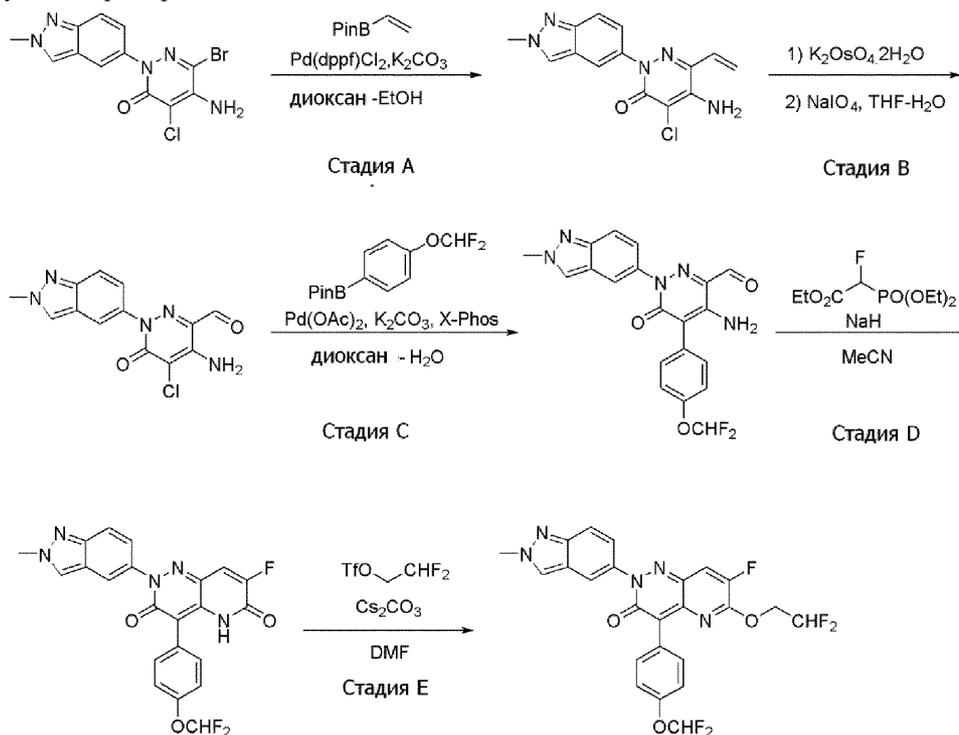
<p>Пример 329</p>  <p>4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 479 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,20 (т, J=6,4 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,01 (т, J_{HF}=55,0 Гц, 1H), 6,48 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 2H), 3,50 (с, 3H).</p>
<p>Пример 330</p>  <p>6-(этиламино)-2-(2-(метил-d₃)-2H-индазол-5-ил)-4-(6-метилпиридин-3-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он</p>	<p>LC-MS: m/z 415 (M+H)+.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,35 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,0 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,1 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,36 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).</p>

Общий способ III:



Соединения структуры 3.6 получали по схеме, показанной как общий способ III. Исходя из замещенного пиазинона 3.1 (полученного общим способом I (стадии А-В)), требуемую R₄ группу вводили, применяя реакцию перекрестного сочетания Сузуки, получая винильное производное 3.2. Затем двойную связь в 3.2 окисляли, получая карбонил 3.3. Требуемую R₂ группу вводили, применяя реакцию перекрестного сочетания Сузуки, получая соединение 3.4. Требуемую R₅ группу вводили, применяя олефинезацию Хорнера-Вадсворта-Эммонса, которая приводила к получению бициклического гетероцикла 3.5 после тандемной внутримолекулярной циклизации. Наконец, требуемую R₁ группу вводили реакцией алкилирования, получая соединения структуры 3.6.

Получение примера 194 общим способом III:



Стадия А: 5-амино-4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-винилпириазин-3(2Н)-он.

Раствор 5-амино-6-бром-4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пириазин-3(2Н)-она (2 г, 5,67 ммоль, 1,0 экв., Общий способ I, (стадии А-В)), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,738 г, 11,34 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,826 г, 1,13 ммоль, 0,2 экв.), K₂CO₃ (2,336 г, 16,99 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/ЕтОН (48 мл, 3/1, об/об) в атмосфере N₂ перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 5-амино-4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-винилпириазин-3(2Н)-он (1,02 г, 60% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 302 [M+H]⁺.

Стадия В: 4-амино-5-хлор-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегид.

Раствор 5-амино-4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-винилпириазин-3(2Н)-она (1,6 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.), NaIO₄ (3,4 г, 15,9 ммоль, 3,0 экв.) и K₂OsO₄·2H₂O (98 мг, 0,26 ммоль, 0,05 экв.) в THF/H₂O (20 мл, 3:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, и полученную в результате смесь фильтровали и экстрагировали DCM (50 мл×3). Фильтрат промывали соляным раствором (30 мл), и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-амино-5-хлор-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегид в виде белого твердого остатка (1 г, 62% выход). LC-MS (ESI): m/z 304 [M+H]⁺.

Стадия С: 4-амино-5-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегид.

Раствор 4-амино-5-хлор-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегида (650 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв.), 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (934 мг, 3,46 ммоль, 1,6 экв.), Pd(OAc)₂ (52 мг, 0,215 ммоль, 0,1 экв.), X-Phos (205 мг, 0,43 ммоль, 0,2 экв.), K₂CO₃ (594 мг, 4,3 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане/H₂O (11 мл, 10/1, об/об) перемешивали при 110°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. Добавляли H₂O, и полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×3), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-амино-5-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегид (650 мг, 69% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 412 [M+H]⁺.

Стадия D: 4-(4-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион.

К суспензии 4-амино-5-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбальдегида (150 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и этил 2-(дизтоксифосфорил)-2-фторацетата (132 мг, 0,55 ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли NaH (30% суспензия в минеральном масле, 175 мг, 2,19 ммоль, 6,0 экв.) несколькими порциями при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, полученную в результате смесь выливали в охлажденный на

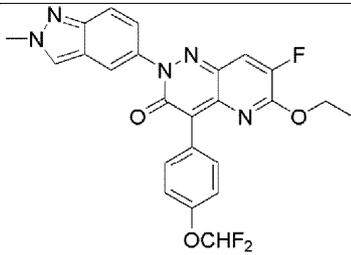
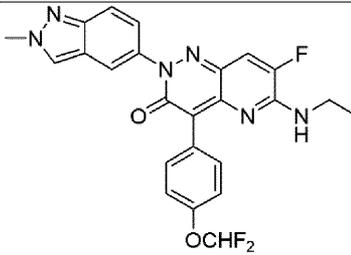
льду NH_4Cl (насыщ. водн.) (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (10 мл×3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-(4-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион (120 мг, 73% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

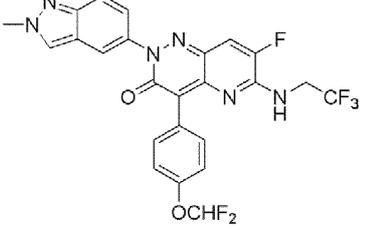
6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он (пример 194) получали из 4-(4-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона и 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната способом, аналогичным способу, описанному в общем способе I (стадия F).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,56 (с, 1H), 8,10 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,77 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,50 (тт, $J_{\text{HF}}=54,0$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,71 (тд, $J_{\text{HF}}=15,2$ Гц, $J=3,2$ Гц, 2H), 4,28 (с, 3H).

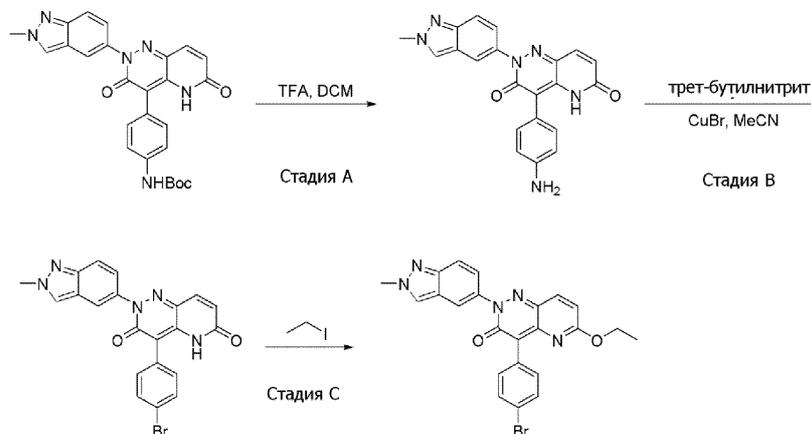
LC-MS (ESI): m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ, приведенный выше для общего способа III, применяли для получения следующих соединений, применяя подходящие исходные соединения.

Соединение №.	Структура	Характеристики
Пример 195	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этокси-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,50 (с, 1H), 8,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 4,42 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 1,36 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>
Пример 196	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(этиламино)-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,58 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,90-7,79 ($J=8,4$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (т, $J_{\text{HF}}=74,4$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,55-3,33 (м, 2H), 1,15 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).</p>

Пример 197	 <p>4-(4-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-он</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 535,1 [M+H]⁺.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,05 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,77 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J_{HF}=74,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 4,22-4,14 (м, 2H).</p>
------------	--	---

Получение 4-(4-бромфенил)-6-этокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиразин-3(2Н)-она (пример 198)



Стадия А: 4-(4-аминофенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион.

Раствор трет-бутил 4-(2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,6-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропиридо[3,2-с]пиридазин-4-ил)фенилкарбамата (полученный из 4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион & 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенилбороновой кислоты общим способом I (способ А, стадия Е)) (180 мг, 0,372 ммоль) в TFA/DCM (1 мл/5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-(4-аминофенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион (116 мг, 79% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 385 [M+H]⁺.

Стадия В: 4-(4-бромфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион.

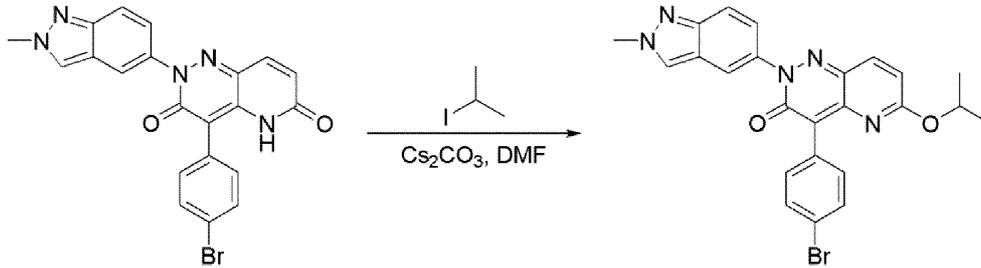
К раствору 4-(4-аминофенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона (200 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и CuBr (299 мг, 2,08 ммоль, 4,0 экв.) в ACN (10 мл) добавляли трет-бутилнитрит (215 мг, 2,08 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C по каплям в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную в результате смесь гасили Na₂SO₃ (насыщ. водн.) (20 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₃ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-(4-бромфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)дион в виде желтого твердого остатка (70 мг, 30% выход). LC-MS (ESI): m/z 448 [M+H]⁺.

Стадия С. 4-(4-Бромфенил)-6-этокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (пример 198) получали из 4-(4-бромфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2Н,5Н)диона и йодэтана общим способом I (способ А, стадия F).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (с, 1H), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 476, 478 [M+H]⁺.

Получение 4-(4-бромфенил)-6-изопропокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 199)

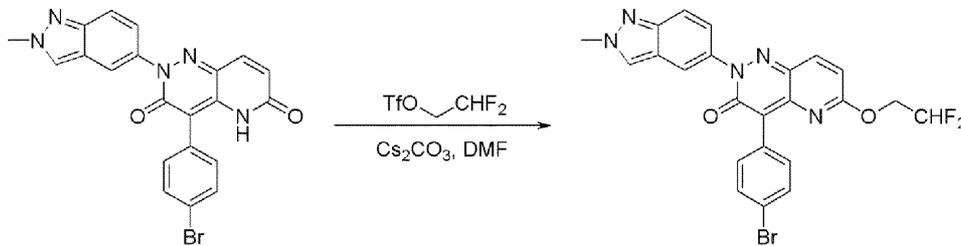


4-(4-Бромфенил)-6-изопропокси-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 199) получали из 4-(4-бромфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3,6(2Н,5Н)диона и 2-йодпропана общим способом I (способ А, стадия F).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,49 (с, 1Н), 8,00 (дд, $J=2,0$ Гц, 0,8 Гц, 1Н), 7,96 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 7,74-7,68 (м, 3Н), 7,64 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 7,45 (дд, $J=9,1$ Гц, 2,0 Гц, 1Н), 6,90 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 5,15 (гепт, $J=6,2$ Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 1,30 (д, $J=6,2$ Гц, 6Н).

LC-MS (ESI): m/z 490, 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 4-(4-бромфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 200)

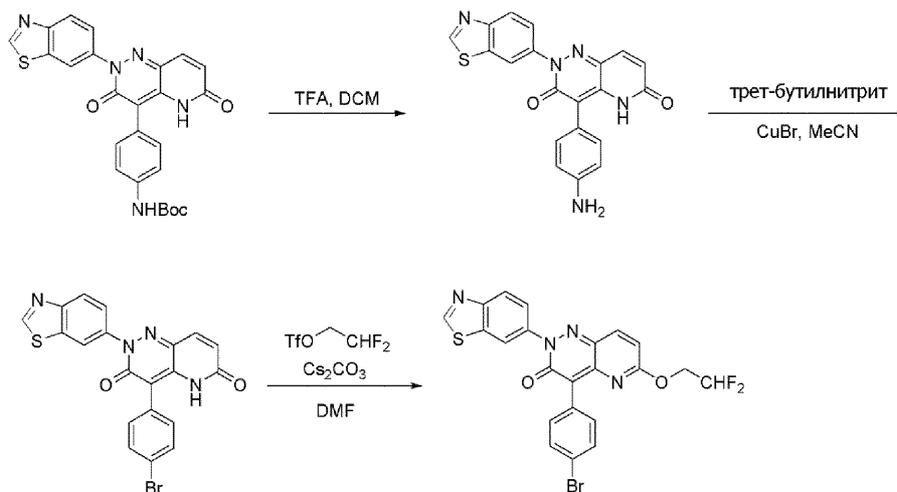


4-(4-Бромфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 200) получали из 4-(4-бромфенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3,6(2Н,5Н)диона и 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната общим способом I (способ А, стадия F).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51 (с, 1Н), 8,07 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 8,03 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,47 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1Н), 7,08 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 6,41 (тт, $J_{\text{HF}}=54,4$ Гц, 3,2 Гц, 1Н), 4,59 (тд, $J_{\text{HF}}=15,2$ Гц, $J=3,2$ Гц, 2Н), 4,23 (с, 3Н).

LC-MS (ESI): m/z 512, 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-бромфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 201)

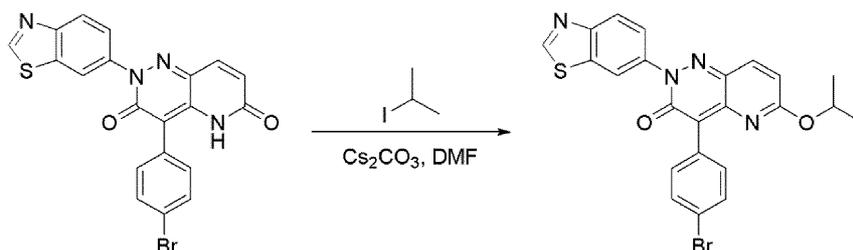


Следовали способом, аналогичным способом, описанным в примере 198, 2-(Бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-бромфенил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 201) получали из трет-бутил (4-(2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-3,6-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропиридо[3,2-с]пиазин-4-ил)фенил)карбамата стадией А-В (пример 198) и 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната общим способом I (способ А, стадия F).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,53 (с, 1Н), 8,54 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 8,25 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 7,85 (дд, $J=8,7$ Гц, 2,1 Гц, 1Н), 7,76 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 7,66 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 7,09 (д, $J=9,4$ Гц, 1Н), 6,41 (тт, $J_{\text{HF}}=54,4$, 3,4 Гц, 1Н), 4,60 (тд, $J=15,2$, 3,4 Гц, 2Н).

LC-MS (ESI): m/z 515, 517 $[M+H]^+$.

Получение 2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-бромфенил)-6-изопропоксипиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (пример 202)

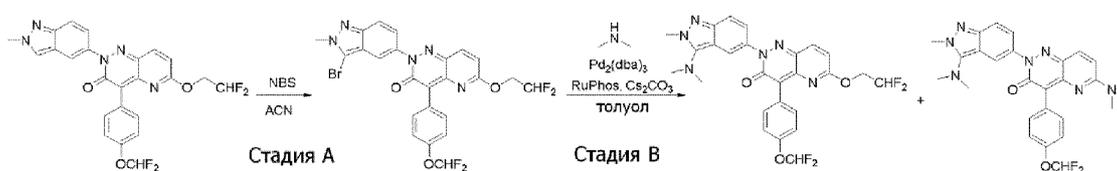


2-(Бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-бромфенил)-6-изопропоксипиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (пример 202) получали из 2-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-бромфенил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3,6(2H,5H)диона и 2-йодпропана общим способом I (способ А, стадия F).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,53 (с, 1H), 8,52 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 5,16 (гепт, $J=6,4$ Гц, 1H), 1,31 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 493, 495 $[M+H]^+$.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(3-(диметиламино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (пример 203) и 4-(4-(диформетокси)фенил)-6-(диметиламино)-2-(3-(диметиламино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (пример 204)



Стадия А: 2-(3-бром-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он.

К суспензии 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (пример 125) (200 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (4 мл) добавляли NBS (75 мг, 0,42 ммоль, 1,05 экв.). Затем, реакцию перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакцию концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали непосредственно колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 2-(3-бром-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (160 мг, 69% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 578; 580 $[M+H]^+$.

Стадия В: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(3-(диметиламино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он и 4-(4-(диформетокси)фенил)-6-(диметиламино)-2-(3-(диметиламино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он.

К суспензии 2-(3-бром-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-она (160 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (90 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,028 ммоль, 0,10 экв.), Ru-Phos (26 мг, 0,055 ммоль, 0,2 экв.) и диметиламин (2М в THF) (1,4 мл, 2,8 ммоль, 10,0 экв.). Затем реакцию герметично закрывали в стойкой к давлению пробирке и перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле и преп. ОФ-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(3-(диметиламино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (пример 203) и 4-(4-(диформетокси)фенил)-6-(диметиламино)-2-(3-(диметиламино)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пирозин-3(2H)-он (пример 204).

Пример 203.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,11 (с, 1H), 8,08 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,41 (тт, $J_{\text{HF}}=54,4$ Гц, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,59 (тд, $J_{\text{HF}}=15,1$ Гц, $J=3,3$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,97 (с, 6H).

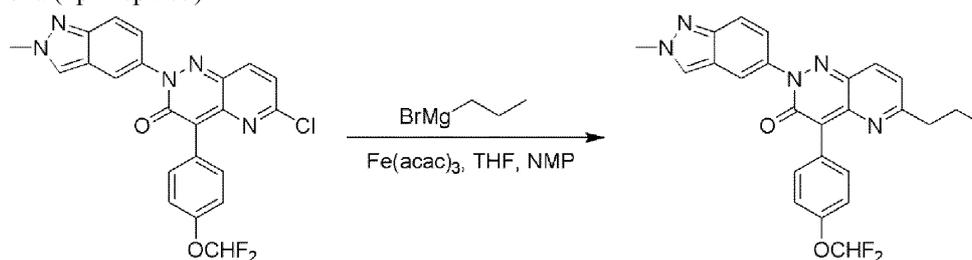
LC-MS (ESI): m/z 543 $[M+H]^+$.

Пример 204.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,04 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,76 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=9,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J_{\text{HF}}=74,2$, 1H), 7,27 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,96 (с, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 506 $[M+H]^+$.

Получение 4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-пропилпиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 205)

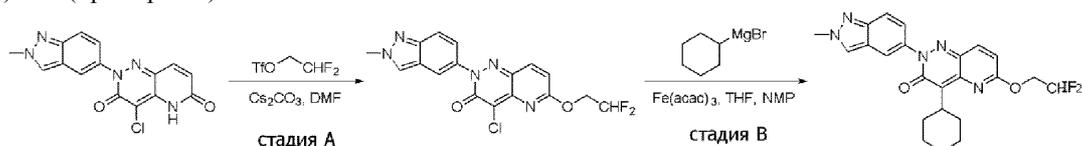


К смеси 6-хлор-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (полученный из 4-хлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазидин-3,6(2Н,5Н)диона и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана общим способом I (способ С, стадия Е, G) (120 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и Fe(acac)₃ (93 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и NMP (1 мл) добавляли n-пропилмагнийбромид (1 М в диэтиловом эфире) (4,0 мл, 4,0 ммоль, 15,4 экв.) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили аккуратно ледяной водой (10 мл). Неочищенную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-пропилпиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 205).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,51 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,49 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=72,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,78 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,82-1,61 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 462 [M+H]⁺.

Получение 4-циклогексил-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 206)



Стадия А: 4-хлор-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он.

Смесь 4,6-дихлор-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (300 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв., полученного общим способом I (способ А, стадия А-D), 2,2-дифторэтил трифторметансульфоната (278 мг, 1,3 ммоль, 1,49 экв.) и Cs₂CO₃ (565 мг, 1,7 ммоль, 1,95 экв.) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и гасили ледяной водой (10 мл). Неочищенную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 4-хлор-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (250 мг, 74% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 392 [M+H]⁺.

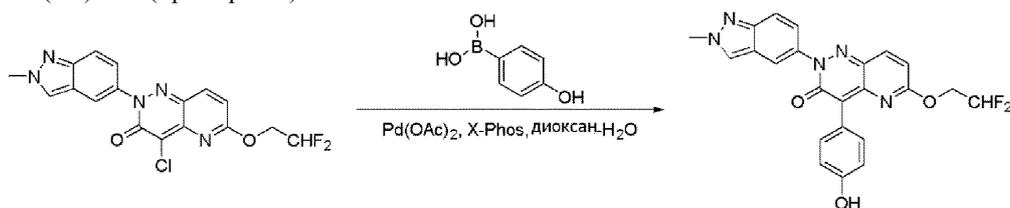
Стадия В: 4-циклогексил-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он.

Смесь 4-хлор-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2Н,3Н-пиридо[3,2-с]пиазин-3-она (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), Fe(acac)₃ (90 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и NMP/THF смеси (0,5мл/5 мл) перемешивали при 0°C в атмосфере N₂. Циклогексилмагнийбромид (1 М в диэтиловом эфире) (2,6 мл, 2,6 ммоль, 10,0 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, реакцию контролировали ТСХ, после завершения, реакцию гасили ледяной водой (10 мл), неочищенную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл×3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 4-циклогексил-6-(2,2-дифторэтоксид)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 206).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,48 (с, 1H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,50 (т, J_{HF}=54,2 Гц, 1H), 4,79 (тд, J_{HF}=15,1, 3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 2,36-2,32 (м, 1H), 1,88-1,69 (м, 4H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,43-1,19 (м, 4H).

LC-MS (ESI): m/z 439 [M+H]⁺.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-гидроксифенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 207)

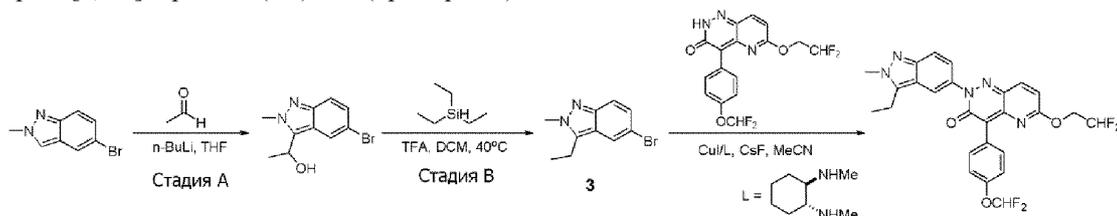


Смесь 4-хлор-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (12 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.), K₂CO₃ (105 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (53 мг, 0,38 ммоль) в смеси диоксан/вода (5 мл, 10/1, об/об) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали преп. ОФ-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-гидроксифенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 207).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,77-7,62 (м, 3H), 7,44 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,03 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,42 (тт, J_{HF}=54,5, 3,5 Гц, 1H), 4,61 (тд, J=15,0, 3,5 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 450 [M+H]⁺.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(3-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 208)



Стадия А: 1-(5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)этанол.

К раствору 5-бром-2-метил-2Н-индазола (500 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане) (4,7 мл, 11,85 ммоль, 5 экв.) по каплям при -65°C в атмосфере N₂. Через 3 ч добавляли ацетальдегид (5 М в THF) (0,6 мл, 3,0 ммоль, 1,27 экв.). Затем реакцию медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 1-(5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)этанол (500 мг, 83% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 255, 257 [M+H]⁺.

Стадия В: 5-бром-3-этил-2-метил-2Н-индазол.

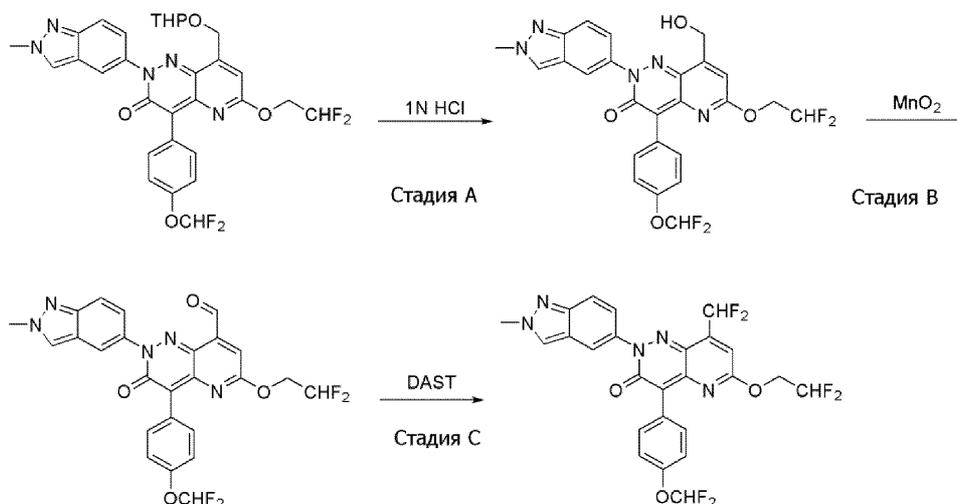
Смесь 1-(5-бром-2-метил-2Н-индазол-3-ил)этанола (200 мг, 0,78 ммоль, 1 экв.), триэтилсилана (453 мг, 3,9 ммоль, 5 экв.), TFA (889 мг, 7,8 ммоль, 10 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Затем смесь выливали в насыщенный водный NaHCO₃ (10 мл) при 0 °C, и экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 5-бром-3-этил-2-метил-2Н-индазол (80 мг, 43% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 239, 241 [M+H]⁺.

6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(3-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 208) получали из 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она и 5-бром-3-этил-2-метил-2Н-индазола общим способом II (способ А, стадия G).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=2,0 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=9,2 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,47 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,65 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 528 [M+H]⁺.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(гидроксиметил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 209) и 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(дифформетил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 210)



Стадия А: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(гидроксиметил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он.

К раствору 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-8-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (пример 142, полученный из (Е)-метил 4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-Диоксаборолан-2-ил)бут-2-еноата (ссылка: TeTrahedron 2012, 68, 3444-3449) общим способом I (способ А, стадия Е-Ф) (180 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли 1N HCl (водн.) (1 мл, 1 ммоль, 3,3 экв.) при комнатной температуре, и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию гасили ледяной водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(гидроксиметил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 209).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,50 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,39 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,58 (тд, J_{HF}=15,2 Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 530 [M+H]⁺.

Стадия В: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-8-карбальдегид.

К раствору 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(гидроксиметил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-она (60 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl₃ (5 мл) добавляли свежеактивированный MnO₂ (96 мг, 1,0 ммоль, 10,0 экв.) одной порцией. Затем полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Протекание реакции контролировали ТСХ.

После завершения, реакционную смесь фильтровали через короткий слой Celite®, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-8-карбальдегид (50 мг) в виде желтого твердого остатка, который применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS: m/z 528 [M+H]⁺.

Стадия С: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(дифформетил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он.

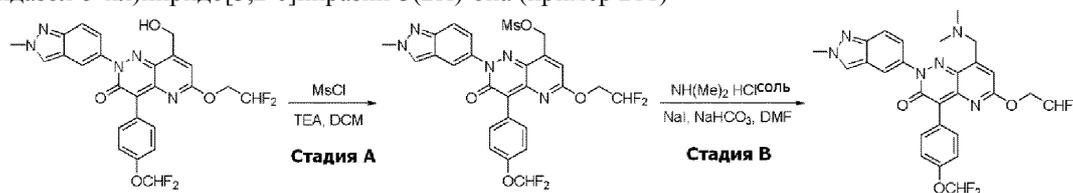
К раствору 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-8-карбальдегида (50 мг, неочищенный) в DCM (3 мл) добавляли DAST (46 мг) при -60°C. После добавления его нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакции, добавляли ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-8-(дифформетил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2Н)-он (пример 210).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,53 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (т, J_{HF}=53,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,30-

7,25 (м, 3H), 6,41 (тт, $J_{\text{HF}}=54,4$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (тд, $J_{\text{HF}}=15,2$ Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-8-((диметиламино)метил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (пример 211)



Стадия А: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-Дигидропиридо[3,2-с]пиазин-8-ил)метилметансульфонат.

К раствору 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-8-(гидроксиметил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (90 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв., пример 209) в DCM (3 мл) добавляли MsCl (29 мг, 0,25 ммоль, 1,47 экв.) и TEA (34 мг, 0,34 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-8-ил)метилметансульфонат (90 мг, 87% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS: m/z 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

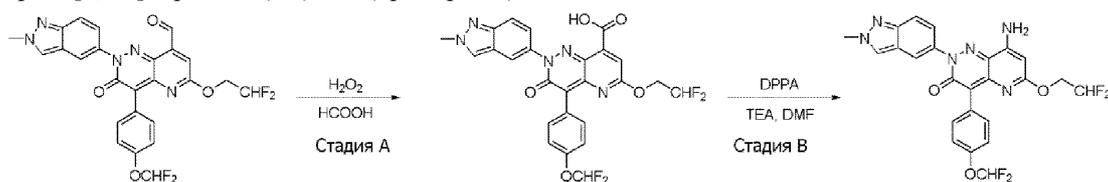
Стадия В: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-8-((диметиламино)метил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он.

К раствору 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-Дигидропиридо[3,2-с]пиазин-8-ил)метилметансульфоната (50 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли $\text{NH}(\text{Me})_2$ HCl соль (33 мг, 0,41 ммоль, 5,1 экв.), NaI (23 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв.) и NaHCO_3 (14 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-8-((диметиламино)метил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 211).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,52 (с, 1H), 8,05 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J_{\text{HF}}=74,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,40 (тт, $J_{\text{HF}}=54,4, 3,4$ Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 2,29 (с, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 8-амино-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (пример 212)



Стадия А: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-Дигидропиридо[3,2-с]пиазидин-8-карбоновая кислота.

К смеси 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазидин-8-карбальдегида (120 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв., полученного как в примере 210 Стадия В) и HCO_2H (0,1 мл, 2,65 ммоль, 11,5 экв.) в H_2O (0,5 мл) медленно добавляли H_2O_2 (30% по весу в H_2O , 0,1 мл, 1,14 ммоль, 5 экв.) при 4°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем смесь выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-Дигидропиридо[3,2-с]пиазидин-8-карбоновую кислоту (80 мг, 52% выход) в виде желтого твердого остатка. LC-MS (ESI): m/z 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: 8-амино-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он.

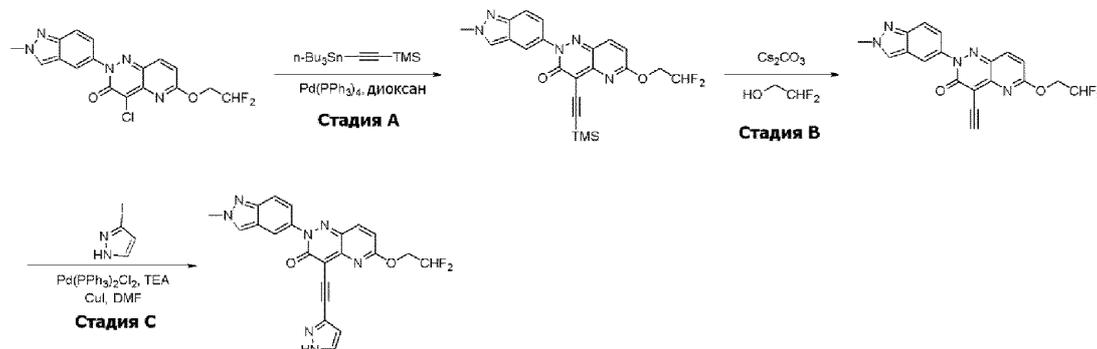
К раствору 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(диформетокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-

2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиридазин-8-карбоновой кислоты (80 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (2 мл) добавляли TEA (22 мг, 0,22 ммоль, 1,45 экв.) и DPPA (61 мг, 0,22 ммоль, 1,45 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли к раствору 0,3 мл воды, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, и выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали преп. ОФ-ТСХ, получая 8-амино-6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (пример 212).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=9,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 4H), 6,31 (тт, J_{HF}=54,0 Гц, 3,6 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,47 (тд, J=14,8 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 515 [M+H]⁺.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-((триметилсилил)этинил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-она (пример 213), 6-(2,2-дифторэтокси)-4-этинил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-она (пример 214) и 4-((1Н-пиразол-3-ил)этинил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-она (пример 215)



Стадия А: 6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-((триметилсилил)этинил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он.

Смесь 4-хлор-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-она (180 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв., полученного как в примере 206 стадия А), триметил((трибутилстаннил)этинил)силана (268 мг, 0,69 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,05 ммоль, 0,11 экв.) в диоксане (5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-((триметилсилил)этинил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (пример 213).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,50 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,54 (тт, J_{HF}=54,8 Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,82 (тд, J_{HF}=14,4 Гц, 3,6 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 0,28 (с, 9H).

LC-MS (ESI): m/z 454 [M+H]⁺.

Стадия В: 6-(2,2-дифторэтокси)-4-этинил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он.

Смесь 6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-((триметилсилил)этинил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-она (126 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (183 мг, 0,56 ммоль, 2,0 экв.) в 2,2-дифторэтан-1-оле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную в результате смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-этинил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он (пример 214).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,51 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,52 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,83 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 382 [M+H]⁺.

Стадия С: 4-((1Н-пиразол-3-ил)этинил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-он.

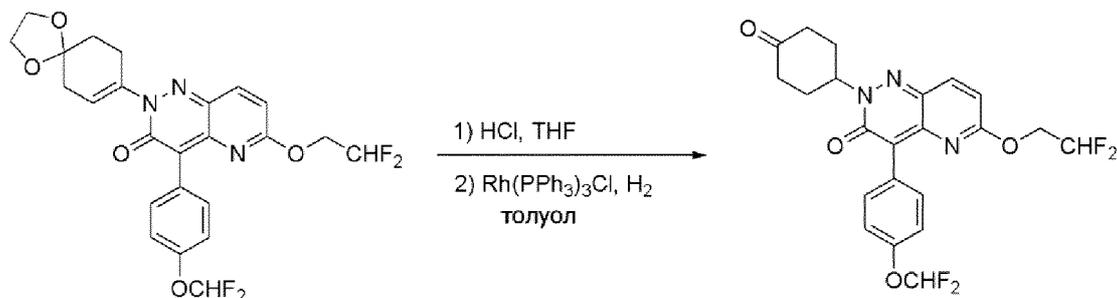
Смесь 6-(2,2-дифторэтокси)-4-этинил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиридазин-3(2Н)-она (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (50 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 мг, 0,013 ммоль, 0,1 экв.) и 3-йод-1Н-пиразола (101 мг, 0,52 ммоль, 4,0 экв.) и CuI (25 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 4 часов. Затем реакционную

смесь выливали в H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 4-((1H-пиразол-3-ил)этинил)-6-(2,2-дифторэтокси)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 215).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,39 (уш, s, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91-7,81 (м, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=9,2Hz, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,55 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 3,2 Гц, 1H), 4,88 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 448 [M+H]⁺.

Получение 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-оксоциклогексил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (пример 216)

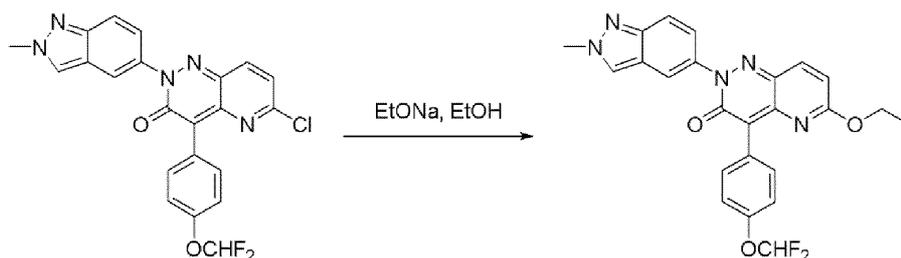


Раствор 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (полученный из 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она и 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-7-ен-8-ил трифторметансульфоната общим способом II (способ А, стадия G)) (10 мг, 0,0197 ммоль) и конц. HCl (0,1 мл) в THF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию выливали в насыщенный водный NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали EA (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь остатка и Rh(PPh₃)₃Cl (18 мг, 0,0197 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H₂. Затем смесь выливали в H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 6-(2,2-дифторэтокси)-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(4-оксоциклогексил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 216).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,37 (тт, J_{HF}=54,4 Гц, 2,8 Гц, 1H), 5,62 (гепт, J=4,8 Гц, 1H), 4,54 (тд, J_{HF}=14,8 Гц, 2,8 Гц, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,45-2,23 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 1H) (HCO₂H соль).

LC-MS (ESI): m/z 466 [M+H]⁺.

Получение 4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этокси-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (пример 217)



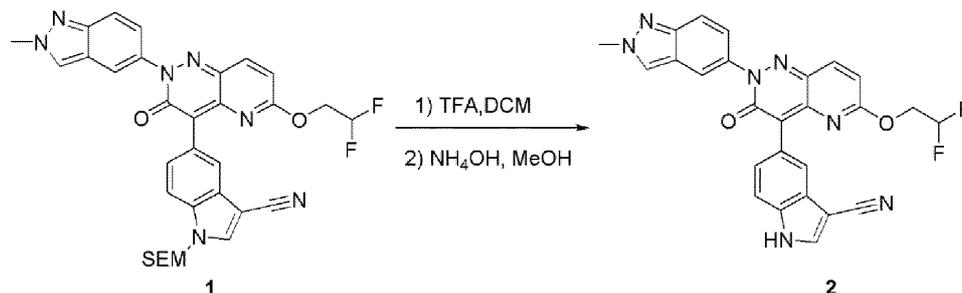
Смесь 6-хлор-4-(4-(дифторметокси)фенил)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-она (полученный из 4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3,6(2H,5H)диона и 2-(4-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана общим способом I (способ С, стадия Е, G)) (120 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и EtONa (177 мг, 2,6 ммоль, 10,0 экв.) в EtOH (8 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем реакцию смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали преп ОФ-ВЭЖХ, получая 4-(4-(дифторметокси)фенил)-6-этокси-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридо[3,2-с]пиазин-3(2H)-он (пример 217).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,49 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,34 (т, J_{HF}=74,0, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц,

2H), 6,95 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 464 [M+H]⁺.

Получение 5-(6-(2,2-дифторэтоксиди)л)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-4-ил)-1H-индол-3-карбонитрила (пример 331)



К раствору 7-(2,2-дифторэтоксиди)л)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиди)метил)-1H-индазол-5-ил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиазидин-2(1H)-она (54 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) (полученного из 4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиазидин-3,6(2H,5H)диона и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиди)метил)-1H-индол-3-карбонитрила (ссылка: WO 2018215316) общим способом I (способ А, стадия Е и F)) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (2 мл) и конц. NH₄OH (1 мл), полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали преп. ОФ-ВЭЖХ, получая 5-(6-(2,2-дифторэтоксиди)л)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-4-ил)-1H-индол-3-карбонитрил (пример 331).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): δ 12,29 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,75 (дд, J=8,6 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,1 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,38 (тт, J_{HF}=54,5 Гц, J=3,3 Гц, 1H), 4,54 (тд, J_{HF}=15,0 Гц, J=3,4 Гц, 2H), 4,22 (с, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺.

Получение 5-(6-(этиламино)ди)л)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-4-ил)-1H-индол-3-карбонитрила (пример 332)



К раствору 5-(6-(этиламино)ди)л)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиди)метил)-1H-индол-3-карбонитрила (100 мг, 0,17 ммоль) (полученного из 4-хлор-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиазидин-3,6(2H,5H)диона и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиди)метил)-1H-индол-3-карбонитрила (ссылка: WO 2018215316) общим способом I (способ А, стадия Е; способ D, стадия I)) в DCM (6 мл) добавляли TFA (6 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (4 мл) и конц. NH₄OH (2 мл), полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 6 ч. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали преп. ОФ-ВЭЖХ, получая 5-(6-(этиламино)ди)л)-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-с]пиазин-4-ил)-1H-индол-3-карбонитрил (пример 332).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): δ 12,17 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,78 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,31 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 461 [M+H]⁺.

Биохимический анализ.

Белок Mat2A экспрессировали рекомбинантным бакуловирусом в клетках, инфицированных SF9, применяя систему Вас-Вас, клонированную в вектор pFASTBAC1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Рекомбинантный MAT2A выделяли из клеточного лизата 150 г инфицированных клеток, применяя колоночную

хроматографию на сефарозе HP Ni. Рекombинантный гомодимер MAT2A элюировали 250 и 500 мМ имидазолом, и фракции, содержащие MAT2A, идентифицировали электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и объединяли.

Для определения ингибирующей способности соединений против гомодимера MAT2A белок разбавляли до 4 мкг/мл в буфере для анализа (50 мМ Трис, pH 8,0, 50 мМ KCl, 15 мМ MgCl₂, 0,3 мМ EDTA, 0,005% [вес/об] бычий сывороточный альбумин [BSA]). Тестируемое соединение получали в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО) в 50-кратной требуемой конечной концентрации. 1 мкл разбавленного соединения добавляли к 40 мкл разбавленного фермента, и смеси давали возможность уравновеситься в течение 60 мин при 25°C. Ферментативный анализ инициировали добавлением 10 мкл смеси субстратов (500 мкМ АТФ, pH 7,0, 400 мкМ L-метионин в 1-кратном буфере для анализа), и смесь инкубировали в течение дополнительных 60 мин при 25°C. Реакцию останавливали, и высвобожденный фосфатную, высвобождаемый ферментом в стехиометрических количествах при продукции S-аденозилметионин (SAM), измеряли, применяя набор PiColorLock Gold (Innova Biosciences, Великобритания). Абсолютные количества продукта определяли сравнением со стандартной кривой для калий-фосфатного буфера, pH 8,0.

Конкретные соединения, описанные в настоящем изобретении, тестировали в вышеупомянутом анализе, и было определено, что они ингибируют MAT2A с IC₅₀ в соответствии со следующими баллами: (A) менее 100 нМ (> 40% максимального ингибирования), (B) между 100 нМ и 1 мкМ (> 40% максимального ингибирования), и (C) между 1 мкМ и 10 мкМ (> 40% максимального ингибирования), как показано в табл. 2 ниже.

Клеточный анализ взаимодействия с мишенью (SAM).

Измерение активности MAT2A в клетках производили путем прямого количественного определения содержания продукта его ферментативной активности, SAM. Раковые клетки обрабатывали кандидатами в ингибиторы MAT2A в течение подходящего периода инкубации, и затем клетки лизировали, применяя реагент, который снижал любую дальнейшую ферментативную активность. Были собраны растворимые метаболиты, включая SAM, и сам SAM был непосредственно измерен в лизате, применяя количественную LC-MS/MS.

Типичный анализ выполняли, применяя линию клеток карциномы толстой кишки человека HCT116, которая была генетически сконструирована для удаления гена MTAР (коммерчески доступная от Horizon Discovery). Данную клеточную линию применяли, потому что было определено, что потеря гена MTAР предсказывает чувствительность к ингибиторам MAT2A. Клетки высевали в 96-луночные чашки при соответствующей плотности клеток. Затем, через 24 ч клетки обрабатывали кандидатом в ингибитор MAT2A. Перед добавлением к клеткам соединение сначала серийно разводили в 100% ДМСО, обычно в виде трехкратного серийного разведения, начиная с 500-кратной максимальной дозы с 10 точками дозирования, включая контроль с только ДМСО. Затем соединение переносили на рабочий планшет в среде для культивирования клеток добавляем 5 мкл соединения в ДМСО к 495 мкл среды для культивирования клеток. Данный рабочий раствор затем добавляли к клеткам посредством дальнейшего 5-кратного разведения, добавлением 25 мкл рабочего раствора к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения клетки инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 72 ч.

Для количественного определения концентрации SAM после обработки соединением клетки осторожно промывали один раз в буфере карбоната аммония (75 мМ при pH 7,4), помещали на сухой лед и лизировали буфером для экстракции метаболитов (80% холодный метанол и 20% вода (об./об.) с уксусной кислотой в конечной концентрации 1М с 200 нг/мл дейтерированного d₃-SAM в качестве внутреннего контроля). После центрифугирования при 4°C и 3200 об/мин в течение 30 мин супернатант собирали и хранили при 80°C до анализа способом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Анализ LC-MS/MS выполняли, применяя масс-спектрометр API6500 (Sciex, Framingham, MA, USA), работающий в режиме распыления положительных ионов и оснащенный колонкой Waters UPLC Acquity (Waters, Milford, MA, USA) BEH Amide. Данные мониторинга множественных реакций были получены для SAM и стандарта d₃-SAM, применяя пару массовых переходов при m/z 399,2→250,1 и 402,2→250,1, соответственно. В типичном анализе LC-MS/MS начальная скорость потока составляла 0,5 мл/мин 25% подвижной фазы А (ацетонитрил и вода при 5:95 (об./об.) с 1% муравьиной кислоты и 10 мМ ацетатом аммония) и 75% подвижной фазы В (ацетонитрил и вода при 95:5 (об./об.) с 1% муравьиной кислоты и 10 мМ ацетатом аммония), 0,2-0,5 мин с 75%-35% подвижной фазы В, 25%-65% подвижной фазы А, 0,5 мин 65% подвижной фазы А и 35% подвижной фазы В, 1,0-1,1 мин с 35%-75% подвижной фазы В, 65%-25% подвижной фазы А, при 1,1 мин 25% подвижной фазы А и 75% подвижной фазы В с общим временем работы 1,5 мин.

Конкретные соединения, описанные в настоящем изобретении, тестировали в вышеупомянутом анализе, и было определено, что они ингибируют SAM с IC₅₀ в соответствии со следующими баллами: (A) менее 100 нМ (> 60% максимального ингибирования), (B) между 100 нМ и 1 мкМ (> 60% максимального ингибирования), (C) больше или равно 1 мкМ (> 60% максимального ингибирования), и (NT) не тестировалось, как показано в табл. 2 ниже.

Тест на ингибирование клеточной пролиферации.

Влияние тестируемого соединения на рост раковых клеток оценивали обработкой раковых клеток соединением в течение 4 дней с последующим измерением пролиферации, применяя данные пролиферации клеток на основе АТФ (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

В типичном анализе изогенную пару линий клеток карциномы толстой кишки человека НСТ116, которые различаются только статусом делеции МТАР (НСТ116 МТАР+/+ и НСТ116 МТАР-/-), высевали в 96-луночные чашки при соответствующей плотности клеток. Через 24 часа клетки обрабатывали кандидатом в ингибитор МАТ2А. Перед добавлением к клеткам соединение сначала серийно разводили в 100% ДМСО, обычно в виде трехкратного серийного разведения, начиная с 500-кратной максимальной дозы с 10 точками дозирования, включая контроль с только ДМСО. Затем соединение переносили в рабочий исходный планшет в среде для культивирования клеток добавлением 5 мкл соединения в ДМСО к 495 мкл среды для культивирования клеток. Данный рабочий раствор затем добавляли к клеткам посредством дальнейшего 5-кратного разведения добавлением 25 мкл рабочего раствора к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения клетки инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 4 дней.

Для измерения ингибирования клеточной пролиферации клеткам давали уравниваться до комнатной температуры в течение 30 мин, и затем обрабатывали 125 мкл реагента Cell Titer Glo. Затем планшет накрывали алюминиевой фольгой и встряхивали в течение 15 мин для обеспечения полного перемешивания и полного лизиса клеток. Затем измеряли люминесцентный сигнал, применяя планшетный люминометр Veritas версии 1.9.2, применяя стандартную кривую АТФ для подтверждения воспроизводимости анализа от цикла к циклу. Данный показатель люминесценции преобразовывали в индекс пролиферации вычитанием из каждой точки данных сигнал люминесценции АТФ, измеренный в пустой лунке (без клеток), и делением на сигнал люминесценции АТФ, измеренный в контрольной лунке 0,2% ДМСО, хорошо скорректированный для сигнала в пустой лунке. Активность соединения затем представляли как процентное изменение пролиферации относительно контроля ДМСО внутри планшета против log₁₀ концентрации соединения в молярных (М) единицах.

Конкретные соединения, описанные в настоящем изобретении, тестировали в вышеупомянутом анализе, и было определено, что они ингибируют клеточную пролиферацию с IC₅₀ в соответствии со следующими баллами: (А) менее 100 нМ (> 30% максимального ингибирования для МТАР-/-; 10% максимальное ингибирование для МТАР+/+), (В) между 100 нМ и 1 мкМ (> 30% максимального ингибирования для МТАР-/-; > 10% максимального ингибирования для МТАР+/+), (С) больше или равно 1 мкМ, и (NT) не тестировали, как показано в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Пример	Ингибирование фремента	Клеточное 72 ч ингибирование SAM (МТАР -/-)	4 Дневное относительное ингибирование роста (МТАР -/-)	4 Дневное относительное ингибирование роста (МТАР +/-)
101	А	А	В	С
102	А	А	В	С
103	А	А	А	С
104	А	В	В	С
105	А	В	В	С
106	А	А	А	В
107	А	А	А	С

108	A	A	A	C
109	A	A	A	C
110	A	A	A	B
111	A	A	A	C
112	A	B	B	C
113	A	A	B	C
114	A	A	A	C
115	A	A	A	B
116	A	A	A	C
117	A	A	A	C
118	B	NT	NT	NT
119	A	A	A	C
120	A	A	A	C
121	A	A	A	C
122	A	B	A	C
123	A	A	A	B
124	A	A	A	B
125	A	A	A	B
126	A	A	A	C
127	A	A	A	C
128	A	A	A	C
129	A	A	A	C
130	A	A	A	B
131	A	B	C	C
132	A	B	B	C
133	A	A	B	C
134	A	B	C	C
135	A	A	B	C
136	A	B	B	C

137	A	A	A	C
138	A	A	A	C
139	A	A	A	B
140	A	B	A	C
141	A	A	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	A	C
144	A	A	A	C
145	A	A	A	C
146	A	A	A	C
147	A	B	B	C
148	A	B	B	C
149	A	A	B	C
150	A	A	A	C
151	A	A	A	C
152	A	A	A	B
153	B	C	C	C
154	A	A	A	C
155	A	A	A	C
156	A	A	A	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	C
159	A	A	A	C
160	A	A	A	C
161	A	A	A	C
162	A	A	A	C
163	A	C	C	C
164	B	NT	NT	NT
165	A	A	A	B

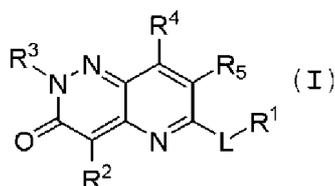
166	A	A	A	C
167	A	A	A	C
168	A	A	B	C
169	A	A	A	A
170	A	A	B	C
171	A	A	A	C
172	A	A	A	C
173	A	A	A	B
174	A	A	A	C
175	A	A	A	B
176	A	A	B	B
177	A	A	A	B
178	A	A	A	B
179	A	A	B	C
180	A	A	A	C
181	C	NT	NT	NT
182	A	A	A	B
183	A	A	A	B
184	A	A	B	C
185	B	NT	NT	NT
186	B	NT	NT	NT
187	A	B	C	C
188	A	B	B	C
189	A	B	B	C
190	C	NT	NT	NT
191	B	B	C	C
192	A	A	B	B
193	A	B	B	C
194	A	B	A	C

195	A	A	C	C
196	A	A	A	C
197	A	A	A	C
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	A	A	C
201	A	A	A	C
202	A	A	A	C
203	A	A	A	B
204	A	NT	NT	NT
205	A	A	A	C
206	A	B	B	C
207	A	A	B	C
208	A	A	A	B
209	A	A	A	C
210	A	A	B	C
211	A	B	B	C
212	A	A	A	B
213	B	NT	C	C
214	B	C	C	C
215	A	C	B	C
216	B	NT	NT	NT
217	A	A	A	B
301	A	A	A	C
302	A	A	A	C
303	A	A	A	C
304	A	A	B	B
305	A	A	A	C
306	A	NT	NT	NT

307	A	A	A	C
308	A	NT	NT	NT
309	A	A	A	C
310	A	A	A	C
311	A	NT	NT	NT
312	A	NT	NT	NT
313	A	A	A	B
314	A	NT	NT	NT
315	A	A	A	C
316	A	A	A	C
317	A	A	A	C
318	A	A	A	C
319	A	A	A	C
320	A	NT	NT	NT
321	A	A	A	C
322	A	NT	NT	NT
323	A	A	A	A
324	A	NT	NT	NT
325	A	NT	NT	NT
326	A	NT	NT	NT
327	A	A	A	C
328	B	NT	NT	NT
329	B	NT	NT	NT
330	A	NT	NT	NT
331	A	A	A	C
332	A	NT	NT	NT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где L представляет собой O или NR;

R представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-карбоциклила и -(C₁-C₆-алкил)(C₃-C₆-карбоциклила),

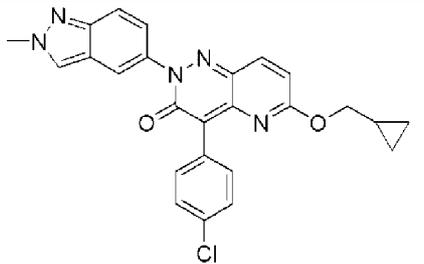
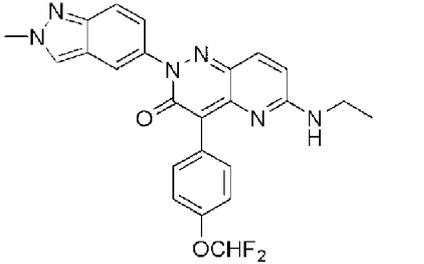
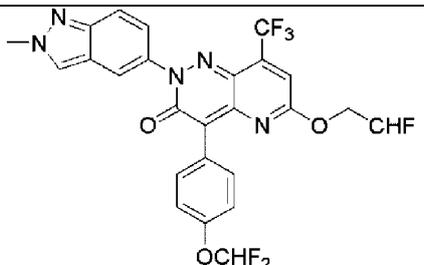
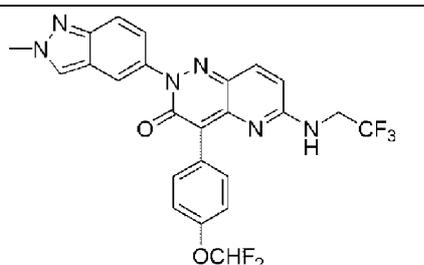
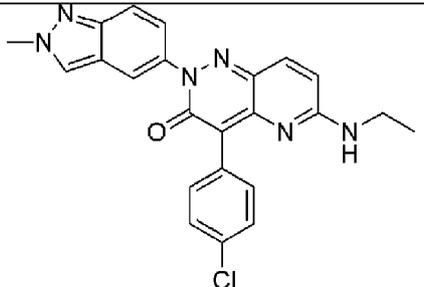
где любой алкил в R¹ является линейным или разветвленным и R¹ является незамещенным или замещенным 1-6 галогенами; или

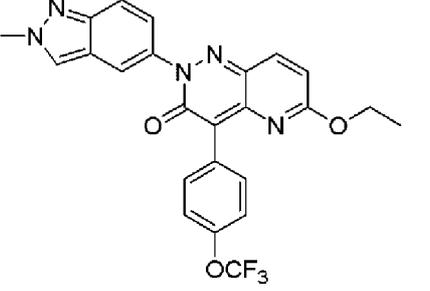
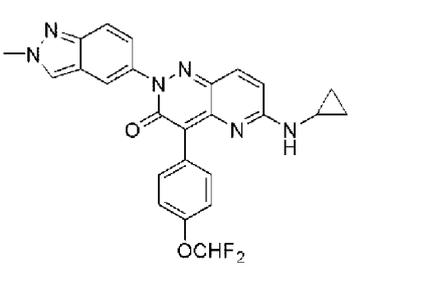
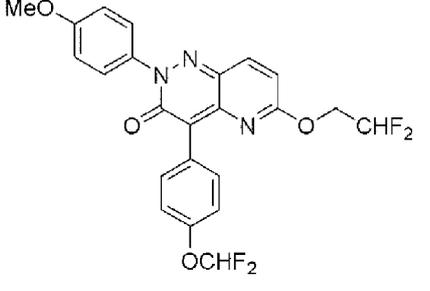
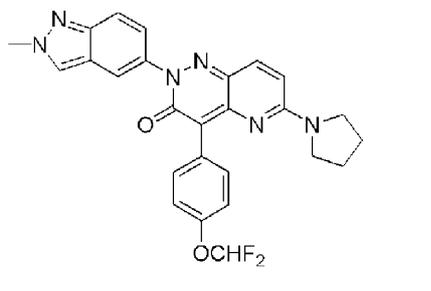
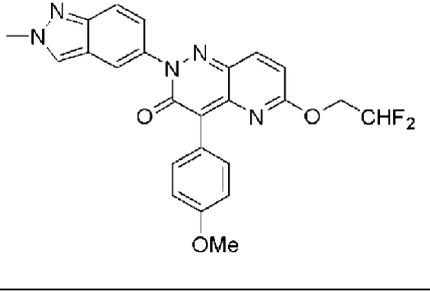
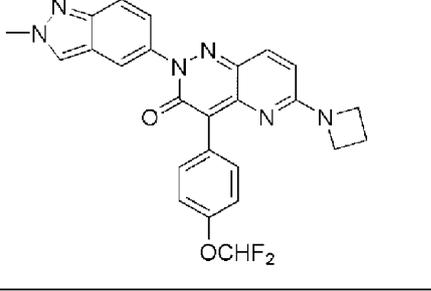
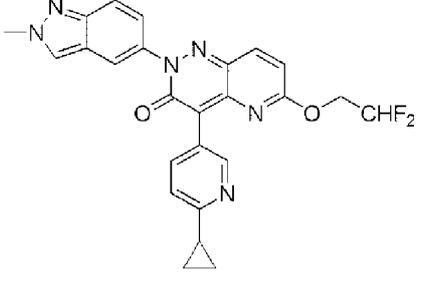
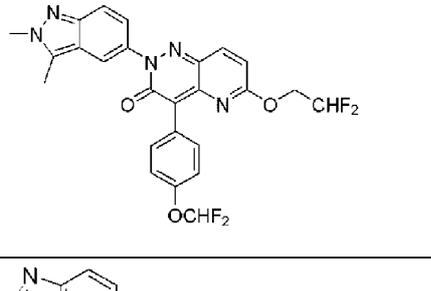
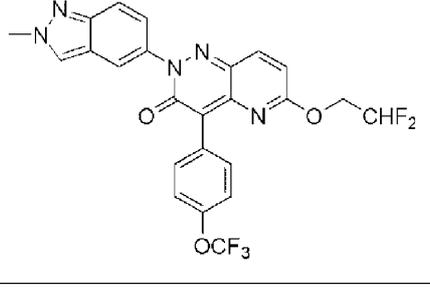
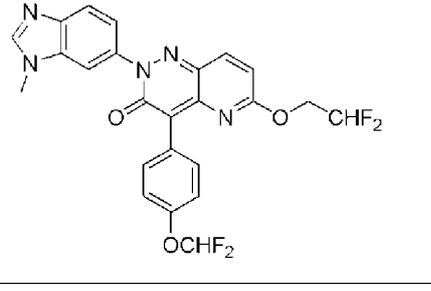
когда L представляет собой NR, то R и R¹ в комбинации с L представляют собой 3-6-членный гетероциклоалкил, где 1-4 кольцевых члена независимо выбраны из N, O и S, незамещенный или замещенный одним или более R^A;

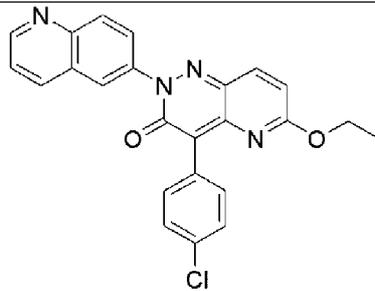
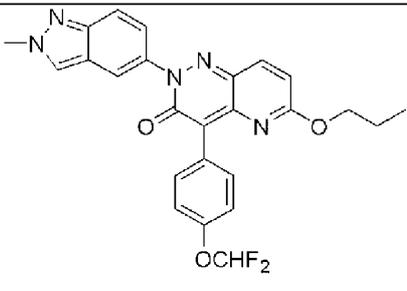
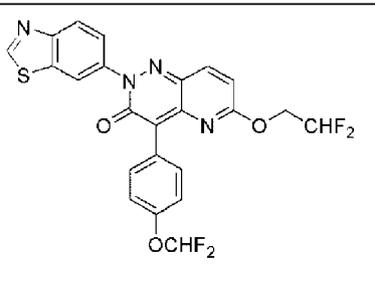
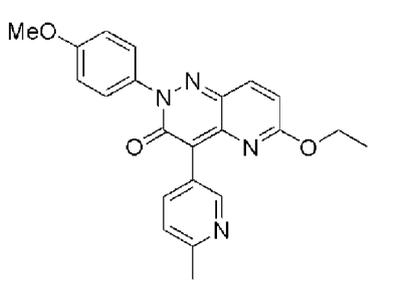
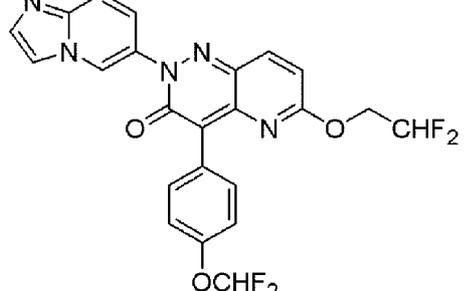
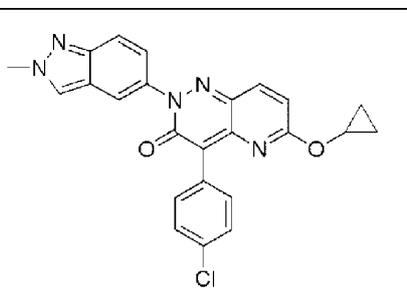
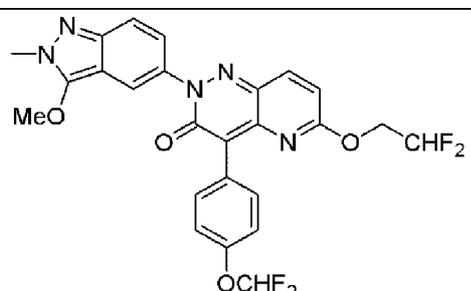
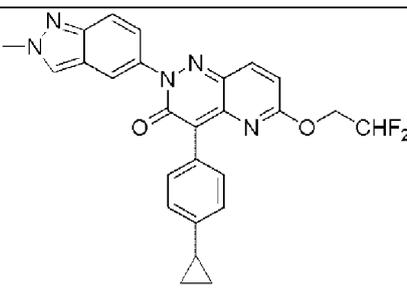
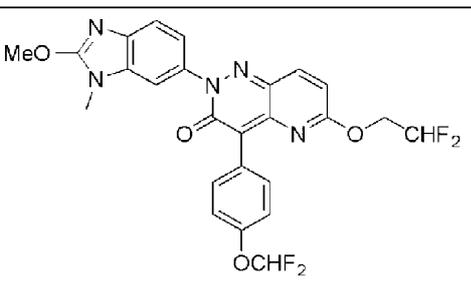
R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из C₆-C₁₀-арила, 5-10-членного гетероарила, где 1-4 гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S, и 3-14-членного гетероциклоалкила, где 1-4 гетероциклоалкильные члены независимо выбраны из N, O и S, где R² и R³ независимо не замещены или замещены одним или более заместителями, которые выбраны из группы, состоящей из R^A, OR^A, галогена, NR^AR^B, -C(O)NR^AR^B и -CN;

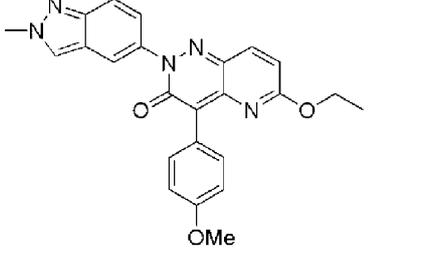
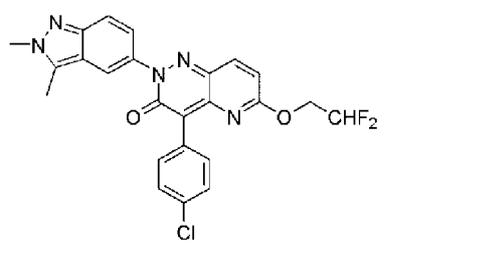
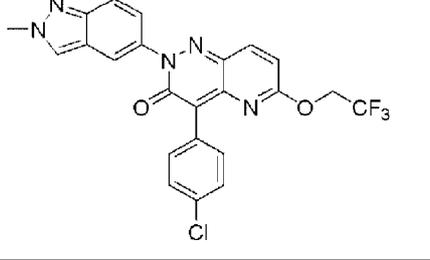
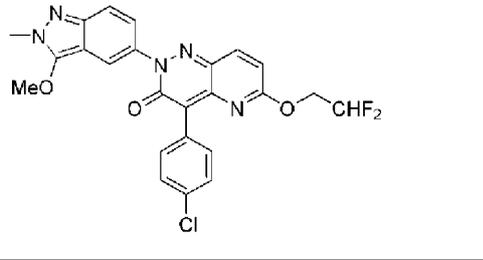
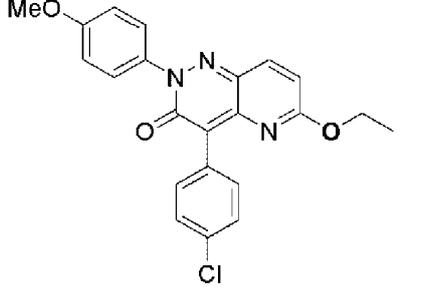
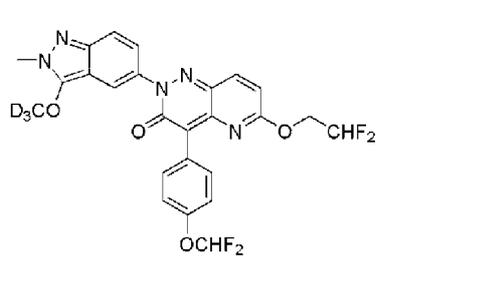
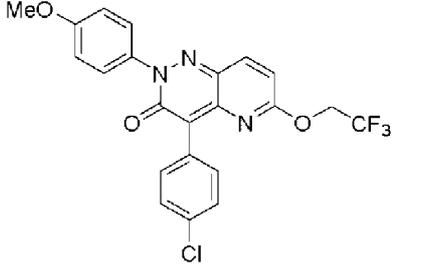
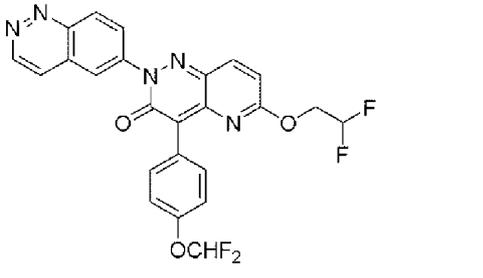
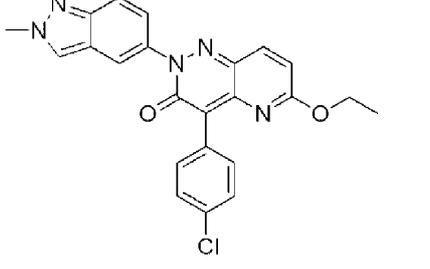
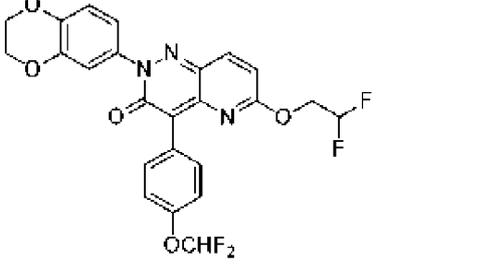
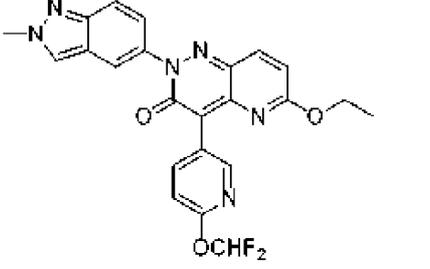
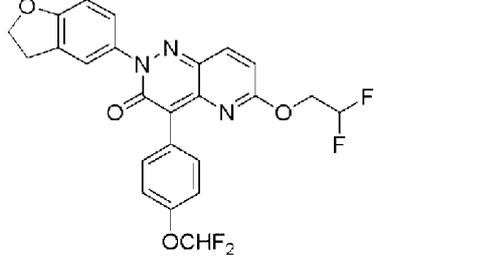
- R^4 представляет собой H;
 R^5 представляет собой H;
 R^A и R^B независимо выбраны из группы, состоящей из H, -гидрокси, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и $-C_3$ - C_{14} -карбоциклина;
 где каждый алкильный, алкокси, карбоцикличный фрагмент R^A и R^B не замещен или замещен одним или более галогенами;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный C_6 - C_{10} -арил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.
 3. Соединение по п.2, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный C_6 - C_{10} -арил.
 4. Соединение по п.3, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный фенил.
 5. Соединение по п.2, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный 5-10-членный гетероарил и 1 кольцевой член представляет собой N.
 6. Соединение по п.5, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный 5- или 6-членный гетероарил.
 7. Соединение по п.5 или 6, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный 6-членный гетероарил.
 8. Соединение по любому из пп.5-7, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный пиридил.
 9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 представляет собой незамещенный или замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный 5-10-членный гетероарил.
 10. Соединение по п.9, где R^3 выбран из группы, состоящей из бензотиазолила, бензоизотиазолила, бензоксазолила, пиридинила, пиридионила, пиазинила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, хиноксалинила, хинолинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиазолопиридинила, триазолопиридинила, циннолинила, изоксазолила, пиазолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, дигидробензодиоксинила и тетрагидробензодиоксинила, каждый из которых может быть необязательно заменен.
 11. Соединение по любому из пп.1-8, где R^3 представляет собой незамещенный или замещенный C_6 - C_{10} -арил.
 12. Соединение по п.11, где R^3 представляет собой незамещенный или замещенный фенил.
 13. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой незамещенный или замещенный фенил и R^3 представляет собой незамещенный или замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный 5-10-членный гетероарил.
 14. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_1 - C_6 -алкил или незамещенный или замещенный C_3 - C_6 -карбоциклил.
 15. Соединение по п.14, где R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который не замещен или замещен 1-3 F.
 16. Соединение по п.1, где L представляет собой O или NR, и R представляет собой H;
 R^1 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, который не замещен или замещен 1-3 F;
 R представляет собой незамещенный или замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный 5-10-членный гетероарил (где 1 гетероциклоалкильный или гетероарильный член представляет собой N) или незамещенный или замещенный C_6 - C_{10} -арил;
 R представляет собой незамещенный или замещенный 3-14-членный гетероциклоалкил или незамещенный или замещенный 5-10-членный гетероарил, где 1-3 гетероциклоалкильные или гетероарильные члены независимо выбраны из N, O и S.
 17. Соединение по п.16, где L представляет собой NR.

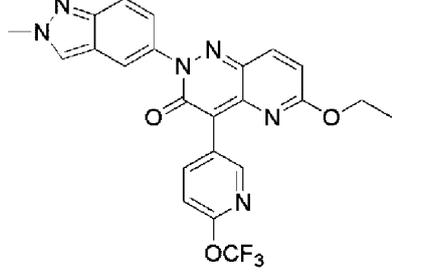
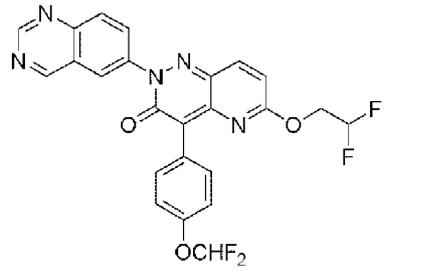
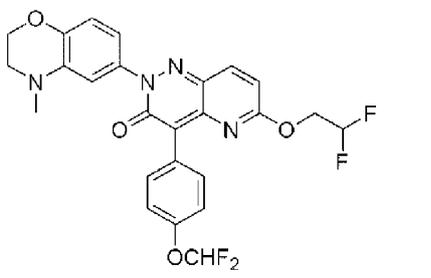
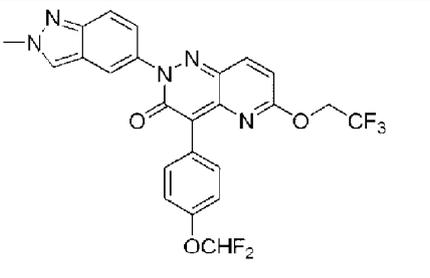
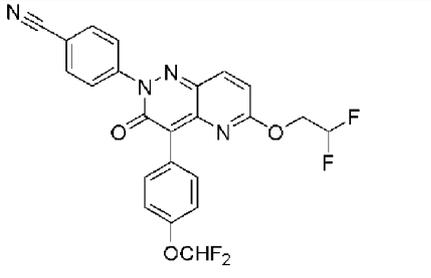
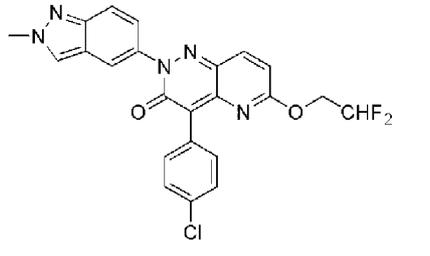
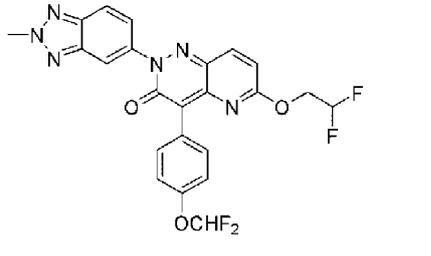
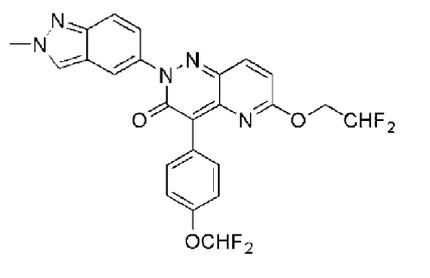
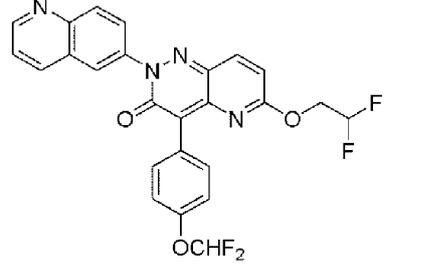
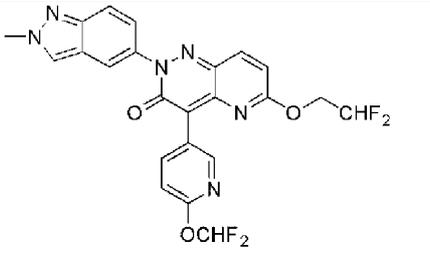
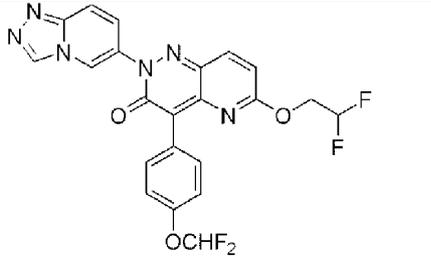
18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующей таблицы:

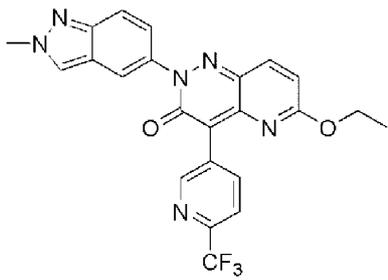
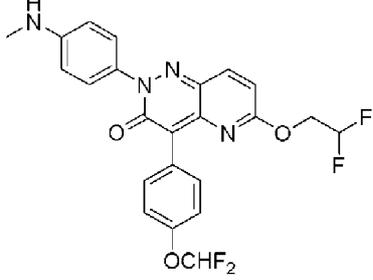
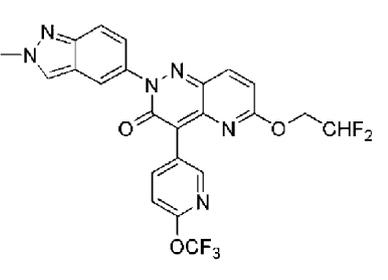
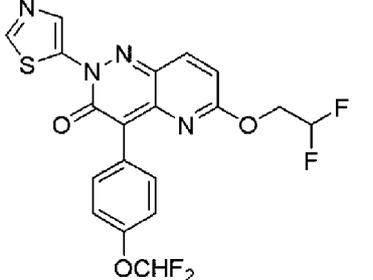
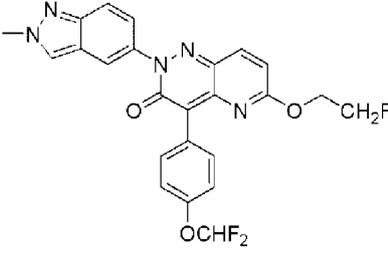
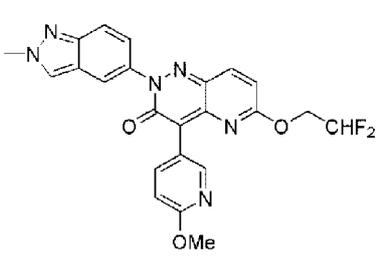
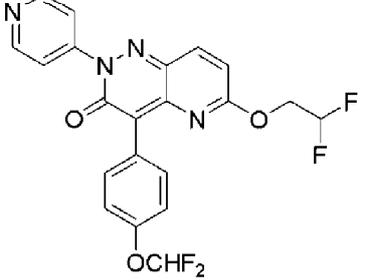
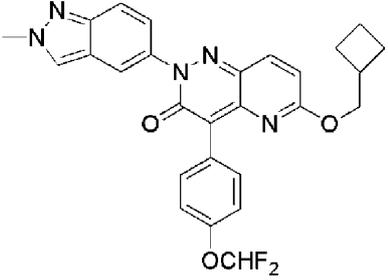
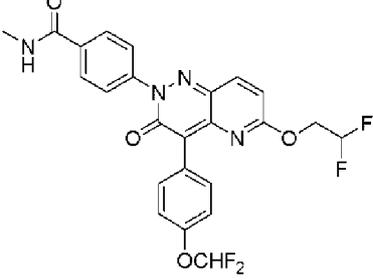
101		159	
102		160	
103			

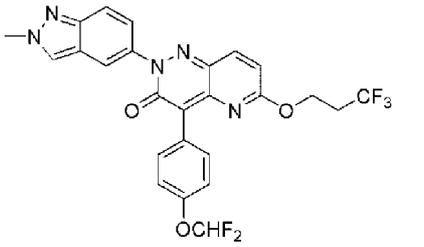
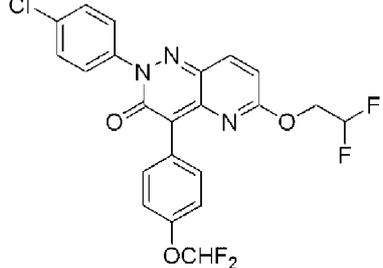
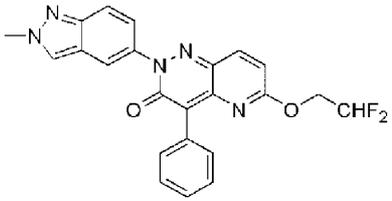
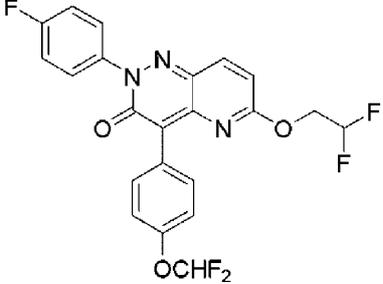
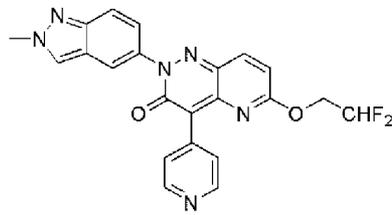
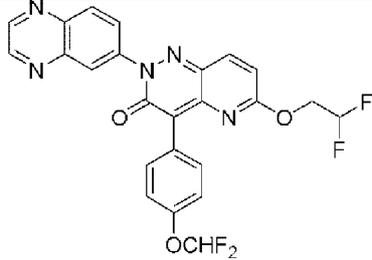
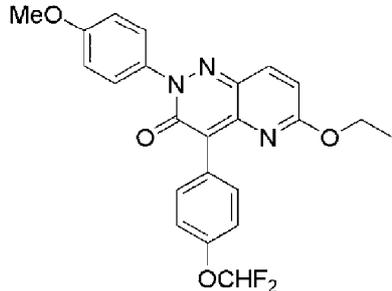
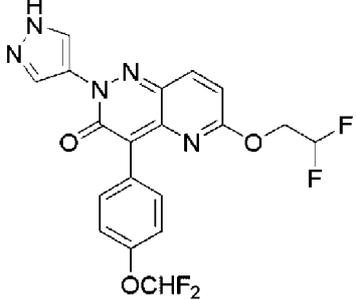
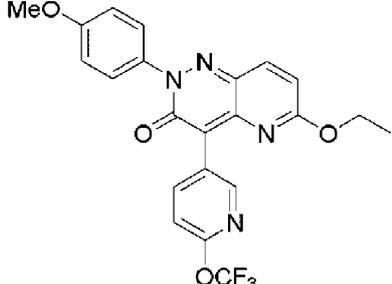
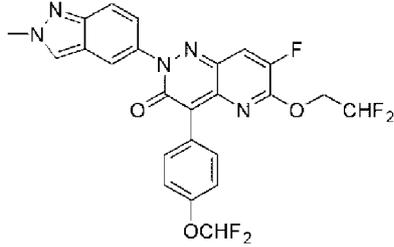
104		162	
105		163	
106		164	
107			
		166	
109		167	

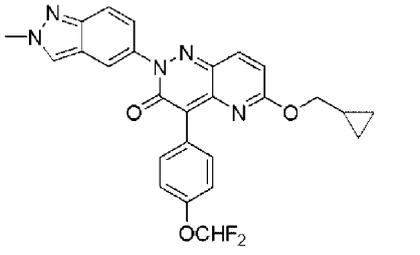
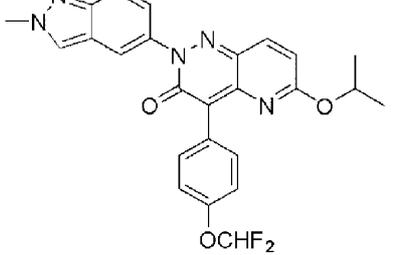
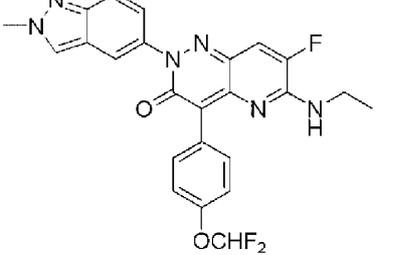
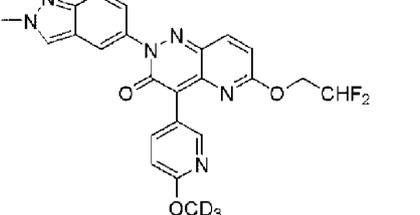
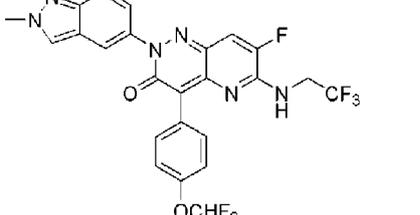
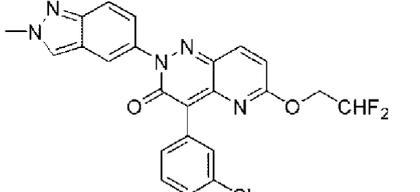
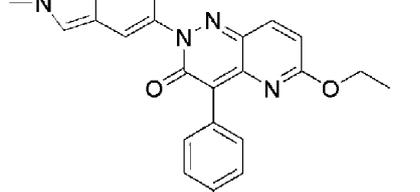
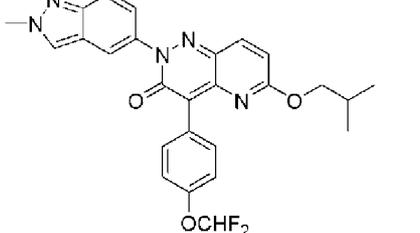
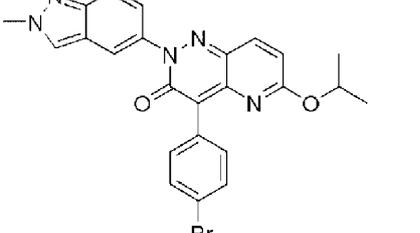
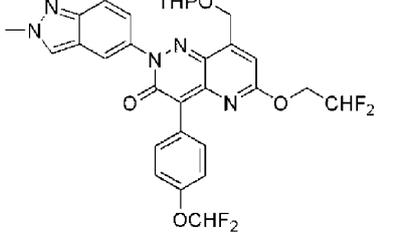
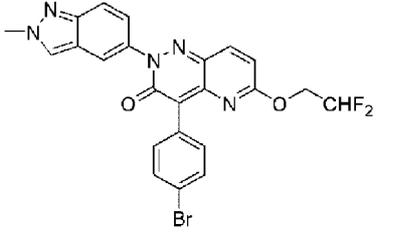
		168	
111		169	
112		170	
113		171	
114		172	

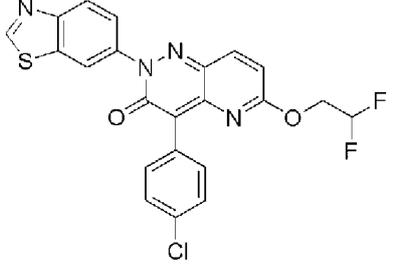
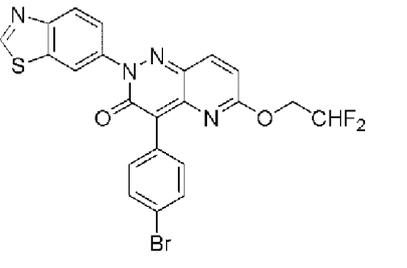
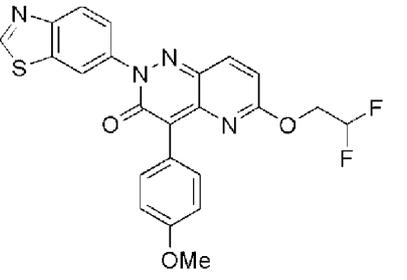
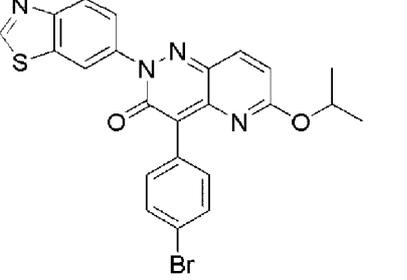
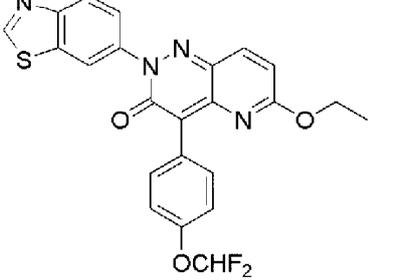
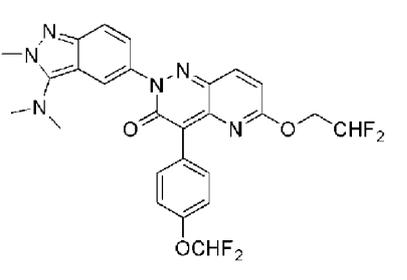
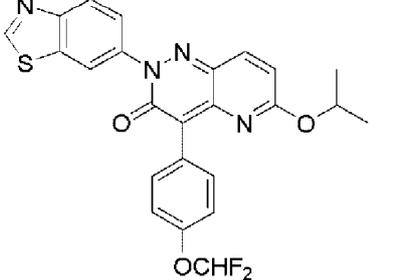
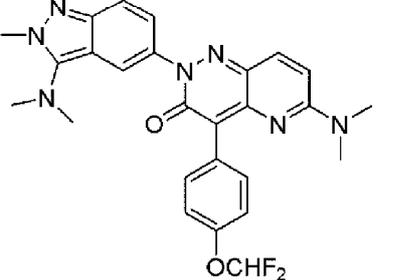
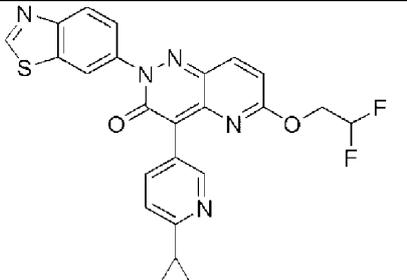
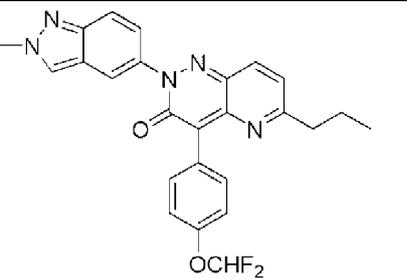
115		173	
116		174	
117		175	
118		176	
119		177	
120		178	

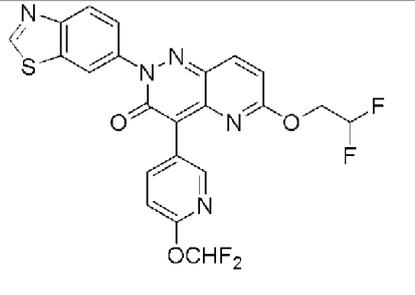
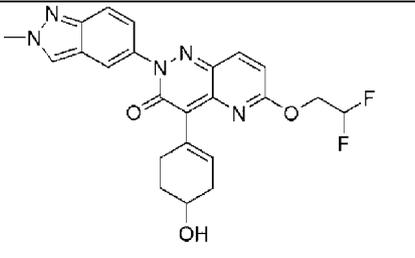
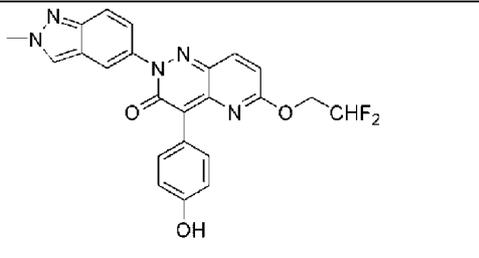
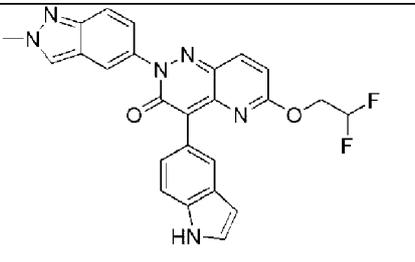
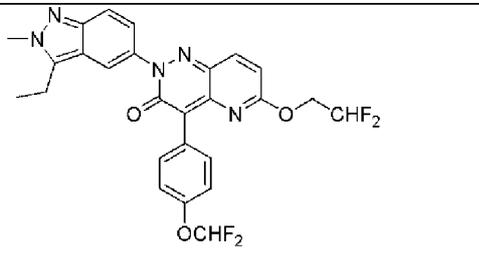
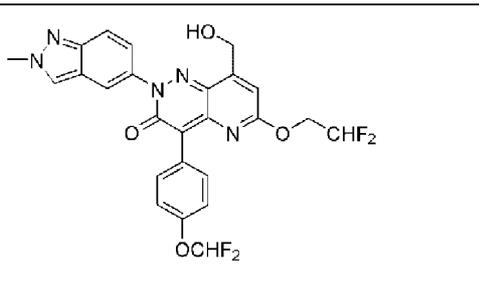
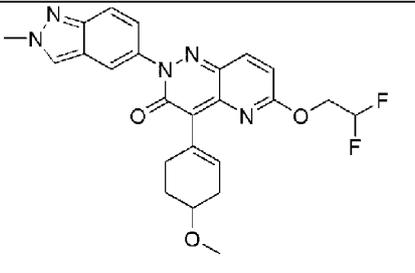
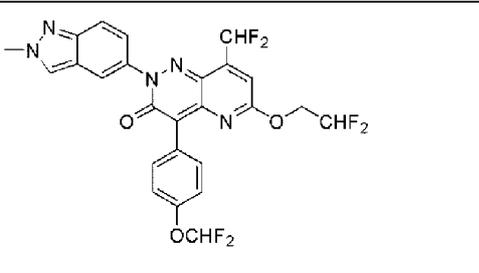
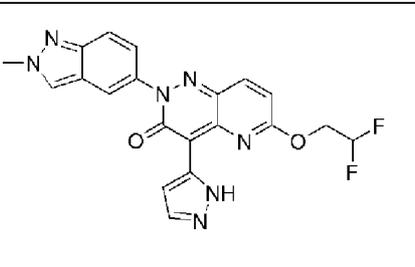
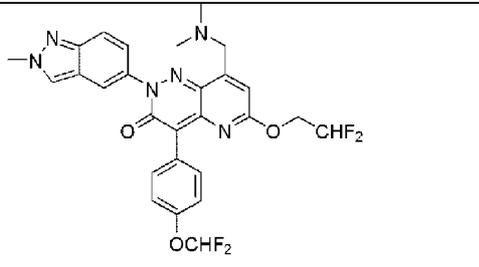
121		179	
122		180	
123		181	
124		182	
125		183	
126		184	

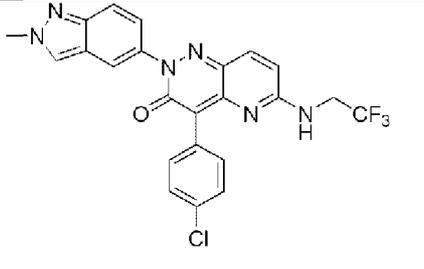
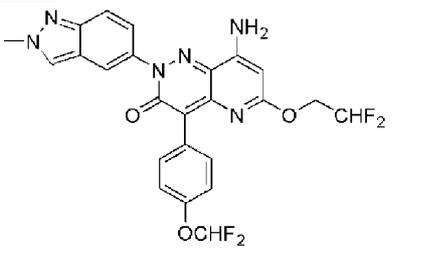
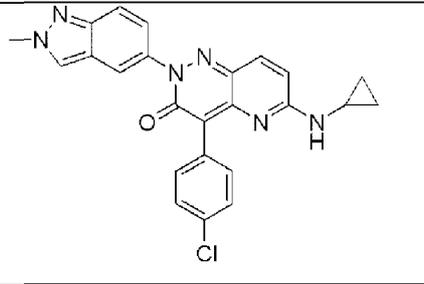
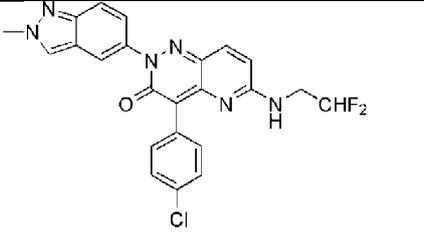
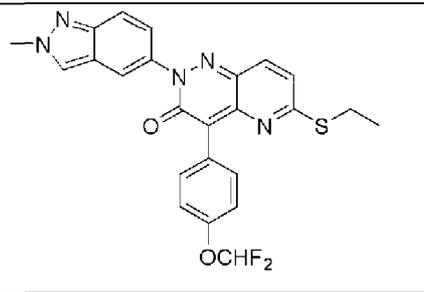
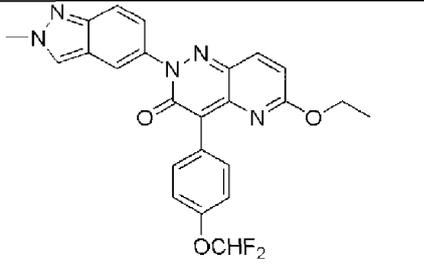
127		185	
128		186	
129			
130		188	
131		189	

132		190	
133		191	
134		192	
135		193	
136		194	

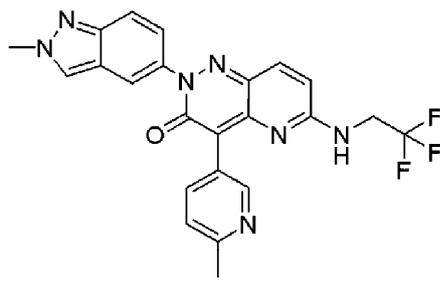
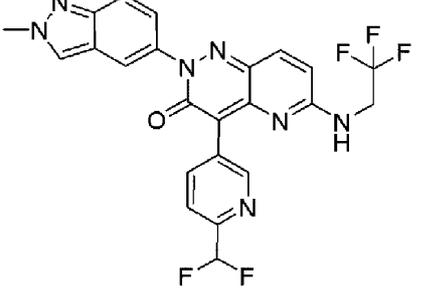
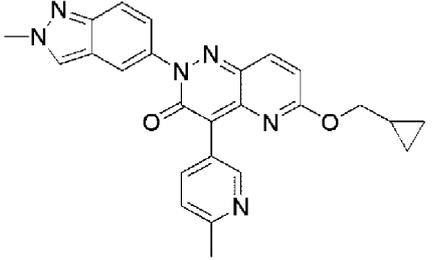
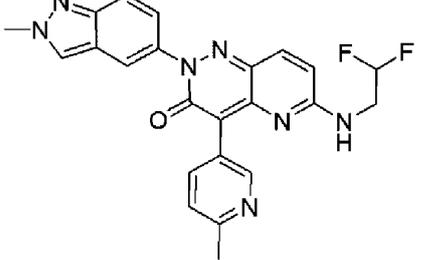
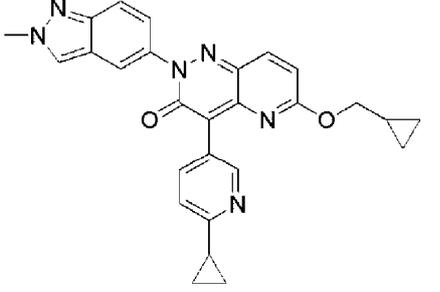
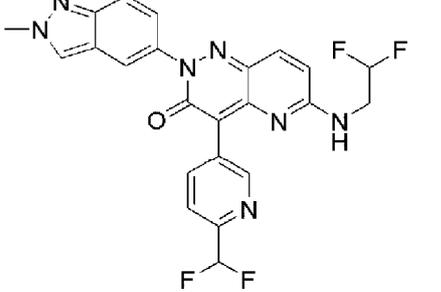
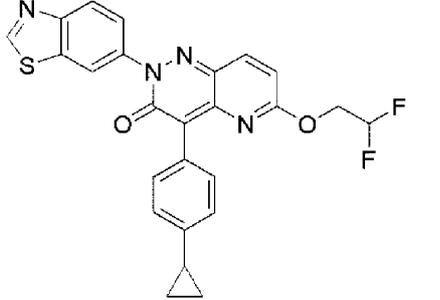
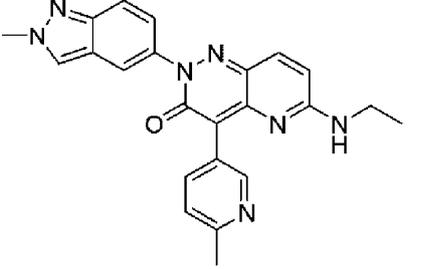
137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	
142		200	

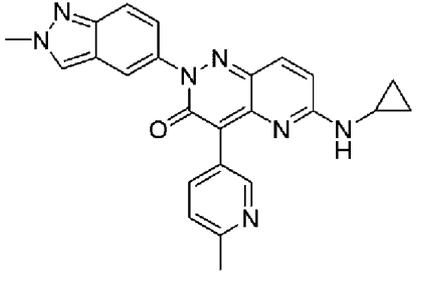
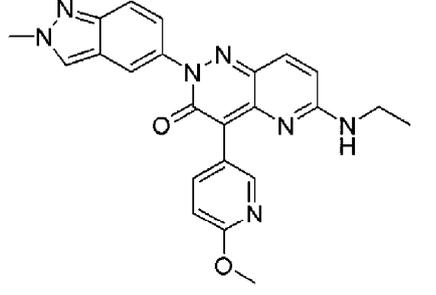
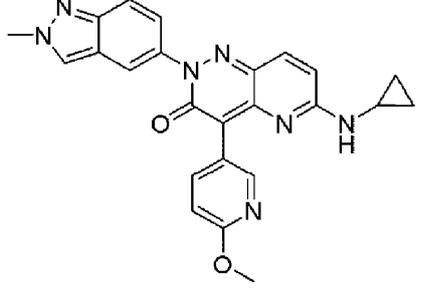
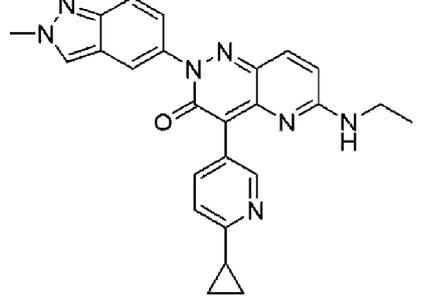
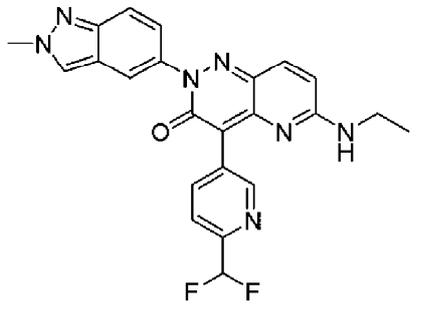
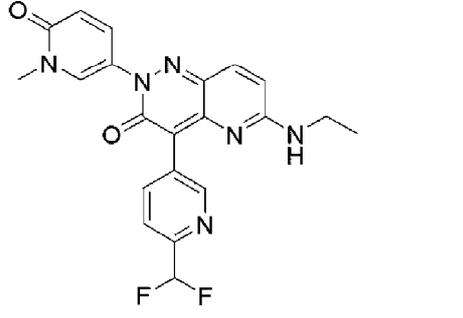
143		201	
144		202	
145		203	
146		204	
147		205	

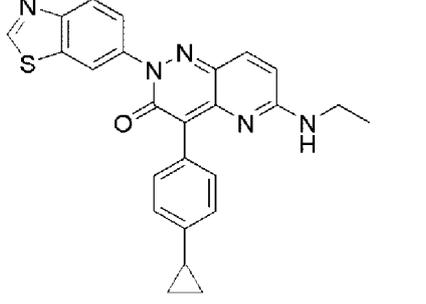
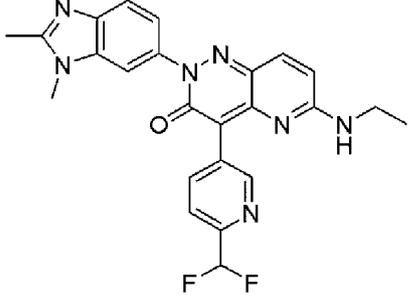
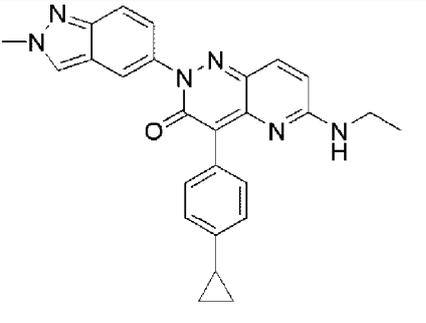
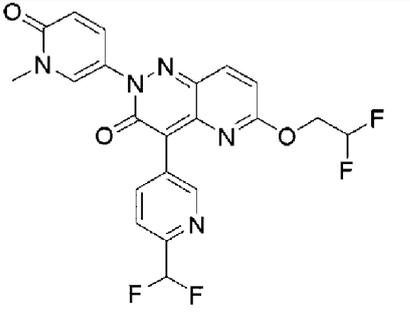
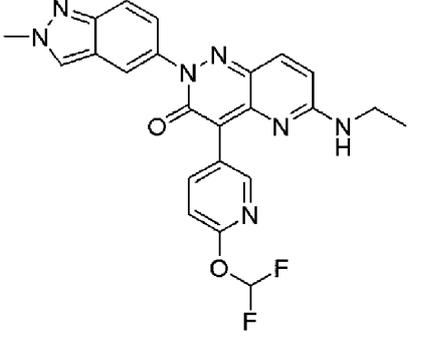
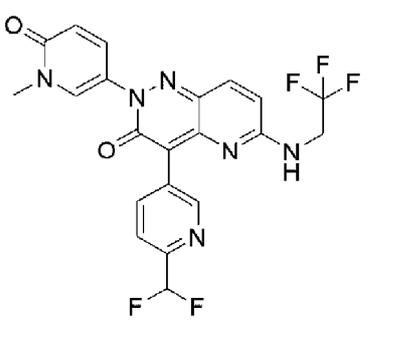
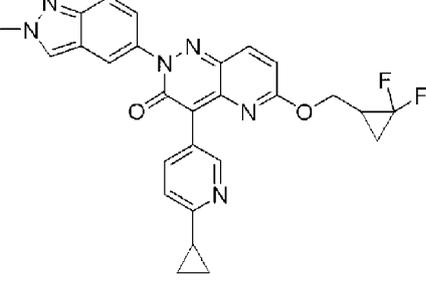
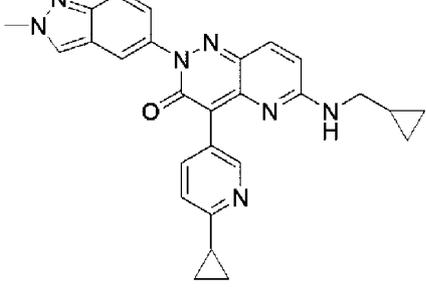
148			
149		207	
150		208	
		209	
152		210	
153		211	

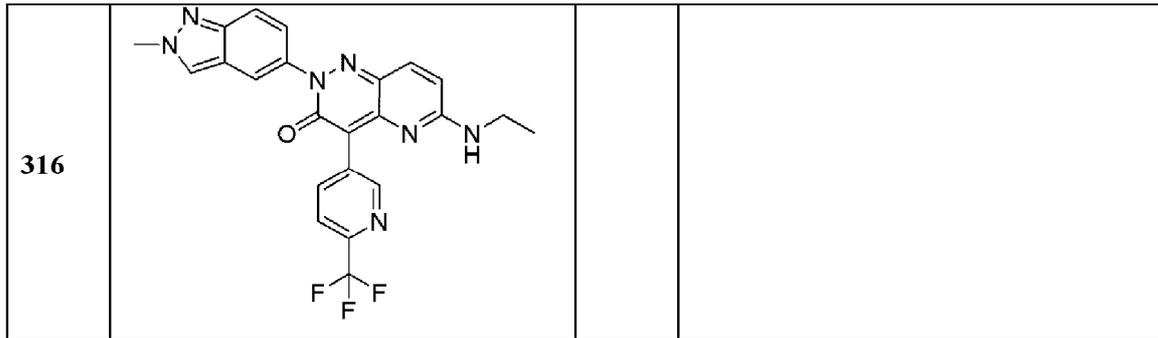
154		212	
155			
156			
158			
		217	

19. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующей таблицы:

301		317	
302		318	
303		319	
304			
305			

306			
307			
308			
309			
310		326	

311		327	
312		328	
313		329	
314			
315			



20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Способ лечения рака у страдающего от него субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора изоформы 2A метионинаденозилтрансферазы (MAT2A) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP), отсутствием гена MTAP или пониженной функцией белка MTAP.

22. Способ по п.21, где рак представляет собой рак с удаленной MTAP.

23. Способ по п.21 или 22, где рак выбран из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнных желез, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почек, карциномы паренхимы почек, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, карциномы хориона, карциномы поджелудочной железы, карциномы простаты, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфатического лейкоза (ALL), хронического лимфатического лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

24. Способ по п.21 или 22, где рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легких, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака груди.

25. Способ по п.24, где рак представляет собой рак легких, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких и плоскоклеточного рака легких.

26. Способ по п.24, где рак представляет собой рак головного мозга, выбранный из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

27. Способ по п.24, где рак представляет собой тройной отрицательный рак груди (TNBC).

28. Способ по п.24, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

29. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у страдающего от него субъекта, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии MTAP, отсутствием гена MTAP или пониженной функцией белка MTAP.

30. Применение по п.29, где рак представляет собой рак с удаленной MTAP.

31. Применение по п.29 или 30, где рак выбран из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнных желез, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почек, карциномы паренхимы почек, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, карциномы хориона, карциномы поджелудочной железы, карциномы простаты, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого

лимфатического лейкоза (ALL), хронического лимфатического лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмцитомы.

32. Применение по п.29 или 30, где рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легких, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака груди.

33. Применение по п.32, где рак представляет собой рак легких, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легкого и плоскоклеточного рака легких.

34. Применение по п.32, где рак представляет собой тройной отрицательный рак груди (TNBC).

35. Применение по п.32, где рак представляет собой рак головного мозга, выбранный из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

36. Применение по любому из пп.29-31, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

37. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения рака, где рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР, или отсутствием гена МТАР или пониженной функцией белка МТАР.

38. Применение по п.37, где рак представляет собой рак с удаленной МТАР.

39. Применение по п.37 или 38, где рак выбран из группы, состоящей из мезотелиомы, нейробластомы, рака прямой кишки, рака толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного непалипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губ, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнных желез, карциномы желудка, аденокарциномы, медулярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, карциномы почек, карциномы паренхимы почек, карциномы яичников, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, карциномы хориона, карциномы поджелудочной железы, карциномы простаты, карциномы мочевого пузыря, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевыводящих путей, меланомы, опухолей головного мозга, лимфомы, рака головы и шеи, острого лимфатического лейкоза (ALL), хронического лимфатического лейкоза (CLL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы сосудистой оболочки, семиномы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмцитомы.

40. Применение по п.37 или 38, где рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоцитарного лейкоза (B-ALL), мезотелиомы, лимфомы, карциномы поджелудочной железы, рака легких, рака желудка, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака головы и шеи, меланомы и рака груди.

41. Применение по п.40, где рак представляет собой рак легких, выбранный из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, аденокарциномы легких и плоскоклеточного рака легких.

42. Применение по п.40, где рак представляет собой тройной отрицательный рак груди (TNBC).

43. Применение по п.40, где рак представляет собой рак головного мозга, выбранный из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, астроцитомы, менингиомы, медуллобластомы, периферических нейроэктодермальных опухолей и краниофарингиомы.

44. Применение по п.40, где рак представляет собой лимфому, выбранную из группы, состоящей из мантийно-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых.

